

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE
ET DE L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE-ONIRIS
ANNEE 2015-2016

**COMPARAISON DES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN
CHEZ L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHAT :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE
pour le
diplôme d'Etat
de
DOCTEUR VETERINAIRE
Présentée et soutenue publiquement
Le 09 Septembre 2016
devant
la Faculté de Médecine de Nantes
par

Clémence, Armande, Audrey DEBUIGNY

Née le 11 Octobre 1991 à ROUEN (76)

JURY

Président : Monsieur Patrick LUSTENBERGER, Professeur
Membres : Madame Françoise ROUX, Maître de conférences
Monsieur Jack-Yves DESCHAMPS, Professeur



ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE Oniris

*Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de
l'Alimentation Nantes Atlantique*

Directrice Générale : Dominique BUZONI-GATEL

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE, PATHOLOGIE ET SCIENCES DE L'ALIMENT

NUTRITION et ENDOCRINOLOGIE	Patrick NGUYEN (Pr) Henri DUMON (Pr)	Brigitte SILIART (Pr) Lucile MARTIN (Pr)
PHARMACOLOGIE et TOXICOLOGIE	Yassine MALLEM (MC) Martine KAMMERER (Pr)	Hervé POULIQUEN (Pr) Jean-Claude DESFONTIS (Pr)
PHYSIOLOGIE FONCTIONNELLE, CELLULAIRE et MOLECULAIRE	Lionel MARTIGNAT (Pr) Jean-Marie BACH (Pr)	Grégoire MIGNOT (MC) Julie HERVE (MC)
HISTOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE	Jérôme ABADIE (MC)	Frédérique NGUYEN (MC) Marie-Anne COLLE (Pr)
PATHOLOGIE GENERALE, MICROBIOLOGIE et IMMUNOLOGIE	François MEURENS (Pr) Jean-Louis PELLERIN (Pr)	Hervé SEBBAG (MC) Emmanuelle MOREAU (MC)
BIOCHIMIE ALIMENTAIRE INDUSTRIELLE	Laurent LE THUAUT (MC) SEROT (Pr) GRUA (MC)	Carole PROST (Pr) Thierry Florence TEXIER (MC) Joëlle Mathilde MOSSER (MCC) Clément CATANEO (MC)
MICROBIOLOGIE ALIMENTAIRE INDUSTRIELLE	Xavier DOUSSET (Pr) Bénédicte SORIN (Chef de travaux) Bernard ONNO (MC)	Hervé PREVOST (Pr) Emmanuel JAFFRES (MC) Nabila BERREHRAH-HADDAD (MC)

DEPARTEMENT DE SANTE DES ANIMAUX D'ELEVAGE ET SANTE PUBLIQUE

HYGIENE ET QUALITE DES ALIMENTS	Michel FEDERIGHI (Pr) LE BIZEC (Pr) Catherine MAGRAS-RESCH (Pr)	Eric DROMIGNY (MC) Bruno Marie-France PILET (MC) Jean-Michel CAPPELLIER (Pr)
MEDECINE DES ANIMAUX D'ELEVAGE	Arlette LAVAL (Pr émérite) Catherine BELLOC (MC) Isabelle BREYTON (MC) Christophe CHARTIER (Pr)	Alain DOUART (MC) Sébastien ASSIE (MC) Raphaël GUATTEO (Pr) Mily LEBLANC MARIDOR (MCC)
PARASITOLOGIE GENERALE, PARASITOLOGIE DES ANIMAUX DE RENTE, FAUNE SAUVAGE et PATHOLOGIE AQUACOLE	Monique L'HOSTIS (Pr) Alain CHAUVIN (Pr) Albert AGOULON (MC)	Guillaume BLANC (MC) Ségolène CALVEZ (MC) Suzanne BASTIAN-ORANGE (MC)
MALADIES REGLEMENTEES, REGLEMENTATION SANITAIRE ZONOSSES	Jean-Pierre GANIERE (Pr émérite) Carole PEROZ (MC)	Nathalie RUVOEN-CLOUET (MC)
ZOOTECNIE	Aurélien MADOUASSE (MCC) Xavier MALHER (Pr) François BEAUDEAU (Pr)	Christine FOURICHON (MC) Nathalie BAREILLE (Pr)

DEPARTEMENT DE SCIENCES CLINIQUES

ANATOMIE COMPAREE	Eric BETTI (MC)	Claire DOUART (MC) Claude GUINTARD (MC)
CHIRURGIE, ANESTHÉSIOLOGIE	Olivier GAUTHIER (Pr) Béatrice LIJOUR (MC) Eric AGUADO (MC) Caroline TESSIER (MC)	Gwenola TOUZOT-JOURDE (MCC) Olivier GEFFROY (Pr) Eric GOYENVALLE (MC) Pr Pierre BARREAU (Pr A)
PARASITOLOGIE, AQUACULTURE, FAUNE SAUVAGE	Patrick BOURDEAU (Pr)	Vincent BRUET (MC)
MEDECINE INTERNE, IMAGERIE MÉDICALE et LEGISLATION PROFESSIONNELLE	Yves LEGEAY (Pr) Dominique FANUEL (Pr) Anne COUROUCE-MALBLANC (MC) Catherine IBISCH (MC) Nicolas CHOUIN (MC)	Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Odile SENECAT (MC) Françoise ROUX (MC)
BIOTECHNOLOGIES et PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION	Daniel TAINURIER (Pr) Francis FIENI (Pr) Jean-François BRUYAS (Pr)	Lamia BRIAND-AMIRAT (MC) Djemil BENCHARIF (MC)

DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCÉDES ALIMENTAIRES

Lionel BOILLEREAUX (Pr)
Sébastien CURET PLOQUIN (MC)
Marie DE LAMBALLERIE (Pr)
Dominique DELLA VALLE (MC)
Francine FAYOLLE (Pr)
Michel HAVET (Pr)
Dr TOUBLANC Cyril (MC)

Vanessa JURY (MC)
Alain LEBAIL (Pr)
Catherine LOISEL (MC)
Jean-Yves MONTEAU (MC)
Denis PONCELET (Pr)
Olivier ROUAUD (MC)
Laurence POTTIER (MC)

DEPARTEMENT DE MANAGEMENT, STATISTIQUES ET COMMUNICATION

MATHEMATIQUES, STATISTIQUES - INFORMATIQUE

Véronique CARIOU (MC)
Philippe COURCOUX (MC)
El Mostafa QANNARI (Pr)

Michel SEMENOU (MC)
Chantal THORIN (PCEA)
Evelyne VIGNEAU (Pr)

ECONOMIE – GESTION - LEGISLATION

Pascal BARILLOT (MC)
Yvan DUFEU (MC)
Florence BEAUGRAND (MC)

Jean-Marc FERRANDI (Pr)
Sonia EL MAHJOUR (MC)
Samia ROUSSELIERE (MC)

COMMUNICATION – LANGUES

Franck INSIGNARES (PCEA)
Linda MORRIS (PCEA)
David GUYLER (PCEA)

Marc BRIDOU (PCEA)
Shaun MEEHAN (PCEA)
Fabiola ASENCIO (PCEA)

- Pr** : Professeur,
Pr A : Professeur Associé,
Pr I : Professeur Invité,
MC : Maître de Conférences,
MCC : Maître de Conférences Contractuel,
AERC : Assistant d'enseignement et de recherches,
PLEA : Professeur Lycée Enseignement Agricole
PCEA : Professeur certifié enseignement agricole

La reproduction d'extraits est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée comme suit :

DEBUIGNY C. (2016). Comparaison des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'homme, le chien et le chat : étude bibliographique, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique, 266 pages.

Le défaut de citation est considéré comme du plagiat. Ce dernier est puni par la loi française et possible de sanction allant jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 300 000 euros d'amende.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Patrick LUSTENBERGER

Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

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

Hommage respectueux

A Madame Françoise ROUX

Maitre de conférences à Oniris

Pour avoir accepté de m'encadrer lors de la réalisation de ce travail

A Monsieur Jack-Yves DESCHAMPS

Professeur à Oniris

Pour nous avoir fait l'honneur de participer à notre jury de thèse

A **mes parents**, qui m'ont permis de réaliser mon rêve, vétérinaire, finalement pas auprès des kangourous mais quand même, pour nous avoir amenées à être qui nous sommes aujourd'hui.

à **ma maman**, pour ta présence, ta gentillesse, ton courage, pour nous avoir appris à partager et à donner aux autres, à tous les sacrifices que tu as pu faire pour nous, tu es une belle source d'inspiration.

à **mon papa**, mon « héros », merci de m'avoir appris à dépasser mes limites, (même si pour le coup j'ai hérité de ton côté excessif dans le mode « warrior »), pour ta persévérance, ton courage, ta large contribution à nous faire vivre des aventures plus vérolées les unes que les autres.

Merci à vous d'être là. Je vous aime.

A **mes sœurs**, pour avoir partagé tous ces moments de rire, de délires et pour tous ces instants encore à vivre ensemble. Merci pour vos sourires et votre joie de vivre.

à **Justine**, de la cantine avec Me Carrié, de la marchande chez mémé, des battles de Barbie et Playmobil, de qui finira la pâte à gâteau yaourt, des after-ski devant Troy et Gabriella avec un bon chocolat chaud, de ces profiteroles Get 27 à mon retour du Brésil, merci d'être toi, princesse De Buigny.

à **Lilou**, ma Toupou, petit crapouillaud, pour ton amour des poneys qui nous aura exaspérés et nous exaspérera encore longtemps, pour ta nonchalance (en fait non...), pour nous avoir spoliés les fraises du jardin, pour tes hérésies capillaires, pour notre amour des dessins-animés et autres choses inavouables, pour ce côté wild qu'on a en commun, pour tant d'autres choses...

Je suis tellement fière de vous.

A **mes grands-parents**, pour m'avoir élevée et accompagnée pendant toutes ces années.

à **mon pépé**, pour nos balades dans la campagne bouquetoise, nos moments devant les chiffres et les lettres, Derrick (bon j'étais beaucoup moins fan sur ce coup-là), nos parties de domino et de Triomino, pour ton savoir, pour ta sagesse et ton caractère unique. Tu me manques, j'espère que tu es fier de nous de là où tu es.

à **ma mémé**, pour ta force, ta gentillesse, ton bon caractère et ta dévotion. Merci pour tous ces moments passés ensemble, du club de l'âge d'or aux visites chez tes copines, si tu n'existais on ne pourrait pas t'inventer.

à **pépé René et mémé Armande**, que je n'ai pas connus mais que j'aurais tant aimé connaître. Merci de m'avoir donnée un papa comme le mien.

Et à **Inha et Wana**, mes petites crapules, parce que c'est totalement irraisonné de le faire mais j'y tiens !

A **Elodie**, mon Dupont, pour notre amitié qui s'enrichit et grandit malgré la distance et les années, à laquelle je tiens beaucoup, pour être là quand j'ai besoin de toi, pour me protéger, pour ta douceur, ta bonté, ta douce folie, pour ton aura solaire, pour tant de choses dont je ne trouve pas forcément le nom. Alors j'ai peut être délaissé les Blondes d'Aquitaine, mais notre élevage de chiens berger x loup tient toujours, il faudra simplement négocier la localisation.

A **Justine**, pour être là depuis le collège, pour ton altruisme, ton ouverture d'esprit, ton naturel, ta simplicité, ton authenticité, pour nos moments cosy full of cookies et mousse chocolat, ton amour de Simba. Je ne sais pas si je vais devenir le véto officiel de la maison Pion mais je ne délaisse pas complètement cette option.

A **Isabelle**, pour notre amitié qui perdure et évolue depuis toutes ces années, d'Hauville à Jumièges en passant par une virée à Barfleur et la ligne verte nantaise. Merci de m'avoir choisi comme marraine de cœur pour Alboune et pour tous les moments passés avec vous quatre.

A **mes amis de lycée**, que je ne vois plus autant que je le voudrais mais que je retrouve avec plaisir. Merci à tous de vous être si bien occupés de moi, le bébé du groupe! Je crois que je peux faire votre SAM sur les 5 prochaines années à venir.

à **Lisu**, pour être toi : vérole, énergique, folle, vraie, solaire et autres qualificatifs que la langue française n'a pas encore reconnus. Depuis le lycée, on a évolué séparément mais on se retrouve toujours que l'on ait 15 ou 25 ans ! Merci pour tous ces moments : de la rando épique avec Jude aux Rock'n solex en passant par les retrouvailles du 27 août à Bouqbouq city ou par les betteraves de Francis. Je n'oublie pas le goûter promis avec Mémé Huguette !

à **Pauline**, pour t'être assise à côté de moi en 1^{ère} S et avoir engrangé un tournant pour le reste du lycée. Merci d'être notre Popolito.

à **Jude**, pour ta légèreté et ton humour, qui nous aura fait passer des moments bien mémorables.

à **Jérémy**, pour ces moments où on se retrouve pour discuter de tout et de rien.

à **Colleen**, pour ce début de vie étudiante à Rouen, quelque peu écourtée mais fort appréciable.

à **Nicolas**, pour notre relation kamoulox et ta douce personne.

à **Karen**, pour ces années de première (et ce merveilleux TPE, ave la pierre philosophale ! Pardonne moi pour cette homihose) et de terminale, pour nos soirées posey prépa-pharma, pour ta gentillesse.

A **mes amis de prépa** pour avoir partagé cette expérience fort intéressante et sans qui ces trois ans n'auraient pas eu la même saveurs: à mes acolytes, **Claire et Estelle**, avec qui ces deux premières années sont passées en toute légèreté, à **Marie** et ses ours en guimauve, à mes petites alforiennes, comparses de 5/2 : **Ségolène** avec qui je garde un souvenir formidable des cours d'espagnol, **Florine** (j'espère m'être un peu rattrapée en tant que marraine), et **Morgane, Eloïse et Fleur**, pour ces merveilleux jeudis après-midi passés avec l'argile et le ventilateur, à **Thomas, Martin, Julie et Claire**, qui ont été d'une grande inspiration (plus en soirée qu'à Corneille mais bon...), à **Agathe et Géraldine** pour avoir partagé le fond de salle de cour d'honneur pendant cette

ultime année, à **Samuel** pour avoir été un voisin de cours fort divertissant, à **Jésus** et son amour pour Judith et Lucrèce, et à **Paul**, pour nos trajets matinaux communs et nos jeudis midis passés devant la bouche du métro à parler de tout et de rien, entraînant d'ailleurs quelques retards en TIPE.

A **Mme Coradello** pour m'avoir appris que les gens qui vivent en Australie n'ont pas la tête en bas et m'avoir donné tant envie d'aller chez les Aussies et à **Mme Robert**, pour m'avoir poussée à ne pas se baser sur ses acquis.

A **mon groupe de clinique**, avec qui cette dernière année est passée à une vitesse folle, tout en légèreté et en humour (les boardés de l'humour, c'était peut être un peu présomptueux de ma part, mais j'aime ce concept), ce fut un honneur et un plaisir immense de partager cette année avec vous. Vous allez vraiment me manquer. Le plan de la future clinique prévoit déjà le bloc de chirurgie pour **Jeanne**, la salle phyto pour **Fla**, la partie médecine pour **Manuel** et mon dispensaire. Je vous remercie aussi pour votre patience, pour m'avoir supportée avec mes MICI (si vous êtes arrivés à cette partie de ma thèse, plus que 200 pages, vous allez voir ça passe vite !)

A **Milou**, c'est impossible de résumer ces cinq ans passés avec toi, il y a tellement de choses qui me viennent en tête : les TD-exposés véroles du groupe 7, mes deux années en clinique, mais surtout les selfies WC, les podiums tête-épaule (tu devrais déposer un brevet pour cette danse), toutes les soirées partagées, le feeling particulier avec ton coccyx, le ski, les Quinoa 1.0 et 2.0, le Brésil et ces petits thés au bord de l'Erdre (ça m'aura pris cinq ans mais ça valait le coup!). Je voudrai te remercier pour ton amitié qui m'est si précieuse, pour ta belle personne, pour toujours avoir ton sourire solaire, Jeeaaaaane, pour ta légèreté... Alors prépare-toi pour nos futures vin-fromage où on continuera d'écouter Good Feeling ou Renegades !

A **Manuel**, pour représenter autant pour moi : en premier lieu un ami exceptionnel avec un grand cœur, excessif aussi, que je suis très fière et honorée d'avoir; en second lieu ma raison (le fait que tu fasses partie de cette seconde catégorie, comme dirait Manu est indispensable pour contrebalancer mon côté affable-émotionnel!), mon futur collègue (après l'année passée en clinique, ça me fait d'autant plus plaisir de te retrouver à la rentrée et promis j'essaierai de moins parler MICI, Juan, Boards and co et j'arrête de lire l'équipe, je ne comprends rien au foot de toute façon!) et mon futur coloc (je jubile d'avance pour les futures raclette parties devant AEELV !). Mention spéciale à ton humour si particulier et savoureux !

A **Buche**, tu es quand même la personne avec qui j'ai réalisé les deux grands rêves de ma vie (pour les autres, je vais tâcher de mieux répartir !) : devenir vétérinaire et aller en Australie, et même en dehors de ça tu étais déjà unique pour moi ! Des pauses pré-prandiales du jeudi Boulingrin aux soirées Bouh ! En passant par les 0h-2h « toctoc Paul ! », the best road trip ever from the middle of nowhere (dédicace à Tim !) et tant d'autres moments passés avec toi au cours de ces sept dernières années ! Alors ma Buche, merci d'être là et d'être toi, cet homme à la mèche rebelle (JB forever) avec ce smile buchesque, roi incontesté de la sono et cette si belle personne.

A **Nif**, my gem, pour ta joie de vivre, ton émerveillement constant vis-à-vis des petites choses, instantanées de la vie, pour ta folie, pour tous ces moments partagés, nos sessions musique inavouables (Gotta be youuuu !), nos shopping compulsifs, notre côté cœur cœur girly, nos tutos, pour avoir été et être une coloc formidable mais surtout une amie amazing et une très belle rencontre.

A **la Ruche**, ma deuxième maison où j'ai pu vivre de merveilleux moments avec mes coloc :
Buche, Nif, Bastien, Paulo, Valentine et Justine.

à **Bastien**, parce qu'on a parcouru pas mal de chemin (ponctué de moultes chutes)
depuis ce couloir des Estudines et tu l'auras marqué par nos sessions révisions d'anat sponsorisées
par Julie, ton excentricité, tes personnalités multiples (Hermione vs Régine, la reine des camelidés),
ton côté Cristina so staille ma chéwie, le décès de nos tympan respectifs (merci à Anastasie et à la
tonalité !), l'armoire de Prue et tant d'autres homihoses !

à **Paulo**, pour ton excessivité (quoique parfois excessive), ton amour prononcé du
pastis, tes yoggings wesh, ta Merco (merci de m'avoir permis de la conduire, j'en ai encore des
paillettes dans les yeux !), pour tes vidéos youtube d'un goût difficilement définissable pour ton
vacherin (suffisamment rare pour qu'il mérite d'être cité), pour nous avoir épargné Astuce à la Ruche,
pour être Paulo le Crado tout simplement ! Merci de m'avoir permis de rencontrer la petite Marie !

à **Valentine et Justine** et votre passion féline excessive.

A **Flavie**, je t'ai réellement découverte au Brésil et quelle découverte ! Merci pour être aussi
délurée (je pourrai même dire tarée), pour ton « grain » de folie, pour notre côté pouf nature, pôr do
sol and co, pour ta passion vis-à-vis du bio, des graines (promis, un jour je tenterai mais ce jour n'est
pas encore arrivé), pour nos goûters post-UNESP à la Favorita, nos escapades parcours nature (oui
oui on peut le faire !!), pour le meilleur anniversaire non-sens du monde en ta compagnie, j'espère
vivre pleins d'autres moments comme ceux-là avec toi, Flatzouille !

Au **Brésil**, qui fut une expérience unique et inattendue, qui m'a tellement apporté au niveau
humain. Merci à toutes les personnes incroyables que j'ai eu la chance de rencontrer, pour nous
avoir ouvert les bras et tant partagé :

aux **moradores do Palacete**, tellement riches intérieurement : **Miss**, sûrement ma
plus belle rencontre do Brasil, pour ta folie, ton humour, ta luminosité, tes goûts musicaux, pour nos
conversations vérolées, tes aventures de « periguete » ; à **Sensor**, l'homme « biopronature » peaceful,
à **Feixa** et à **Dvis**, pour votre incroyable maturité, à **Fanfas**, le roi du cross fit, à **Macedo** pour avoir
mangé mes coxinhas crues jusqu'à en être malade et à **Yoko**. Et à **Maricota**, pour ta belle personne
sous tes apparences de petit cuzao, pour nos footings au Lageado et à **Rapindinha**.

aux véto de Botucatu, à **André et Leticia**, pessoas de boa, pour nous avoir accueilli
à notre première soirée à Botucatu et pour nos pauses entre deux couloirs de l'UNESP et à **Selene**,
véto warrior com um coração enorme, pour notre covoiturage entre affables, les CERVEJAS !, les
treinos et l'expédition no campo avec Jeanne.

à **Neilson**, qui fut un vrai papa do Brasil pour nous, pour nos pauses cafés lors de
mes échappées de clinique,

à **l'équipe de la clinica de bovinos de Garanhuns**, à **Jobson** (je me suis peut être
un peu emballée pour la residência grandes animais...), **Carla, José Augusto, Jose Nivaldo** et
Rodolfo pour votre accueil, votre patience, votre gentillesse et pour nous avoir tant appris,

aux **résidents de Garanhuns**, à **Tatiana**, bahiana de meu coração, à **Rainha Regina** (vou ficar seu escrava francesa toda minha vida), à **Léo**, et sa guitare sur Domingo de Manha, à **Gabriel** (princesa!) et à **Rafael** et nos cours de français kamoulox.

et bien sûr à **mes comparses de voyage**, Flavie et Diane, Jeanne et Camille (pour notre trio de la loose), Milou, Audrey, Fleur et Caco, sans qui l'aventura brasileira n'aurait pas été la même.

A la **Conardièrre**, la coloc de l'amour, lieu de retrouvailles intemporel:

à **Audrey**, pour ta gentillesse, ton côté cœur cœur, ta spontanéité, ton excessivité, ta passion pour du Get27, le Marsu, pour l'amour de la Normandie et du quinoa, pour nous avoir fait découvrir Jazz sous les Pommiers.

à **Bobby**, pour ta générosité, ton humour si délicat, pour les moments partagés bière-dépendant, pour ton entêtement et pour ta fameuse chemise à carreaux. Merci aussi d'avoir eu la patience de nous supporter en 4A et de nous avoir initié aux joies de l'équine (Silver t'en remercie).

à **Diane**, pour avoir partagé l'aventure du Brésil à nos côtés, pour ta légèreté (qui m'aura bien tendue parfois), ton côté aventurier, pour le criquet magique qui ne cesse de t'accompagner, pour ton côté solaire et pour nous avoir fait rencontrer **Robichou** (et ses cotes à gravir ;)).

à **Elsa-Petit Chat**, pour ton petit côté bout-en-train, pour être le motivateur des troupes et une marraine digne de ce nom au poulottage quand la majorité de tes co-parrains chill en arrière zone avec Madame Kro et pour être une rebelle dans l'âme (et pour tous nous doser au karaoké !).

à **Roche**, pour ta luminosité, ton sourire, ta bonté hors-norme, tes WTF, pour nous avoir permis de rencontrer la 8^e merveille du monde (Clauuuude !) et ta belle personne.

à **Thibault**, pour nos footings objectif « warrior, tout est dans la tête » et pour nous avoir tant fait rêver avec ton camion et ton tractopelle !

A l'**Homihome-Fitzinière** :

à **Fleur**, pour tes « allez-là! Motivons les troupes ! », pour nos after aux Sporting. 8 années qu'on se connaît, en passant par la case prépa et ces fameux TIPE (vive l'argile, Mr Mottet et Charles ;) !), par les premiers pas à l'école, le rugby (court certes mais intense !), le Brésil et tant d'autres moments ! Merci pour ton mégaphone, qui aura illuminé notre poulottage et la vie de ton coloc'.

à **Jerem**, pour ton grand cœur malgré tes allures de Grand Bâtard, qui m'aura impressionnée (et peut être aussi effrayée) toutes ces années, pour ton rire, ton côté chafouin, pour tes charentaises, qui perdurent envers et contre tout et bien sûr pour ton art du déguisement en soirée qui me surprend à chaque fois.

à **Jeanne**, pour tout ce qu'on a partagé et il y a beaucoup de choses, pour tous ces périples, les projets X, pour les caipis partagées de l'Ahkbar, les coxinhas de la Favorita et les misto

queijo-goiba, pour Quasimodo del'Paris, pour Maxou, pour le Kriter Rosé et toutes les vérolités qu'on a pu vivre.

et à **Manuel** bien sûr pour nos entraînements dignes de Roland Garros (la comparaison est peut être un peu excessive !)

A **Méléna**, pour ta belle personne, ta douceur, ton euphorie, tes pyjamas plus excentriques les uns que les autres, la tribu de Dana et enfin pour avoir été une incroyable partenaire Hobbit jouflu de caps.

A **Ma7**, mon p'tit pote, mon comparse de 4A, quel beau duo formé et tant d'exaspération autour de nous (n'est ce pas Bobby ?!), merci pour ta joie de vivre, tes blagues vérolés, pour nos parties de tennis, pour tes arrivées inopinées à la Ruche pour un Guitar hero avec Buche, pour ton côté « chillax baby relax summertime hipster », pour ton amour des caillebotis. Tu es un vrai soleil dans la vie des gens, voce ta muito legal (ce n'est pas moi qui le dit, c'est Gilberto Gil !)

A **mon groupe de clinique de 4A : Milou, Ma7, Youbert et Bobby** pour tous ces moments de rire, de joie, de connaissances (oui oui ... au moins en équine où Valentin nous a tout appris, sauf peut-être le Hay Gain). Merci à **Rocio** de nous avoir accompagnés une partie de l'année. Rocina, je suis heureuse d'avoir pu te rencontrer, tu es une belle personne, viens nous voir vite (et ramène-nous une de tes tortillas !).

Aux **parrains SPA**,

à **Maude**, pour ton swag naturel sur le dance floor (je serai toujours surprise par tes grands écarts inopinés) et dans le quotidien, pour le rire le moins discret du monde mais tellement communicatif,

à **Aline**, pour nous permettre de vivre les Reines du Shopping au quotidien, pour ta folie et surtout pour nous avoir fait connaître Coton,

à **Carlotta**, pour avoir porté toi-aussi le casque bleu des Onuls, pour ton sens aiguisé de la stratégie au tarot,

à **Popov**, pour ton naturel, ta simplicité (manger des graines bio ça ne compte pas), ton ouverture d'esprit, ton intérêt pour autrui, pour ton côté explorateur (continue à nous faire rêver),

à **Willy**, pour ta bonne humeur, ta convivialité, ton côté chaleureux et toujours souriant, ton atypie, ton talent de danseur et ton goût prononcé et incompris pour les sarouels.

à **Marion** pour ton merveilleux accent et au **Clairon**, pour ton décalage constant vis-à-vis de la société,

Et à mes autres co-parrains **Jeanne, Audrey, Diane, Roche, Manuel, John-Kevin, Fleur, Jeanne, Nif, Bastien, Paulo l'excessif, Méléna, Buche, Jacquot** (et sa Vendée natale) et **Rodrigo**, pour avoir partagé tous ces moments de frénésie et de non-sens ensemble pendant ces 4 belles années au sein des SPA, pour notre capacité à ne pas faire comme tout le monde et où juste être ensemble nous suffit. Vous allez moultement me manquer.

A mes **co-5A**, que j'ai eu le plaisir de rencontrer au cours de ces cinq années : **Portos** pour ton aura de réconfort, **Ronan** pour ton sourire et ton côté « cutie pie », **Caco**, pour ton grain de folie (grain n'est peut-être pas assez fort d'ailleurs) qui nous égaye tous les jours, je suis ravie de t'avoir découverte, toi et Jean-Claude au Brésil ; **Marie-Jeanne**, pour ta douceur, **Elodie** pour ton énergie et ta luminosité, **PCR**, pour être toujours aussi souriant et **Laura**, en souvenir des colles de Corneille.

A la **Pintinnière**, pour leur joie de vivre et leur humour, pour les moments passés ensemble, merci d'être toujours aussi rayonnants et à bientôt pour un futur Bistrot italien :

à **Franci**, pour ta belle personne, vraiment, ta gentillesse, ta présence, ton côté solaire, ton rire et pour des choses plus vérolées telles que ton amour des croustons, ton sens aigu du port de la robe et ta passion pour les claquettes de piscine et pour me faire tellement rire !

à **FSH**, petit kiki, pour ta mignonnerie, ta douceur et ta folie : une belle rencontre et révélation de l'école, qui ira bien au-delà j'espère.

à **Eliot**, pour ton rire inimitable, ton amour propre bicipital et ton côté fita, que me fait tant rire, pour être le Gougeon, le seul et l'unique !

et au petit **Manet** et son comparse Hippolyte le Grand!

Au **Styx**, à ces quatre donzelles, si douces et plaisantes, parce que quand même vous formez une belle dream team :

à **Gigi**, ma douce et belle Gigi, cette amitié aura commencé au détour d'un couloir quelque peu arrosé du Saloon mais cette approche, aussi vérolée fusse-t-elle en valait grandement la peine ! Pour être une des plus belles rencontres que j'ai eu la chance de faire pendant ces cinq ans. A très bientôt pour nos moult voyages prévisionnels ! NB : je valide ton humour Gigi, keep going !

à **Caca**, pour ta franchise, ton énergie, ton humour et ton rire si communicatif et ton sens du déguisement si affûté !

à **Frick**, la petite Frickette, pour être la seule à partager et à comprendre la notion du A post-école ;) et pour ton sourire qui nous illumine en permanence !

à **Alizée**, pour ton rayonnement permanent.

A **Caca Trutru**, ma deuxième découverte du Brésil, pour ta candeur, pour tes Cacatrutru (je n'ai pas trouvé de mot adéquat, pour les gros n'importe quoi partagés, pour notre passion pour les rodizios de pizza (je reconnais ta victoire écrasante et incontestable sur le nombre de parts de pizza), les caipis et l'açaï na tigela, pour notre atelier coxinha, plus ou moins réussi.

A **Didouche**, parce que tu es bien plus que ma poulotte, pour ces sessions WC +/- alcoolisées et les soirées Pizza Sprint qui m'ont donné le plaisir de te connaître, je t'attends de pied ferme à Angers pour de nouvelles aventures

Aux **poulots SPA** pour avoir été des poulots dignes de ce nom, surmotivés et délurés : **Léa**, **Kevin**, **Annaëlle**, **Aurore**, **Adeline**, **Maëlan**, **Sumo**, **Cousin Hub**, pour ta classe à toute épreuve et ta bonne personne, **Henri**, pour ta douce nonchalance, **Franfran**, que voce aproveite do Brasil, ta muito legal!, **le Gab**, **Léna**, **Zbraco**, **Arthur**, **Voliot**, **Rodolphe**, **Domyos** et **Cunégonde**.

Aux poulots que j'ai été ravie de rencontrer au cours de ces 4 dernières années, que vous soyez :

4A : à **Pasta**, bon ok depuis le temps qu'on le repousse cet apéro, je t'en dois au moins mille, au moins tout ça mais ça tient toujours ! à **Yannick**, et ce même si tu as perdu toute dignité en te transformant en pouf équine, à **Coco, Cyril** et **Duracel** pour former ce trio complètement déluré et tous ceux avec qui de bons moments aussi bien à l'école qu'en clinique ont pu être partagés.

3A : au **Bronx** : à la **Coloclan** : à **Beber**, pour avoir été mon idole sur ce parcours noir et parce que chiller au bord de l'Erdre c'est quand même sacrément stylé à **Margaux** et ton extrême douceur, à **Booba**, la version 2.0 de Jerem qui ne fait pas peur aux poulots; à la petite **Marie Minard** pour ton hérésie; à **Florian, Fransoif** et **Gary**, avec qui c'est toujours un plaisir de discuter ; à **Valou**, pour ta douce et bonne personne, ta gentillesse et pour ce duo incroyable formé avec **Jesus**, rendez-vous à la soirée retour Caps thème Zavatta ; à **Raph** parce que ton toi-saoûl est vraiment cute!

2A : à **Soso**, pour ces pâtes à l'œuf qui auront égayé mon été à Goderville et pour tes Malibu-Coco cœur cœur love, j'attends avec impatience ton prochain numéro « artistique », à **Clémence**, découverte au détour d'une soirée de Noël qui fait largement honneur à ce merveilleux prénom ;), à la dream team de la **Chancrerie**, pour aller toujours plus loin dans la lutte pour la dignité mais aussi parce que vous êtes de putain de bonnes personnes: **Jérôme** et **Basile**, à **Maël**, pour ton côté altruiste et affable qui m'impressionne, à **David**, pour servir les cafés du Bar avec ce grand sourire, à la petite **Claire Lambert**, parce que je connaissais ton nom bien avant de te rencontrer ;

Aux **parrains**, que vous soyez Onuls (bon il fallait que je le cite) : **JMC**, the best parrain à retardement du monde et coéquipier de badminton de choix;

Kro : **Dim, JBK** et **Tim** pour ce trio d'exception que vous formez, vous me faites rêver et je suis sûre que ce sera encore le cas dans 50 ans ; **Vivi**, pour ton humour et parce qu'une Kro en mariée c'est drôlement beau ; **Kazouz**, pour ta douce voix mélodieuse, pour motiver les troupes en entonnant les paillardes de l'ENVN et pour ce partenariat belotte si fructueux ; à **Raphaëlle**, pour cet amour partagé du 27;

Clan : **Rompi**, pour ta douceur, ton écoute, ta présence, j'ai vraiment eu de la chance de te rencontrer et je compte bien en abuser encore longtemps ; **Nanou**, pour ton swag perpétuel, parce que tu es tout simplement awesome, the best Boardée ever ; **VDB**, sans qui la Goudale n'aurait pas autant de valeur ajoutée ; **Axelle**, pour level up la zooth et compléter ce magnifique quatuor et **Seb**, pour ce rire tellement magique, inimitable et contagieux !

Piratés ou Black'n Tizz

à **Borias**, la plus divine rousse que je connaisse, pour avoir été un modèle, nous avoir éblouis et tant fait rêver au cabaret et surtout pour avoir recueilli **Didi chou** ;

à **Hascouët**, pour ta bonne humeur et ton sourire perpétuels et gloire à la désinhibition !

à **Meg-Anne**, la pouf sauvage la plus stylée et hystérique que j'ai eu la chance de rencontrer, **Cyrielle**, l'AH de bovine avec le plus de swag au monde, **Camille**, pour me faire tant rire et rêver avec ton attrait pour les catastrophes, **Julien**, interne de référence, avec qui les gardes deviennent pleines de légèreté, **Choupetou**, **Jeanna**, **Cunu**, **Jwicie**, **Nastou**, **Proutprout** et **Perrine**, trop de douceur et de swag à l'arbre à chattes ; c'est avec le même plaisir qu'on vous retrouve.

Marcel : **Alex**, **Guetguet**, **Flash**, **Fillau**, pour nous avoir montré ce que c'était d'être grand !

Aux **AH** : à **Gagou**, mon ange gardien et ma co-idole, pour ta douceur, ton savoir, ta patience, ta bonne humeur, notre passion commune pour le dispensaire (je fais des économies en amont et après ça part !), parce qu'on rigole quand même drôlement bien ; **Caro**, mon idole, tant d'admiration même si j'émets une réserve sur Georges quand même ; à **JMC** et **JBK**, les rois de la chirurgie pour nous avoir fait passé une année incroyable, avoir appris tant de choses, à très bientôt pour de nouveaux apéros ; au **Dr Bordenave**, pour ta bonne personne et ton sens du twerk inégalable, éclate toi bien à Paris ; à **Clarisse**, pour m'avoir montrée qu'on peut faire de l'anesth en étant hipster ; à **Lauriane**, pour nous avoir montré que les NAC ça se soigne plutôt que ça ne se remplace et pour avoir été patiente avec nous, cette année ; à **Amandine**, pour son amour partagé des MICI ; au **Dr Cheylan** et sa motivation du lundi matin ; à **Thomas**, futur adepte des puces d'or ; à **Gildas**, pour ta zénitude, je t'attends sur le tour de France après un prompt rétablissement et mention spéciale à **Stéphane**, sans qui ces années en clinique n'auraient pas eu la même saveur !

Aux **internes de ces deux dernières années** : **Caro**, future chirurgienne de renom qui nous aura tant fait rêver au basket (les frères Scott à côté c'était bullshit !), **Julien**, le petit Lehoux qui est devenu tout tout grand, **Alexis**, tant de savoir et de douceur dans une même personne, **David** et son bras droit légendaire, **Adrianna**, parce qu'il y a quand même une âme derrière ce cœur de pierre, **Perruche**, pour apporter la touche lyonnaise à cette équipe, la petite **Marie Collard** et le petit **Dany**, qui m'a montré qu'Alfort n'était pas incompatible avec le style!

A **mes petits scribes de l'ombre**, pour m'avoir grandement aidé dans la relecture de thèse, un immense merci !

A la **Cervoiserie** pour nous avoir si souvent rassemblés,

Aux **personnes solaires** qui ont croisé et croiseront mon chemin,

Et à **Missy Elliott** (dédicace à Roche et Manuel).

TABLE DES MATIERES

Remerciements	7
Table des matières	19
Listes des figures	23
Liste des tableaux	24
Liste des annexes	26
Liste des abréviations	27
Introduction	31
I. Anatomie et histologie de l'intestin grêle et du gros intestin	32
I.A. Développement embryonnaire	32
I.B Anatomie de l'intestin grêle	32
I.B.1 Conformation anatomique générale	32
I.B.1.a. Conformation externe.....	33
I.B.1.b. Conformation interne	34
I.B.2. Rapports anatomiques.....	35
I.B.3. Moyens de fixité.....	35
I.B.4. Vascularisation et innervation	36
I.B.4.a. Vascularisation artérielle	36
I.B.4.b. Vascularisation veineuse.....	36
I.B.4.c. Vascularisation lymphatique	36
I.B.4.d. Innervation.....	36
I.B.5. Particularités anatomiques	37
I.B.5.a. Chez l'homme	37
I.B.5.b. Chez le chien	37
I.B.5.c. Chez le chat	38
I.C. Anatomie du gros intestin	38
I.C.1. Conformation anatomique générale.....	39
I.C.1.a. Conformation externe.....	39
I.C.1.b. Conformation interne	40
I.C.2. Rapports anatomiques.....	41
I.C.3. Moyens de fixité.....	43
I.C.4. Vascularisation et innervation	44
I.C.4.a. Vascularisation artérielle.....	44
I.C.4.b. Vascularisation veineuse.....	45
I.C.4.c. Vascularisation lymphatique	45
I.C.4.d. Innervation.....	45
I.C.5. Particularités anatomiques	46
I.C.5.a. Chez l'homme.....	46
I.C.5.b. Chez le chien	48
I.C.5.c. Chez le chat	50
I.D. Histologie de l'intestin grêle et de du gros intestin	51

I.D.1. La séreuse	51
I.D.2. La musculieuse.....	51
I.D.3. La sous-muqueuse	52
I.D.4. La muqueuse.....	52
I.D.4.a. Intestin grêle	53
I.D.4.b. Gros intestin	55
II. Physiologie de l'intestin	57
II. A. Physiologie de l'intestin grêle	57
II.A.1. Motilité	57
II.A.2. Sécrétion	58
II.A.3. Digestion	59
II.A.4. Absorption	60
II.B. Physiologie du gros intestin	64
II.B.1. Motilité.....	64
II.B.2. Sécrétion	65
II.B.3. Digestion	65
II.B.4. Absorption	65
II. C. Régulation des fonctions intestinales	68
II.C.1. la voie endocrine	68
II.C.2. La voie neurocrine.....	68
II.C.3. la voie paracrine.....	69
II.D. Immunité intestinale.....	71
II.D.1. Rappels immunologiques.....	71
II.D.2. Le système immunitaire intestinal.....	74
II.D.2.a Présentation du GALT	75
II.D.2.b Les lymphocytes T et la production de cytokines	76
II.D.2.c Induction de la reponse immunitaire muqueuse.....	77
III. Classifications, etiopathogénie, épidémiologie des MICI chez le chien, le chat et l'homme	85
III. A. Définitions et Classifications des MICI	85
III.A.1. Chez le chien	85
III.A.2. Chez le chat.....	87
III.A.3. Chez l'homme	87
III. B. Etiopathogénie des MICI.....	89
III.B.1. Prédisposition génétique	90
III.B.1.a. Chez l'homme	90
III.B.1.b. Chez le chien et le chat	101
III.B.2. Influence de l'environnement.....	102
III.B.2.a. Chez l'homme.....	102
III.B.2.b. Chez le chien	106
III.B.2.c. Chez le chat	108
III.B.3. Influence du microbiome intestinal.....	108
III.B.3.a Chez l'homme	108
III.B.3.b. Chez le chien	113
III.B.3.c. Chez le chat	113
III.B.4. Implication des réponses immunitaires	113
III.B.4.a. Chez l'homme	113
III.B.4.b. Chez le chien et chez le chat	116

III.C. Physiopathogénie.....	118
III.C.1. Signes digestifs	118
III.C.2. Signes extra-digestifs	120
III.D. Epidémiologie	121
III.D.1. Prévalence-Incidence.....	121
III.D.2. Facteurs prédisposants	122
III.D.2.a. Race.....	122
III.D.2.b. Age	123
III.D.2.c. Sexe	124
III.D.3. Facteurs favorisants.....	124
III.D.3.a. Chez l'homme	124
III.D.3.b. Chez le chien	129
III.D.3.c. Chez le chat	130
IV. Diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chien, le chat et l'Homme.....	131
IV.A. Diagnostic différentiel.....	131
IV.A.1. Chez le chien et chez le chat.....	131
IV.A.2. Chez l'homme.....	133
IV.B. Diagnostic positif des MICI	134
IV. B.1. Signes cliniques	134
IV.B.1.a. Chez le chien	134
IV.B.1.b. Chez le chat.....	136
IV.B.1.c. Chez l'homme	137
IV.B.2. Utilisation des index	141
IV.B.2.a. Chez le chien	141
IV.B.2.b. Chez le chat.....	142
IV.B.2.c. Chez l'homme	144
IV.B.3. Diagnostic bioclinique.....	147
IV.B.3.a. Modifications hématologiques	147
IV.B.3.b. Modifications biologiques	148
IV.B.3.c. Modifications immunologiques	156
IV.B.3.d. Apports de la médecine humaine dans le diagnostic des MICI chez le chien et le chat....	159
IV.B.4. Apport diagnostic des techniques d'imagerie	160
IV.B.4.a. Apports de la radiographie	160
IV.B.4.b. Apports de l'échographie	162
IV.B.4.c. Apports de la tomographie et de l'imagerie à résonance magnétique	165
IV.B.4.d. Apports de l'endoscopie	167
IV.B.5. Apports de l'histopathologie	177
IV.C. Démarche diagnostique	188
IV.C.1. Chez le chien et chez le chat	188
IV.C.2. Chez l'homme	195
V. Pronostic et traitement des MICI chez le chien, le chat et l'homme	199
V.A. Pronostic des MICI	199
V.A.1. Site anatomique	199
V.A.2. Infiltrat inflammatoire	199
V.A.3. Scores Clinique et endoscopique.....	200
V.A.4. Biochimie	200
V.A.5. Autres marqueurs	201

V.B. Traitement des MICI	203
V.B.1. Traitement médical	203
V.B.1.a. Chez le chat et le chien	203
V.B.1.b. Chez l'homme	215
V.B.2. Traitement chirurgical	233
V.B.2.a. Chez le chien et chez le chat	233
V.B.2.b. Chez l'homme	234
Conclusion générale.....	245
Annexes.....	247
Bibliographie	259

LISTES DES FIGURES

FIGURE 1: DUODENUM ET GROS INTESTIN DU CHIEN, EN VUE VENTRALE, APRES ABLATION DE L'ÉPILOON ET DU JEJUNUM (BARONE, 2009)	43
FIGURE 2: VISCERES ABDOMINAUX DE L'HOMME, EN VUE VENTRALE, APRES RETRAIT DU GRAND OMENTUM (BARONE, 2009)	47
FIGURE 3: CAECUM DE CHIEN (BARONE, 2009).....	49
FIGURE 4: CAECUM DU CHAT (BARONE, 2009)	50
FIGURE 5: VARIATIONS HISTOLOGIQUES ENTRE LE DUODENUM, LE JEJUNUM ET L'ILEON. (KIERSZENBAUM, 2002)	54
FIGURE 6 (A GAUCHE) : TROIS MECANISMES D'ABSORPTION DU CHLORURE (CHANG & RAO, 1994)	61
FIGURE 7 (A DROITE) : TROIS MECANISMES D'ABSORPTION DU SODIUM (CHANG & RAO, 1994)	61
FIGURE 8: LES DIFFERENTS MODES D'ABSORPTION DES IONS SODIUM ET CHLORURE EN FONCTION DES SEGMENTS INTESTINAUX (CHANG & RAO, 1994).....	62
FIGURE 9: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MOLECULES CMH DE CLASSE I ET II (GUILFORD, 1996)	72
FIGURE 10: SCHEMA REPRESENTANT LA PRODUCTION D'IMMUNOGLOBULINES DE TYPE A. (KARIN ALLENSPACH, 2011)	80
FIGURE 11: SCHEMA REPRESENTANT LA PRODUCTION D'IMMUNOGLOBULINE DE TYPE A (IgA) DANS LA LAMINA PROPIA ET DANS LES FOLLICULES LYMPHOIDES ISOLÉS. (KARIN ALLENSPACH, 2011)	81
FIGURE 12: SCHEMA REPRESENTANT LE MECANISME HYPOTHETIQUE DE LA TOLERANCE ORALE CONTRE LES ANTIGENES ALIMENTAIRES ET DE LA FLORE COMMENSALE. (KARIN ALLENSPACH, 2011).	82
FIGURE 13 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'INTERACTION DES DIFFERENTS FACTEURS CONTRIBUANT A UNE INFLAMMATION CHRONIQUE CHEZ DES INDIVIDUS PREDISPOSES GENETIQUEMENT.	89
FIGURE 14 : SCHEMA ILLUSTRANT LA PATHOGENIE HYPOTHETIQUE DES MICI CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT. (KARIN ALLENSPACH, 2011)	118
FIGURE 15: REPRESENTATION DE L'INCIDENCE GLOBALE DE LA COLITE ULCEREUSE.(SIEW ET AL., 2013)	125
FIGURE 16: REPRESENTATION DE L'INCIDENCE GLOBALE DE LA MALADIE DE CROHN. (SIEW ET AL., 2013)	125
FIGURE 17 ET FIGURE 18: IMAGES RADIOGRAPHIQUES DE PATIENTS ATTEINTS DE MICI. (MORRIS & CHU, 2015)	161
FIGURE 19 ET FIGURE 20: IMAGES TOMOGRAPHIQUES DE PATIENTS ATTEINTS DE MICI. (MORRIS & CHU, 2015)	166
FIGURE 21: EXEMPLES DES DIFFERENTS DEGRES ENDOSCOPIQUES DE MALADIE DE CROHN. (BENITEZ ET AL., 2013)	176
FIGURE 22: EXEMPLES D'IMAGES ENDOSCOPIQUES DE COLITE ULCEREUSE. (CLARK & TURNER, 2015)	177
FIGURE 23 ENTERITE LYMPHOPLASMOCYTAIRE CHEZ UN CHIEN. (MICHAEL J. DAY & WILCOCK, 2013)	180
FIGURE 24: ENTEROPATHIE LYMPHOPLASMOCYTAIRE CHEZ UN CHIEN (GELBERG, 2007).....	180
FIGURE 25 : COLITE LYMPHOPLASMOCYTAIRE CHEZ UN CHIEN (MICHAEL J. DAY & WILCOCK, 2013).....	181
FIGURE 26: EXEMPLES D'OBSERVATIONS HISTOPATHOLOGIQUES EN FAVEUR DE MICI CHEZ L'HOMME.(FEAKINS, 2013)	185
FIGURE 27 (A GAUCHE) : DISTORSION DIFFUSE ET ATROPHIE DES CRYPTES AU NIVEAU D'UNE BIOPSIE COLORECTALE, CARACTERISTIQUE DE COLITE ULCEREUSE. (FEAKINS, 2014)	186
FIGURE 28 (A DROITE): METAPLASIE DES CELLULES DE PANETH, PLUS FREQUEMMENT RENCONTREE EN CAS DE COLITE ULCEREUSE MAIS PEUT ETRE LE REFLET D'UNE INFLAMMATION EVOLUANT DEPUIS LONGTEMPS. (FEAKINS, 2014).....	186
FIGURE 29: INFLAMMATION FOCALE CRYPTIQUE (DESIGNEE PAR UNE FLECHE) CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE MALADIE DE CROHN. (FEAKINS, 2014)	186
FIGURE 30: GRANULOME CRYPTOLYTIQUE. (FEAKINS, 2014).....	187
FIGURE 31 : RESUME DE LA DEMARCHE THERAPEUTIQUE DANS LA GESTION DES MICI CHEZ L'HOMME.(GREVENITIS & THOMAS, 2015)	216
FIGURE 32: SCHEMA DES TROIS BRANCHES DE STRESS ET DE L'ADAPTATION DE LA MUQUEUSE COLIQUE EN REPONSE A CE STRESS CHEZ LE SUJET SAIN (A GAUCHE) ET CHEZ LE SUJET ATTEINT DE COLITE ULCEREUSE (A DROITE). (TORRES ET AL., 2013).....	230
FIGURE 33 : SCHEMA RELATANT LA CREATION D'UNE POCHE EN J. (BOHL & SOBBA, 2015)	239
FIGURE 34: SCHEMA RELATANT LA CREATION D'UNE POCHE EN S. (BOHL & SOBBA, 2015).....	239
FIGURE 35: MUCOSECTOMIE ET CREATION D'UNE ANASTOMOSE ENTRE LE RESERVOIR ILEAL NEOFORME L'ANUS ET PAR SUTURE (BOHL & SOBBA, 2015).....	240

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : PRINCIPALES DIFFERENCES HISTOLOGIQUES ENTRE L'INTESTIN GRELE ET LE GROS INTESTIN	55
TABLEAU 2 : PRINCIPALES DIFFERENCES CONCERNANT LES MOLECULES ABSORBEES AU NIVEAU DE L'INTESTIN GRELE ET DU GROS INTESTIN (WASHABAU, 2013A).....	66
TABLEAU 3 : DIFFERENTES VOIES DE REGULATION DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL (WASHABAU, 2013B)	70
TABLEAU 4 : PRESENTATION DU MECANISME PROPOSE DE TOLERANCE ORALE	83
TABLEAU 5 : RESUME DES DIFFERENTS GENES ASSOCIES AUX MICI (MALADIE DE CROHN ET COLITE ULCEREUSE), SPECIFIQUES ET NON SPECIFIQUES DE CHAQUE MALADIE.....	101
TABLEAU 6 : EVALUATION DES SCORES ETEC OBTENUS CHEZ LES CHIENS ATTEINTS DE MICI ET LES CHIENS APPAREMMENT SAINS.(REIWALD ET AL., 2013).....	107
TABLEAU 7: CHANGEMENTS DE LA FLORE MICROBIENNE INTESTINALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MICI ET LES MODELES MURINS EXPRIMANT UNE COLITE.(KASER ET AL., 2015)	109
TABLEAU 8 : CYTOKINES ASSOCIEES AUX MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN.(BALFOUR SARTOR, 2006).....	114
TABLEAU 9: PRESENTATION DE LA PREVALENCE ET DE L'INCIDENCE DES MICI SELON DIFFERENTES REGIONS GEOGRAPHIQUES.(MOLODECKY ET AL., 2012)	121
TABLEAU 10: ASSOCIATION ENTRE LE TYPE HISTOPATHOLOGIQUE DES MICI ET LA PREDISPOSITION RACIALE CHEZ LE CHIEN. (F. P. GASCHEN & ALLENSPACH, 2013; GERMAN, 2013)	122
TABLEAU 11: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MICI BASE SUR LA PRESENCE DE TROUBLES DIGESTIFS CHRONIQUES CHEZ LE CHAT ET CHEZ LE CHIEN.....	132
TABLEAU 12:COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES TROIS PRINCIPALES ENTEROPATHIES CHRONIQUES FELINES : MICI FELINE, LYMPHOME ALIMENTAIRE ET ENTEROPATHIE REPENDANT AU CHANGEMENT ALIMENTAIRE.(ALBERT E JERGENS, 2012).....	133
TABLEAU 13: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MICI (MALADIE DE CROHN ; COLITE ULCEREUSE) BASE SUR LES DIFFERENTES CAUSES DE DIARRHEE CHRONIQUE.....	134
TABLEAU 14 : SIGNES CLINIQUES RAPPORTES CHEZ 80 CHIENS SELON LEUR ATTEINTE DIGESTIVE. (M CRAVEN ET AL., 2004)	135
TABLEAU 15 : SIGNES CLINIQUES ASSOCIES A LA DIARRHEE SELON L'ATTEINTE INTESTINALE (INTESTIN GRELE OU GROS INTESTIN) (KARIN ALLENSPACH, 2010)	135
TABLEAU 16 : ASSOCIATION ENTRE LES SIGNES CLINIQUES PRESENTES PAR LES CHATS EN CAS DE MICI ET LE SEGMENT DIGESTIF ATTEINT. (ALBERT E JERGENS, 2012).....	137
TABLEAU 17: MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES DES MICI CHEZ L'HOMME. (LEVINE & BURAKOFF, 2011).....	140
TABLEAU 18 : CRITERES POUR L'EVALUATION D'UNE MICI CHEZ LE CHIEN SELON LES INDEX CIBDAI ET CCECAI (F. P. GASCHEN & ALLENSPACH, 2013; ALBERT E JERGENS ET AL., 2003; SLOVAK ET AL., 2015)	142
TABLEAU 19 : CORRELATION ENTRE LE SCORE DE L'INDEX CIBDAI ET L'EXPRESSION CLINIQUE DES MICI CHEZ LE CHIEN(ALBERT E JERGENS ET AL., 2003)	142
TABLEAU 20: INDEX FECAI DEVELOPPE CHEZ LE CHAT. (A E JERGENS ET AL., 2010)	143
TABLEAU 21: PRESENTATION DES CLASSIFICATIONS DE VIENNE (2000) ET DE MONTREAL (2005) CONCERNANT LA MALADIE DE CROHN. (ASSCHE ET AL., 2010)	146
TABLEAU 22: CLASSIFICATION DE MONTREAL (2005) PERMETTANT D'EVALUER L'EXTENSION DE LA COLITE ULCEREUSE (STANGE ET AL., 2008)	146
TABLEAU 23 : CLASSIFICATION DE MONTREAL (2005) POUR EVALUER LA SEVERITE DE LA COLITE ULCEREUSE. (STANGE ET AL., 2008)	146
TABLEAU 24 : ANOMALIES HEMATOLOGIQUES RENCONTREES CHEZ 77 CHIENS PRESENTANT UNE MICI. (M CRAVEN ET AL., 2004).....	147
TABLEAU 25 : ANOMALIES BIOCHIMIQUES MESUREES CHEZ 77 CHIENS PRESENTANT UNE MICI (CRAVEN ET AL., 2004).....	149
TABLEAU 26: RECAPITULATIF DES MARQUEURS SEROLOGIQUES UTILISES DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME.(CLARK & TURNER, 2015)	158
TABLEAU 27: SIGNIFICATION CLINIQUE DES SIGNES RADIOGRAPHIQUES ABDOMINAUX. (MORRIS & CHU, 2015)	161
TABLEAU 28 : PRESENTATION DES ANOMALIES POUVANT ETRE OBSERVEES EN CAS DE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT. (L. GASCHEN, 2011).....	163
TABLEAU 29: AVANTAGES ET DESAVANTAGES DE L'IRM DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME. (MORRIS & CHU, 2015) .	166
TABLEAU 30 : INDICATIONS DES VOIES D'ABORD DE L'ENDOSCOPIE SELON LA CLINIQUE DES PATIENTS, SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UNE MICI.....	167

TABLEAU 31: COMPARAISON DES TECHNIQUES DE REALISATION DES BIOPSIES AVEC LEURS AVANTAGES ET LEURS INCONVENIENTS.(FREICHE & BARIL, 2015; A E JERGENS ET AL., 2010; ALBERT E JERGENS, 2012)	168
TABLEAU 32: AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'ENDOSCOPIE PAR CAPSULE DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME (MORRIS & CHU, 2015)	169
TABLEAU 33: AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES TECHNIQUES D'ENDOSCOPIE PROFONDE ET D'ENDOSCOPIE PAR VIDEO CAPSULE (MORRIS & CHU, 2015).....	171
TABLEAU 34: RECAPITULATIF DES TECHNIQUES D'IMAGERIE COLOSCOPIQUES (MORRIS & CHU, 2015)	172
TABLEAU 35: CARACTERISTIQUES ENDOSCOPIQUES DE LA COLITE ULCEREUSE ET DE LA MALADIE DE CROHN.(CLARK & TURNER, 2015)	173
TABLEAU 36: INDEX DE MAYO ASSOCIANT LES OBSERVATIONS ENDOSCOPIQUES, CLINIQUES ET LA SEVERITE DE L'ACTIVITE DE LA COLITE ULCEREUSE. (CLARK & TURNER, 2015; RUTGEERTS ET AL., 2005)	174
TABLEAU 37: UCCIS, INDEX DE SEVERITE COLOSCOPIQUE DE LA COLITE ULCEREUSE, ASSOCIANT LA SEVERITE COLOSCOPIQUE DE LA COLITE ET L'ACTIVITE DE LA COLITE ULCEREUSE.(CLARK & TURNER, 2015; SAMUEL ET AL., 2013)	175
TABLEAU 38: SCORE ENDOSCOPIQUE DE RUTGEERTS : CLASSIFICATION ENDOSCOPIQUE DES LESIONS ILEALES APRES RESECTION ILEO-COLIQUE, EN CAS DE MALADIE DE CROHN	175
TABLEAU 39: PRESENTATION DE L'INDEX DE SEVERITE ENDOSCOPIQUE DE LA MALADIE DE CROHN (CDEIS).(CLARK & TURNER, 2015)	176
TABLEAU 40 : CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES ET INFLAMMATOIRES CARACTERISTIQUES DES MUQUEUSES DUODENALE ET COLIQUE CHEZ LE CHIEN.	178
TABLEAU 41 : PRESENTATION DES DIFFERENTS TYPES D'INFILTRAT INFLAMMATOIRE DE LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE ET DE LEURS ETIOLOGIES.(GARDEN, 2013)	180
TABLEAU 42 : PRESENTATION DES DIFFERENTS TYPES D'INFILTRAT INFLAMMATOIRE DE LA MUQUEUSE COLIQUE ET LES ETIOLOGIES ASSOCIEES.(MICHAEL J. DAY & WILCOCK, 2013; GARDEN, 2013)	180
TABLEAU 43: CARACTERISTIQUES MICROSCOPIQUES DES BIOPSIES UTILISEES DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME (MAGRO ET AL., 2013)	182
TABLEAU 44: COMPARAISON DES CRITERES CLINIQUES ET MICROSCOPIQUES EN FAVEUR DE LESIONS NEOPLASIQUES EN CAS DE COLITE ULCEREUSE ET EN CAS D'ADENOME SPORADIQUE (MAGRO ET AL., 2013).....	184
TABLEAU 45 : RECAPITULATIF DES ANTIBIOTIQUES UTILISES POUR EXCLURE OU TRAITER UNE ENTEROPATHIE REPENDANT AUX ANTIBIOTIQUES.(HALL, 2011)	194
TABLEAU 46: RESUME DES PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LA COLITE ULCEREUSE ET LA MALADIE DE CROHN SELON LES MOYENS DIAGNOSTIQUES (BERNSTEIN ET AL., 2015; CHAIRMAN & MICHAEL, 2010)	197
TABLEAU 47: RESUME DES DIFFERENTS FACTEURS ASSOCIES A UN PRONOSTIC NEGATIF DES MICI CHEZ L'HOMME	202
TABLEAU 48 : RECAPITULATIF DES ANTIBIOTIQUES UTILISES POUR EXCLURE OU TRAITER UNE ENTEROPATHIE REPENDANT AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LE CHIEN. (HALL, 2011)	207
TABLEAU 49: PRESENTATION DES DIFFERENTES MOLECULES UTILISEES OU ACTUELLEMENT EN ETUDE DANS LE TRAITEMENT DES MICI CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT	215
TABLEAU 50: RESUME DES CARENCES NUTRITIONNELLES RENCONTREES EN CAS DE MICI. (MONTGOMERY & IV, 2015).....	226
TABLEAU 51: RESUME DES EFFETS SECONDAIRES ET DE LEURS EFFETS SUR LA NUTRITION DES TRAITEMENTS MEDICAUX, UTILISES EN CAS DE MICI. (MONTGOMERY & IV, 2015)	226
TABLEAU 52: PRESENTATION DES TECHNIQUES CHIRURGICALES UTILISEES EN CAS DE MALADIE DE CROHN COLIQUE (HARB, 2015) .	235
TABLEAU 53: APPROCHE DANS LE TRAITEMENT DES FISTULES ENTERO-CUTANEEES RENCONTREES EN CAS DE MALADIE DE CROHN. (BAILEY, 2015)	236
TABLEAU 54 : RESUME DES DIFFERENTES TECHNIQUES CHIRURGICALES, LES PLUS FREQUEMMENT UTILISEES EN CAS DE COLITE ULCEREUSE ET LEURS INDICATIONS.	242

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1: COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES MICI CHEZ L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHAT (M CRAVEN ET AL., 2004)	247
ANNEXE 2: GRILLE ETEC: EVALUATION DES TROUBLES EMOTIONNELS DU CHIEN (REIWALD ET AL., 2013).....	248
ANNEXE 3: PRESENTATION DE L'INDICE DE POWELL-TUCK (1978).(BEAUGERIE ET AL., 2004)	249
ANNEXE 4: PRESENTATION DE L'INDEX CDAI PERMETTANT D'EVALUER L'ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN.(BEAUGERIE ET AL., 2004)	250
ANNEXE 5: PRESENTATION DE L'INDEX DE HARVEY-BRADSHAW (HBI), VERSION SIMPLIFIEE DU CDAI QUI PERMET D'EVALUER L'ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN.(HARVEY & BRADSHAW, 1980).....	251
ANNEXE 6: RAPPORT STANDARDISE LORS DE L'EVALUATION DE LA MUQUEUSE DUODENALE ET DE LA MUQUEUSE COLIQUE, LORS DE L'EXAMEN ENDOSCOPIQUE, CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT, DEVELOPPE PAR LE WSAVA.(M J DAY ET AL., 2010).....	252
ANNEXE 7: COMPTE-RENDU STANDARDISE DE L'EXAMEN ENDOSCOPIQUE DU TRACTUS GASTROINTESTINALE REALISE PAR VOIE ANTEROGRADE, CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT, DEVELOPPE PAR LE WSAVA.(M J DAY ET AL., 2010)	254
ANNEXE 8: COMPTE-RENDU STANDARDISE DE L'EXAMEN COLOSCOPIQUE, CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT, DEVELOPPE PAR LE WSAVA.(M J DAY ET AL., 2010).....	256
ANNEXE 9: RECOMMANDATIONS SELON L'ORGANISATION MONDIALE DE GASTROENTEROLOGIE DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DES MICI SELON LEUR DEGRE DE SEVERITE (CHAIRMAN & MICHAEL, 2010)	257

LISTE DES ABREVIATIONS

6-MP : 6-mercaptopurine
5- ASA : acide 5-aminosalicylique
ACCA : antichitobioside glucide antibody
ACTH: adr no cortico trophic hormone
Ach: acétylcholine
ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
AGCC : acide gras   courte chaîne
AINS : anti-inflammatoire non st ro dien
ALAT : alanine aminotransférase
ALCA: antilaminaribioside glucide antibody
APRIL: a proliferation-inducing ligand
ASCA: anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody
BAFF: B-cell activating factor
BALT: bronchus-associated lymphoid tissue
BCMA: B-cell maturation antigen
CAML: calcium-modulating cyclophilin ligand
CCE: c lon capsule endoscopy
CCECAI: canine chronic enteropathy clinical activity index
CCK: chol cystokinine
CCM: complexe myo lectrique migrant
CD: Crohn's disease
CDAI: Crohn's disease activity index
CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity
CGD: chronic granulomatous disease
CIBDAI: canine inflammatory bowel disease activity index
CLE: confocal laser enteroscopy
CMH: complexe majeur d'histocompatibilité
CPA: cellule pr sentatrice d'antigène
CRP : C-reactive protein
CTE : computed tomographic enterography
CU : colite ulcéreuse
DBE: double-balloon enteroscopy
DSS: dextran sodium sulfate
ECEA: *Escherichia coli* entéro-adhérentes

ECEI: *Escherichia coli* entéto-invasives
EE: eosinophilic enteritis
ELISA: enzyme-like immunosorbent assay
ER: endoplasmic reticulum
ERI: entéropathie répondant aux immunomodulateurs
ESR: erythrocyte sedimentation rate
ETEC: évaluation des troubles émotionnels chez le chien
FCEAI: feline chronic enteropathy activity index
FRE: food-responsive enteropathy
GALT: gastrointestinal-associated lymphoid tissue
GLP: glucagon-like peptide
GRP: gastrin-releasing peptide
HBOT: hyperbaric oxygen therapy
HLA: human leucocyte antigen
HS: hypersensibilité
IBD: inflammatory bowel disease
ICAM: intercellular adhesion molecule
IEL: intraepithelial lymphocyte
IF: intrinsic factor
IFN: interféron
Ig: immunoglobuline
IHC: immunohistochimie
IL: interleukine
iNOS: inducible nitric oxide synthase
IPAA: ileal pouch-anal anastomosis
IPE: insuffisance pancréatique exocrine
ITA: immunoreceptor tyrosine-based activation motif
LB: lymphocyte B
LPE: lymphocplasmocytic enteritis
LPL: lamina propia lymphocytes
LPS: lipopolysaccharide
LT: lymphocyte T
LTh: lymphocyte T helper
LTr: lymphocyte T régulateur
MALT: mucosa-associated lymphoid tissue
MAMP: microbe-associated molecular pattern

MAP: *Mycobacterium avium paratuberculosis*
MD: Maladie de Crohn
MDP: muramyl dipeptide
MDR: multidrug resistance
MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MOH: moelle osseuse hématopoïétique
NADPH: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NMH: N-méthylhistamine
NO: monoxyde d'azote
NOD: nucleotide-binding oligomerization domain
pANCA: perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody
PAL: phosphatase alcaline
PAMP: pathogen-associated molecular pattern
PC: phosphatidylcholine
PLI: pancreatic lipase immunoreactivity
PP: plaque de Peyer
PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor
PPRE: PPAR-response element
PRR: pattern recognition receptor
PSC: primary sclerosing cholangitis
PT: protéines totales
RCH: rectocolite hémorragique
RT-PCR: reverse-transcription polymerase chain reaction
SBE: single-balloon enteroscopy
SE: spiral enterography
SIBO: small intestinal bacterial overgrowth
SNP: single nucleotide polymorphism
SP: substance P
TAC: total abdominal colectomy
TAC/I: total abdominal colectomy with ileostomy
TACI: transmembrane activator and CAML interactor
TCP: total proctocolectomy
TGF: transforming growth factor
TLI: trypsin-like immunoreactivity
TLR: toll-like receptor
TNBS: trinitrobenzenesulfonic acid

TNF: tumor necrosis factor

TPMT: thiopurine methyltransferase

UC: ulcerative colitis

UCCIS: ulcerative colitis colonoscopic index of severity

VIP: vasoactive intestinal peptide

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constituent un ensemble d'affections, connues en médecine humaine depuis des décennies et dont l'importance en médecine vétérinaire a augmenté ces dernières années suite à une médicalisation accrue des carnivores domestiques et aux progrès diagnostiques concernant ces maladies.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent un ensemble de troubles gastro-intestinaux chroniques idiopathiques caractérisés par une infiltration du tractus gastro-intestinal par des cellules inflammatoires. En médecine humaine, les MICI incluent deux entités pathologiques distinctes : la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (ou rectocolite hémorragique). En médecine vétérinaire, la définition du terme MICI a beaucoup évolué et varie encore selon les praticiens et les auteurs. L'absence de consensus sur la définition, la pathogénie exacte encore inconnue et la démarche diagnostique a entraîné un sur-diagnostic des MICI chez le chien et chez le chat. Les connaissances en médecine vétérinaire concernant les MICI ont beaucoup évolué, notamment grâce à la contribution de la médecine humaine, qui bénéficie de plus d'études, de moyens et de recul vis-à-vis de ces maladies.

Cette thèse s'inscrit dans l'objectif de mettre en évidence les avancées en médecine, humaine et vétérinaire ainsi que les similitudes et les différences entre l'homme, le chien et le chat concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Dans une première partie, des rappels seront effectués sur l'anatomie et la physiologie intestinales. Les classifications et l'étiopathogénie des maladies inflammatoires chroniques intestinales seront ensuite abordées dans une deuxième partie. Dans une troisième partie, le diagnostic des MICI, qui comprend l'expression clinique de ces maladies et les différentes méthodes diagnostiques actuellement disponibles ou en cours d'étude, sera décrit. Enfin dans une dernière partie, les paramètres pronostiques et les différentes options thérapeutiques seront exposées.

Lorsque cela n'est pas précisé, les explications fournies dans les différentes parties concernent l'homme, le chien et le chat.

I. ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE L'INTESTIN GRELE ET DU GROS INTESTIN

L'intestin (*intestinum*) est un organe du tube digestif qui s'étend du pylore à l'anus. Il se sépare en deux grandes parties :

- L'**intestin grêle** (*intestinum tenue*)
- Le **gros intestin** (*intestinum crassum*)

I.A. DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE (McGeady, Quinn, FitzPatrick, & Ryan, 2005; Young, Health, & Wheeler, 2001)

L'intestin primitif de l'embryon est constitué d'une couche interne d'**endoderme** et d'une couche externe de **mésoderme**. L'intestin primitif peut se séparer en trois parties:

- L'intestin antérieur ou proentéron, à l'origine de la partie proximale du duodénum
- L'intestin moyen ou mésentéron, à l'origine de la partie distale du duodénum, du jéjunum-iléon et du côlon (jusqu'au tiers distal du côlon transverse). Il communique avec la vésicule vitelline par le canal vitello-intestinal. Le canal s'atrophiera par la suite, permettant ainsi l'individualisation de l'intestin.
- L'intestin postérieur ou métentéron, à l'origine de la partie distale du côlon transverse, du côlon sigmoïde et du rectum

L'endoderme formera par la suite les épithélia et des glandes alors que le mésoderme formera la musculature et le tissu conjonctif. Ces tissus s'organiseront par la suite selon les quatre couches histologiques caractéristiques du tube digestif : la **séreuse**, la **musculaire**, la **sous-muqueuse** et la **muqueuse**.

L'**ectoderme** sera à l'origine du canal anal dans sa portion terminale.

I.B ANATOMIE DE L'INTESTIN GRELE (Barone, 2009; Evans, 1993; Young et al., 2001)

I.B.1 CONFORMATION ANATOMIQUE GENERALE

L'intestin grêle commence au pylore et se termine à l'ostium iléal.

L'intestin grêle se divise en trois parties, dans le sens crânio-caudal : le **duodénum**, le **jéjunum** et l'**iléon**. La distinction se fait sur un plan fonctionnel, non pas sur un plan anatomique.

Le duodénum constitue la partie de l'intestin où se déversent les sécrétions exocrines gastriques et pancréatiques. Ces sucs digestifs complètent l'action du suc gastrique dans le processus de digestion. Elles aboutissent à l'élaboration du chyle, dont les constituants sont en majeure partie absorbés par la muqueuse intestinale, très vascularisée. L'absorption a principalement lieu dans la partie jéjuno-iléale.

De plus, le duodénum assure un rôle **endocrine**, à l'origine d'une régulation de la digestion et des sécrétions gastriques, hépatiques et pancréatiques.

I.B.1.A. CONFORMATION EXTERNE

❖ Duodénum

Le duodénum correspond au segment de l'intestin grêle situé entre le pylore et la courbure duodéno-jéjunale.

Il est composé de quatre parties. La première s'étend du pylore à l'angle duodéal crânial. Le duodénum descendant est compris entre l'angle crânial et l'angle caudal. La partie transverse fait le lien entre le duodénum descendant et le duodénum ascendant qui se termine à l'angle duodéno-jéjunal.

- La **partie crâniale** duodénale (*Pars cranialis duodeni*) est assez courte. Elle se termine à la courbure crâniale duodénale (*Flexura duodeni cranialis*). Juste après le pylore, la partie crâniale présente une portion légèrement dilatée : l'ampoule duodénale (*Ampulla duodeni*).
- La **partie descendante** duodénale (*Pars descendens duodeni*) longe le flanc droit de l'animal. Le duodénum descendant se termine par la courbure caudale duodénale (*Flexura duodeni caudalis*). Au niveau du duodénum descendant, s'abouchent les canaux cholédoque et pancréatiques majeur et mineur.
- La **partie transverse** duodénale (*Pars transversa duodeni*) s'étend de la droite vers la gauche.
- La **partie ascendante** duodénale (*Pars ascendens duodeni*) se situe à gauche de la racine du mésentère et s'étend jusqu'au rein gauche, ventralement. Elle se termine par la courbure duodéno-jéjunale (*Flexura duodeno jejunalis*).

❖ Jéjunum-iléon

Le jéjunum-iléon est plus long et plus mobile que le duodénum. Il commence à la courbure duodéno-jéjunale et prend fin à l'ostium iléal. La division entre les deux se fait d'un point de vue morphologique et fonctionnel. Toutefois, les modifications apparaissent de façon progressive ce qui rend la limitation précise de ces deux portions de l'intestin grêle impossible.

Le jéjunum-iléon constitue un long tube cylindrique dont la surface est recouverte par le péritoine. La partie concave forme le bord mésentérique ou petite courbure alors que la partie convexe forme le bord libre ou anti-mésentérique. Ces deux bords sont liés par deux faces lisses et convexes.

L'iléon correspond à la portion la plus distale et la plus courte de l'intestin grêle. L'ostium iléocolique, dont l'ouverture est contrôlée par le sphincter iléocolique fait la liaison entre l'iléon et le gros intestin.

I.B.1.B. CONFORMATION INTERNE

❖ Duodénum

La muqueuse duodénale, au niveau de sa continuité avec le pylore est rouge-brûnâtre et présente des plis radiaires qui s'effacent au fur et à mesure de la progression dans le duodénum descendant. Dans le duodénum descendant, l'aspect de la muqueuse tend de plus en plus vers celui de la muqueuse iléale.

L'abouchement du conduit pancréatique et du conduit cholédoque se fait sur un relief particulier au niveau de la muqueuse duodénale, qualifié de **papille duodénale majeure** (*Papilla duodeni major*), anciennement appelée grande caroncule. Chez l'homme, cette papille est en dépression au niveau de la muqueuse et elle est bordée par un relèvement de la muqueuse. On parle alors d'**ampoule hépato-pancréatique** (*Ampulla hepatopancreatica*).

Le conduit pancréatique mineur rejoint le duodénum au niveau de la papille duodénale mineure (*Papilla duodeni minor*).

❖ Jéjunum-iléon

La muqueuse jéjuno-iléale d'un aspect gris-rosé ou jaunâtre forme des plis. Ainsi chez l'homme, la muqueuse de la partie terminale du duodénum descendant jusqu'au début de l'iléon, forme des **plis circulaires** (*Plicae circulares*), transversaux et hauts d'environ 6-8 mm, anciennement appelés « valvules conniventes », permettant une augmentation de la surface de la muqueuse.

Ces plis sont présents chez les Carnivores mais sont irréguliers et effaçables à la distension.

La présence de « **lymphonodules agrégés** », également connus sous le nom de « **plaques de Peyer** » au sein de la muqueuse lui donne un aspect particulier.

La jonction duodéno-jéjunale n'est pas marquée à l'inverse de la jonction iléo-colique, marquée par un ostium iléal qui fait protrusion dans le gros intestin.

I.B.2. RAPPORTS ANATOMIQUES

❖ Duodénum

Le duodénum est étroitement lié au pancréas et au foie.

- La partie crâniale du duodénum se situe dorso-caudalement en regard de la face viscérale du foie et ventralement face au pancréas.
- Le duodénum descendant s'étend contre la paroi abdominale ventro-latérale droite. Il n'est pas recouvert par le grand omentum.
- La partie transverse du duodénum et la partie ascendante du duodénum sont situés dans l'abdomen profond, entre les lombes et les différents segments intestinaux.
La partie transverse passe caudalement à la racine du mésentère. Le duodénum ascendant se termine en regard du rein gauche.

❖ Jéjunum-iléon

Le jéjunum est l'organe abdominal **le plus mobile**. Il occupe la place laissée par les autres organes.

L'iléon est caudalement relié au caecum.

I.B.3. MOYENS DE FIXITE

❖ Duodénum

Le duodénum est maintenu en place par le ligament hépato-duodéнал, qui le lie au foie et par le mésentère qui englobe le pancréas.

La courbure duodéno-colique est attachée au côlon par un frein séreux : le **pli duodéno-colique** (*Plica duodenocolica*). Du tissu musculaire ou fibreux en petite quantité rattache la courbure à la paroi lombaire.

❖ Jéjunum-iléon

Le jéjunum-iléon, attaché au mésentère est maintenu dans sa continuité avec le duodénum et le gros intestin.

Le jéjunum n'est fixé que par un mésentère contenant les vaisseaux et les nerfs intestinaux. Il est de ce fait très mobile et ses anses sont réparties au sein de la cavité abdominale.

Un frein triangulaire qui s'étend de la partie terminale de l'iléon au caecum, le **pli iléo-caecal** participe au maintien de l'iléon.

I.B.4. VASCULARISATION ET INNERVATION

I.B.4.A. VASCULARISATION ARTERIELLE

Le duodénum possède une vascularisation plus riche que les autres segments du tube digestif.

Le duodénum est alimenté crânialement par l'**artère pancréatico-duodénale crâniale**, issue de l'artère gastro-duodénale et caudalement par l'**artère pancréatico-duodénale caudale**, issue de l'artère mésentérique crâniale.

Le jéjunum-iléon reçoit son sang des différentes artères issues de l'**artère mésentérique crâniale**.

Ainsi l'irrigation du jéjunum est assurée par les **artères jéjunales** et celle de l'iléon par l'**artère caecale accessoire** et l'**artère iléocaecale**.

I.B.4.B. VASCULARISATION VEINEUSE

Le retour veineux de l'intestin grêle est assuré par un important réseau veineux qui se jette d'une part dans les **veines jéjunales**, affluents de la veine mésentérique crâniale, qui rejoint ensuite la veine porte et d'autre part dans les **veines pancréatico-duodénales**.

I.B.4.C. VASCULARISATION LYMPHATIQUE

Les vaisseaux lymphatiques du duodénum sont drainés par les **nœuds lymphatiques duodénaux, hépatiques, coeliaques et mésentériques crâniens**.

Le drainage des vaisseaux lymphatiques jéjunaux s'effectue par les **nœuds lymphatiques jéjunaux**, formant une grappe au niveau de la racine du mésentère et par les **nœuds lymphatiques mésentériques crâniens**.

La lymphe provenant de l'iléon est drainée par les **nœuds lymphatiques jéjunaux** et par les **nœuds lymphatiques iléo-coliques** quand ils existent ou par les **nœuds lymphatiques caecaux**.

I.B.4.D. INNERVATION

L'innervation de l'intestin grêle provient des fibres **parasympathiques** du nerf vague, stimulatrices des activités motrice et sécrétoire intestinales et des fibres **sympathiques**, inhibitrices.

Le parasympathique et le sympathique se rejoignent au niveau des ganglions coéliqués et mésentérique crâniale qui constituent un relai pré-vertébral pour le sympathique puis progressent dans le mésentère pour enfin pénétrer dans la paroi intestinale pour former deux plexus :

- Le **plexus myentérique** (ou « **plexus d'Auerbach** »), situé entre les deux couches de la musculature. Il apporte des fibres motrices à la musculature et à la sous muqueuse.
- Le **plexus sous muqueux** (ou « **plexus de Meissner** ») qui innerve la musculature muqueuse (muscularis mucosae), les glandes et les villosités.

I.B.5. PARTICULARITES ANATOMIQUES

I.B.5.A. CHEZ L'HOMME

L'intestin de l'homme reste proche de celui des carnivores même si le gros intestin est beaucoup plus développé.

L'intestin grêle est semblable à celui des carnivores. La particularité de l'anatomie humaine se fait au niveau des moyens de fixation adaptés au mode de vie bipède de l'homme. L'intestin grêle chez l'homme mesure entre 6 et 6,5 m de long.

❖ Duodénum

Le duodénum mesure environ 25 m de long et son diamètre varie entre 3 et 4 cm. Les différents segments duodénaux forment un cadran plaqué contre les trois premières vertèbres lombaires. Il est ventralement recouvert par le côlon transverse et l'estomac. Le duodénum descendant reçoit les canaux pancréatiques et cholédoque. La papille duodénale majeure est située à 8-10 cm du pylore et la papille duodénale mineure la surmonte de 2-3 cm.

❖ Jéjunum-iléon

Le jéjunum décrit plusieurs circonvolutions (une quinzaine), quasiment horizontales, formant plusieurs étages d'un flanc à l'autre jusqu'à la fosse iliaque gauche. Puis l'iléon forme des circonvolutions, verticales, localisées dans le grand bassin qui aboutissent au caecum, dans la fosse iliaque droite.

I.B.5.B. CHEZ LE CHIEN

Chez le chien, l'intestin grêle mesure entre 1.80 et 4.80 mètres de long, soit environ 3,5 fois la longueur du chien.

❖ Duodénum

Le duodénum représente environ 10 % de la longueur de l'intestin grêle. Sa longueur est comprise entre 20 et 60 cm. Les parties crâniale et transverse sont particulièrement brèves chez le chien.

L'ampoule duodénale, présente au début du duodénum est très restreinte.

Les conduits cholédoque et pancréatique aboutissent dans une région comprise entre la partie crâniale et la partie descendante au niveau de la courbure crâniale. Le canal pancréatique accessoire se jette dans le segment descendant du duodénum.

La partie transverse constitue une courte courbure à concavité crâniale, caudale au caecum et à la racine du mésentère, au niveau de la cinquième ou sixième vertèbre lombaire.

La partie ascendante se termine au niveau de la courbure duodéno-jéjunale, située en regard du pôle crânial du rein gauche.

❖ Jéjunum –iléon

Le jéjunum-iléon est entièrement recouvert par le grand omentum, qui l'isole des flancs et de la paroi abdominale ventrale. Il occupe tout l'abdomen, du cercle de l'hypochondre au bassin. Sa position anatomique peut être modulée en fonction de l'état de réplétion gastrique ou de la vessie.

Le jéjunum représente près de 90 % de la longueur de l'intestin grêle. Le jéjunum forme plusieurs larges circonvolutions (une huitaine) et l'iléum, assez court retourne en région pré-pubienne pour rejoindre le côlon, caudalement et médialement au rein droit.

La racine mésentérique contient un amas de nœuds lymphatiques (nœuds lymphatiques jéjunaux) qui se caractérisent par un volume important.

I.B.5.C. CHEZ LE CHAT

La disposition de l'intestin grêle chez le chat est assez similaire à celle du chien.

Chez le chat, le duodénum est le segment de l'intestin grêle le plus court.

Les papilles duodénales majeure et mineure se situent dans la partie descendante chez le chat. La papille duodénale mineure et le conduit pancréatique accessoire ne sont présents que chez 25% des chats.

I.C. ANATOMIE DU GROS INTESTIN (Barone, 2009; Evans, 1993; Young et al., 2001)

Le gros intestin (intestinum crassum) est l'organe du tube digestif qui suit l'intestin grêle et qui se termine à l'anus. Il se divise en quatre segments: le caecum, le côlon, le rectum et le canal anal.

Le gros intestin s'occupe de la finalisation de la digestion. Malgré une structure interne dépourvue de villosités, le gros intestin est un lieu où l'absorption est très active.

I.C.1. CONFORMATION ANATOMIQUE GENERALE

I.C.1.A. CONFORMATION EXTERNE

Les trois principaux segments du gros intestin : **caecum**, **côlon** et **rectum** partagent de nombreuses caractéristiques. Le **canal anal** se distingue par sa morphologie très particulière.

❖ Caecum

Le caecum est considéré comme un **diverticule** de la portion proximale du côlon. La taille et la forme de caecum sont variables. Il communique avec le côlon ascendant au niveau de **l'orifice caecocolique**, donc l'ouverture est contrôlée par le **sphincter caecocolique**.

Ainsi il forme un cul-de sac, petit et lisse chez les Carnivores, situé entre l'iléon et le côlon.

❖ Côlon

Le côlon se divise en trois parties :

- le **côlon ascendant** (*Côlon ascendens*), qui fait suite au caecum et qui passe par le flanc droit pour arriver près du foie, sous l'hypochondre droit ;
- le **côlon transverse** (*Côlon transversum*), qui s'étend de droite à gauche, caudalement à l'estomac ;
- et le **côlon descendant** (*Côlon descendens*), qui se développe caudalement vers le flanc gauche, à proximité de la rate, à l'entrée du bassin.

Ces trois parties s'articulent au niveau de deux courbures :

- la **courbure colique droite** (*Flexura coli dextra*)
- la **courbure colique gauche** (*Flexura coli sinistra*)

Sa forme l'assimile donc à un crochet ou **point d'interrogation** : la portion la plus crâniale correspond au côlon transverse, la partie la plus courte, à droite correspond au côlon ascendant. La zone de flexion entre ces deux parties est appelée **courbure colique droite**. Le côlon transverse se poursuit par le côlon descendant au niveau de la **courbure colique gauche**, située à la base du mésentère.

Le côlon descendant est le segment le plus long du côlon. Il s'étend de la courbure colique gauche à un plan transverse passant par le détroit supérieur du pelvis et il se prolonge par le rectum, sans séparation.

❖ Rectum

Le rectum prolonge le côlon descendant et s'ouvre vers l'extérieur par le canal anal. Il commence au détroit supérieur du pelvis et se termine ventralement à la deuxième ou troisième vertèbre caudale, au niveau du canal anal.

La surface rectale est dénuée de bosselures : elle est **lisse**. La partie caudale du rectum forme une poche, appelée **ampoule rectale** (*Ampulla recti*). Elle reste toutefois peu développée chez les Carnivores et chez l'homme.

Une des particularités du rectum est la présence d'une **centaine de nœuds lymphatiques individuels** (approximativement de longueur 3mm et de hauteur 1mm) au sein de la muqueuse rectale.

❖ Canal anal

Le **canal anal** (*Canalis annalis*) constitue la partie terminale du gros intestin, par laquelle il s'ouvre vers l'extérieur par l'anus. Il se différencie des trois autres segments du gros intestin par sa conformation interne et par la présence pariétale d'un double sphincter (le premier lisse et le second strié) qui le maintient fermé au repos.

I.C.1.B. CONFORMATION INTERNE

❖ Caecum

Le caecum possède plusieurs orifices caractéristiques :

- le premier se situe à la jonction iléo-caecale : **l'ostium iléal** (*Ostium ileale*). Chez l'homme, l'orifice iléo-caecal fait protrusion dans le gros intestin, étant porté par une invagination de l'iléon dans le caecum. Cette invagination est qualifiée de **papille iléale** (*Papilla ilealis*), autrefois connue sous le nom de « valvule iléo-caecale ». Chez les Carnivores, le caecum est considéré comme un diverticule du côlon ainsi la papille « iléale », réduite fait directement protrusion dans le côlon.

-le second, terminal qui communique avec le côlon : **l'ostium caeco-colique** (*Ostium caecocolicum*). Chez les Carnivores il se caractérise par un rétrécissement en anneau alors qu'il est vaste et plus distinguable chez l'Homme.

-Le dernier, qui communique avec l'appendice vermiforme, uniquement présent chez l'Homme (*Ostium appendicis vermiformis caeci*).

Chez l'Homme qui présente un caecum bosselé, les sillons séparant les haustrations forment des **plis semi-lunaires** (*Plica semilunares coli*) dans la lumière intestinale.

❖ Côlon

L'intérieur du côlon chez les Carnivores ne montre pas de particularités. Chez l'Homme, le côlon présente des plis semi lunaires, comparables à ceux du caecum.

❖ Rectum

La muqueuse rectale forme des plis irréguliers, facilement distensibles. Elle présente également des **plis transversaux** (*Plica transversales recti*), marqués par des épaissements de la musculature. Ils sont particulièrement nets chez l'Homme.

❖ Canal anal

Le canal anal peut se différencier en trois zones, la zone columnaire, la zone intermédiaire et la zone cutanée, qui communique avec l'extérieur.

Intérieurement, la muqueuse du canal présente, dans sa partie crâniale des plis longitudinaux de petite taille, appelés **côlonnes anales** (*Columnae anales*). Elles s'élargissent au niveau de leur terminaison pour se lier les unes aux autres. Ceci entraîne la formation de petits plis transversaux d'aspect valvulaire, qualifiés de **valvules anales** (*Valvula anales*). A la base des côlonnes, elles forment de petites dépressions : les **sinus anaux** (*Sinus anales*).

Les côlonnes sont nettes chez l'Homme et les Carnivores. La zone, précédemment décrite, qui est la plus crâniale est qualifiée de zone columnaire.

Caudalement aux valvules anales, la muqueuse devient lisse. Cette zone est qualifiée de zone intermédiaire. Crânialement à l'ouverture anale, de chaque côté au niveau du revêtement interne, se trouve, chez les Carnivores un sinus para-anal, logé entre les sphincters interne et externe. La paroi du sinus est riche en glandes apocrines sudoripares, appelés glandes du sinus para-anal.

I.C.2. RAPPORTS ANATOMIQUES

❖ Caecum

Le caecum, dans la partie qui le relie à l'iléon est situé à droite du plan médian, généralement à l'intérieur de la boucle duodénale. Il est dorsal aux anses jéjunales et il est ventral au processus transverse droit des vertèbres lombaires II à IV.

❖ Côlon

La position anatomique du côlon varie selon sa conformation, spécifique à chaque espèce. Le côlon des Carnivores, simple, sert donc de modèle descriptif. Les particularités qui concernent le côlon de l'homme seront décrites dans la partie correspondante.

Le côlon repose donc sur la partie dorsale de la cavité abdominale. Il forme un crochet ou point d'interrogation.

Le côlon ascendant est situé, au même titre que le caecum à droite de la racine du mésentère, médialement au duodénum descendant, dont il est séparé par le grand omentum.

Le côlon transverse est situé profondément dans l'abdomen

Le côlon transverse se situe crânialement à la racine du mésentère, à la courbure duodéno-jéjunale et à l'estomac et ventralement au pancréas

Le côlon descendant est superficiel, sous la paroi du flanc gauche. Il est caudalement en rapport avec l'uretère gauche et ventralement, dans sa partie terminale en rapport avec la vessie et l'utérus. Ainsi chez le chien mâle en cas d'hypertrophie, la prostate peut se retrouver ventralement au côlon descendant.

❖ Rectum

Le rectum est en rapport dorsalement avec le sacrum, les vaisseaux et les nerfs, courant sur la face pelvienne du sacrum et les muscles sacro-coccygiens ventraux. Latéralement, il est bordé par les muscles coccygien et releveur de l'anus et le ligament sacro-iliaque.

Ventralement, le rectum est en contact avec le corps de l'utérus, le vagin et le vestibule du vagin chez la femelle et avec les glandes vésiculaires, la prostate, l'urètre et les glandes bulbo-urétrales chez le mâle.

❖ Canal anal

Le canal anal se situe ventralement à la quatrième vertèbre caudale. Il est surmonté par les muscles du sphincter anal strié et lisse.

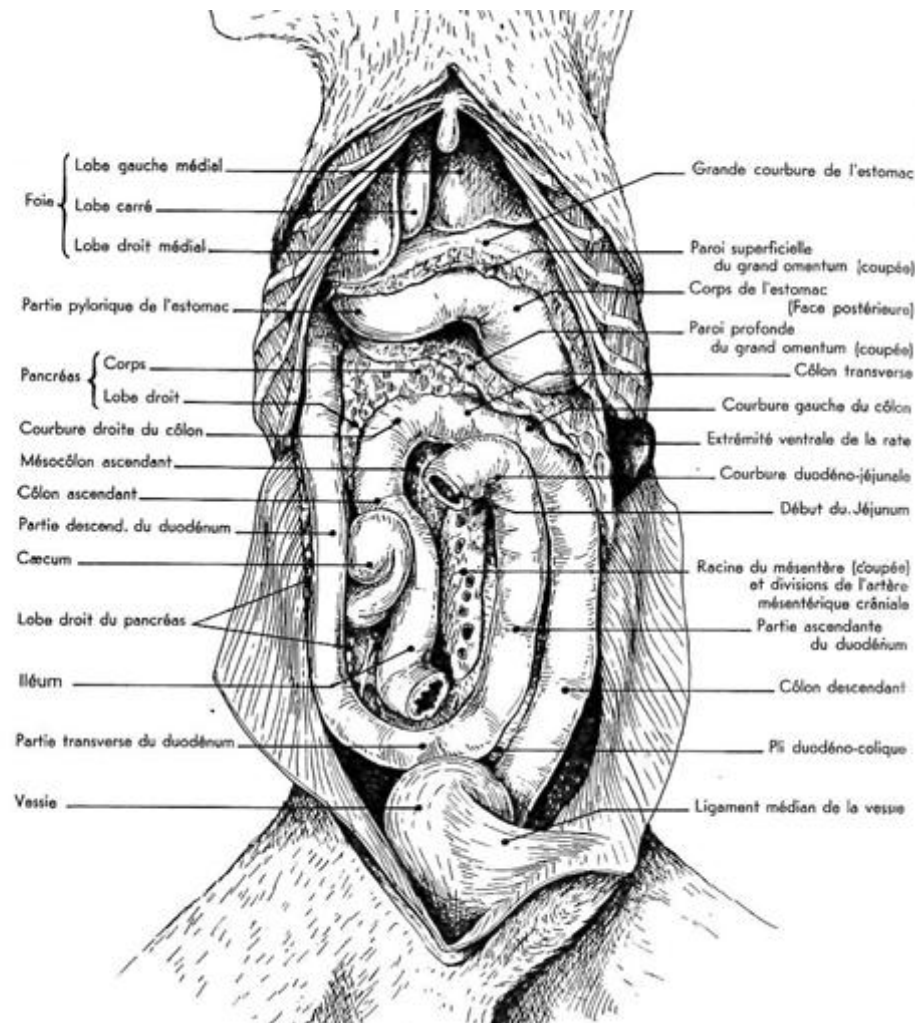


FIGURE 1: DUODENUM ET GROS INTESTIN DU CHIEN, EN VUE VENTRALE, APRES ABLATION DE L'ÉPILOON ET DU JEJUNUM (BARONE, 2009)

I.C.3. MOYENS DE FIXITE

❖ Caecum

Le caecum est fixé à l'iléon et au côlon, par continuité. Il est également maintenu en place par les mésos de ses deux organes voisins. Crânialement au caecum, le pli iléo-caecal participe à l'union jonction iléocæcale. La partie libre du caecum ou apex reste flottante dans l'abdomen.

❖ Côlon

Le côlon est suspendu chez les Carnivores à un mésentère simple, le mésocôlon divisible en trois parties, correspondant aux trois segments du côlon: le mésocôlon ascendant (*mesocôlon ascendens*), le mésocôlon transverse (*mesocôlon transversum*) et le mésocôlon descendant (*mesocôlon descendens*) et le mésocôlon sigmoïde (*mesocôlon sigmoideum*), souvent confondu avec le précédent.

❖ Rectum

Le rectum est solidement fixé au niveau du bassin grâce :

- au **mésorectum**, prolongement du mésocôlon descendant dans le bassin, absent chez l'homme ;
- la **réflexion pelvienne du péritoine**, qui forme un cul de sac sacro-rectal, absent chez l'homme ;
- le **muscle recto-coccygien** (*M. rectococcygeus*), ensemble de fibres musculaires lisses provenant de la musculature rectale, considéré comme un vestige de l'intestin post anal de l'embryon ;
- le **muscle retro-urétral** (*M.rectourethralis*), constitué d'un faisceau de fibres musculaires lisses, issues de la musculature du rectum ;
- le **conjonctif rétropéritonéal**
- la continuité avec le **canal anal**.

I.C.4. VASCULARISATION ET INNERVATION

I.C.4.A. VASCULARISATION ARTERIELLE

La vascularisation artérielle du caecum, du côlon ascendant et du côlon transverse est assurée par les **artères iléo-colique** (pour le caecum), **colique droite** (pour le côlon ascendant) et **colique moyenne** (pour le côlon transverse). Elles proviennent de l'artère mésentérique crâniale.

Le reste de l'intestin et le rectum sont desservis par les **artères colique gauche et sigmoïdiennes** (pour le côlon descendant) et **l'artère rectale crâniale** (pour le rectum), issues de l'artère mésentérique caudale.

L'irrigation sanguine du gros intestin est assurée par les **artères et veines mésentériques** (caudale et ventrale).

Le canal anal est desservi par les **artères rectales caudales gauche et droite**, branches des artères iliaques internes.

I.C.4.B. VASCULARISATION VEINEUSE

Le sang du caecum, côlon et rectum est drainé par un réseau de veines, qui se jette dans les **veines mésentériques crâniale et caudale**, rejoignant elles-mêmes la veine porte.

Le sang du canal anal est drainé par un double réseau de veines, ascendantes d'une part qui se jettent dans les veines rectales moyennes et descendantes d'autre part, qui rejoignent les **veines rectales caudales et périnéales**. Toutes ces veines amènent le sang vers la **veine iliaque interne**. Cette particularité fait de la voie anale une voie préférentielle pour la prise de médicaments, qui passent ainsi directement dans la circulation générale sans traverser le foie.

I.C.4.C. VASCULARISATION LYMPHATIQUE

Le système lymphatique du gros intestin est semblable à celui de l'intestin grêle. Les vaisseaux lymphatiques du gros intestin sont drainés par les **nœuds lymphatiques caecaux, coliques, mésentériques caudaux et sacraux**.

Les vaisseaux lymphatiques du canal anal sont drainés par les **nœuds lymphatiques ano-rectaux, dorso-latéraux au canal anal, sacraux, iliaques médiaux et ischiatiques**.

I.C.4.D. INNERVATION

La distribution nerveuse du gros intestin est **similaire** à celle de l'intestin grêle. La présence des plexi myentérique et sous muqueux est retrouvée au niveau du gros intestin. Les fibres sympathiques, innervant le gros intestin proviennent des ganglions mésentériques crâniens et caudaux (pour le caecum et le côlon) et hypogastriques (pour le rectum). Les fibres nerveuses du parasymphatique sont apportées par les nerfs vagues (pour le caecum et le côlon) et par le parasymphatique pelvien (pour le rectum).

L'innervation du canal anal est double :

-par le **système autonome** ou involontaire par l'intermédiaire des nerfs végétatifs provenant du plexus hypogastrique, qui innervent la muqueuse et le sphincter interne.

-le **système volontaire** par l'intermédiaire des nerfs rectaux caudaux (issu du nerf honteux, chez les Carnivores), qui innervent le sphincter externe et le muscle releveur de l'anus.

I.C.5. PARTICULARITES ANATOMIQUES

Le gros intestin du chien et du chat est assez similaire à l'intestin de l'homme. Il peut être assimilé chez les Carnivores à un tube simple, simplement plus large que l'intestin grêle alors qu'il présente quelques particularités de conformation chez l'homme.

I.C.5.A. CHEZ L'HOMME

Contrairement aux Carnivores, chez qui le gros intestin peut être assimilé à un tube simple, plus large que l'intestin grêle, le gros intestin de l'Homme présente quelques particularités de conformation liées à la musculature.

Du caecum à l'entrée du rectum, la musculature externe longitudinale est **discontinue**. Elle se présente sous la forme de trois bandes charnues épaisses équidistantes. Elles fusionnent à la jonction entre le côlon sigmoïde et le rectum. Elles sont qualifiées de *Taenia musculares* ou *Taenia colica* au niveau du côlon.

La musculature interne circulaire présente des épaisissements réguliers, les haustra, formant des plis semi-lunaires qui font saillie au niveau de la lumière intestinale. De ce fait, le caecum et le côlon prennent un aspect bosselé.

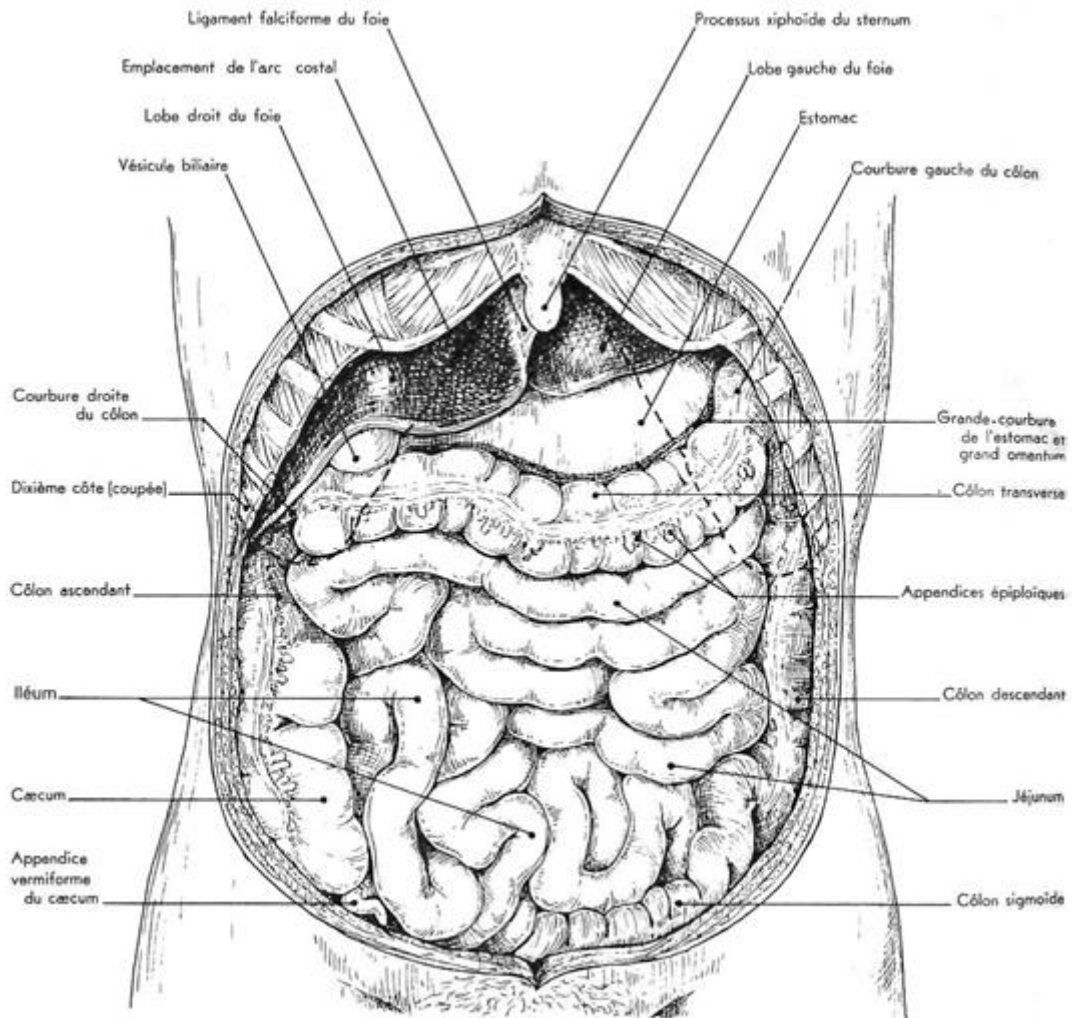


FIGURE 2: VISCERES ABDOMINAUX DE L'HOMME, EN VUE VENTRALE, APRES RETRAIT DU GRAND OMENTUM (BARONE, 2009)

❖ Caecum

Chez l'homme, le caecum est assez limité et court. Il comporte toutefois deux parties distinctes :

-la partie proximale présente un diamètre similaire à celui du côlon ascendant et les mêmes bosselures que lui.

-la partie distale, étroite, située médialement à la partie proximale. Sa muqueuse est entièrement occupée par une tonsille caecale : **l'appendice vermiforme**.

❖ Côlon

Le côlon mesure 1,3cm en moyenne. Son diamètre varie de 7-8cm au niveau de sa partie initiale à 3-4cm au niveau de sa terminaison. Le côlon est nettement séparé en trois segments par deux angles :

-l'angle hépatique, à droite

-l'angle splénique, à gauche.

Chez l'Homme, s'ajoute un segment supplémentaire, bien distinct, le **côlon sigmoïde**, également appelé « côlon pelvien ». Il est relativement mobile et se situe à l'entrée du petit bassin. Chez l'Homme, il est en rapport avec l'iléon, le rectum et la vessie et chez la femme, avec l'utérus et les ligaments larges.

De plus, le côlon de l'homme est bosselé et les trois bandes charnues du caecum se prolongent sur toute la longueur du côlon.

❖ Rectum

Le rectum suit le côlon sigmoïde et se situe en regard de la troisième vertèbre sacrale. Contrairement aux Carnivores, l'Homme ne possède pas de méso-rectum ou de prolongement sacro-coccygien, le rectum est directement accolé à la face ventrale du sacrum et au coccyx. Ainsi, le sacrum est plus courbé que chez les Mammifères domestiques.

Au niveau de la jonction avec le canal anal, la direction du rectum change pour déterminer la « courbure périnéale » du rectum.

❖ Canal anal

L'axe du canal anal est angulé de 90° par rapport à l'ampoule rectale avec une direction oblique dorso-caudale.

I.C.5.B. CHEZ LE CHIEN

❖ Caecum

Le caecum est limité chez le chien. Sa forme est particulière : elle est **spiroïde**. Il est en contact avec l'iléon médialement et avec le duodénum ventralement.

De part la proximité entre la papille iléale et le pli caeco-colique, l'iléon se jette directement dans le pli caeco-colique et non le caecum.

La muqueuse du caecum contient de nombreux nodules lymphatiques solitaires et ne comporte pas de nodules agrégés.

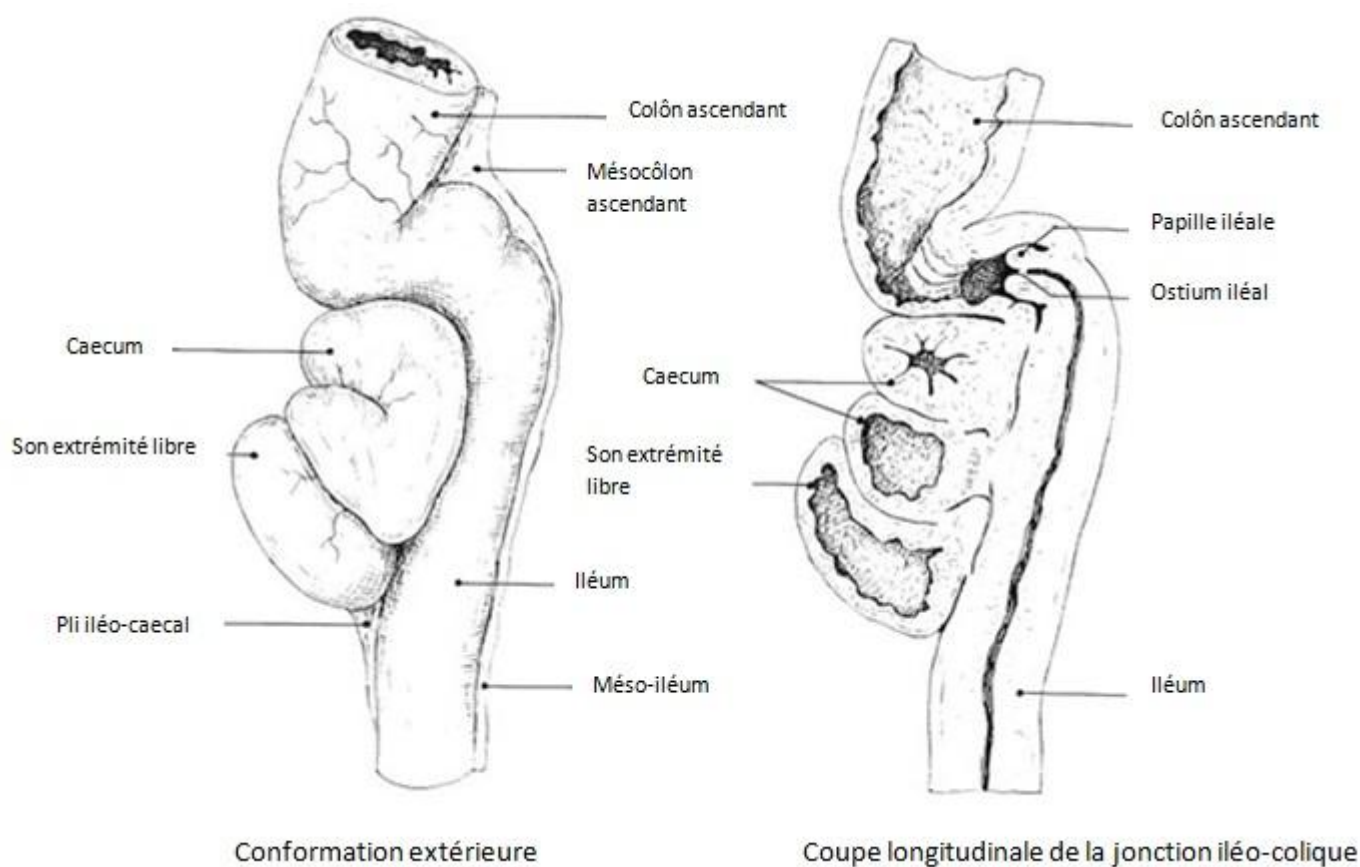


FIGURE 3: CAECUM DE CHIEN (BARONE, 2009)

❖ Côlon

Chez le chien, le côlon ascendant et le côlon transverse sont courts et difficiles à délimiter. Le côlon est lisse, dépourvu de bosselures.

Le côlon descendant est la partie du côlon la plus longue chez le chien. Sa partie terminale peut former une légère inflexion, assimilable à une ébauche de côlon sigmoïde.

❖ Rectum

La muqueuse rectale comporte de nombreux nodules lymphatiques solitaires, qui forment de petits cratères à sa surface.

❖ Canal anal

De chaque côté du canal anal, situé en regard la quatrième vertèbre coccygienne, se situe un sac anal ou sinus para-anal. Chaque sac est situé entre le muscle lisse du sphincter anal interne et le muscle strié du sphincter anal externe.

❖ Caecum

Le caecum est recourbé en crochet à pointe arrondie chez le chat. Il n'y a **pas de pli caeco-colique**. La papille iléale fait fortement protrusion à l'entrée du côlon ainsi l'iléon se jette directement dans le côlon.

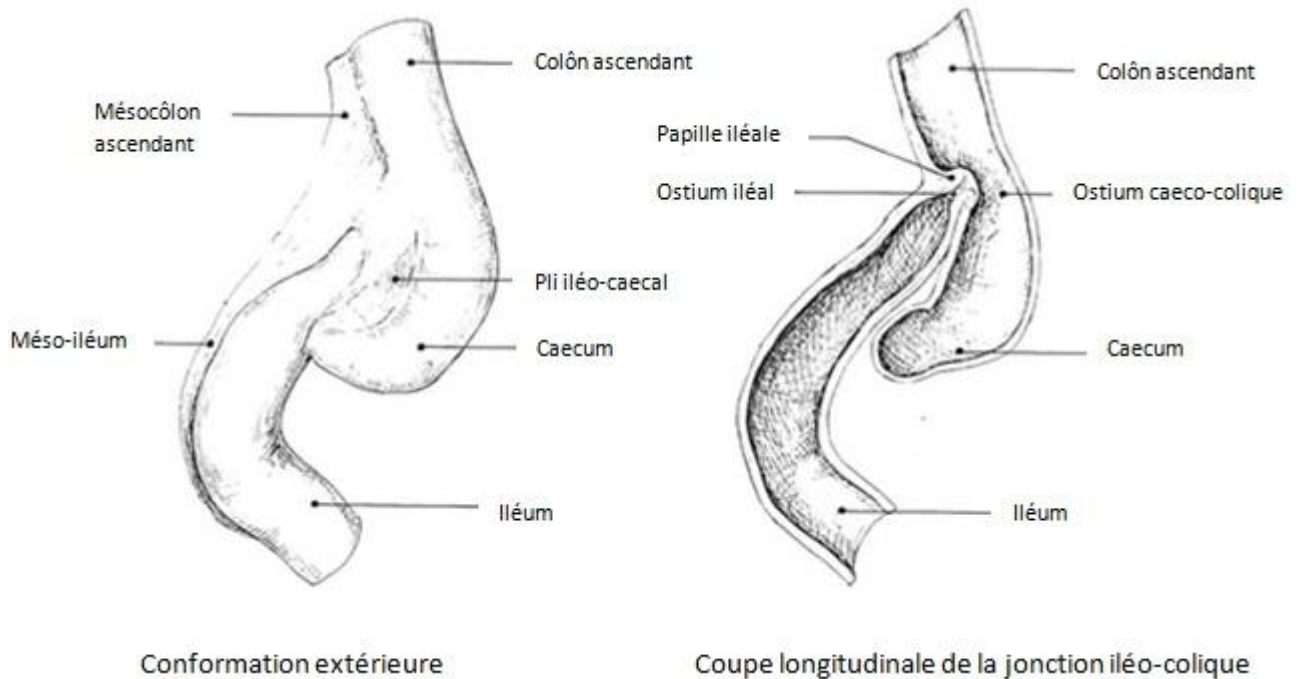


FIGURE 4: CAECUM DU CHAT (BARONE, 2009)

❖ Côlon

Le côlon du chat est similaire à celui du chien. Les segments ascendant et transverse sont plus courts que chez le chien.

Il n'y a pas d'ébauche de côlon sigmoïde chez le chat.

❖ Rectum

Le rectum est court chez le chat.

❖ Canal anal

La disposition des sinus para-anaux est semblable à celle du chien.

I.D. HISTOLOGIE DE L'INTESTIN GRELE ET DE DU GROS INTESTIN (Barone, 2009; F. Nguyen, Colle, & Abadie, 2011; Young et al., 2001)

Le tube digestif, quelque soit le segment concerné, présente une organisation en quatre tuniques: la **séreuse**, la **musculeuse**, la **sous-muqueuse** et la **muqueuse**. Elles se répartissent de l'extérieur vers la lumière intestinale dans l'ordre suivant :

I.D.1. LA SÉREUSE

La séreuse constitue une tunique conjonctive recouverte par le péritoine viscéral.

❖ Duodénum et jéjunum-iléon

La séreuse est un tissu conjonctif lâche revêtu par un réseau de cellules mésothéliales.

❖ Caecum, côlon et rectum

La séreuse dans sa partie terminale est remplacée par une adventice, au niveau du gros intestin.

I.D.2. LA MUSCULEUSE

La musculature est formée de cellules musculaires lisses, disposées en deux couches : la couche longitudinale, externe et fine et la couche circulaire, interne et plus épaisse.

❖ Duodénum et jéjunum-iléon

Au niveau du duodénum, les deux couches sont relativement minces alors qu'au niveau du jéjunum, la couche circulaire se développe jusqu'à doubler l'épaisseur de la couche longitudinale. L'épaisseur de la couche externe se développe, tout en restant moins épaisse que la couche interne dans la partie iléale.

La musculature par ses mouvements permet le brassage du bol intestinal avec les sucs digestifs et favorise le contact entre le contenu intestinal et les entérocytes, favorisant de ce fait l'absorption.

L'activité de la musculature est dépendante du plexus d'Auerbach.

❖ Caecum, côlon et rectum

La musculature est également constituée de deux couches qui sont uniformes chez les Carnivores.

Chez l'homme, la **musculeuse interne** est **discontinue** et forme **trois bandes charnues distinctes** qui s'étendant du caecum au côlon sigmoïde. Elles fusionnent à l'entrée du rectum. La musculeuse interne présente des épaisissements, les **haustra**, qui donnent au caecum et au côlon un aspect bosselé. Les haustrations du caecum et du côlon permettent une augmentation de surface pour la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'intestin.

I.D.3. LA SOUS-MUQUEUSE

La sous muqueuse est une tunique conjonctive dont l'aspect varie avec le segment intestinal. Elle est principalement composée de fibres de collagène, disposées en spirale et de fibres d'élastine.

❖ Duodénum

La sous-muqueuse contient des glandes tubulo-acineuses ramifiées qui débouchent dans la lumière intestinale : les «**glandes de Brunner** ».

La sous-muqueuse est richement vascularisée au niveau sanguin et lymphatique et innervée.

❖ Jéjunum-iléon

Le jéjunum-iléon ne possède pas de glandes mais présente des nodules lymphatiques, parfois regroupés en plaques de Peyer.

I.D.4. LA MUQUEUSE

La muqueuse est elle-même composée de plusieurs couches, organisées de la partie la plus externe vers la lumière intestinale de la façon suivante :

- La **propia mucosae** ou la muqueuse sensus stricto qui constitue une tunique conjonctive fine et réticulée. Elle peut être séparée en deux couches :
 - la couche compacte (*Stratum compactum*), présente chez les Carnivores, formée par un réseau de fibres de collagène
 - la couche lymphoïde de la propia contenant de nombreuses cellules lymphoïdes qui se regroupent en nodules lymphatiques.
- La **muscularis mucosae** ou muqueuse musculaire organisée en deux couches : la couche externe, avec une orientation **circulaire** des fibres musculaires lisses et la couche interne avec une orientation cette fois-ci **longitudinale**. La couche interne se prolonge au niveau des villosités, formant alors pour chaque villosité un muscle axial, appelé « **muscle de Brücke** ».

- L'**épithélium**, prismatique simple qui repose sur le chorion précédemment décrit. Il est constitué de plusieurs types cellulaires :
 - les **entérocytes à bordure striée** ou **épithéliocytes colonnaires** (*Epitheliocytii columnares villi*) qui représentent l'élément constitutif principal de cet épithélium. Ils reposent sur une lame basale très mince. La membrane du pôle apical forme des microvillosités formant un plateau strié, dont le rôle est fondamental dans l'absorption intestinale.
 - les **cellules caliciformes à mucus**, anciennement appelées « **cellules de Goblet** », produisant de nombreux grains de mucus libérés dans la lumière intestinale par exocytose.
 - les **cellules argentaffines** ou endocrinocytes gastro-intestinaux, riches en granulations chromatoffines. Elles sécrètent la **sérotonine** et la **bradykinine**, qui participent à la motricité intestinale.

De plus, au sein de la muqueuse, s'insèrent des glandes dites « **de Lieberkühn** » qui sont des glandes tubuleuses droites. Au sein de ces glandes, quatre types cellulaires peuvent être distingués :

- les **entérocytes à plateau strié** dont les microvillosités de la bordure apicale et la taille diminue de la partie supérieure à la partie inférieure de la glande.
- les **cellules caliciformes à mucus**, présentes uniquement dans le tiers supérieur de la glande.
- Les **cellules argentaffines**, renflées au niveau de leur pôle basal et effilées au niveau de leur pôle apical. Elles contiennent de nombreuses granulations argentaffines dans leur cytoplasme.
- Les **cellules de Paneth**, situées dans la partie profonde de la glande, contiennent au niveau de leur pôle apical des granulations acidophiles contenant du lysozyme, protéine à activité bactéricide, qui est libérée dans la lumière intestinale par exocytose.

I.D.4.A. INTESTIN GRELE

Dans l'intestin grêle, la muqueuse forme des **villosités** et des **cryptes** au sein desquelles débouchent les **glandes de Lieberkühn**. Les **villosités intestinales** (*Villositi intestinales*) optimisent la surface de contact entre la muqueuse et la lumière intestinale, ce qui fait de l'intestin grêle un haut lieu d'**absorption**. Une villosité est constituée :

- d'un **épithélium**, lui-même formé d'entérocytes et de **cellules mucipares** ou **cellules caliciformes à mucus**. Les entérocytes sont recouverts extérieurement par une couche de faible épaisseur mucopolysaccharidique, qualifiée de glycocalix.

-d'un **chorion**, contenant en son centre un vaisseau lymphatique volumineux, appelé **chylifère central** qui est formé par un endothélium, reposant sur une lame basale. Il contient également les capillaires sanguins, au contact de la lame basale de l'épithélium. Le stroma conjonctif, situé entre la basale de l'épithélium et le chylifère central contient de nombreuses cellules libres telles que des lymphocytes ou des macrophages.

-d'une musculaire muqueuse spécifique : les fibres musculaires lisses s'organisent pour former le **muscle de Brücke**. Ce muscle procure à la villosité des mouvements pendulaires, augmentation davantage l'absorption. Sa contraction accélère également la lymphe dans le chylifère central. Son activité est dépendante du plexus de Meissner.

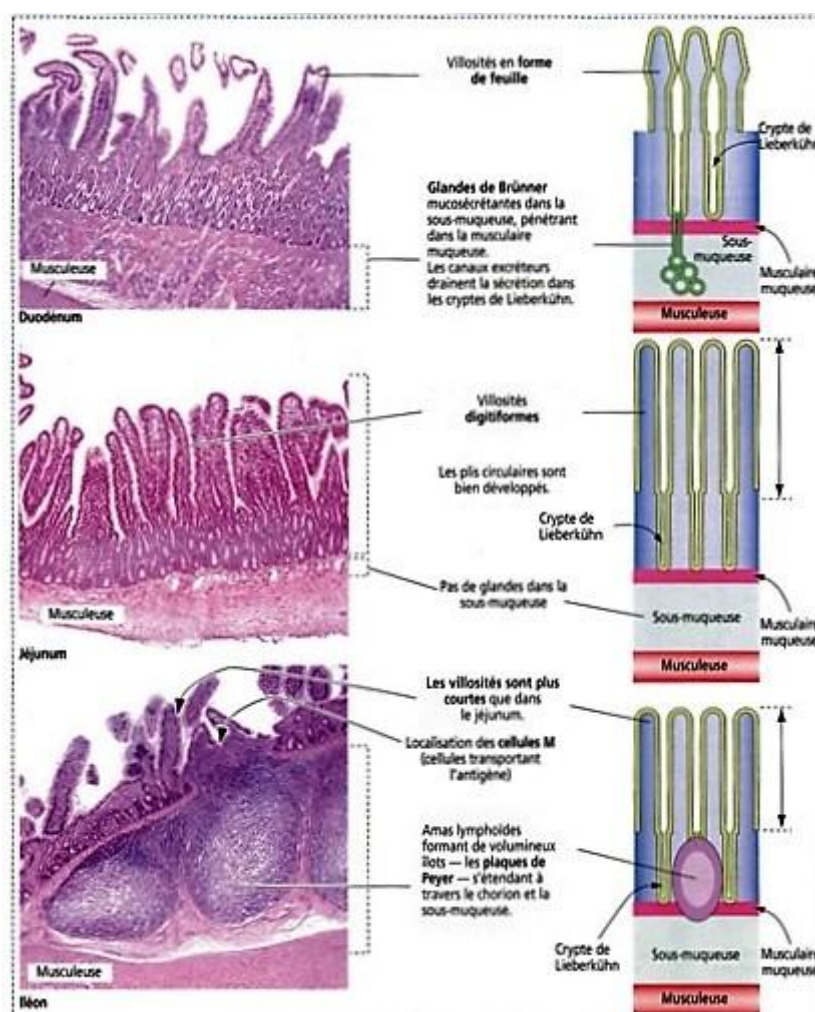


FIGURE 5: VARIATIONS HISTOLOGIQUES ENTRE LE DUODENUM, LE JEJUNUM ET L'ILEON. (KIERSENBAUM, 2002)

Les coupes histologiques sont issues d'intestin humain.

I.D.4.B. GROS INTESTIN

La muqueuse du gros intestin ne comporte pas de villosités. Les glandes de Lieberkühn sont plus profondes que dans l'intestin grêle. Elles se caractérisent dans le gros intestin par l'abondance des cellules muciformes et par l'absence des cellules de Paneth.

De plus la composition de l'épithélium est modifiée: il est principalement composé de cellules caliciformes à mucus, qui prédominent sur les entérocytes, présents en faible quantité (Tableau 1).

Phénomène biologique	Intestin grêle	Gros intestin
Villosités	Présentes	Absentes
Microvillosités de la bordure en brosse	Ubiquistes	Eparses
Cellules de Goblet	Eparses	Ubiquistes
Cellules endocriniennes	Plus de 20 types cellulaires	3 types cellulaires

TABLEAU 1: PRINCIPALES DIFFERENCES HISTOLOGIQUES ENTRE L'INTESTIN GRELE ET LE GROS INTESTIN

Conclusion sur l'anatomie et l'histologie intestinales chez l'homme, le chien et le chat

L'anatomie de l'intestin grêle est globalement similaire chez l'homme, le chien et le chat. La principale différence concerne le développement plus important de l'intestin grêle chez l'homme. Le chat se différencie des deux autres espèces notamment par la proximité des canaux cholédoque et pancréatique au niveau de la papille duodénale, ce qui favorise une colonisation bactérienne intestinale ascendante. Cette particularité anatomique joue un rôle important dans l'expression clinique des MICI félines (triade féline).

De plus grandes différences anatomiques concernent le gros intestin, notamment vis-à-vis de la conformation interne (musculeuse) de l'intestin de l'homme. L'homme présente un segment intestinal supplémentaire, le côlon sigmoïde, situé à l'entrée du bassin et une tonsille caecale, connue sous le nom d'appendice vermiforme.

Le tractus gastrointestinal est composé de quatre tuniques histologiques, de l'extérieur vers l'intérieur :

- La séreuse
- La musculeuse
- La sous-muqueuse
- La muqueuse

L'histologie des quatre tuniques est similaire chez les trois espèces.

II. PHYSIOLOGIE DE L'INTESTIN

Le tube digestif permet la digestion et l'absorption de la nourriture. La motilité digestive participe aux mécanismes de digestion et d'absorption ainsi que dans la mise en mouvement du bol alimentaire. Les fonctions du tube digestif sont contrôlées par le système hormonal et le système nerveux.

Bien que faisant partie d'une même entité, l'intestin grêle et le gros intestin se différencient par leurs fonctions.

L'intestin grêle est le lieu privilégié de l'**absorption des nutriments** et met en mouvement continu le bol alimentaire. Le gros intestin joue le rôle de **réservoir**, il est le principal lieu **d'absorption de l'eau et des électrolytes**.

II. A. PHYSIOLOGIE DE L'INTESTIN GRELE

II.A.1. MOTILITE

La motilité de l'intestin grêle est de deux types. On distingue la **segmentation rythmique** qui ralentit le bol alimentaire dans l'intestin et le **péristaltisme** qui permet l'acheminement du bol intestinal dans les segments digestifs suivants.

- La **segmentation rythmique** représente donc un premier type de motilité intestinale qui se caractérise par des contractions aléatoires de la musculature interne. La motilité est minime lors de vacuité intestinale et est stimulée par la distension intestinale, occasionnée par l'arrivée du bol alimentaire.

En effet, les cellules nerveuses du plexus d'Auerbach reçoivent des informations provenant de récepteurs, situés dans la muqueuse et la musculature mais aussi provenant du système nerveux central par les biais des troncs sympathique et parasympathique. Elles les intègrent et les dirigent vers les cellules musculaires lisses, les cellules épithéliales, les cellules endocriniennes ou encore les cellules immunitaires.

La segmentation rythmique permet le brassage du bol alimentaire avec les enzymes digestives et une mise en contact du bol alimentaire de la muqueuse intestinale, ce qui favorise l'absorption. De plus, ce type de motilité limite la progression du bol alimentaire dans les segments intestinaux, ce qui permet une **digestion et une absorption optimales**.

- Le **péristaltisme** permet la progression du chyle intestinal vers l'ans. Les ondes péristaltiques se caractérisent par une contraction proximale au bol intestinal et une relaxation en partie distale. Les neurotransmetteurs impliqués dans la contraction crâniale sont l'acétylcholine (ACh) et la substance P (SP) alors que ceux impliqués dans la relaxation caudale sont le peptide vasoactif intestinal (VIP) et le monoxyde d'azote (NO). La vitesse des ondes péristaltiques importante dans le duodénum décroît progressivement jusque dans l'iléon.

Il existe également un système **d'autorégulation**. Lors qu'un segment intestinal est très distendu, l'activité contractile du reste de l'intestin est inhibée. Ce réflexe prévient l'apparition d'obstruction intestinale ou d'une distension trop sévère. Il est contrôlé par le système nerveux autonome extrinsèque. (Washabau, 2013b)

II.A.2. SECRETION

- Eau et électrolytes

Les cellules épithéliales des cryptes intestinales sécrètent de **l'eau et des électrolytes**, visant à solubiliser le bol alimentaire et à neutraliser l'acidité gastrique contenue dans le chyme. L'eau et les électrolytes sont ensuite réabsorbés au niveau des villosités. Ce système de sécrétion-absorption est équilibré. En cas d'atteinte intestinale, la fonction sécrétrice prédomine sur l'absorption.

- Mucus

La muqueuse duodénale produit également du **mucus**, émis par les **glandes de Brunner**. Le mucus, sécrété à la propriété d'être alcalin. Ce mucus a plusieurs rôles :

- il protège le duodénum de l'acidité du chyme
- il apporte un milieu alcalin, optimal à l'activation des lipases et colipases
- il lubrifie l'intestin grêle, facilitant la progression du chyme
- il piège, inactive et régule la flore bactérienne intestinale.

- Chlore

Le chlore est activement sécrété par les **cellules épithéliales des cryptes**. Il suit passivement l'eau. La sécrétion du chlore est régulée par le système nerveux autonome: les neurones du système parasympathique contenant l'acétylcholine (ACh) et le VIP stimulent la sécrétion de fluides alors que les neurones du système sympathique

contenant la noradrénaline (ou norépinephrine) ou les neurones opioïdes du système nerveux entérique l'inhibent. (Washabau, 2013b)

II.A.3. DIGESTION

- Glucides

La digestion des deux principaux glucides apportés par l'alimentation : l'**amidon** et le **glycogène** commence dès l'estomac et se termine dans l'intestin grêle. En effet, les glucides ont déjà subi une hydrolyse acide partielle gastrique quand ils arrivent dans l'intestin grêle, au contact des amylases pancréatiques. L'amylase hydrolyse l'amidon en α -dextrines, en maltose et en maltotriose. Les enzymes digestives de la bordure en brosse intestinale (maltase, isomaltase, lactase, sucrase) poursuivent cette hydrolyse qui amène à l'obtention de **monosaccharides** (glucose, galactose et fructose) qui peuvent donc passer la barrière intestinale par **absorption ou par diffusion facilitée**. (Alpers, 1994; Washabau, 2013b)

- Protéines

La digestion protéique commence dans l'estomac sous l'action de la **pepsine** et se termine dans l'intestin grêle avec l'action des **protéases pancréatiques**. La présence d'aliments dans l'estomac et l'acidité gastrique stimulent la libération d'une hormone gastrique : la gastrine, stimulant à son tour la sécrétion d'une enzyme protéolytique : la pepsine. La pepsine termine son action à l'entrée de l'intestin grêle où le bol gastrique est mélangé avec les bicarbonates intestinaux, modifiant alors son activité enzymatique pH-dépendante.

La présence du chyme dans l'intestin grêle et l'acidité de celui-ci activent la production d'hormones :

- La **sécrétine**, polypeptide synthétisé par des cellules endocrines situées au niveau de l'épithélium duodéno-jéjunal dites cellules S, elle stimule le relargage des bicarbonates par le pancréas, qui vont neutraliser l'acidité du chyme gastrique. La libération de sécrétine est dépendante de l'acidité du milieu : elle est sécrétée lorsque le pH est inférieur à 4,5.
- La **cholécystokinine** (CCK), produite par des cellules endocrines I de l'épithélium duodéno-jéjunal, lorsqu'elles détectent la présence de nutriments dans l'intestin grêle. Elle stimule la sécrétion des enzymes digestives par cellules acineuses pancréatiques. La CCK stimule aussi la sécrétion d'une entéropeptidase (ou entérokinase), sécrétée par les entérocytes à bordure en brosse duodénaux.

Contrairement aux amylases et lipases pancréatiques qui sont sécrétées sous forme active, les protéases pancréatiques sont sécrétées sous la forme de **zymogènes** (enzymes inactivées). Ainsi le **trypsinogène**, forme inactivée de la **trypsine** est activée dans l'intestin grêle par une

entéropeptidase, sécrétée par le duodénum. La trypsine, dont le pH d'activité est compris entre 6 et 9, active à son tour les autres proenzymes pancréatiques telles que le chymotrypsinogène, la proélastase, les procarboxypeptidases A et B. La digestion protéolytique aboutit à l'obtention soit de dipeptides, tripeptides et d'acides aminés, prêts à être absorbés au niveau des villosités intestinales, soit d'oligopeptides, qui seront de nouveau lysés par des peptidases, à l'intérieur des entérocytes de la bordure en brosse. (Alpers, 1994; Washabau, 2013b)

- Triglycérides

Les triglycérides font partie des lipides principaux apportés par l'alimentation, avec le **cholestérol, les phospholipides et les vitamines liposolubles**. La digestion des triglycérides commence dans l'estomac sous l'action des lipases gastriques et linguales et se poursuit au sein de l'intestin grêle sous l'action des lipases pancréatiques, de la cholestérol-esterhydrolase et de la phospholipase A2. Compte tenu des particularités liées à la solubilité des graisses, la digestion des triglycérides se fait en plusieurs étapes : les graisses sont d'abord émulsifiées par les sels biliaires puis lipolysées par la lipase pancréatique et la colipase et les acides gras et monoglycérides sont solubilisés à l'intérieur des micelles avant d'être absorbés par la muqueuse intestinale. (Tso, 1994)

II.A.4. ABSORPTION

L'intestin grêle est le siège principal de l'**absorption des nutriments**. L'absorption a lieu au niveau des cellules épithéliales des villosités. Elle concerne l'eau, les solutés, le glucose et autre monosaccharides, les acides gras libres et le glycérol, les minéraux et vitamines, les sels biliaires et autre nutriments. Elle se fait selon plusieurs modalités adaptées à chaque type de composant absorbé.

- Eau et solutés

Les villosités épithéliales absorbent l'eau et les ions sodium et chlorure. L'absorption de l'eau se fait par **diffusion passive** selon des gradients de concentration en solutés selon les voies paracellulaire, qui prédomine et transcellulaire. (Chang & Rao, 1994)

Le **jéjunum** est le site majeur **d'absorption sodique**. Elle se fait selon différents modes qui varient selon le segment intestinal (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**):

- par cotransporteur sodium-monosaccharide de type sodium-glucose ou sodium-galactose
- par cotransporteur sodium-acide aminé
- par échangeur sodium-hydrogène (Na⁺-H⁺) simple ou couplé avec un échangeur chloride-bicarbonates

-par diffusion simple à travers la membrane entérocytaire, selon un gradient de concentration favorable.

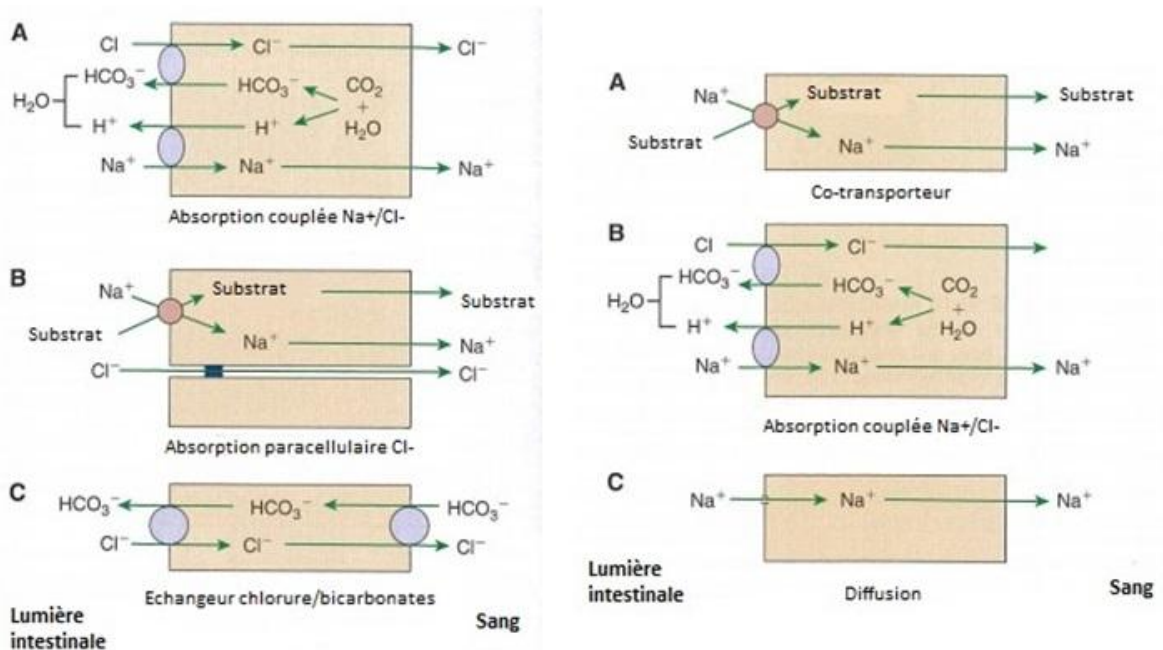


FIGURE 6 (A GAUCHE) : TROIS MECANISMES D'ABSORPTION DU CHLORURE (CHANG & RAO, 1994)

A : par échangeur Na⁺/H⁺ couplé avec échangeur Cl⁻/hco₃⁻, B : par voie transcellulaire, selon gradient électrique, C : par échangeur Cl⁻/HCO₃⁻

FIGURE 7 (A DROITE) : TROIS MECANISMES D'ABSORPTION DU SODIUM (CHANG & RAO, 1994)

A : par cotransporteur (acide amine ou monosaccharide), B : par échangeur Na⁺/H⁺ simple ou couplé avec échangeur Cl⁻/HCO₃⁻, C : par diffusion simple

L'ion chlorure est également absorbé selon différents modes (Erreur ! Source du renvoi introuvable.) :

-par échangeur chlorure-bicarbonates simple ou couplé à un échangeur sodium-hydrogène

-par voie paracellulaire. L'absorption par voie paracellulaire se fait selon un gradient électrique, elle se fait donc en parallèle de celle du sodium par cotransporteur.

(Herdt & Sayegh, 2013)

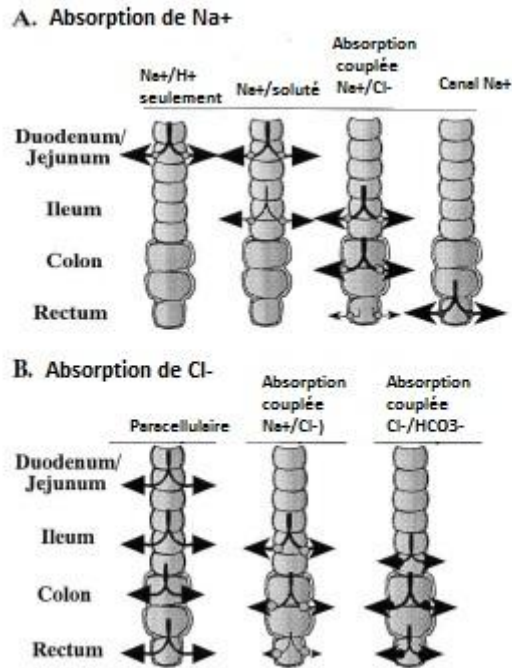


FIGURE 8: LES DIFFERENTS MODES D'ABSORPTION DES IONS SODIUM ET CHLORURE EN FONCTION DES SEGMENTS INTESTINAUX (CHANG & RAO, 1994)

- Monosaccharides

Le glucose et le galactose sont absorbés à travers l'épithélium entérocytaire par l'intermédiaire des cotransporteurs sodium-glucose et sodium-galactose. Ces protéines transmembranaires sont appelées cotransporteurs **SGLT1**.

Le fructose est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes via un transporteur glucidique, appelé **GLUT 5**.

Les monosaccharides sont ensuite acheminés jusqu'aux capillaires sanguins par diffusion facilitée à l'aide des transporteurs dits **GLUT 2**, situés dans la membrane basale entérocytaire.

- Acides Aminés

Les acides aminés, qu'ils soient acides, neutres, basiques ou iminés sont transportés de la lumière intestinale aux entérocytes par le biais d'un **cotransporteur sodium-acide aminé**.

Les dipeptides et tripeptides sont absorbés selon une voie différente, impliquant un cotransporteur H⁺-dépendant. EN effet, ce transporteur utilise le gradient d'H⁺, établi par l'échangeur Na⁺/H⁺ de la membrane apicale entérocytaire. Les peptides sont ensuite hydrolysés dans le cytoplasme entérocytaire par des peptidases.

Tous les acides aminés sont ensuite acheminés vers la circulation portale par **diffusion facilitée**.

- Lipides

Les **micelles** contenant un mélange de monoglycérides, de lysolécithine, de cholestérol et d'acides gras libres sont absorbés au niveau des **entérocytes jéjunaux médiaux**. Les produits issus de la digestion lipidique sont ensuite réestérifiés dans le cytoplasme entérocytaire avec des acides gras de manière à former de nouveau des triglycérides, des phospholipides et des esters de cholestérol. Ils sont alors incorporés au sein de chylomicrons puis transportés dans un premier temps dans les chylifères intestinaux et dans un second temps dans les capillaires du système porte.

Les sels biliaires, séparés de leur fraction lipidique sont absorbés plus caudalement au niveau des entérocytes iléaux.

- Les vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles parmi lesquelles on compte les vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B9 et C sont absorbés dans les entérocytes par le biais d'un **cotransporteur couplé au sodium**.

La vitamine B12 ou cobalamine fait exception : dans le lumière duodénale, elle se lie préalablement au facteur intrinsèque gastrique avant d'être absorbée au niveau de la bordure en brosse iléale. (Seetharam, 1994)

- Les vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont émulsifiées par les sels biliaires, ce qui permet d'aboutir à la formation de micelles, absorbés par les entérocytes. Elles sont ensuite incorporées au sein de chylomicrons avec du cholestérol, des lipoprotéines et des triglycérides. Elles sont ensuite transportées jusqu'aux chylifères intestinaux.

- Le calcium

Le calcium passe la bordure en brosse par **diffusion passive** suivant le gradient de concentration calcique et par voie active par l'intermédiaire d'une **pompe calcique ATPase**. Puis il se lie dans le cytoplasme à une protéine dont la synthèse est induite par la vitamine D, la calbindine D-28K. Le complexe protéo-calcique est essentiel pour le transport de l'ion calcique vers le pôle basal de la cellule. L'absorption du calcium est donc favorisée par la vitamine D.

- Le fer

Le fer est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes, libre ou sous forme d'hème. Dans le cytoplasme des cellules épithéliales des villosités, le fer, libre ou dérivé de l'hème se lie à une protéine : l'**apoferritine**. Ce complexe nouvellement formé est transporté jusqu'à la membrane basale de la cellule puis dans la circulation sanguine. Dans le sang, le fer se lie à une nouvelle protéine, la **transferrine** puis est stocké dans le foie et la moelle osseuse.

II.B. PHYSIOLOGIE DU GROS INTESTIN

Le gros intestin comporte deux principales fonctions médiées par ses différents segments : les côlons ascendant et transverse sont le lieu d'absorption de l'eau et des électrolytes, contenus dans la lumière intestinale alors que le côlon descendant stocke les fèces et contrôle la défécation.

II.B.1. MOTILITE

- Segmentation

La segmentation peu intense et les mouvements antipéristaltiques qui ont lieu au niveau du caecum et du côlon ascendant permettent un brassage et une bonne réabsorption hydrique de la masse fécale.

La segmentation du côlon descendant offre une résistance au passage de la masse fécale ce qui permet le stockage de la masse fécale en amont du rectum.

- Mouvement en masse

La motilité du côlon se caractérise par un mouvement dit **mouvement en masse**, caractérisé par des ondes contractiles de forte intensité. L'activité segmentaire est inhibée et le côlon se contracte de manière à expulser le contenu de la lumière intestinale caudalement. Après le mouvement en masse, la segmentation et les contractions rythmiques du côlon reprennent.

Les mouvements en masse coliques sont aussi induits par le **réflexe** dit **gastrocolique**. La distension de l'estomac par la nourriture stimule la motilité du côlon. L'arc efférent gastrocolique est médié par la gastrine et la cholecystokinine.

- Défécation

L'accumulation du bol fécal en amont du canal anal entraîne une stimulation des fibres musculaires lisses du rectum et un réflexe d'inhibition au niveau du sphincter anal interne. Le sphincter externe, composé de fibres musculaires striées est contracté, il dépend du système volontaire. Ainsi si les conditions environnementales sont appropriées, il se relâche ainsi que le sphincter interne. L'élimination des fèces peut avoir lieu. La baisse de tonus du sphincter interne est transitoire puisqu'il est modulé par les récepteurs contenus dans la muqueuse rectale, sensibles à la distension rectale.

II.B.2. SECRETION

- Eau et électrolytes

Le gros intestin régule la composition de la masse fécale en eau et en électrolytes. Même si les mécanismes de transport des électrolytes diffèrent entre le côlon ascendant et le côlon descendant, la muqueuse colique absorbe l'eau, les ions sodique et chlorure et sécrète dans la lumière intestinale l'ion potassique et les bicarbonates.

Les bicarbonates neutralisent les acides produits par la fermentation bactérienne. La sécrétion des bicarbonates est couplée avec l'absorption d'ion chlorure.

L'absorption de l'ion sodium est dépendante des canaux sodiques présents au niveau de la muqueuse colique, dont la synthèse est stimulée par l'aldostérone. L'aldostérone favorise donc la rétention sodique et la sécrétion de l'ion potassium qui lui est associée (par la pompe sodium/potassium ATP dépendante).

- Mucus

Le mucus sécrété par les entérocytes du côlon joue le rôle de **barrière protectrice** entre la muqueuse colique et la lumière intestinale. Il est composé de cellules épithéliales exfoliées et des sécrétions telles que des mucines, synthétisées par les cellules de Goblet et des glycoprotéines de haut poids moléculaire. (Washabau, 2013b)

II.B.3. DIGESTION

Le côlon se caractérise par son **importante flore microbienne**. Elle joue un rôle important dans la nutrition par le biais de sa production **d'acides gras à chaîne courte** (AGCC) tels que l'acétate, le propionate et le butyrate. Les AGCC sont rapidement absorbés par la muqueuse colique. Les substrats utilisés pour la fermentation bactérienne comprennent la cellulose, l'hémicellulose et la pectine, qui ne sont pas digérés par les amylases pancréatique et intestinale.

II.B.4. ABSORPTION

Le phénomène d'absorption dans le gros intestin concerne principalement le côlon. Les mécanismes mis en jeu sont similaires à ceux de l'intestin grêle. Toutefois il existe des différences entre les deux présentées dans le

Tableau 2.

Absorption	Intestin grêle	Gros intestin
Acides aminés	Oui	Non
Glucose	Oui	Non
Lipides	Oui	Non
Vitamines	Oui	Non
Sodium via cotransporteur sodium-glucose	Oui	Non
Sodium par échangeur Na ⁺ /H ⁺ simple ou couplé à un échangeur CL ⁻ /HCO ₃ ⁻	Oui	Oui
Acides gras à courte chaîne (AGCC)	Très faible	Prédominante

TABLEAU 2 : PRINCIPALES DIFFERENCES CONCERNANT LES MOLECULES ABSORBÉES AU NIVEAU DE L'INTESTIN GRELE ET DU GROS INTESTIN (WASHABAU, 2013A)

Le gros intestin se différencie également de l'intestin grêle dans sa réponse aux minéralocorticoïdes. En effet, l'aldostérone, sécrétée par les glandes cortico-surréaliennes, favorise le transport du sodium dans le côlon alors qu'il n'a qu'un effet modéré dans l'intestin grêle.

Du fait de l'importance de la microflore colique, le gros intestin est le lieu préférentiel d'absorption de l'ammonium et des AGCC.

- Ammonium

L'ammonium est un produit important du métabolisme des acides aminés. Il provient de l'action des uréases bactériennes sur l'urée endogène ou sur les amines apportées par l'alimentation. L'ammonium, produit par les bactéries coliques entre ensuite dans la circulation portale où il est acheminé jusqu'au foie pour être recyclé par le cycle de l'urée.

- Acides gras à courte chaîne (AGCC)

Les acides gras à courte chaîne (AGCC) comprenant le propionate, le butyrate et l'acétate sont des produits, issus de la fermentation bactérienne. Sous leur forme non-ionisée, les AGCC sont liposolubles ce qui leur permet de diffuser rapidement à travers la membrane apicale entérocytaire. Une fois ionisés, ils deviennent hydrosolubles et de ce fait, trop volumineux pour utiliser les voies de passage transmembranaire. Les AGCC sont donc utilisés comme **source énergétique** pour le métabolisme colique, notamment pour la **prolifération cellulaire**.

Ils représentent environ 15% de l'énergie métabolisable colique. (Washabau, 2013b).

- Eau

L'absorption de l'eau se fait par diffusion passive, paracellulaire et transcellulaire. Elle suit le mouvement des solutés.

- Potassium

L'ion potassique est réabsorbé au niveau des parties distales du tube digestif (iléon et côlon). Au fur et à mesure de sa progression, le chyme intestinal se concentre en potassium. En effet dans les portions plus crâiales de l'intestin, l'absorption des autres nutriments, électrolytes et de l'eau n'est pas couplée à une absorption active du potassium. Ainsi la concentration croissante du chyme en potassium permet d'établir un gradient de concentration entre la lumière intestinale et le milieu intracellulaire, entraînant alors une diffusion passive du potassium à travers les épithélia iléal et colique. La diffusion du potassium se fait par voie paracellulaire. Elle est étroitement liée à celle de l'eau. En effet, l'absorption de l'eau augmente la concentration potassique du milieu luminal, accroissant de cette façon le gradient potassique transmembranaire.

En complément de la diffusion passive, une pompe ATPase hydrogène-potassium située dans le côlon distal intervient. Elle se révèle particulièrement importante lorsque la concentration du chyme en potassium est insuffisante pour permettre l'établissement d'un gradient de concentration.

- Bicarbonates

Les bicarbonates (HCO_3^-) sont réabsorbés au niveau de l'iléon et du côlon par un échangeur ionique. Plus exactement, c'est du bicarbonate de sodium qui y est absorbé. En effet, l'absorption des bicarbonates est facilitée par un échangeur sodium-hydrogène, situé au niveau de la membrane apicale entérocytaire. Dans le cytoplasme de la cellule, les bicarbonates sont régénérés selon une réaction enzymatique, catalysée par l'anhydrase carbonique et utilisant comme substrats l'eau et le dioxyde de carbone. Cette réaction aboutit à la formation d'ion HCO_3^- et d'ion H^+ .

La production intracellulaire de bicarbonates est favorisée par la sécrétion extracellulaire d'ions H^+ , par l'échangeur sodium-hydrogène. Les bicarbonates régénérés diffusent alors passivement à travers la membrane basale pour passer dans la circulation sanguine.

II. C. REGULATION DES FONCTIONS INTESTINALES

Les fonctions intestinales sont contrôlées selon les différents modes de communication cellulaire que sont les voies **paracrine, endocrine et neurocrine**.

II.C.1. LA VOIE ENDOCRINE

La voie endocrine repose sur l'existence d'un messager cellulaire : l'**hormone**. Une hormone est une protéine présentant les caractéristiques suivantes:

- Elle est produite par des cellules endocrines (dans le cas de l'intestin, par les **cellules endocrines intestinales**).
- Sa libération est induite par un stimulus physiologique.
- Elle est libérée dans la circulation sanguine.
- Elle se lie à un récepteur, qui lui spécifique, sur une cellule cible.
- Cette liaison produit une réponse biologique.

Certains peptides produits au niveau gastro-intestinal tels que **la cholecystokinine, la substance P, la neurotensine et la somatostatine** sont utilisés à la fois dans la voie endocrine et dans la voie neurocrine.

La somatostatine entraîne plusieurs réponses biologiques selon la voie paracrine, par laquelle elle régule la sécrétion de gastrine ; la voie endocrine, qui contrôle la sécrétion d'acide gastrique et la voie neurocrine, induisant alors une contraction des muscles lisses.

II.C.2. LA VOIE NEUROCRINE

La voie neurocrine met en jeu des **neurotransmetteurs**. Ces substances chimiques se définissent de façon suivante :

- Le neurotransmetteur est produit par un neurone dit pré-synaptique. Il est stocké dans des vésicules acheminées le long de l'axone.
- Le neurotransmetteur est libéré dans la fente synaptique par exocytose.
- Il se fixe à un récepteur spécifique, situé sur la membrane du neurone post-synaptique
- Cette fixation est à l'origine d'une dépolarisation membranaire, qui produira à terme un potentiel d'action.

II.C.3. LA VOIE PARACRINE

La voie paracrine implique une substance chimique répondant aux critères suivants :

- Elle est produite par une cellule dite cellule effectrice.
- Elle se fixe sur un récepteur spécifique, située sur la cellule cible, dite cellule paracrine, adjacente à la cellule effectrice
- La fixation sur le récepteur est à l'origine d'une réponse biologique.

Ainsi, au niveau gastro-intestinal, les substances correspondant à cette définition sont **l'histamine, la somatostatine, l'adénosine et les prostaglandines.**

Les molécules impliquées dans la régulation du tractus gastro-intestinal, selon les trois voies développées précédemment sont développées dans le Tableau 3:

Substance	Stimulus libérateur	Site d'action	Effet(s) biologique(s)
Hormones (gastro-intestinales)			
Gastrine	Peptides intragastriques, distension gastrique	Cellules peptiques et pariétales gastriques	Sécrétion d'H ⁺ et de pepsinogène
		Acini pancréatiques	Stimule la sécrétion enzymatique
		Estomac, duodénum, pancréas	Croissance cellulaire
Cholécystokinine (CCK)	Acides gras et acides aminés duodénaux, H ⁺	Vésicule biliaire	Contraction
		Sphincter d'Oddi [1]	Relaxation
		Pancréas	Stimule croissance et sécrétion enzymatique
		Estomac	Inhibition de la vidange gastrique
Sécrétine	Acides gras et acidité duodénaux	Cellules du conduit pancréatique, épithélium biliaire, duodénum	Sécrétion eau et bicarbonates
Entéroglucagon			
-Oxyntomoduline	Glucose et lipides iléaux et coliques	Cellules pariétales gastriques	Inhibe sécrétion H ⁺
-GLP-1 (Glucagon-like Peptid 1)		Cellules pancréatiques β	Stimule sécrétion insuline
-GLP-2 (Glucagon-like Peptid 2)	Acides gras duodénaux	Estomac	Inhibition vidange gastrique via « frein iléal » [2]
	Acides gras iléaux Glucides, lipides et AGCC	Intestin grêle et côlon	Frein iléal et stimulation sécrétion
			Prolifération cellulaire au niveau des cryptes, suppression apoptose Réduit perméabilité intestinal et limite translocation bactérienne
Polypeptide inhibiteur gastrique	Acides gras, glucose, acides aminés	Intestin grêle	Inhibe motilité gastro-intestinale
			Stimule sécrétion insuline
Somatostatine	Lipides, protéines et bile	Estomac, intestin, pancréas	Inhibe motilité gastro-intestinale et sécrétion pancréatique
Motiline	Lipides et H ⁺	Estomac, duodénum, jéjunum	Stimule motilité propulsive, augmente pression du GES (sphincter oesophagogastrique)
			Stimule sécrétion gastrique, pancréatique et biliaire
Polypeptide	Protéines, réflexes	Pancréas	Inhibe sécrétion enzymatique

pancréatique	cholinergiques		pancréatique et fluides
Peptide YY	Lipides et H ⁺	Iléon, côlon	Frein iléal, prolifération muqueuse intestinale
		Estomac, pancréas	Inhibe sécrétion enzymes pancréatiques et H ⁺
Sérotonine	H ⁺	Intestin	Stimule motilité et sécrétion
Ghréline	Protéines alimentaires	Glande pituitaire	Stimule sécrétion GH (hormone de croissance)
Neuropeptides entériques			
Substance P (SP)	Distension luminale, Hyperosmolarité, H ⁺	Estomac, intestin	Stimule contractions sphinctériennes, péristaltisme intestinal
		Pancréas	Stimule sécrétion enzymatique
Polypeptide vaso-actif intestinal (VIP)	Stimulation vagale	Estomac, intestin	Augmente flux sanguin Stimule sécrétion fluides Relâchement muscles lisses
		Pancréas	Stimule sécrétion fluides et HCO ₃ ⁻
Opioides	Distension intestinale	Estomac, intestin	Inhibe contraction musculuse longitudinale
			Stimule relâchement musculuse circulaire
			Inhibe sécrétion eau et électrolytes
Bombésines (GRP : gastrin-releasing peptide et neuromedine B)	Stimulation vagale	Estomac	Stimule sécrétion acide gastrique
		Pancréas	Stimule sécrétion enzymatique
		Vésicule biliaire	Stimule contraction
Somatostatine	Lipides et protéines	Estomac, intestin, pancréas	Réflexe péristaltique inhibiteur descendant [3]
Gastrine, CCK	Distension intestinale	Iléon, côlon	Stimule contractions iléales et coliques
Neuropeptide Y	Distension intestinale	Intestin	Inhibe motilité intestinale
Sérotonine	Solutions hypertoniques et H ⁺	Estomac, intestin	Régule CMM (complexe myoélectrique migrant) [4]
Médiateurs paracrines			
Histamine	Stimulation vagale	Estomac	Stimule sécrétion acide gastrique
Somatostatine	Lipides et protéines	Estomac	Inhibe sécrétion gastrique
		Pancréas	Régule sécrétion insuline et glucagon
Prostaglandines	Distension gastrique et H ⁺	Estomac	Stimule sécrétion glycoprotéines et HCO ₃ ⁻ Stimule renouvellement épithélial et flux sanguin Inhibe récepteurs aux prostanoïdes

TABLEAU 3 : DIFFERENTES VOIES DE REGULATION DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL (WASHABAU, 2013B)

II.D. IMMUNITE INTESTINALE

II.D.1. RAPPELS IMMUNOLOGIQUES (Wheater, Young, & Health, 2001)

Organisation du système immunitaire

Le système immunitaire est organisé en organes lymphoïdes de deux types : **primaires**, qui produisent les effecteurs cellulaires du système immunitaire (moelle osseuse, thymus) et **secondaires**, où se déroulent les réactions immunitaires (rate, ganglions lymphatiques, amygdales et agrégats lymphoïdes tels que le GALT et le BALT).

Les médiateurs cellulaires de la réponse immunitaire sont les lymphocytes : les **lymphocytes T** (auxiliaires ou « helper » et cytotoxiques ou cytolytiques) et les **lymphocytes B** ; et les cellules accessoires qui dérivent du monocyte : les **macrophages et les cellules dendritiques**.

Le système immunitaire a pour but de **distinguer le soi du non soi**. Il possède donc un axe afférent qui reconnaît le non soi et un axe efférent, responsable de l'élimination du non soi. Deux types d'immunité peuvent être distingués : **l'immunité innée** ou naturelle et **l'immunité adaptative** ou acquise.

L'immunité adaptative se met en place suite à l'exposition de l'organisme à un agent pathogène. Elle peut être à **médiation cellulaire** (lymphocytes et les cytokines impliqués), à **médiation humorale** (lymphocytes B, plasmocytes et anticorps mis en jeu) ou mixte.

Les cellules médiatrices de l'immunité humorale : les lymphocytes B

Les lymphocytes B dérivent de la lignée lymphoïde, émise par la moelle osseuse hématopoïétique (MOH). Ils effectuent leur maturation au sein de la MOH, contrairement aux lymphocytes T, pour qui le site de maturation est le thymus.

Les lymphocytes B présentent à leur surface des **immunoglobulines M** (IgM) ou **D** (IgD), qui interagissent avec d'autres immunoglobulines, adjacentes, les immunoglobulines α (Ig α) et β (Ig β). L'ensemble moléculaire forme le récepteur à l'antigène du lymphocyte B. De plus, la portion intracellulaire des Ig α et Ig β comporte une partie appelée « motif d'activation de l'immunorécepteur dépendant de la tyrosine » ou **ITAM** (immunoreceptor tyrosine-based activation motif). La fixation de l'antigène au récepteur du lymphocyte B, entraîne une phosphorylation de la tyrosine de l'ITAM, ce qui va activer les mécanismes cellulaires, à l'origine de l'activation du lymphocyte B. **La spécificité de la liaison de l'antigène aux IgM ou IgD** est fondamentale, elle permet de distinguer les antigènes du soi ou du non soi. Cette étape intervient au cours de la maturation des lymphocytes B.

Les antigènes du soi se lient fortement au récepteur du lymphocyte B, induisant alors une apoptose de la cellule. A l'inverse, les antigènes du non soi ont une faible affinité pour le récepteur, le lymphocyte B poursuit donc sa maturation.

Le complexe majeur d'histocompatibilité

Les antigènes sont présentés aux lymphocytes par l'intermédiaire de protéines spécialisées, exprimées à la surface des **cellules présentatrices d'antigène** (CPA) : les **molécules du complexe d'histocompatibilité** (CMH).

Ainsi les CPA circulent dans l'organisme, trouvent et phagocytent l'antigène, le lysent en fragments peptidiques et l'associent aux molécules du complexe d'histocompatibilité. Le complexe CMH-fragment antigénique peut alors être exposé à la surface de la cellule. Il existe deux types de molécules du complexe d'histocompatibilité : les molécules du **CMH de classe I** et du **CMH de classe II**. Elles présentent une conformation différente. Les molécules du CMH I sont constituées de deux chaînes polypeptidiques (une chaîne α avec trois domaines $\alpha1$, $\alpha2$, $\alpha3$, codée par le locus génique du CMH et une $\beta2$ -microglobuline, non codée par le locus génique du CMH). Les molécules du CMH II sont constituées de deux chaînes polypeptidiques α et β , toutes deux codées par le locus génique du CMH (Figure 9).

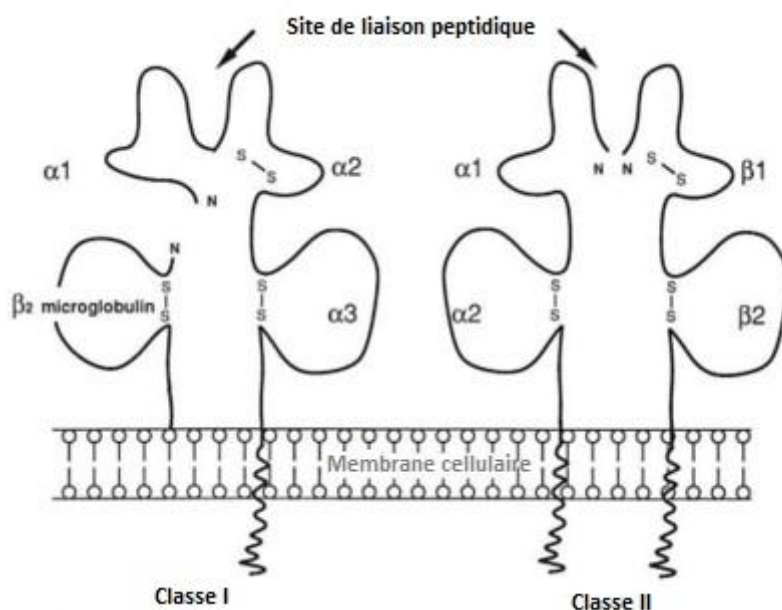


FIGURE 9: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MOLECULES CMH DE CLASSE I ET II (GUILFORD, 1996)

D'une manière générale, le CMH I se lie à des peptides antigéniques cytoplasmiques, sécrétés par la cellule. Ils sont alors qualifiés de **peptides « endogènes »**. Cela concerne notamment les **peptides viraux**. Le CMH II se lie avec des fragments peptidiques antigéniques, issus de la digestion des **antigènes exogènes** au sein des endosomes.

Les molécules du CMH I sont **ubiquistes** alors que la répartition des molécules du CMH II est plus **restrictive**. Elle se limite aux cellules présentatrices d'antigènes telles que les lymphocytes B, les monocytes, les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans, cutanées. Toutefois, sous certaines conditions physiologiques ou pathophysiologiques, les entérocytes peuvent exprimer des molécules CMH de type II.

Chez l'homme, les molécules équivalentes du CMH sont appelées « **antigènes leucocytaires humains** » (human leukocyte antigens), les **HLAs**. Le locus du CMH de classe I chez l'homme, code pour trois protéines différentes : HLA-A, HLA-B et HLA-C et le locus du CMH de classe II code pour trois protéines : HLA-DR, HLA-DP et HLA-DQ.

Les cellules médiatrices de l'immunité cellulaires : les lymphocytes T

Les lymphocytes T présentent à leur surface, un **récepteur cellulaire T**, dit **TCR** qui se lie de façon spécifique aux peptides antigéniques présentés par les molécules du CMH de classe I et II. Des molécules d'adhésion, appelées **co-récepteurs** complètent l'action du récepteur TCR pour stabiliser la liaison entre les CPA et les lymphocytes T.

Le TCR est formé deux chaînes polypeptidiques transmembranaires α et β , reliées par des ponts dissulfure. Le TCR est associée à deux protéines, CD3 et ξ . L'ensemble forme le **complexe TCR**.

Les co-récepteurs sont deux protéines de surface du lymphocyte T, appelées **CD4** et **CD8**. Elles se fixent à différents domaines du CMH I et II : CD4 se fixe au domaine $\beta 2$ du CMH II et CD8 au domaine $\alpha 3$ du CMH I. De ce fait, les **lymphocytes T auxiliaires CD4+** reconnaissent les antigènes associées au **CMH de classe II** alors que les **lymphocytes T cytotoxiques CD8+** se lient aux antigènes associés au **CMH de classe I**.

Il existe deux types de lymphocytes T auxiliaires : les **cellules T « helper » Th1 et Th2**. Les cellules Th2 contrôlent les réponses immunitaires chez des individus porteurs d'helminthes et de vers intestinaux. Les cellules Th2 produisent les interleukines **IL-4** et **IL-13**. Les cellules Th1 médient des réponses immunitaires provoquées par des agents pathogènes intracellulaires (virus, bactéries et parasites intracellulaires). Elles produisent l'**interphéron γ** , qui peut inhiber l'activité des cellules Th2.

Ainsi, les lymphocytes auxiliaires reconnaissant le complexe peptide antigénique-CMH, présenté par une cellule présentatrice d'antigène, s'activent et se divisent par mitose pour augmenter le pool lymphocytaire. Ils sécrètent alors des **interleukines**, messagers chimiques qui vont attirer les lymphocytes B sur le site effecteur. Les **lymphocytes B**, contrairement aux lymphocytes T peuvent reconnaître le **peptide antigénique seul**, c'est-à-dire **non associé aux molécules du CMH**.

Une fois activés par les interleukines, émises par les lymphocytes T auxiliaires, les lymphocytes B se divisent et se différencient en **plasmocytes**, cellules sécrétrices **d'immunoglobulines**. Celles-ci

diffusent dans l'organisme, se fixent sur les peptides antigéniques et les détruisent par neutralisation ou par relai assuré par les macrophages ou les enzymes.

Les plasmocytes sont des cellules spécialisées, elles ne synthétisent qu'un **seul type d'immunoglobuline**. Chez l'homme, on en dénombre cinq : les IgA, IgD, IgE, IgG et IgM.

Certains lymphocytes T et B deviennent des **cellules mémoire**, qui seront réactives en cas de réapparition de l'antigène dans l'organisme. On parlera de **réponse immunitaire secondaire**, qui sera plus rapide et plus intense.

Les lymphocytes T auxiliaires, par le biais des cytokines produites, stimulent la production de **lymphocytes T cytotoxiques**, qui reconnaissent le peptide antigénique, associé à des molécules de CMH de classe I. La destruction des cellules cibles est médiée par les **perforines**, protéines libérées par les cellules cytotoxiques qui altèrent l'intégrité de la membrane. De l'eau, des électrolytes et des substances lytiques peuvent donc rentrer par les pores néoformés, et procéder à la destruction cellulaire.

L'activité des cellules effectrices que sont les plasmocytes, les lymphocytes cytotoxiques et les cellules natural killers¹ est modulée par des cellules régulatrices, les lymphocytes T auxiliaires, et par les lymphocytes T suppresseurs qui modulent l'activité des lymphocytes T auxiliaires. (Kierszenbaum, 2002)

II.D.2. LE SYSTEME IMMUNITAIRE INTESTINAL

La **muqueuse intestinale** représente une surface considérable, en **interaction permanente** avec le **milieu extérieur**. De plus, seul un épithélium simple sépare le milieu cellulaire du milieu extérieur. L'intestin a développé un système immunitaire adapté à sa condition particulière, qui le protège des agressions extérieures.

Ainsi, au niveau intestinal, plusieurs types de défenses peuvent être distingués :

- **Défenses non-immunologiques** : acidité gastrique, enzymes digestives, péristaltisme, sécrétion de mucus, microflore entérique, capacité d'auto-régénération de l'épithélium intestinal
- **Défenses immunologiques** impliquant l'organe lymphoïde le plus développé au sein de l'organisme, le GALT (gut-associated lymphoid tissue), tissu lymphoïde associé à l'intestin.

¹ leur activation est indépendante de la présence d'antigène: elles peuvent détruire les cellules cibles recouvertes d'anticorps par le mécanisme d'ADCC (cytotoxicité cellulaire, dépendant des anticorps)

Le **GALT** représente plus de la moitié du tissu lymphoïde total et est le composant majeur du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT). Le GALT se présente sous forme de tissu agrégé d'une part, ce qui correspond aux **nodules lymphoïdes**, aux **plaques de Peyer** (réparties tout le long de l'intestin) et aux **nœuds lymphatiques mésentériques** ; et sous forme de tissu non agrégé d'autre part, ce qui correspond aux **lymphocytes intraépithéliaux** (IELs) et aux **lymphocytes de la lamina propria** (LPLs).

Le GALT comprend deux axes :

- Un axe afférent où a lieu l'exposition antigénique et la réponse immunitaire primaire. Il met en jeu les nœuds lymphatiques mésentériques, les nodules lymphoïdes et les plaques de Peyer.
- Un axe efférent où a lieu la réponse effectrice, qui fait suite à une exposition antigénique secondaire. Il met en jeu les lymphocytes intraépithéliaux et les lymphocytes de la *lamina propria*.

Le lien entre les deux axes du GALT se fait par la **migration lymphocytaire** : les lymphocytes activés quittent le site afférent pour rejoindre la circulation sanguine et enfin les sites efférents. Ce phénomène est appelé « **homing** ». Les lymphocytes sont acheminés vers les sites effecteurs par le biais de molécules présentes au niveau de l'endothélium des veinules sanguines, les **adressines**, qui se lient à des récepteurs dits « récepteurs homing », présents sur les lymphocytes en migration. La migration et le « homing » permettent la dissémination des lymphocytes T et B à travers la muqueuse intestinale et leur répartition vers les sites effecteurs.

- Plaques de Peyer

Les plaques de Peyer sont des organes lymphoïdes bien délimités dans la muqueuse intestinale. Elles sont constituées d'une couche simple de follicules recouverts d'un épithélium contenant les cellules spécialisées M, situées au niveau des fosses que forme la muqueuse, et des zones interfolliculaires (contenant des macrophages, des lymphocytes T et des cellules dendritiques).

Les régions sous muqueuses des plaques de Peyer sont organisées au sein d'un dôme, divisé en couronne, centre germinal et régions interfolliculaires. Il contient beaucoup de cellules présentatrices d'antigène (CPA) présentant à leur surface des molécules CMH de type II. Cette région a une importance fondamentale dans l'initiation de la réponse immunitaire humorale, médiée principalement par les **immunoglobulines de type A** (IgA). Le dôme contient donc des lymphocytes T

et des lymphocytes B de type IgG+ et IgA+. Les régions interfolliculaires sont des zones contenant majoritairement des lymphocytes T, de type CD4+.

- Nodules lymphoïdes

Les **nodules lymphoïdes** constituent une autre composante de l'axe afférent du GALT. Ils sont présents sur toute la longueur de l'intestin et représente le tissu lymphoïde agrégé majoritaire du côlon et du rectum, chez le chien. Ils sont composés de follicules isolés, composés de cellules lymphoïdes (d'une taille variant de 0,5 à 3 mm), occupant la *lamina propia* et la sous muqueuse. L'épithélium recouvrant ces follicules lymphoïdes contient les cellules M, décrites précédemment. Les follicules des nodules lymphoïdes présentent une structure et une fonction similaires à celle des follicules des plaques de Peyer : les aires folliculaires contiennent les lymphocytes B alors que les aires para-folliculaires sont constituées de lymphocytes T.

La *lamina propia* intestinale est constituée de **plasmocytes** (principalement IgA+), de **lymphocytes T** et de **cellules dendritiques**. Chez le chien, il apparait que la densité de plasmocytes sécréteurs d'IgA diminue du duodénum à l'iléon. Les lymphocytes T de type CD3+, CD4+ et CD8+ se répartissent uniformément au sein de la *lamina propia* des différents segments de l'intestin grêle. Ils se concentrent davantage au niveau du sommet des villosités intestinales. Chez le chien, la répartition lymphocytaire de la *lamina propia* et de l'épithélium est variable : les lymphocytes CD4+ sont majoritaires vis-à-vis des CD8+ au niveau de la *lamina propia* (ratio 60/40) et inversement au niveau épithélial (ratio 15/85). La *lamina propia* des villosités intestinales (principalement iléales), chez le chien, présente aussi des cellules de type « dendritiques », exprimant à leur surface des molécules CMH de type II.

Chez l'homme, les cellules épithéliales intestinales expriment à leur surface, en plus des molécules classiques CMH de type I et II, des antigènes d'histocompatibilité non classique tels que le CD1b.

II.D.2.B LES LYMPHOCYTES T ET LA PRODUCTION DE CYTOKINES

Description

Les **cytokines** sont des messages intercellulaires solubles qui comprennent les **interleukines** (ILs), les **interférons** (IFNs) et les **facteurs de nécrose tumorale** (TNFs). Elles jouent un rôle important dans les processus homéostatiques et pathologiques de l'intestin.

Les lymphocytes T CD4+ naïfs se développent à partir de précurseurs, les **cellules Th0** qui produisent des cytokines incluant les **IL-2, IL-4, IL-5 et IFN γ** . Puis les cellules Th0 se différencient en deux types cellulaires :

-Les lymphocytes « helper » ou **auxiliaires de type Th1**, qui sont impliqués dans l'immunité cellulaire et se caractérisent par la sécrétion d'**IL-2, IFN- γ et TNF- α** ;

-Les lymphocytes « helper » ou **auxiliaires de type Th2**, qui sont impliqués dans la réponse immunitaire humorale et les hypersensibilités. Ils se caractérisent par la sécrétion d'**IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 et IL-10**.

Les cellules épithéliales sécrètent également des cytokines telles que des chémokines, responsables de l'activation et de la migration des leucocytes (IL-8 notamment), des cytokines hématopoïétiques (IL-7, IL-15, notamment) et des cytokines immunosuppressives (TGF- β).

Rôle des cytokines

Les cytokines présentent plusieurs rôles : elles interviennent dans les entéropathies auto-immunes, dans l'hématopoïèse des cellules T indépendantes du thymus et dans la tolérance orale².

Les cytokines impliquées dans la tolérance orale sont l'IL-4, l'IL-10 et le TGF- β . Elles sont produites par les lymphocytes T suppresseurs CD8+ et les lymphocytes T CD4+. Les cytokines impliquées dans la **sécrétion d'IgA** au niveau des plaques de Peyer sont **l'IL-4, le TGF- β , l'IL-6, l'IL-5 et l'IL-2** au niveau de la *lamina propria*. Les **cytokines pro-inflammatoires**, telles **qu'IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 et le TNF- α** sont impliquées dans les processus d'entéropathies auto-immunes.

II.D.2.C INDUCTION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE MUQUEUSE (Karin Allenspach, 2011)

La muqueuse intestinale : une barrière de défense

La muqueuse intestinale constitue une barrière au contact de la plus grande charge antigénique, à laquelle peut être confronté le système immunitaire. Elle a pour but d'empêcher la pénétration des antigènes intraluminaux, des toxiques et des agents infectieux.

Les défenses non spécifiques et les interactions avec la flore microbienne contribuent à la défense de la barrière muqueuse.

L'accès à la muqueuse est limité par la présence à sa surface **d'immunoglobulines de type A (IgA)** qui forment des complexes antigène-anticorps (on parle d'« exclusion immune »). La présence de **lymphocytes** dans la lumière intestinale limite également l'accès des antigènes à la muqueuse.

² La tolérance orale (TO) est un état de non-réponse immunitaire, qui est induit par la présence d'antigènes alimentaires ingérés, en particulier les antigènes portéiques. Elle est à la fois locale et systémique.

La pénétration de la muqueuse et l'absorption des antigènes intacts est donc favorisée en cas de maladie gastro-intestinale qui altère cette barrière de défense.

Reconnaissance et présentation antigénique

Les particules antigéniques doivent d'abord pénétrer la barrière muqueuse pour pouvoir être présentées à la couche sous-jacente de cellules immunitaires.

La pénétration antigénique s'effectue selon trois voies :

- Par les cellules épithéliales spécialisées, les **cellules M**. Elles sont qualifiées de cellules lymphoépithéliales. Elles possèdent des microvillosités irrégulières, plus petites. Les molécules antigéniques sont absorbées par pinocytose et amenées au tissu lymphoïde sous-jacent : le **GALT**. Ce transport spécifique pour les antigènes peut également servir de voie d'entrée pour les bactéries, virus et protozoaires.
- Par les **cellules épithéliales columnaires**. Ce sont des entérocytes, capables de présenter les particules antigéniques aux cellules du système immunitaire. Elles expriment à leurs surfaces, apicale et basolatérale des molécules CMH de type II. L'intensité de cette expression est modulée par l'exposition antigénique et par des médiateurs du système immunitaire tels que les cytokines.
- Par **voie paracellulaire**. Les jonctions serrées intercellulaires autorisent le passage d'eau, d'électrolytes et de polypeptides courts mais interdisent le passage de macromolécules dans les conditions physiologiques. Toutefois, en cas de désordres inflammatoires, la perméabilité augmente (par le biais de la migration transépithéliale des polynucléaires neutrophiles et de la sécrétion d'interféron γ , pendant la phase aiguë de l'inflammation). Les peptides antigéniques, si leur taille leur permet, peuvent donc passer par voie paracellulaire pour rejoindre la *lamina propria* où ils seront pris en charge par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules dendritiques).

La réponse immunitaire intestinale

Les peptides antigéniques sont ensuite présentés aux lymphocytes T auxiliaires par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigène.

Une partie des lymphocytes T migre dans les nœuds lymphatiques mésentériques où aura lieu leur maturation finale, avant de se disséminer dans la muqueuse intestinale.

L'autre partie des lymphocytes T stimule les lymphocytes B, qui incorporés au niveau des centres germinatifs, subissent une modification de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (principalement la chaîne μ des IgM sera remplacée par la chaîne α des IgA). Ce **changement isotypique** est médié par des cytokines, telles que **l'IL-6** et le **TGF- β** . Les lymphocytes B termineront leur différenciation en plasmocytes, sécréteurs d'IgA, dans les noeuds lymphatiques mésentériques.

Les deux principaux mécanismes protecteurs de l'intestin face aux agents pathogènes sont donc la production d'immunoglobulines A au niveau de la muqueuse et la tolérance orale.

Les immunoglobulines A

Les immunoglobulines de type A se présentent sous forme dimérique : deux immunoglobulines A sont liées par une chaîne intermédiaire dite chaîne J.

Les IgA interviennent à plusieurs niveaux :

- revêtement de la surface de la muqueuse intestinale,
- opsonisation antigénique, ce qui permet de diminuer l'acheminement de l'antigène aux entérocytes et de ce fait l'invasion de la muqueuse.
- stimulation de la phagocytose et du procédé d'ADCC par les cellules natural killers.

Les IgA bien qu'actifs au niveau de la *lamina propia* et du cytoplasme entérocytaire, sont **majoritairement intraluminaux**. En effet, environ 80% des IgA sont transportés jusqu'à la lumière intestinale par voie intraépithéliale. Les IgA participent donc au maintien de la composition du microbiote intestinal. Des études récentes menées chez l'homme et la souris, ont montré que des individus déficients en IgA présentaient un microbiote intestinal modifié au profit d'une flore anaérobie, qui joue un rôle primordial dans la pathogénie des MICI.

Les IgA ne fixent pas le complément. Elles ont donc davantage un rôle d'exclusion antigénique qu'un rôle pro-inflammatoire. Bien que les IgA aient une place importante dans l'immunité intestinale, l'importance des autres immunoglobulines ne doit pas être sous-estimée. En effet, les IgE sont fréquemment rencontrées dans les affections parasitaires intestinales et les réactions d'hypersensibilité de type I (HSI) intestinale.

La production des IgA est assurée par différents moyens, dépendant de la localisation intestinale :

- au niveau des centres germinatifs des plaques de Peyer, elle implique les cellules dendritiques de la *lamina propia* et les lymphocytes T-helper,
- au niveau des follicules lymphoïdes isolés et de la *lamina propia*.

- Production des IgA au sein des plaques de Peyer (Figure 10)

Les centres germinatifs des plaques de Peyer permettent l'interaction de l'antigène avec les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les lymphocytes-helper.

Les cellules dendritiques de la *lamina propria* ont le rôle de **gardien du système immunitaire muqueux**. Elles interviennent à la fois dans la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative. Elles assurent la tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes non pathogènes et des micro-organismes non invasifs ainsi que l'activation de l'immunité face à des antigènes pathogènes. Pour cela, elles interviennent dans plusieurs phénomènes :

-le **transport des antigènes bactériens** des centres germinatifs des plaques de Peyer vers la lumière intestinale ;

-la **sécrétion de l'IL-6**, qui stimule la production d'IgA par les lymphocytes B. Les cellules dendritiques agissent sur les lymphocytes B en parallèle des lymphocytes T-helper qui expriment des quantités importantes d'acide rétinoïque (qui conjointement au TGF- β induit la différenciation des LTh en lymphocytes T régulateurs). En effet, les lymphocytes T-helper expriment à leur surface le **ligand CD40** qui interagit avec la **protéine CD40**, exprimée à la surface des **lymphocytes B**. Cette interaction induit donc le changement de classe antigénique des lymphocytes B en plasmocytes, producteurs d'IgA. Ce processus est qualifié de « production d'IgA dépendant des lymphocytes T ».

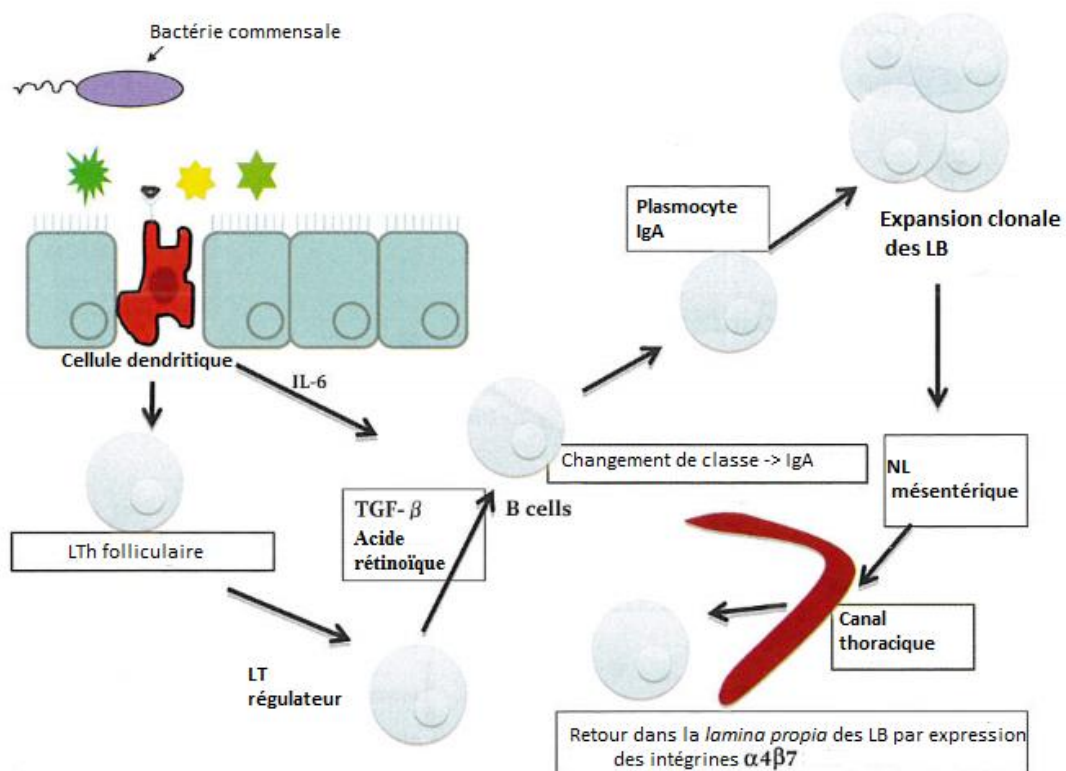


FIGURE 10: SCHEMA REPRESENTANT LA PRODUCTION D'IMMUNOGLOBULINES DE TYPE A. (KARIN ALLENSPACH, 2011)

- Production des IgA au sein des follicules lymphoïdes isolés et de la *lamina propria*

A ce niveau de l'intestin, la production d'IgA ne nécessite pas l'aide des lymphocytes Th mais celle du **microbisme intestinal**. En effet, les cellules dendritiques échantillonnent l'antigène de la lumière intestinale, par l'intermédiaire de leurs dendrites, qui s'étendent à travers les entérocytes. Les cellules dendritiques possèdent des récepteurs dits **PRR** (pattern-recognition receptors) qui reconnaissent de manière spécifique les **motifs moléculaires associés aux microbiotes viral et bactérien (MAMP)**. Les récepteurs PRR regroupent les récepteurs **TLR** (Toll-like receptors) et les récepteurs **NOD** (nuclear organization domain), situés à la surface ou dans le cytoplasme des cellules dendritiques et des cellules épithéliales. Par exemple le récepteur TLR-4 reconnaît le lipopolysaccharide (LPS), constitutif de la paroi de bactéries gram-négatif, alors que le récepteur TLR-2 reconnaît les lipopeptides et l'acide lipotechoïque, majoritairement rencontrés dans la paroi des bactéries gram-positif. La reconnaissance du MAMP par le TLR entraîne l'activation du facteur de transcription : le **facteur nucléaire κB** . Les cellules dendritiques, préalablement activées produisent différentes cytokines, telles que le facteur d'activation des lymphocytes B (**BAFF**), qui appartient à la famille du **TNF** (tumor necrosis factor), le ligand induisant la prolifération (**APRIL**), le **TNF** et la synthase inductible de l'oxyde nitrique (**iNOS**). Ces cytokines induisent le changement de classe antigénique des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'IgA.

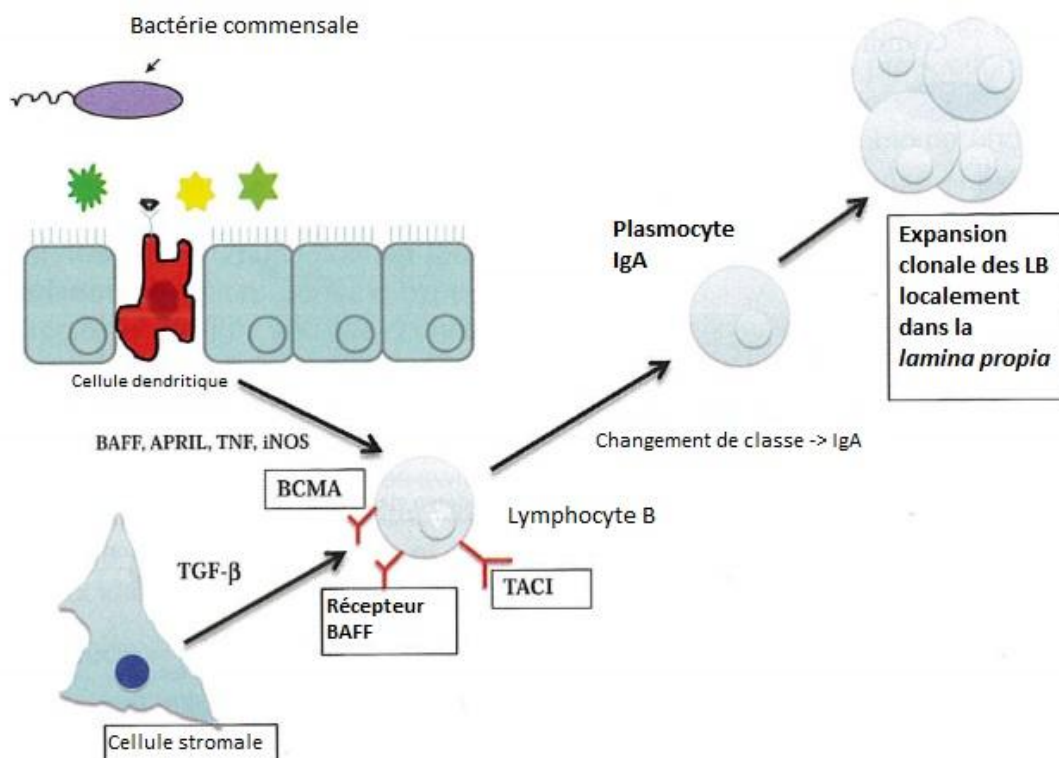


FIGURE 11: SCHEMA REPRESENTANT LA PRODUCTION D'IMMUNOGLOBULINE DE TYPE A (IGA) DANS LA LAMINA PROPIA ET DANS LES FOLLICULES LYMPHOIDES ISOLEES. (KARIN ALLENSPACH, 2011)

La tolérance orale

La tolérance orale constitue le deuxième mécanisme de l'immunité muqueuse de l'intestin. Elle est responsable du fait qu'un antigène, acheminé par voie orale ne déclenche pas nécessairement une réponse immunitaire systémique. La tolérance orale inhibe une réaction exacerbée du système immunitaire face à des antigènes non pathogènes tels que les microorganismes de la flore commensale ou les antigènes alimentaires (Tableau 4). Elle est médiée par les **lymphocytes T régulateurs des nœuds lymphatiques mésentériques**.

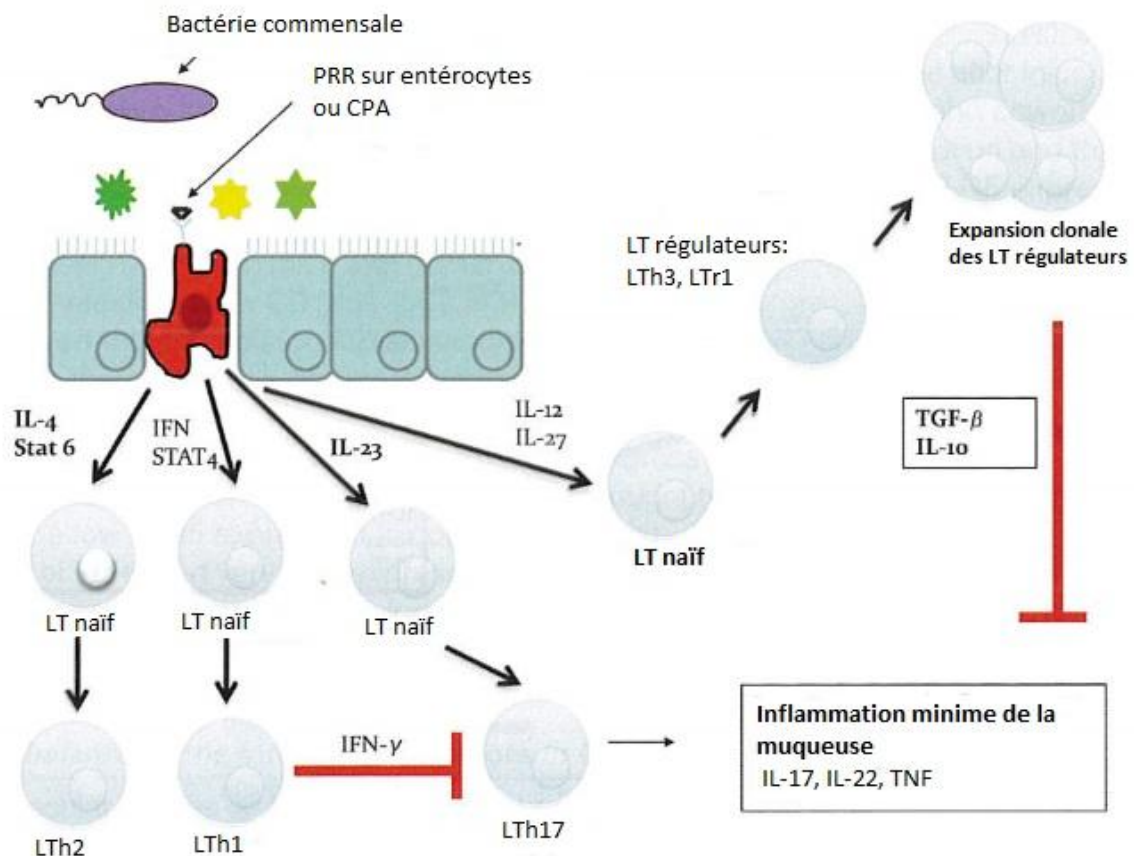


FIGURE 12: SCHEMA REPRESENTANT LE MECANISME HYPOTHETIQUE DE LA TOLERANCE ORALE CONTRE LES ANTIGENES ALIMENTAIRES ET DE LA FLORE COMMENSALE. (KARIN ALLENSPACH, 2011).

Les cellules présentatrices d'antigène échantillonnent en continu des antigènes luminaux à travers les PRRs. Selon la nature antigénique, différents effecteurs cellulaires sont activés

Les cellules dendritiques jouent également un rôle dans la tolérance orale. En effet, elles orientent la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th de type 1, 2 ou 17, qui produisent des cytokines spécifiques. Des études récentes proposent le modèle suivant : selon la nature de l'antigène auquel elles ont été exposées, les cellules présentatrices d'antigènes émettent différents signaux, qui vont orienter la différenciation des lymphocytes T naifs (Tableau 4). (Karin Allenspach, 2011; Apoil, 2013)

Antigène intraluminal, reconnu par les CPA	Cytokine produite par les cellules dendritiques	Differentiation des LT naïfs	Consequence immunitaire
Parasite	IL-4	LTh-2	Recrutement de polynucléaires basophiles, éosinophiles et de mastocytes → élimination des parasites
Virus pathogènes	IFN	LTh-1	Recrutement de macrophages → élimination du virus
Bactéries pathogènes	IL-23	LTh-17	Production de cytokines pro-inflammatoires : IL-17, IL-22, TNF → recrutement lymphocytes T pour éliminer la bactérie
Bactéries commensales	IL-12, IL-27	LT-régulateurs	Inhibition des cytokines pro-inflammatoires → « tolérance orale »

TABLEAU 4 : PRESENTATION DU MECANISME PROPOSE DE TOLERANCE ORALE

Conclusion sur la physiologie intestinale chez l'homme, le chien et le chat

Le tractus intestinal comporte plusieurs fonctions, communes chez l'homme, le chien et le chat :

- La motilité, transversale et longitudinale qui favorise le contact entre le contenu alimentaire et les enzymes digestives, le contact entre le chyme et la muqueuse intestinale et participe à la progression du chyme le long de l'intestin,
- La digestion, au niveau de la bordure en brosse duodénale,
- La sécrétion de mucus, par les glandes de Brunner duodénales,
- La sécrétion des fluides et des électrolytes, au niveau des cryptes de l'intestin grêle,
- L'absorption de l'eau et des électrolytes dans le côlon et l'intestin grêle; des glucides, lipides, acides aminés, minéraux et vitamines dans l'intestin grêle (au niveau des villosités intestinales).

De plus, la muqueuse intestinale offre une très grande surface d'échanges avec l'extérieur, elle est donc continuellement en contact avec des antigènes alimentaires et avec la flore commensale intestinale. Elle héberge donc un système de défense complexe qui lui assure une protection vis-à-vis des microorganismes pathogènes mais une tolérance vis-à-vis du microbiote intestinal et du bol alimentaire. L'immunité est de deux types :

1. **Innée** : elle met en jeu :

- **l'épithélium intestinal** qui constitue une **barrière physique** (par le système des jonctions serrées entre les cellules épithéliales et par la couche de mucus qui recouvre l'épithélium) et **chimique** (par l'intermédiaire de molécules antimicrobiennes sécrétées par les entérocytes) ;
- les **cellules présentatrices d'antigène** ;
- les **récepteurs de l'immunité innée**, les **PRRs** (pattern recognition receptors) qui reconnaissent différents motifs moléculaires, propres aux microorganismes (les **PAMPs**, pathogen associated molecular pattern). Plusieurs types de PRRs existent, notamment, les **TLR** (toll-like receptor), transmembranaires, les **NLR** (NOD-like receptors), intracellulaires (existant uniquement chez l'homme). L'activation des PRRs entraîne une cascade de signalisation intracellulaire qui active la réponse immunitaire.

2. **Adaptative** : elle implique les lymphocytes de type T et B et les plasmocytes, sécréteurs d'anticorps.

III. CLASSIFICATIONS, ETIOPATHOGENIE, EPIDEMIOLOGIE DES MICI CHEZ LE CHIEN, LE CHAT ET L'HOMME

III. A. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS DES MICI

III.A.1. CHEZ LE CHIEN

Ancienne classification chez le chien

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constituent la première cause de troubles digestifs chroniques chez les carnivores. Le terme de «maladie inflammatoire chronique de l'intestin» regroupe un ensemble de pathologies dont les causes ne sont pas encore clairement identifiées.

Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin chez le chien étaient historiquement classées selon le type histopathologique de l'inflammation et selon l'aire du tractus gastro-intestinal, où l'inflammation prédominait. Ainsi le terme MICI regroupait les entités suivantes, chez le chat et chez le chien :

- Entérite lymphoplasmocytaire
- Colite chronique lymphoplasmocytaire
- Gastroentérite eosinophilique
- Colite éosinophilique
- Granulomes eosinophiliques
- Syndrome hyperéosinophilique
- Colite granulomateuse
- Entérocolite transmurale granulomateuse
- Colite suppurative
- Colite histiocytaire
- Syndrome diarrhéique du Basenji et du Ludehund

Nouvelle classification des MICI chez le chien

Depuis quelques années, avec l'expérience clinique vis-à-vis de ces maladies, on constate une absence de corrélation entre les signes cliniques et le diagnostic histopathologique. Une nouvelle classification a donc été mise en place en tenant compte des données cliniques et des réponses aux différents traitements. On distingue donc trois types d'entéropathies chroniques :

- Les **entéropathies chroniques répondant à un changement alimentaire**

Elles correspondent à des troubles de tolérance alimentaire ou à une allergie alimentaire (hypersensibilité de type I). Ces entéropathies représentent environ la moitié des entéropathies chroniques. Elles concernent préférentiellement les **jeunes animaux** et il a été démontré que le **Berger allemand** y était prédisposé. Le tableau clinique est généralement plus atténué que celui des autres entéropathies chroniques et traduit le plus souvent une atteinte du gros intestin.

- Les **entéropathies chroniques répondant à l'administration d'antibiotiques**, longtemps assimilées au syndrome de prolifération bactérienne (SIBO, small intestinal bacterial overgrowth). Elles résultent donc d'une dysbiose de la flore intestinale. Or il a été admis que le **SIBO** constituait un trouble secondaire à une maladie primitive, sous-jacente (insuffisance pancréatiques exocrine, inflammation digestive chroniques, trouble de la tolérance alimentaire chronique, atteinte hépatique...). Une prédisposition raciale du **Berger allemand** a été montrée pour ce type d'entéropathie, elle semble être liée à un déficit de la muqueuse intestinale en immunoglobulines de type A, ce qui laisse penser à un trouble de la régulation du système immunitaire chez cette race.

De plus, bien que longtemps considérée comme une MICI, **la colite histiocytaire** (à laquelle le **Boxer** et le **Bouledogue français** sont prédisposés) appartient dorénavant à cette catégorie. En effet, des études récentes ont mis en évidence la présence d'une souche **d'*Escherichia coli* entéropathogènes** dans la muqueuse de chiens atteints de cette pathologie à l'aide de biopsies coliques et de la disparition de cet agent pathogène dans des biopsies de contrôle.

- Les **entéropathies chroniques répondant aux immuno-modulateurs** (ERI), avec ou sans perte de protéines. Les ERI avec perte de protéines constituent les **entéropathies exsudatives** alors que les ERI sans pertes protéiques constituent les **MICI sensus stricto**. Ces entéropathies jusqu'à maintenant considérées comme idiopathiques regroupent des affections d'origine multifactorielle, impliquant un dysfonctionnement du système immunitaire de l'hôte, une prédisposition génétique, un impact environnement et de la flore commensale intestinale.

Les entéropathies exsudatives constituent une forme particulière d'ERI, caractérisées par une perte de protéines au niveau de l'intestin grêle.

Une standardisation clinique et histopathologique des ERI a récemment été mise en place par le WSAVA (World Small Animal Veterinary Association).

Ainsi histologiquement, les ERI se caractérisent par une infiltration de la muqueuse de l'intestin grêle et/ou du côlon, par une population de cellules inflammatoires.

Les **entéropathies exsudatives** constituent une forme particulière d'**ERI** qui se caractérise par une perte protéique au niveau de l'intestin grêle. Elles peuvent être consécutives à une lymphangiectasie (cause la plus fréquente), à un lymphome digestif, une maladie des cryptes ou à une histoplasmose. De manière plus anecdotique, une intussusception chronique ou un saignement gastro-intestinal associé à des ulcérations étendues peuvent être à l'origine d'une perte de protéines intestinales.

Les entéropathies exsudatives sont de moins bon pronostic que les MICI sensu stricto (i.e. sans perte protéique).

III.A.2. CHEZ LE CHAT

Chez le chat, il semble que la classification actuelle corresponde à la classification empirique qui consiste à distinguer les différents types de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin selon l'histopathologie et plus précisément selon la **nature de l'infiltrat inflammatoire prédominant dans la muqueuse**. Les MICI de type neutrophilique, éosinophilique et lymphoplasmocytaire peuvent donc être distinguées dans l'espèce féline.

Contrairement à l'espèce canine, pour qui les entéropathies répondant à un changement alimentaire ont été incluses dans l'appellation MICI (au sens large), l'entéropathie répondant à un changement alimentaire féline (food-responsive enteropathy) est une entité distincte des MICI. Le terme MICI chez le chat ne concerne donc que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dites « idiopathiques », ce qui correspond au terme **MICI sensu stricto du chien**. (Albert E Jergens, 2012)

III.A.3. CHEZ L'HOMME

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent chez l'homme deux entités : la **colite ulcéreuse** (CU), également connue sous le nom de **rectocolite hémorragique** (RCH) et la **maladie de Crohn** (MC). Avant d'envisager une éventuelle classification, il est important de définir ces deux entités. Les pathologistes ont décrit une troisième forme de MICI : la colite indéterminée. Ce terme décrit une inflammation colique (analysée à partir d'un échantillon issu de colectomie) qui présente des caractéristiques, non assimilables à la maladie de Crohn et à la colite ulcéreuse.

La **colite ulcéreuse** est un état inflammatoire chronique qui cause une **inflammation continue de la muqueuse colique**, avec une **absence de granulomes** à l'analyse histopathologique, affectant le **rectum** et avec une extension au **côlon** dans la continuité anatomique. Elle se caractérise par une évolution alternant épisodes de **rémissions et de rechutes**.

La **maladie de Crohn** décrit une **inflammation transmurale** (qui intéresse toute la paroi intestinale), **discontinue**, pouvant affecter n'importe quelle portion du tube digestif (**de la bouche à l'anus**), avec la **présence de granulomes** à l'analyse histopathologique et qui se manifeste notamment par des fistules périanales.

La colite ulcéreuse et la maladie de Crohn représentent deux entités distinctes et différenciables. Ainsi chez le chien et le chat, pour qui le terme MICI regroupe un ensemble d'entités, il a été nécessaire d'établir une classification pour bien différencier toutes ces pathologies. Toutefois, chez l'homme, il existe une classification, ou plus précisément un établissement de sous-entités, qui comme pour le chien sont définies en fonction de la réponse aux différents traitements mis en place. Les définitions présentées ci-dessous, seront amenées à évoluer en fonction des recommandations et des évolutions thérapeutiques mises en œuvre.

Colite ulcéreuse :

- **Colite réfractaire aux corticoïdes** : ce terme désigne des patients qui présentent une maladie active malgré un traitement à base de prednisolone à une dose allant jusqu'à 0,75mg/kg/jour sur une période 4 semaines.
- **Colite cortico-dépendante** : ce terme désigne deux types de patients : ceux qui présentent une rechute dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement corticoïde ou lorsque la dose de corticoïdes est diminuée (en dessous de 10 mg/kg) dans les trois mois d'induction aux corticoïdes.
- **Colite réfractaire aux immunomodulateurs** : ce terme regroupe les patients qui présentent une maladie active ou une rechute malgré un traitement à base de thiopurines à une dose appropriée avec une durée de traitement minimale de 3 mois (azathioprine à 2-2,5mg/kg/jour ou mercaptopurine à 0,75-1mg/kg/jour en absence de leucopénie).
- **Colite distale réfractaire** : ce terme désigne des symptômes persistants lors d'une atteinte inflammatoire distale (rectum-proctite ou portion gauche du côlon, plus spécialement le côlon rectosigmoïde) malgré un traitement avec des corticoïdes (par voie orale ou en topique) de 6-8 semaines.

Maladie de Crohn :

- **Maladie de Crohn réfractaire aux corticoïdes** : ce terme désigne les patients qui présentent une maladie active malgré un traitement à base de prednisolone à une dose allant jusqu'à 0,75mg/kg/jour sur une période de 4 semaines
- **Maladie de Crohn cortico-dépendante**: ce terme concerne deux types de patients : une rechute dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement corticoïde ou lorsque la dose de

prednisolone est diminuée (en dessous de 10 mg/kg) ou de budésonide (en dessous de 3mg/jour) dans les trois mois qui suivent l'induction du traitement à base de corticoïdes.

III. B. ETIOPATHOGENIE DES MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constituent un ensemble de maladies complexe, dont la pathogénie exacte n'a pas encore été élucidée. Les MICI chez l'homme, qui regroupent la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse représentent un problème médical, d'importance mondiale, dont l'incidence ne cesse de croître. De nombreuses publications en médecine humaine y sont consacrées. Toutefois, l'étiologie de ces entités médicales comporte toujours de nombreuses inconnues. Par analogie, les publications scientifiques concernant les MICI de l'homme, ont permis d'étayer des hypothèses sur la pathogénie des MICI chez le chien et chez le chat. Elle semble impliquer, chez l'Homme comme chez le chat et le chien, l'interaction de plusieurs facteurs : génétiques, environnementaux, microbiens et les réponses immunitaires (: Représentation schématique de l'interaction des différents facteurs contribuant à une inflammation chronique chez des individus prédisposés génétiquement. Figure 13).

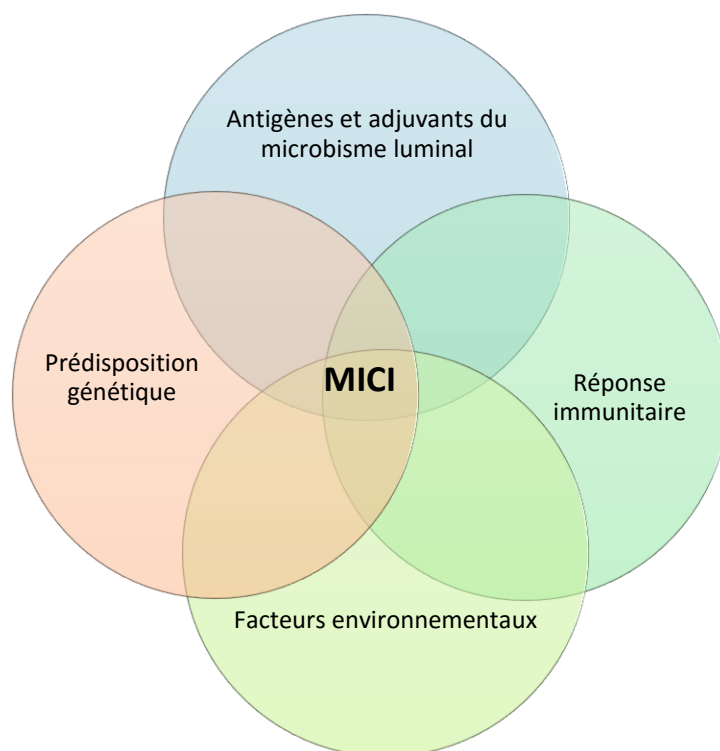


FIGURE 13 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'INTERACTION DES DIFFERENTS FACTEURS CONTRIBUANT A UNE INFLAMMATION CHRONIQUE CHEZ DES INDIVIDUS PREDISPOSES GENETIQUEMENT.

III.B.1. PREDISPOSITION GENETIQUE

III.B.1.A. CHEZ L'HOMME

La science a fait de nombreuses avancées concernant l'implication de la génétique dans les MICI chez l'homme. Cela s'explique par les progrès technologiques concernant l'analyse et le séquençage de l'ADN et l'utilisation d'une banque de données internationale. Des études récentes ont montré que le nombre de loci géniques associés aux MICI s'élevait à 163. Parmi eux, 30 loci sont spécifiques à la maladie de Crohn, 23 loci sont spécifiques de la colite ulcéreuse et les 110 autres loci sont associés à d'autres maladies.

Les gènes impliqués ou susceptibles d'être impliqués dans la pathogénie des MICI, codent pour des protéines, qui interviennent à différents niveaux physiologiques de l'intestin :

III.B.1.A.1. TRANSPORT DES FLUIDES ET DES ELECTROLYTES (McCole, 2015)

Gène *KCNN4*

L'équilibre entre la sécrétion et l'absorption des fluides et des électrolytes est fondamental pour la régulation du pH du microenvironnement que constitue la lumière intestinale et peut de ce fait influencer la composition du microbiome. De plus, le défaut de transporteurs tels que l'échangeur chlorure-bicarbonates, chez la souris peut altérer le statut inflammatoire de référence de l'intestin. Une étude récente a rapporté une association entre un polymorphisme nucléotidique (SNP) au niveau du gène *KCNN4* et la maladie de Crohn iléale. Le gène *KCNN4* code pour un **canal potassique calcium dépendant**, situé au niveau des cellules épithéliales intestinales, qui permet de réguler les échanges potassiques de part et d'autre de la membrane basolatérale des cellules. Le récepteur *KCNN4* est également présent au niveau des lymphocytes et il a été montré qu'il limitait la progression de la colite murine médiée par les lymphocytes T.

Gènes *SLC22A4* et *SLC22A5*

Les gènes *SLC22A4* et *SLC22A5* codent respectivement pour deux **transporteurs cationiques**, OCTN1 et OCTN2. Des mutations fonctionnelles au niveau de ces gènes ont été associées à la maladie de Crohn, en association avec des mutations du gène *CARD15*. Les transporteurs altérés sont davantage exprimés dans l'épithélium intestinal, les macrophages et les lymphocytes T et ces mutations entraînent un défaut de transport des cations et de la carnitine³. Toutefois, il est difficile d'objectiver le rôle causal de ces mutations vis-à-vis de la maladie de Crohn puisque les mutations de ces gènes

³ La carnitine est synthétisée par l'organisme à partir des acides aminés que sont la lysine et la méthionine. Elle intervient dans le transport des acides gras du cytosol vers la matrice mitochondriale lors du catabolisme lipidique. La carnitine présente également une action anti-oxydante.

concernent une région du chromosome 5, contenant également d'autres gènes incriminés dans la pathogénie des MICI chez l'homme.(Balfour Sartor, 2006)

III.B.1.A.2. LA BARRIÈRE EPITHELIALE INTESTINALE (Barrett et al., 2008; McCole, 2015)

- Adhésion cellulaire : *CDH1* et *LAMB1*

Gène *CDH1*

Le gène *CDH1* code pour une **protéine de type E-cadhérine**, constitutive des **jonctions adhérentes, intercellulaires**. Le locus 16q22 a été identifié à deux reprises, en 2009 puis 2010 comme étant associé à la colite ulcéreuse. Les haplotypes⁴ rs12597188, rs10431923 et rs9935563 du locus « à risque » 16q22 ont été associés à la maladie de Crohn. Ces haplotypes sont associés à une accumulation cytoplasmique accrue de l'E-cadhérine, ce qui contribue à une **altération de l'homéostasie intestinale**. Cela a été démontré au cours d'études au cours desquelles des souris présentant une perturbation de la fonction de l'E-cadhérine, exprimaient une inflammation de l'intestin grêle similaire à la maladie de Crohn.

De plus, l'E-cadhérine représente une porte d'entrée potentielle au sein de l'épithélium intestinal pour les agents pathogènes intraluminaux. En effet, il a été montré que certaines bactéries (*Candida albicans* et *Bacteroides fragilis*) pouvaient cliver l'E-cadhérine et que *Listeria monocytogenes* pouvait se lier à l'E-cadhérine et mimer l'activation de la cascade (d'ordinaire déclenchée par les interactions entre les E-cadhérines), favorisant de ce fait son internalisation.

Enfin, des mutations de *CDH1* ont été associées à une augmentation de la prolifération, de l'invasion et du processus métastatique des tumeurs épithéliales telles que le cancer colorectal, complication fréquente des MICI chez l'homme.

Gène *LAMB1*

Un locus spécifique de la colite ulcéreuse a été identifié sur le gène *LAMB1* : le locus 7q31. Le gène *LAMB1* code pour une **sous-unité de la laminine $\beta 1$** , chaîne légère présente au niveau des **glycoprotéines**, constitutive de la **membrane basale entérocytaire** : les laminines de type 1, 2 et 10. Ces protéines, via leurs interactions avec les intégrines jouent un rôle clé dans l'adhésion, migration et différenciation cellulaire. La mutation du gène *LAMB1* impliquée dans la colite ulcéreuse correspond au SNP rs886774. Il a été suggéré, d'après une étude menée chez des patients atteints de

⁴ Un gène dit haplotype est un ensemble de variations ou de polymorphismes de l'ADN qui tendent à être transmis ensemble. Un haplotype peut correspondre à plusieurs allèles ou à un ensemble de polymorphismes nucléotidiques(SNP), situés sur un même chromosome.

colite ulcéreuse, que le défaut de laminine dans la membrane basale conduirait à une altération de la barrière entérocytaire.

Gène *DLG5*

Le gène *DLG5* code pour une protéine, dite DLG 5 (discs large), qui appartient à la famille des **guanylate kinases membranaires** (MAGUK, membrane-associated guanylate kinase). Ces protéines interagissent avec les composants des jonctions adhérentes et le cytosquelette. Elles participent donc au **maintien de l'intégrité épithéliale**. Deux polymorphismes de DGL, au niveau du chromosome 10 ont été mis en évidence chez des sujets présentant une MICI. De plus, la mutation caractérisée par la substitution d'une guanine au profit d'une adénine au niveau du nucléotide 113, est associée à des mutations du gène *CARD15* chez les patients de la maladie de Crohn. (Balfour Sartor, 2006)

- Assemblage jonctions serrées : *GNA12*, *MAG12*, *MYO9B*, *CDH1*

Gène *GNA 12*

Le gène *GNA12* code pour une protéine G de type $\alpha 12$. Les protéines G sont connues pour leur rôle dans la **transduction**, mais aussi dans **l'assemblage des jonctions serrées** et de **régulation de la barrière épithéliale intestinale**. La protéine $G\alpha 1$ est une protéine membranaire GTPase qui interagit directement avec une protéine accessoire, constitutive des jonctions serrées, la protéine ZO-1. Une mutation du gène *GNA12* identifiée sous le SNP rs798502 du locus 7p22 a été associée à la pathogénie de la colite ulcéreuse. Cette mutation contribuerait directement à la défectuosité de la barrière épithéliale.(McCole, 2015)

Gène *MAGI-2*

Le gène *MAGI-2* code pour une protéine membranaire impliquée dans **l'assemblage des jonctions serrées épithéliales**. De plus, *MAGI-2* peut inhiber la migration et la prolifération cellulaire en augmentant la stabilité d'une enzyme dite PTEN (homologue phosphatase et tensine), qui joue un rôle critique dans la régulation de la croissance cellulaire et dans l'apoptose. Or l'implication du défaut de l'apoptose dans la pathogénie des MICI a été démontrée. Une étude a montré une association à risque entre une mutation du gène *MAGI-2* et la maladie cœliaque, plus connue sous le nom d'intolérance au gluten. Or les patients atteints de maladie cœliaque ont cinq fois plus de risque de développer à terme une MICI. Toutefois, les études qui ont tenté de démontrer un lien entre *MAGI-2* et les MICI n'ont pas été concluantes. *MAGI-2* représente un candidat génique intéressant qu'il faut continuer à investiguer.(McCole, 2015)

Gène *MYO9B*

Le gène *MYO9B* code pour la myosine IXB, appartenant à la famille des myosines de classe IX qui jouent le rôle de moteur moléculaire pour l'actine. La protéine MYO9B participe donc au **maintien de la régulation de la perméabilité cellulaire**, établie par les **jonctions serrées**. Plusieurs études ont été réalisées pour tenter de démontrer la corrélation entre des mutations du gène *MYO9B* et les MICI, les résultats n'ont pas été concluants. Ainsi bien que le rôle possible de MYO9B dans le dysfonctionnement de la barrière intestinale reste à être clairement démontré, *MYO9B* constitue un candidat à retenir pour les recherches à venir concernant les maladies inflammatoires chroniques intestinales.(McCole, 2015)

- Régulation des jonctions serrées

Gène *PTPN2*

Le gène *PTPN2* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2) code pour une enzyme tyrosine phosphatase, dite enzyme TCPTP (T-cell protein tyrosine phosphatase), ubiquiste. L'expression de la TCPTP au niveau du côlon, plus précisément au niveau de l'épithélium colique, dans le cas d'une maladie de Crohn active, est augmentée. Plusieurs polymorphismes nucléotidiques ont été suspectés mais trois d'entre eux (rs2542151, rs1893217, rs7234029) reviennent fréquemment dans les études, localisés sur le locus 18p11 du gène *PTPN2*. Or la protéine TCPTP joue un rôle important dans la **protection de la barrière épithéliale** en cas d'inflammation, en agissant en tant de régulateur négatif de la cytokine pro-inflammatoire IFN- γ .(McCole, 2015)

Le gène *PTPN22* codant pour l'enzyme tyrosine phosphatase 22 a également été associé à la maladie de Crohn.

- Différenciation épithéliale

Gène *HNF4A*

Le locus génique 20q13 codant pour le facteur nucléaire des hépatocytes 4 α a été associé à un risque accru de développer une colite ulcéreuse. Deux polymorphismes nucléotidiques ont été mis en évidence : le rs6017342 et le rs1884613. Actuellement, les études divergent sur l'association du locus HNF4A et de la maladie de Crohn. Le facteur HNF4A α est un **facteur de transcription**, exprimé dans le foie, le pancréas, les reins, l'estomac et les intestins, qui joue un rôle primordial dans le développement du tractus gastro-intestinal chez les mammifères. Il est à la fois exprimé dans les lignées cellulaires sécrétoires et absorbatives de l'épithélium intestinal. Les embryons de souris n'exprimant pas ce facteur meurent prématurément et présentent une granulation interrompue avec un défaut primaire, à l'origine d'un dysfonctionnement de l'endoderme viscéral. De plus, les souris pour lesquelles le gène *HNF4A* a été invalidé par recombinaison homologue (« knock-out »

génétique) sont mortes prématurément au cours de leur développement. Histologiquement, les tissus intestinaux sont dénués de cryptes et présentent un nombre réduit de fibres musculaires lisses. Ainsi par leurs effets sur la formation et la différenciation des cryptes épithéliales intestinales, à l'origine d'une **interruption de l'homéostasie de la muqueuse**, les différents SNPs de *HNF4A* jouent un rôle dans le développement des MICI. De plus, il a été rapporté que ce facteur était lié au cancer colorectal chez l'homme, il pourrait donc accroître le risque pour les patients atteints de MICI de développer un cancer colorectal.(McCole, 2015)

- Régulation sécrétion mucus et glycoprotéines

Gène *ECM1*

Le gène *ECM1* code pour la protéine 1 de la matrice extracellulaire, protéine ECM1, qui est une **glycoprotéine**, présente à la fois au niveau intestinal et au niveau cutané. Elle joue un rôle important dans la biologie structurale et fonctionnelle de la peau, en tant que « glue biologique ». Bien que le rôle d'ECM1 dans l'intestin ne soit pas aussi bien connu, il semblerait qu'ECM1 joue un rôle dans l'intégrité de sa membrane basale épithéliale. Le locus 1q21.2 du gène codant pour ECM1 (notamment les SNPs rs3737240 et rs13294) a été identifié comme étant associé aux MICI (davantage à la colite ulcéreuse qu'à la maladie de Crohn). ECM1 sert de support fonctionnel aux cryptes intestinales et contribue de ce fait à la formation de la barrière effective intestinale. Il a également été montré qu'ECM1 inhibait l'activité de la métalloprotéase 9 de la matrice, une enzyme dégradant le tissu intestinal, présente en quantité élevée chez les patients atteints de MICI. La protéine ECM1 est également associée à l'**angiogenèse, à la prolifération et à la différenciation cellulaires**. Il a été montré que cette protéine était surexprimée chez les patients atteints de tumeurs épithéliales métastatiques telles que le cancer colorectal. Les patients atteints de colite ulcéreuse possédant des SNPs d'*ECM1* pourraient donc présenter un risque accru de cancer colorectal.(McCole, 2015)

Gène *MUC3A*

L'association entre les MICI et les gènes codant pour les mucines est étudiée depuis plusieurs années. Quelques marqueurs qui semblent être associés aux MICI ont été mis en évidence. Parmi eux, le marqueur D7S669 est localisé à proximité du locus 7q212 codant pour la **muqueuse intestinale**, MUC3. Il semblerait que des rares allèles codant pour MUC3 présentent une structure modifiée, codant alors pour des protéines avec une conformation altérée. Or les procédés chimiques d'O-glycosylation et de N-glycosylation dépendent de la structure protéique des mucines. Ainsi une altération de la conformation de la protéine entraînerait une diminution de la glycosylation et donc une augmentation de la sensibilité aux protéases bactériennes intestinales, favorisant de ce fait la **destruction des mucines**. Ce processus amène donc à une **interruption de la barrière protectrice**

intestinale. De plus, les mucines présentes dans le côlon sont fortement sulfatées, ce qui aide à les protéger contre l'action des protéases bactériennes. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, un défaut de sulfatation a été rapporté ; il semble que ce soit lié à un défaut de glycosylation des mucines associé à la présence des allèles, évoqués précédemment. (McCole, 2015)

Gène *MUC19*

Un lien potentiel a été établi entre les MICI (plus particulièrement la maladie de Crohn) et le SNP rs11175593 du locus 12q12 du gène codant pour la **mucine 19**, MUC19, sécrétée dans la muqueuse externe digestive. La protéine Muc19 a été identifiée à l'origine comme produit sécrété par les cellules muqueuses sublinguales chez la souris. Chez la souris, la protéine Muc19 est détectable dans la cavité orale mais elle ne l'est pas dans l'estomac, l'intestin grêle et le côlon. Le rôle pathophysiologique de MUC19 au sein des MICI peut donc être remis en question. Or les patients atteints de la maladie de Crohn expriment des manifestations extra-intestinales de la maladie (ulcères buccaux). Toutefois, l'influence d'un défaut de MUC19 au niveau de la muqueuse de la cavité orale sur la pathogénie des MICI n'a pas encore été établie. (McCole, 2015)

- Transport membranaire

Gène *ITLN1*

Le gène *ITLN1* code pour une protéine, **l'intelectine-1**, lectine impliquée dans la **protection de la bordure en brosse intestinale et le transport de la lactoferrine**. En effet, la protéine ITLN-1 est une lectine calcium-dépendant, exprimée dans les cellules de Goblet et de Paneth de l'intestin grêle, qui joue un rôle protecteur dans la réponse immunitaire innée contre les infections parasitaires. De plus, elle a été identifiée comme récepteur d'une glycoprotéine qui se lie au fer, la **lactoferrine**. La lactoferrine est libérée dans les granules des polynucléaires neutrophiles durant l'inflammation. Elle joue plusieurs rôles : antibactérien, antiviral, antifongique mais aussi un rôle régulateur de la réponse immunitaire (elle intervient dans l'activation, la maturation et dans l'activité des polynucléaires neutrophiles, des macrophages ainsi que dans la maturation des lymphocytes mais elle exerce aussi un rétrocontrôle négatif pour réduire la production de certaines cellules inflammatoires).

L'association entre un risque accru de développer la maladie de Crohn et le locus génique 1q23 (via les SNPs rs2274910, rs9286879 et rs11584383) codant pour *ITLN1* a été établie dans une étude. (Barrett et al., 2008; McCole, 2015)

Gène *VDR*

Le gène *VDR* code pour le **récepteur à la vitamine D**, récepteur stéroïdien, exprimé par les monocytes, les lymphocytes T et B activés. Ce récepteur se lie au métabolite actif $1,25(\text{OH})_2$ de la vitamine D3, synthétisé par les macrophages activés. Ce métabolite est essentiel pour une absorption

intestinale adéquate du calcium et du phosphate. Ce métabolite contribue à **l'activation des monocytes et macrophages** mais inhibe la prolifération lymphocytaire, la production d'immunoglobulines, l'activation du facteur nucléaire κ B (impliqué dans la réponse immunitaire par son rôle anti-apoptique) et la production des cytokines IL-2, IL-12 et de l'interféron- γ .

Le gène codant pour le récepteur de la vitamine D (VDR) est situé sur le chromosome 12, plus précisément sur les loci 12q12 et 1q14. Le polymorphisme associé à la maladie de Crohn porte le nom de Taq1 et correspond à une substitution de base azotée (cytosine à la place d'une adénine au niveau du codon 352 de l'exon 8 du gène codant pour VDR). La conséquence de cette substitution, à l'échelle moléculaire n'a pas encore été démontrée. Toutefois, plusieurs études ont confirmé le lien entre Taq1 et les MICI (maladie de Crohn et colite ulcéreuse). Le VDR peut donc bien être considéré comme un **facteur protecteur de la homéostasie intestinale**, par son action sur la préservation de l'intégrité des jonctions et la régénération de l'épithélium colique. De plus, le VDR joue un rôle essentiel dans l'absorption intestinale calcique. Or il a été démontré, au cours d'une étude qu'une supplémentation calcique réduisait l'inflammation et renforçait la barrière muqueuse chez des rats génétiquement modifiés servant de modèles de colite. (McCole, 2015)

Gène *MDR1*

Le gène *MDR1* (multidrug resistance) code pour la **glycoprotéine P 170, transporteur** qui gouverne les efflux des médicaments et des composants xénobiotiques cellulaires. Les transporteurs *MDR1* modifiés (via des mutations du gène *MDR1*, localisé sur le chromosome 7) ont été associés à la colite ulcéreuse et à la maladie de Crohn. La protéine *MDR1* est particulièrement intéressante car elle a été associée à des cas de MICI, réfractaires aux traitements. De plus, les modèles murins présentant une déficience du gène *MDR1* ont développé une colite.

- Restitution épithéliale

Gène *PTGER4*

Le gène *PTGER4* code pour un **récepteur dit EP4**, qui se lie aux **prostaglandines E2 (PGE2)**. Il est exprimé dans les cellules immunitaires de la *lamina propria*. Il est régulé positivement en cas de MICI. De plus, il a été montré qu'un traitement à base d'agonistes sélectifs d'EP4 renforce la viabilité et la régénération épithéliales en exerçant une protection contre la colite chez les souris de cette étude. EP4 joue également un rôle dans la différenciation des lymphocytes helper de type 1 et la prolifération des lymphocytes helper de type 17. Le locus associé aux MICI est le locus 5p13.1 (via les polymorphismes rs4495224, rs7720838 et rs4613763). EP4 joue donc un rôle dans la restitution épithéliale mais son rôle exact dans la régulation de la barrière intestinale reste encore à élucider avant de pouvoir l'envisager comme cible thérapeutique pour les patients atteints de MICI. (McCole, 2015)

- Récepteur membranaire Kinase

Gène **ERRFI1**

Une association significative a été mise en évidence entre le gène codant pour l'inhibiteur par rétrocontrôle du récepteur ErbB (récepteur épithélial de type tyrosine kinase qui se lie au facteur de croissance épidermique, EGF), **récepteur dit ERRFI1** (plus spécifiquement au niveau du locus 1p36) et la colite ulcéreuse. Le gène *ERRFI-1* code pour une **protéine capable d'induire la mitose, Mig-6**, qui contrôle les signaux de la famille des récepteurs des facteurs de croissance épidermique, facteurs qui peuvent induire l'expression de Mig6. Un défaut dans l'atténuation du rétrocontrôle exercé par Mig6 sur les signaux des EGF entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire et stimule la formation de tumeurs. De plus, une perte de fonction de ERRFI1 (ou Mig6) entraîne une prédisposition à l'apoptose épithéliale, ce qui compromet l'intégrité de la barrière intestinale. Enfin, les récepteurs aux EGF jouent divers rôles, notamment dans l'homéostasie épithéliale intestinale (croissance, restitution, cicatrisation, transport et fonction de barrière)(McCole, 2015)

- Sensitivité bactérienne

Gène **CARD15**

La recherche génétique associée au MICI a commencé en 2001 avec la découverte du premier gène prédisposant pour la maladie de Crohn, le gène codant pour la protéine **NOD2** (nucléotide-binding oligomerization domain containing 2), le gène *CARD15*. En effet, les mutations concernant le gène *CARD15* ont été les premières mutations à montrer une association significative avec les MICI et plus particulièrement la maladie de Crohn iléale.

La protéine NOD2 joue un rôle dans la **sensibilité microbienne des cellules de l'immunité innée** notamment les cellules épithéliales, par **reconnaissance du dipeptide muramyl (MDP)**, constituant du peptidoglycane pariétal des bactéries Gram-négatif et Gram-positif. Ainsi la liaison d'une région riche en leucine de NOD2 et MDP entraîne l'activation du facteur nucléaire κ B, qui fait partie d'une voie centrale de transduction qui stimule la transcription de nombreux gènes codant pour des molécules pro-inflammatoires et protectrices. La stimulation du MDP induit donc un phénomène d'autophagie, qui permet le contrôle de la réplication bactérienne et de la présentation antigénique ainsi que la modulation des réponses immunes innée et adaptative. De ce fait, une déficience de NOD2 augmente la translocation bactérienne intestinale dans la *lamina propria*.

La protéine NOD2 est exprimée de façon constitutive par les **cellules de Paneth**, qui sécrètent des **peptides antimicrobiaux** tels que les **α -défensines**. La délétion ciblée du gène CARD 15 chez des modèles murins était responsable de la diminution de la production d' α -défensines, et augmentait le risque de développer une infection à *Listeria monocytogenes* par voie orale.

Les patients avec des mutations du gène *CARD15*, plus spécialement le polymorphisme 3020insC du locus 5q31 présentaient une **perméabilité muqueuse augmentée**. (McCole, 2015; Zhang & Li, 2014)

Chez ces individus, une diminution de production par les lymphocytes T helper de type 2 de l'interleukine 10, protectrice et anti-inflammatoire, a été rapportée. La protéine NOD2 contribue également à **une régulation négative de la réponse inflammatoire** entraînant une tolérance des cellules vis-à-vis de la stimulation bactérienne. Ainsi dans le cas de la maladie de Crohn, le dysfonctionnement des protéines NOD2 entraîne une levée de ce contrôle négatif et une reprise de la réponse inflammatoire.

- Immunités innée et adaptative

Gènes *ATG16L1-IRGM*

Deux autres gènes impliqués dans l'**autophagie** ont été mis en évidence : le gène *ATG16L1* et le gène *IRGM*. L'autophagie est impliquée dans l'homéostasie intracellulaire, elle permet la dégradation et le recyclage du contenu hyaloplasmique et des organites. L'autophagie contribue également à la résistance contre les infections et à l'élimination des agents pathogènes intracellulaires.

La protéine ATG16L1 est essentielle pour toutes les formes d'autophagie, la mutation identifiée T300A est associée à un risque accru de développer la maladie de Crohn. Les cellules épithéliales et dendritiques présentant des modifications au niveau de NOD2 et d'ATG16L1 sont altérées en ce qui concerne l'autophagie bactérienne.

IRGM appartient à la famille des GTPases p47, qui jouent un rôle dans l'immunité intracellulaire. Les polymorphismes du gène *IRGM* présents chez les patients atteints de la maladie de Crohn, réduisent l'expression de la protéine IRGM. (Zhang et al., 2015)

Gène *IL-23R*

Des études récentes ont démontré la forte implication du gène codant pour le **récepteur à l'interleukine 23** dans la pathogénie de la MICI. Ce gène code pour une sous-unité du récepteur de l'interleukine pro-inflammatoire 23, impliquée dans l'induction des lymphocytes T auxiliaires de type 17. Or les LTh17 et l'IL-23 jouent un rôle bien établi dans la pathogénie des MICI.

Gène *IL-12B*

Le gène *IL-12B* code pour la **sous-unité p40** qui constitue partiellement **IL-12 et IL-23**. Le rôle clé d'IL-12 et d'IL-23 dans la pathogénie de la maladie de Crohn laisse supposer une association entre le gène *IL-12B* et la maladie. Toutefois celle-ci reste à confirmer. (Barrett et al., 2008)

Gène *LRRK2*

Le gène *LRRK2* (leucine rich repeat kinase 2) code pour une protéine, principalement exprimée dans le cytoplasme des neurones, des cellules myéloïdes et des monocytes. Des études récentes ont rapporté l'association entre des mutations du gène *LRRK2* et **l'induction de l'autophagie**, chez ces mutants. Le gène *LRRK2* pourrait donc être associé à la maladie de Crohn, si l'on considère l'importance des gènes de l'autophagie (*TAG16L1* et *IRGM*) dans la pathogénie de la maladie de Crohn. (Barrett et al., 2008)

Gène *ICOSLG*

Le gène *ICOSLG* code pour un **ligand co-stimulateur des lymphocytes T**, inductible, exprimé sur les cellules épithéliales intestinales, notamment. Ce co-stimulateur semble jouer un rôle dans la présentation antigénique et dans la régulation des lymphocytes T de la muqueuse. Lors de la maturation, les cellules dendritiques plasmacytoïdes expriment ce co-stimulateur et dirigent la maturation des lymphocytes T régulateurs, producteurs d'interleukine 10. Ainsi des mutations sur le gène *ICOSLG* pourraient avoir une influence sur l'inflammation muqueuse intestinale et être de ce fait associé à la maladie de Crohn.

Gènes *IL10-RA* et *IL10-RB*

Des mutations sur les gènes *IL10-RA* et *IL10-RB* ont été associés à un développement précoce de la maladie de Crohn. Ces deux gènes codent pour des sous-unités du récepteur de l'interleukine 10. *IL10-RA* code pour le **récepteur 1**, spécifique d'IL10 alors qu'*IL10-RB* code pour le **récepteur 2**, qui se lie à d'autres interleukines telles que l'interleukine 22. (Kaser, Zeissig, & Blumberg, 2015)

Gène *REL*

Le gène *REL* code pour une protéine **proto-oncogène c-Rel** qui joue un rôle dans la **survie et la prolifération des lymphocytes B**.

Gène *PRDM1*

Le gène *PRDM1* code pour une protéine qui agit en **réprimant l'expression de l'interféron β** , en se liant spécifiquement au PRDI (domaine I de la régulation positive) du promoteur de l'IFN- β .

Gène *CARD9*

Le gène *CARD9* code pour une protéine qui présente un domaine CARD (caspase-associated recruitment domain), qui joue un rôle important dans **l'apoptose cellulaire**.

Gène *IL-1R2*

Le gène *IL-1R2* code pour le **récepteur de type 2** de l'interleukine 1 qui est un récepteur leurre, modulant de ce fait l'activité de l'interleukine pro-inflammatoire 1.

Gène *CCR6*

Le gène *CCR6* code pour un **récepteur de chémokine**, couplé à la protéine 6, exprimé par les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène) et les lymphocytes T mémoires. Ce récepteur joue un rôle dans la **différenciation** des lymphocytes B, dans la **migration tissulaire** spécifique des cellules dendritiques et des lymphocytes T lors des réponses immunitaire et inflammatoire épithéliales. Des études ont récemment montré que le récepteur était exprimé de manière sélective par les cellules produisant l'interleukine 17 et les lymphocytes T helper de type 1 et 17, produisant l'interféron gamma chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Gène *PPARG*

Le gène *PPARG* (peroxisome proliferative-activated receptor) code pour un **récepteur**, dit PPARG- γ qui **inhibe l'activité du facteur nucléaire κ B**. Des mutations de ce gène, au niveau du chromosome 3 ont été associées à la maladie de Crohn. Son expression est diminuée chez les patients présentant une colite ulcéreuse active et elle est régulée positivement par l'acide 5-aminosalicylique ou méسالazine, anti-inflammatoire utilisé dans le traitement des MICI chez l'homme. Ce récepteur semble jouer un rôle protecteur dans l'inflammation intestinale.(Balfour Sartor, 2006)

Gènes *HLA*

Les gènes *HLA* (human leucocytes antigens) sont des gènes qui codent pour les **molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'homme**. Ainsi étant donné leur rôle dans la présentation antigénique et dans l'activation des lymphocytes T, ils constituent des candidats idéaux dans la prédisposition aux MICI. Des études ont révélé une association entre les régions du CMH et les MICI, plus particulièrement la colite ulcéreuse. En effet, plusieurs allèles des gènes *HLA* (situés sur le chromosome 6) ont fortement été associés à un risque accru de développer une colite ulcéreuse : HLA DR2, HLADR9, HLA DRB1*0103 (associé aux formes sévères de colite ulcéreuse), HLADQA1. (Gaya, Russell, Nimmo, & Satsangi, 2006; Sifuentes-Dominguez & Patel, 2016)

Régulation et prolifération cellulaire

Gène *SMAD3*

Le gène *SMAD3* code pour une **protéine** qui assure la transmission de signaux chimiques de la surface de la cellule à son noyau. Cette voie de transmission de signal est dépendante du **facteur transformateur de croissance TGF- β** . Ainsi la protéine TGF- β se lie à un récepteur cellulaire, ce qui

entraîne l'activation des protéines SMAD (dont SMAD3). Ces protéines forment alors un complexe protéique qui migre jusqu'au noyau où il se lie à des régions spécifiques de l'ADN, contrôlant ainsi l'activité de certains gènes et régulant la prolifération cellulaire.

Gènes *STAT3* et *JAK2*

Les loci géniques de *JAK2* et de *STAT3* ont également été identifiés comme loci susceptibles de prédisposer à la maladie de Crohn et à la colite ulcéreuse.

Le gène *STAT3* code pour un signal transducteur et activateur de la transcription et le gène *JAK2* (Janus kinase2) code pour une protéine dite JAK-2, appartenant à la famille des tyrosine-kinases qui **favorise la croissance et la prolifération cellulaire**. Les études récentes ont montré le rôle significatif de ces deux gènes dans l'expression du récepteur de l'interleukine 23 et le rôle central de *STAT3* dans la différenciation des lymphocytes T helper de type 17. De plus, ces deux gènes semblent être associés à d'autres cytokines qu'IL-17, impliquées dans la pathogénie de la maladie de Crohn. Il faut également souligner la complexité de l'implication de *STAT3* dans la pathogénie de cette maladie. En effet, l'activation de *STAT3* dans les cellules de l'immunité innée renforce la barrière muqueuse, chez les modèles murins présentant une colite, alors que l'activation dans les lymphocytes T accroît l'inflammation colique.

Type de MICI	Gènes associés
Maladie de Crohn et colite ulcéreuse	<i>CARD15, CARD9, ILIR2, REL, SMAD3, PRDM1, MAGI2, MYOB9, PTPN2, MUC3A, HNF4A, VDR, PTGER4, DLG5</i>
Maladie de Crohn	<i>PTPN22, IL2RA, ATG16L1, MUC19, ITLN1, SLC22A4, SLC22A5, PPARG</i>
Colite ulcéreuse	<i>HLA, CDH1, LAMB1, PARD3, GNA12, ECM1, ERRFI1, MDR1</i>

TABLEAU 5 : RESUME DES DIFFERENTS GENES ASSOCIES AUX MICI (MALADIE DE CROHN ET COLITE ULCEREUSE), SPECIFIQUES ET NON SPECIFIQUES DE CHAQUE MALADIE.

III.B.1.B. CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

Une composante génétique des MICI a également été suspectée chez le chien. Cela paraît évident chez le Boxer, race prédisposée à la colite ulcéreuse histiocytaire. Une étude, récemment menée a montré une association entre les mutations du gène *NCF2* (neutrophil cytosolic factor 2) qui code pour la sous-unité p69phox du **complexe oxydase NADPH** et la colite granulomateuse du Boxer. Deux polymorphismes (rs 8955971 et rs 24450648) ont été identifiés sur le chromosome 7. Chez l'homme, atteint de maladie granulomateuse chronique (CGD), ce type de mutation entraîne une altération du stress oxydatif des macrophages et donc une sensibilité accrue aux infections. Ainsi les

mutations identifiées sur le gène *NCF2*, impliqué dans le processus d'autophagie cellulaire chez le Boxer atteint de colite granulomateuse, pourraient expliquer la présence intramuqueuse d'*Escherichia coli*, observée en cas de **colite granulomateuse** (chez le chien) et de **CGD** (chez l'homme). Les *E.coli* semblent donc jouer un rôle pathogène dans le développement de la CGD. Enfin, le boxer pourrait servir de modèle pour la CGD humaine.

Un autre exemple de prédisposition génétique concerne le **Berger allemand** vis-à-vis de la **diarrhée répondant aux antibiotiques** et des autres formes d'entéropathies chroniques. Une étude a mis en évidence l'association significative entre des mutations des gènes codant pour le **TLR4** (deux polymorphismes ont été identifiés SNPs : A1571T et G1807A) et le **TLR5** (trois polymorphismes ont été identifiés : SNPs G22A, C100T et T1844C) et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le Berger Allemand (Aarti Kathrani et al., 2010). De plus, Kathrani et ses collègues poursuivent les recherches et montrent une association entre deux polymorphismes du gène codant pour TLR5 (SNPs C100T et T1844C, précédemment mis en évidence chez le Berger Allemand) et les MICI chez 38 autres races de chiens. Il semble donc que des mutations du gène codant pour TLR5 favoriseraient le développement d'une MICI chez le chien (A Kathrani et al., 2011).

Aucune étude n'a montré à ce jour une association significative entre des mutations génétiques et les MICI chez le chat.

III.B.2. INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT

III.B.2.A. CHEZ L'HOMME

Indéniablement, les facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans la pathogénie des MICI chez l'homme. Parmi les facteurs considérés à risque pour les MICI, on dénombre l'alimentation, le tabagisme, certains médicaments, le stress social, le lieu de vie, et la psychologie de l'individu.

- Le tabagisme

Le **tabagisme** est sans doute le facteur environnemental qui a été le plus largement étudié et le plus reproductible. Il semble jouer une influence double selon le type de MICI : un tabagisme intense a un effet protecteur vis-à-vis du développement de la colite ulcéreuse avec un taux plus faible de rechute, alors qu'il augmente le risque de développer la maladie de Crohn. Il est également associé à un risque majeur de complications postopératoires. (Zhang et al.,2015)

- La vitamine D

La **vitamine D** est traditionnellement connue pour son rôle dans le métabolisme calcique et dans la santé osseuse. Mais depuis quelques années, son rôle immunologique est reconnu. Une étude a

montré qu'une carence en vitamine D était retrouvée chez les patients atteints de MICI. Il semblerait donc qu'un faible taux de vitamine D constitue un facteur de risque pour les MICI. Chez des modèles murins, une carence en vitamine D est associée à un risque accru de développer une colite induite au DSS(dextran sodium sulfate)⁵ et une supplémentation en calcitriol (forme hormonale active de la vitamine D) diminue la sévérité de l'inflammation intestinale.(Zhang et al.,2015)

- Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les effets de l'**aspirine** et des **AINS** sur le tractus gastro-intestinal sont bien connus. Les AINS peuvent occasionner une inflammation non spécifique transitoire, rompre la barrière muqueuse et activer une réponse de l'immunité innée. Ceci entraîne une présentation accrue des antigènes et adjuvants des bactéries commensales par les cellules présentatrices d'antigène, ce qui stimule l'inflammation intestinale médiée par les lymphocytes T, chez des individus prédisposés génétiquement. (Balfour Sartor, 2006)

Cependant, peu de preuves de haute qualité scientifique ont été apportées pour démontrer un éventuel effet déclencheur ou protecteur vis-à-vis des MICI. Une étude a montré que la consommation d'aspirine, quelque soit la dose, la durée ou la fréquence des prises ne constituait pas un facteur à risque pour la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn alors qu'un usage prolongé, fréquent ou à haute dose d'AINS était associé à un risque accru pour ces deux maladies. (Zhang et al.,2015)

- Antibiotiques

Une étude récemment menée a montré que l'usage **d'antibiotiques**, à travers son effet sur le **microbisme intestinal** constituait un important facteur environnemental, favorisant le risque de développer une MICI.

L'usage d'antibiotiques au cours de la première année de vie s'avère être un antécédent assez commun aux cas pédiatriques de MICI.

- Contraception orale

Des études ont montré que le risque de développer la maladie de Crohn était accru lors de **contraception orale** prolongée. Il semble que l'association soit dose-indépendante. Aucune étude n'a été entreprise concernant la colite ulcéreuse, pour le moment. Le rôle des œstrogènes comme stimulateur de l'immunité est incriminé. En effet les œstrogènes stimulent l'immunité humorale et la prolifération des macrophages, contrairement à la progestérone qui agit comme un

⁵ Depuis plus de 20 ans, les modèles murins sont de plus en plus utilisés pour étudier et décrypter la pathogénie des MICI chez l'Homme. Parmi les modèles où la colite est chimiquement induite, le plus utilisé de part sa simplicité technique et ses nombreuses similarités chez la colite ulcéreuse humaine est la colite induite au DSS.

immunosuppresseur. De plus, les œstrogènes pourraient jouer un rôle dans la pathogénie des MICI via leur potentiel thrombogénique, à l'origine d'infarcti multifocaux gastro-intestinaux.(Molodecky & Kaplan, 2010)

- Régime alimentaire

Diverses études ont mis en évidence l'augmentation du risque de développer la maladie de Crohn avec une consommation importante de **graisses**, saturées ou monoinsaturées. Des résultats similaires ont été obtenus entre la colite ulcéreuse et la consommation des graisses mono- et polyinsaturées. Il semble que les graisses jouent un rôle dans la réponse inflammatoire à travers la modulation des récepteurs TCR des macrophages. Il a également été montré qu'un régime avec une quantité importante de **fibres alimentaires** (fruits et légumes) avait un effet protecteur contre les MICI. La protection conférée par les fruits et les légumes résiderait dans leur aptitude à modifier les enzymes impliquées dans l'élimination des radicaux libres, connus pour leur rôle anti-inflammatoire. Toutefois, il est recommandé aux patients atteints de maladie de Crohn de minimiser la consommation de fibres pour limiter les symptômes. L'association entre la vertu protectrice des fibres et des MICI semble donc biaisée. Il reste encore à élucider le rôle complexe du régime alimentaire dans le développement des MICI. (Molodecky & Kaplan, 2010)

Le **fer** stimule la croissance et la virulence des bactéries intracellulaires alors que l'**aluminium** joue le rôle d'adjuvant dans la stimulation bactérienne des réponses immunitaires. Or ces deux compléments alimentaires sont ubiquistes dans le régime alimentaire des pays industrialisés. Or l'incidence des MICI a fortement augmenté ces 50 dernières années dans les pays développés et plus récemment dans les pays en voie de développement ayant adopté ce type de régime alimentaire.(Balfour Sartor, 2006)

- Stress

Le **stress** a depuis longtemps été soupçonné de jouer un rôle dans la pathogénie des MICI chez l'homme. Il a en effet été suggéré que les individus peu stressés présentaient moins de risques de développer une maladie. La **dépression** et l'**anxiété** pourraient ainsi jouer un rôle important dans la détérioration des MICI. Le stress pourrait altérer la perméabilité de la muqueuse intestinale, le débit sanguin muqueux, la sécrétion épithéliale d'eau et d'électrolytes et enfin l'expression de cytokines et de neuropeptides.(Balfour Sartor, 2006)

Une étude rétrospective a montré que les patients utilisant des antidépresseurs présentaient un nombre amoindri de rechutes symptomatiques. Les antidépresseurs auraient donc un effet bénéfique sur l'évolution des MICI. A l'inverse une revue Cochrane n'a pas montré de bénéfices significatifs des interventions psychologiques (psychothérapie, éducation du patient, techniques de relaxation) sur les MICI.

Une étude a tenté de montrer l'influence des facteurs psychologiques tels que la dépression, l'anxiété ou l'obsession compulsive sur les patients atteints de MICI. (Famarzi, Shokri-Shirvani, Kheirkhah, Kianian, & Ghadiri, 2015) Les résultats montrent que les patients atteints présentent davantage de symptômes psychiatriques que le lot témoin. Une **prise en charge thérapeutique psychologique** pourrait donc compléter la prise en charge gastroentérologique des MICI.

- Qualité de l'environnement de vie

Des constatations écologiques et épidémiologiques récentes ont suggéré que la **pollution de l'air** contribuerait au risque de développer une MICI. Cela est à mettre en parallèle avec l'incidence croissante de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse dans les pays développés, industrialisés. Une pollution importante de l'air est associée à une augmentation de leucocytes polynucléaires et de cytokines plasmatiques circulants. De plus, en Grande-Bretagne, d'après la base de données du réseau d'amélioration de la santé, des taux élevés en **dioxyde d'azote** et en **dioxyde de soufre** ont été corrélés à un risque accru de MICI. De même, une autre étude a montré que l'émission de pollution était liée à une augmentation du nombre de patients atteints de MICI hospitalisés. Cela suggère donc que la pollution de l'air ambiant influence ces maladies, lorsqu'elles sont déjà établies.

- Facteurs liés à la famille et à l'enfance

Plusieurs composantes familiales telles que la taille de la fratrie et l'ordre de naissance semblent avoir un effet sur le risque de développer une MICI. Il semble que plus la fratrie est grande, moins le risque de développer une maladie de Crohn est important. Ceci peut s'expliquer par le fait que les enfants vivant au sein d'une grande fratrie ont plus d'opportunités d'acquérir des infections entériques pendant leur enfance. Or celles-ci sont nécessaires à la programmation du système immunitaire qui sera plus à même de répondre plus tard à des infections digestives. Les cadets semblent également constituer une population moins à risque vis-à-vis de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse que les aînés car ils bénéficient de la stimulation antigénique de ces derniers, pendant leur enfance.

De plus, une enfance passée en milieu rural serait associée à un risque diminué de développer une MICI, par rapport au milieu urbain plus « hygiénique », qui rend le système immunitaire intestinal plus naïf. (Molodecky & Kaplan, 2010)

- Appendicectomie

L'**appendicectomie** est négativement associée au développement de la colite ulcéreuse, en particulier chez les enfants de moins de 10 ans présentant une appendicite. Les études concernant la maladie de Crohn n'ont pas été concluantes, jusqu'à maintenant. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette association : l'appendice peut être considérée comme un **réservoir de**

bactéries entériques et être impliquée dans l'échantillonnage antigénique qui régule la réponse immunitaire face à la microflore commensale.

- Allaitement

L'**allaitement** qui protège les enfants contre les maladies à médiation immune pourrait également réduire le risque de développer une MICI. En effet, l'allaitement est important dans l'**acquisition de la tolérance orale** pour la flore commensale et les antigènes alimentaires. De plus, le lait maternel est source de **lactoferrine**, connue pour ses propriétés antibactériennes et anti-virales. (Molodecky & Kaplan, 2010)

- Helminthes

Les MICI se manifestent dans des populations où l'**infestation helminthique** est réduite. Les helminthes joueraient un rôle immunorégulateur important vis-à-vis de la flore intestinale, plus particulièrement à travers une régulation des cytokines, produites par les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (IL-10 et IL-4). (Molodecky & Kaplan, 2010)

Weinstock et al. ont émis l'hypothèse que les mesures de santé publique visant à éliminer les helminthes sont à l'origine d'une incidence accrue des MICI et ont démontré l'effet thérapeutique de l'helminthe porcin, *Trichuris suis* dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. (Summers, Weinstock, Thompson, Elliott, & Urban, 2005)

III.B.2.B. CHEZ LE CHIEN

- Stress, anxiété

Le lien entre les MICI et l'**anxiété** a déjà été mis en évidence expérimentalement : des rats, soumis à une limitation de l'espace avant l'induction d'une colite (avec de l'acide trinitro-benzo-sulfonique) présentent une inflammation muqueuse accrue. Le même résultat a été observé chez des souris. Une étude expérimentale a été menée pendant 18 mois par REIWALD et al. (Reiwald, Pillonel, Villars, & Cadoré, 2013) sur 93 chiens (40 chiens du lot témoin et 53 chiens, atteints de MICI, selon les critères de WASHABAU⁶). La présence d'un état anxieux a été objectivée grâce à l'utilisation de la **grille ETEC** (Evaluation des Troubles émotionnels du Chien) (Annexe 2). Les résultats révèlent que la fréquence d'un état anxieux est plus significativement élevée dans le groupe des chiens atteints de MICI que dans le groupe de chiens sains (Tableau 6).

⁶ Les critères de Washabau incluent : la présence de signes gastro-intestinaux évoluant depuis plus de 3 semaines, la mise en évidence d'une inflammation des muqueuses par analyse histopathologique de biopsie intestinale, absence d'identification de causes connues d'inflammation intestinale associée à une réponse inadéquate à des thérapies diététiques, antibiotiques et antihelminthiques et réponse positive à l'administration d'anti-inflammatoires et d'immunosuppresseurs.

Score ETEC	Témoïn (n=40)	MICI (n=53)
≤12 (comportement normal)	25(62,5%)	14(26,4%)
[13-16](au moins une phobie)	10(25%)	19(35,8%)
[17-35](état anxieux)	5(1,5%)	20(37,7%)
[36-44](trouble thymique)	0 (0%)	0(0%)

TABLEAU 6 : EVALUATION DES SCORES ETEC OBTENUS CHEZ LES CHIENS ATTEINTS DE MICI ET LES CHIENS APPAREMMENT SAINS.(REIWALD ET AL., 2013)

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'utilisation d'inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase tels que le **cinchophène** et l'**indométhacine** peut induire une colite chez le chien. L'effet proinflammatoire des **AINS** sur l'intestin est inconnu mais plusieurs hypothèses ont été proposées : l'annulation de l'effet protecteur des prostaglandines, l'interférence avec la sécrétion de mucus, l'augmentation de la perméabilité intestinale et enfin l'interférence avec l'activité suppressive des lymphocytes T suite à une interaction accrue entre le tissu lymphoïde et les antigènes intestinaux. (Guilford, 1994)

- Agents cholinergiques

L'utilisation prolongée d'**agents cholinergiques** peut entraîner une **hypermotilité chronique** de l'intestin, qui peut induire une colite ulcéreuse chez le chien.

- Additifs alimentaires

L'exposition au **carraghénane** (appartenant à la famille des polygalactones sulfatés, utilisé comme agent gélifiant des pâtés pour chiens) et aux polysaccharides sulfatés (lignosulfates, amylopectine sulfatée, sodium dextran sulfate-DSS) est une méthode connue pour induire de façon expérimentale une colite chez les animaux de laboratoire. Il semble que le carréghane influence la sécrétion de cytokines par les macrophages de la lamina propia. De plus, les cochons d'inde, qui ont reçu un traitement préventif à base de métronidazole ou de triméthoprim-sulfaméthoxazole n'ont pas développé de colite ulcéreuse malgré l'administration de carréghane. La flore bactérienne jouerait donc un rôle dans le développement de la colite induite par le carréghane.(Guilford, 1994)

- Antigènes diététiques

L'**allergie alimentaire** constituerait un facteur d'entretien des MICI chez le chien. De plus, l'inflammation de la muqueuse intestinale prédispose au développement d'allergies alimentaires acquises. Cependant, un changement d'antigènes alimentaires pourrait réduire la réponse inflammatoire muqueuse à médiation immune. Il semble toutefois que l'effet bénéfique d'une alimentation hypoallergénique (qui peut s'expliquer par le fait que le GALT soit naïf vis-à-vis de cette

nouvelle alimentation) chez les patients atteints de MICI ne soit que transitoire et limitée si l'animal présente une barrière muqueuse hautement poreuse.(Guilford, 1994)

III.B.2.C. CHEZ LE CHAT

Aucun facteur environnemental n'a été associé de façon significative avec le développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chat, à ce jour.

III.B.3. INFLUENCE DU MICROBISME INTESTINAL

III.B.3.A CHEZ L'HOMME

Le **microbiote intestinal** en tant que cible de la réponse inflammatoire constitue le facteur environnemental le plus important des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Les MICI peuvent être considérées comme une **réponse immunitaire inadaptée** au microbiote intestinal commensal chez des individus génétiquement prédisposés. C'est pour cela qu'il apparaît fondamental de connaître et comprendre la composition du microbiote intestinal, sa régulation par l'hôte et les facteurs environnementaux et les interactions entre le microbiote et l'hôte.

- Modification de la composition de la flore intestinale

Les séquençages de l'ARNr 16S (acide ribonucléique ribosomique) ont révélé une **différence notable** entre la **composition du microbiome intestinal** chez les patients atteints de MICI et des individus considérés comme sains. Le microbiome intestinal en cas de MICI se caractérise par une **déplétion des bactéries commensales**, qui concerne les deux phyla commensaux que sont les **Firmicutes** (bactéries gram-positif) et les **Bacteroidetes** (bactéries gram-négatif). De plus, chez les modèles murins chez qui l'inflammation intestinale a été induite selon différentes modalités (par utilisation de l'agent pathogène *Citrobacter rodentium*, chimiquement par induction au DSS ou génétiquement par délétion du gène IL10), la dysbiose intestinale se caractérise également par une **augmentation de Protéobactéria**, en particulier les bactéries aérobies de la famille des Enterobacteriaceae (Tableau 7).

Objet d'étude	Maladies associées	Diminution de l'abondance bactérienne	Augmentation de l'abondance bactérienne
Homme	MICI	Bacteroidetes - <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> Firmicutes (classe des Clostridia) - <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> et <i>F. butyrat-producing spp.</i> Diminution de la diversité bactérienne	Proteobacteria - <i>Enterobacteriaceae</i> Firmicutes (classe des Bacilla) Bactéries adhérentes à la muqueuse (Ecoli adhéroinvasives)
Souris	Colite induite au DSS	Bacteroidetes (population divisée par deux)	Firmicutes (population doublée) - <i>Lachnospiraceae</i> - <i>Lactobacillaceae</i>
	Colite induite par KO IL10	Bacteroidetes (diminution par facteur de 0,7)	Firmicutes (population doublée) - <i>Lachnospiraceae</i> - <i>Enterobacteriaceae</i>
	Colite induite par infection à <i>Citrobacter rodentium</i>	Bacteroidetes (diminution par trois)	Firmicutes - <i>Enterobacteriaceae</i>

TABLEAU 7: CHANGEMENTS DE LA FLORE MICROBIENNE INTESTINALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MICI ET LES MODELES MURINS EXPRIMANT UNE COLITE.(KASER ET AL., 2015)

La plupart des bactéries pathogènes, rencontrées chez l'Homme appartiennent au phylum Proteobacteria. Les patients atteints de MICI présentent une augmentation de bactéries appartenant à ce phylum, ce qui suggère un rôle agresseur dans l'initiation de l'inflammation chronique chez ces patients. Des concentrations augmentées d'*Escherichia coli*, en particulier les souches pathogènes ont été rapportées chez des patients atteints de maladie de Crohn iléale.

De plus, le changement de la composition du microbiome intestinal caractérisé par une diminution **des bactéries strictement anaérobies du phylum Firmicutes** au profit des anaérobies facultatives du phylum Proteobacteria soulève le rôle éventuel de l'oxygène dans la dysbiose intestinale.

Les patients atteints de la maladie de Crohn iléale présentent des altérations au niveau du métabolisme du glucide bactérien, des interactions bactéries-hôte et des enzymes sécrétées par l'homme.

- Dysbiose intestinale et immunité innée

Les communications hôte-flore commensale sont essentielles pour le maintien d'une homéostasie normale qui se fait notamment via l'apport de nutriments, le métabolisme des xénobiotiques et la protection de l'intestin vis-à-vis des microorganismes pathogènes. Chez les patients atteints de MICI, cet équilibre est perturbé et résulte du défaut de reconnaissance microbienne du système immunitaire de l'hôte. Les récepteurs de reconnaissance de motifs, les **PRRs** (pattern recognition

receptors) sont essentiels pour distinguer les microorganismes commensaux des microorganismes pathogènes. Ainsi un épithélium colique sain exprime de façon constitutive une variété de PRRs mais les niveaux d'expression sont généralement bas avec de nombreux récepteurs, situés sur la face basolatérale des cellules épithéliales. Les cellules épithéliales intestinales reconnaissent et répondent aux bactéries commensales en sécrétant des protéines antimicrobiennes et des cytokines, ce qui facilite les interactions intercellulaires. Parmi les PRRs, on compte plusieurs types de récepteurs, appelés TLR (toll-like receptors). Parmi eux, TLR2, TLR4 et TLR5 sont exprimés à la surface de la cellule et reconnaissent les microbes extracellulaires alors que TLR3 est intracellulaire et reconnaît les particules virales. Des études ont montré qu'un **défaut fonctionnel de TLR4** permettait l'invasion et la persistance bactérienne, ce qui entraînait une inflammation, caractéristique des MICI.

Des changements dans l'expression des TLRs ont été rapportés dans les MICI : TLR4 est surexprimé en cas de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, une expression altérée de TLR2 et de TLR4 a été rapportée dans les macrophages intestinaux et davantage de cellules dendritiques expriment ces deux TLRs à leur surface. Enfin chez les patients atteints de MICI, la production de cytokines par les macrophages et les cellules dendritiques de la lamina propia est augmentée, ce qui contribue à la **rupture de la tolérance digestive**. Les modèles murins montrent qu'un défaut de TLR4 ou de TLR5 facilite l'invasion et la persistance bactérienne (TLR4) et a donc un impact sur l'homéostasie intestinale et entraîne un syndrome métabolique (TLR5).

- Rôle des microorganismes pathogènes dans la pathogénie des MICI (Balfour Sartor, 2006; Hold et al., 2014)

Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP)

Les similarités observées entre la **maladie de Crohn** et la **paratuberculose** (ou maladie de Johne), causée par ***Mycobacterium avium paratuberculosis*** (MAP), à l'origine d'une entérocélite granulomateuse, ont laissé penser qu'une infection à MAP pouvait être à l'origine de la maladie de Crohn. D'un point de vue épidémiologique, l'exposition environnementale à MAP, isolée dans la viande, le lait ou l'eau est insuffisante pour pouvoir être significative. De plus, la prévalence de MAP chez les patients atteints de MICI n'a pas été concluante.

Les modèles murins, chez qui la bactérie a été inoculée ont développé une colite nécrosante. Sachant que l'autophagie constitue un mécanisme essentiel dans l'inhibition de la tuberculose à *Mycobacterium*, l'association entre la maladie de Crohn et le gène de l'autophagie ATG16L1 a conforté la théorie d'implication de MAP dans la maladie de Crohn. De plus, les mécanismes déficients de l'immunité innée chez les patients présentant des mutations de NOD2 sont favorables à la croissance de MAP. Toutefois, alors que MAP est essentiellement détectée dans le **côlon**, les mutations de NOD2 sont associées à la **maladie de Crohn iléale**. De plus, la réponse des patients

atteints de maladie de Crohn aux traitements immunosuppresseurs et à base d'anti-TNF, connus pour favoriser la prolifération de MAP et l'inefficacité du traitement anti-mycobactérien **mettent clairement en doute l'éventuel rôle joué par MAP dans les MICI.**

Helicobacter

Helicobacter est un agent pathogène gastro-intestinal responsable d'ulcérations gastriques et duodénales chez l'homme. De la même façon que *Mycobacterium paratuberculosis*, *Helicobacter* provoque une colite chez l'animal (notamment chez le tamarin à crête blanche) lorsqu'il lui est inoculé. C'est pour cela qu'*Helicobacter* constitue un candidat intéressant pour les MICI. Toutefois, jusqu'à maintenant, les recherches visant à montrer la présence d'*Helicobacter* chez les patients atteints de MICI, se sont révélées infructueuses. Au contraire, le seul point sur lequel se rejoignent les études est l'effet protecteur apparent d'*Helicobacter pylori* dans les cas de MICI.

Les agents *Helicobacter* autres qu'*Helicobacter pylori* tels que *H. hepaticus*, *H. bilis* ainsi que *H. troglontum*, *H. rodentium* et *H. typhlonius* induisent une colite chez les rongeurs servant de modèles. De plus, il a été montré qu'une réponse immunitaire médiée par des immunoglobulines contre le microbisme précédait la colite induite par *Helicobacter bilis*. Chez l'Homme, la prévalence entérohépatique d'*Helicobacter* est **significativement supérieure** dans les biopsies coliques prélevées chez les patients atteints de colite ulcéreuse que chez des individus sains.

Campylobacter

Campylobacter jejuni est l'agent pathogène majeur responsable de gastroentérite dans le monde. Ainsi sa prévalence en cas de MICI a longtemps été investiguée. Chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn, une étude a montré la prévalence supérieure de l'ADN de *Campylobacter concisus* et des niveaux d'IgG. Toutefois, les études les plus récentes s'accordent pour dire que *Campylobacter* est commun chez les patients atteints de MICI et chez les individus sains. Il n'y a donc **aucune association spécifique entre Campylobacter et les MICI.**

Des études ont montré que le risque de développer une MICI suite à une infection aiguë à *Campylobacter jejuni* ou à *Salmonella* était augmenté de manière significative. Récemment, il a été montré que *Campylobacter jejuni* favorisait la translocation de la flore commensale luminale. Ce processus naturel semble essentiel à la tolérance immunologique intestinale et à la surveillance muqueuse de l'intestin grêle. Ainsi quand ce phénomène de translocation est dérégulé, la réponse normale de la muqueuse vis-à-vis de la flore bactérienne est affectée et conduit à une inflammation intestinale médiée par le système immunitaire, caractéristique des MICI. De plus, de nombreuses études ont montré que *Campylobacter concisus* était capable de coloniser et d'adhérer aux cellules épithéliales intestinales, causant des dommages cellulaires et la dégradation des microvillosités. Les *Campylobacter* appartenant à d'autres familles que *C. jejuni* sont invasifs et produisent des cytokines

pro-inflammatoires et des facteurs de virulence. Il faut donc continuer les recherches pour déterminer le rôle exact de Campylobacter dans la pathogénie des MICI.

Escherichia coli entéroinvasives et entéroadhérentes (ECAI)

Les *Escherichia coli* entéroinvasives et entéroadhérentes (ECAI) se caractérisent par leur capacité à adhérer et à envahir les cellules épithéliales intestinales en recrutant les microtubules et les microfilaments d'actine. Il a été montré que des souches d'ECAI étaient à l'origine de **colite granulomateuse** chez le **Boxer**. Une étude a montré que la prévalence des ECAI dans la maladie de Crohn iléale était supérieure au lot témoin (36,4% contre 6,2%) (Glasser, Barnich, & Agne, 2004). De plus, les ECAI sont rarement présentes dans le côlon, que les individus soient sains ou atteints de maladie de Crohn colique. Enfin, les ECAI sont capables d'envahir les macrophages sans induire la mort cellulaire, ce qui permet la réplication et l'activation des cellules immunitaires, entraînant alors la formation de granulomes et la production de TNF- α . Ce schéma pathogénique est semblable à celui rencontré dans la maladie de Crohn.

Fusobacterium

Récemment, les patients atteints de la colite ulcéreuse présentaient une sérologie positive à *Fusobacterium varium*, avec une prévalence significativement supérieure aux individus sains. De plus, les patients séropositifs à *F. varium* présentaient un stade de colite ulcéreuse plus sévère que les autres patients séronégatifs. *Fusobacterium varium* est capable d'adhérer et d'envahir les cellules épithéliales intestinales, augmentant alors la sécrétion de l'interleukine 8 et de TNF- α , mécanisme pouvant induire une inflammation, semblable à celle observée lors de MICI.

Klebsiella

Une association a été trouvée entre *Klebsiella* et les MICI : les patients atteints de MICI présentaient des anticorps anti-klebsiella. Il semble que la bactérie soit impliquée lors des **rechutes**, observées lors de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Salmonella

De nombreuses études ont soulevé l'hypothèse que le risque de développer une MICI était accru, suite à une gastroentérite aiguë à Salmonelles. De plus, l'inflammation induite par les Salmonelles implique notamment **l'activation des voies de signal NOD1/NOD2**, retrouvées dans la pathogénie des MICI.

Yersinia

Un parallèle a été observé entre les MICI et la réfrigération, mettant en évidence le rôle potentiel de *Yersinia* dans la pathogénie des MICI. Il a été montré que le risque de développer une MICI suite une

infection aiguë à *Yersinia enterocolitica*, tout comme une infection aiguë à *Salmonella* ou à *Campylobacter* était accru.

III.B.3.B. CHEZ LE CHIEN

Similairement à l'homme, une **dysbiose intestinale** qui se caractérise par un enrichissement de la flore intestinale en **Enterobacteriaceae** et en **Clostridiaceae**, a été mise en évidence chez les chiens atteints de MICI. (Allenspach, 2011).

Chez le Berger allemand, atteint de MICI, le duodénum contient de façon significative davantage de Lactobacillales que le duodénum de chiens sains. Il semble que les Bergers allemands atteints de MICI se distinguent des autres races de chiens, qu'ils soient sains ou qu'ils présentent une MICI par une flore intestinale caractérisée par une sur-représentation de bactéries, bénéfiques pour le duodénum, les Lactobacillales.

III.B.3.C. CHEZ LE CHAT

De la même façon que le chien, le chat, en cas de MICI présente une modification de sa flore intestinale. En effet, une étude a montré des changements significatifs du **microbisme duodéal**, en cas de MICI, se caractérisant par des populations accrues d'*Escherichia coli* et de Clostridiaceae. (Janeczko, Atwater, Bogel, Greiter-wilke, & Gerold, 2008).

Une étude a montré que la flore intestinale des chats atteints de MICI était **enrichie** en *Desulfovibrio spp.*, qui peut être considérée comme un agent **potentiellement pathogène** mais qu'elle était **appauvrie** en *Bifidobacteria spp.* et *Bacteroides spp.*, considérées comme bactéries **bénéfiques** pour l'organisme. (Inness et al., 2006).

Il reste toutefois à déterminer si la dysbiose bactérienne est secondaire à l'inflammation ou est responsable de l'inflammation intestinale.

III.B.4. IMPLICATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

III.B.4.A. CHEZ L'HOMME

Les patients atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse présentent des réponses immunitaires innée (mettant en jeu les macrophages et des polynucléaires neutrophiles) et acquise (médiée par les lymphocytes T et B) ainsi qu'une diminution de la tolérance envers les bactéries de la flore commensale entérique.

Réponse de l'immunité innée (Balfour Sartor, 2006; Xavier & Podolsky, 2007)

Le nombre de macrophages et de cellules dendritiques est augmenté au sein de la lamina propria chez les patients atteints de MICI, ainsi que la production de chémokines et cytokines pro-inflammatoires (Tableau 8).

Cytokine	Maladie de Crohn	Colite ulcéreuse
Réponse de l'immunité innée		
IL-1 β	+	+
TNF	++	+
IL-6	+	+
IL-8	+	+
IL-12	+	=
IL-18	+	+
IL-23	+	=
IL-27	+	=
Réponse de l'immunité acquise		
IFN- γ	+	=
IL-5	=	+
IL-13	=	+
IL-17	+	=
IL-21	+	=

TABLEAU 8 : CYTOKINES ASSOCIEES AUX MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN.(BALFOUR SARTOR, 2006)

Le signe + correspond à une augmentation, ++ à une forte augmentation et = à une production normale.

Bien que la plupart des cytokines pro-inflammatoires et des chémokines soient surexprimées en cas de MICI, les cytokines, produites par les lymphocytes T helper de type 1 et 17, impliquées dans l'immunité innée (IL-12, IL-23 et IL-27) sont activées spécifiquement en cas de maladie de Crohn.

Les molécules pro-inflammatoires sont préférentiellement produites par les monocytes et les leucocytes qui ont migré jusqu'au foyer inflammatoire, plutôt que par les macrophages résidents. Ces derniers ont une capacité réduite de réponse vis-à-vis des adjuvants bactériens à cause de régulation négative de leurs récepteurs TLR et CD14 par exemple, impliqués dans la reconnaissance bactérienne. De la même façon, les cellules épithéliales intestinales expriment à leur surface de faibles niveaux de TLR, ce qui permet une tolérance vis-à-vis des bactéries de l'iléon distal et du côlon.

Chaque type de TLR se lie à un adjuvant bactérien spécifique, ce qui entraîne une cascade réactionnelle à l'origine de l'activation du facteur nucléaire κB , qui stimule à son tour de nombreuses molécules, impliqués dans la pathogénie des MICI. Parmi elles, on compte des **chémokines** telles que IL-1 β , TNF, IL-6 et IL-8, des **molécules d'adhésion**⁷, telle qu'ICAM 1 et des **molécules co-stimulatrices** telles que CD40, CD80, CD86 et le co-stimulateur, inductible à les lymphocytes T, ICOS. L'expression de ces molécules en cas de MICI est augmentée.

Il semble que les **cytokines**, induites par les réponses inflammatoires médiées par les lymphocytes Th1 et Th17 soient régulées positivement de manière spécifique en cas de maladie de Crohn, et non en cas de colite ulcéreuse.

Réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T (Balfour Sartor, 2006; Xavier & Podolsky, 2007)

Alors que les réponses de l'immunité innée sont similaires lors de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, les réponses médiées par les lymphocytes T diffèrent selon les entités.

- Maladie de Crohn

Les cytokines, produites par les **lymphocytes T auxiliaires de type 1** sont majoritaires en cas de maladie de Crohn. Les cellules présentatrices d'antigène produisent **l'interleukine 12** qui active la production de **l'interféron gamma**, médiateur principal de la réponse immunitaire médiée par les LTh1. Récemment, un autre type de réponse a été découvert : la réponse immunitaire médiée par les **lymphocytes T helper de type 17**. Les cellules présentatrices d'antigène (plus particulièrement les cellules dendritiques) et les cellules de l'immunité innée produisent différentes cytokines telles que **IL-6, IL-23** et **TGF β** , qui stimulent la production d'**IL-17** par les LTh17. La production d'**IL-23** par les cellules dendritiques iléales est stimulée par la colonisation bactérienne. Les taux d'**IL-17** et d'**IL-23** sont accrus dans les tissus en cas de maladie de Crohn ou de colite expérimentale.

Les niveaux d'une protéine similaire à IL-12, **IL-27** sont également augmentés chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Enfin, la production d'**IL-21**, stimulée par IL-12 est augmentée de manière sélective chez ces individus. IL-12 et IL-21 stimulent un facteur intercellulaire de transcription, T-bet, qui joue un rôle clé dans l'activation et la différenciation des lymphocytes T helper de type 1.

⁷ Les molécules d'adhésion sont indispensables à la migration des cellules inflammatoires jusqu'au foyer inflammatoire.

- Colite ulcéreuse

Le profil des lymphocytes T de la colite ulcéreuse est plus difficile à définir. La réponse immunitaire a longtemps été considérée comme une réponse médiée par les **lymphocytes T helper de type 2** mais les concentrations tissulaires en **IL-4** et en **IL-5**, interleukines produites par les LTh2 sont variables. L'hypothèse suivante a alors été émise : la colite ulcéreuse constitue une réponse par les LTh2 **atypique**, médiée par les **lymphocytes T cytotoxiques**, qui sécrètent l'**interleukine 23**.

Ces lymphocytes sont activés par les cellules présentatrices d'antigène qui expriment à leur surface le **complexe d'histocompatibilité non classique, CD1d** qui présente aux lymphocytes T des lipides antigéniques plutôt que des protéines antigéniques. Toutefois ces informations restent cependant à confirmer.

La migration cellulaire (Balfour Sartor, 2006; Xavier & Podolsky, 2007)

L'entrée dans l'intestin des cellules effectrices et régulatrices est contrôlée par des mécanismes hautement électifs qui impliquent notamment l'interaction de ces cellules avec l'endothélium vasculaire, la diapédèse à travers la paroi vasculaire et la migration vers la *lamina propria*. Les lymphocytes T portent à leur surface l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui se lie aux adressines, dites **MAdCAM** (muqueux vascular adressin cell adhesion molecule). Ces adressines sont exprimées de façon sélective sur l'endothélium des veinules post-capillaires de l'intestin grêle et du côlon.

Ces adressines sont surexprimées lors d'une inflammation intestinale, ce qui entraîne une entrée accrue de lymphocytes T spécifiques à l'intestin. De plus, les cellules de l'endothélium de l'intestin grêle expriment de façon sélective une molécule d'adhésion dite CCL25 qui se lie aux lymphocytes T exprimant à leur surface le récepteur pour chémokines, **CCR9**. Enfin, l'iléon inflammé contient des lymphocytes T CD4+ exprimant le récepteur à chémokines, CCR2 qui se lie au facteur chimiotactique pour les macrophages, **CCL2**. Ainsi l'expression sélective de ces molécules d'adhésion vasculaire entraîne un **recrutement ciblé des lymphocytes T vers l'intestin grêle** plutôt que vers le côlon. L'expression de ces molécules d'adhésion est augmentée par l'action de différentes cytokines inflammatoires telles qu'**IL-6**, **TNF** et **IL-1 β** , ce qui augmente donc l'afflux de cellules inflammatoires vers le site de l'inflammation.

III.B.4.B. CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT

La réponse inflammatoire intestinale constitue une réponse envers les bactéries pathogènes qui traversent la barrière intestinale. En cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la réponse inflammatoire a lieu sans la présence de bactéries pathogènes : le système immunitaire réagit en considérant comme **pathogène, la flore intestinale commensale**.

Une étude menée au Royal Veterinary College de l'Université de Londres a montré que les chiens présentant une MICI active cliniquement sévère, quelque soit leur race exprimaient des niveaux supérieurs d'ARNm de **TLR2** que les individus sains (étude réalisée par RT-PCR sur biopsies duodénales). De plus, l'expression de TLR2 est corrélée à la sévérité clinique de la maladie, évaluée selon l'index de l'activité clinique des entéropathies chroniques canines (Karin Allenspach, 2011). Le niveau d'expression de **TLR4** apparaît identique à celui des individus sains. Une étude a montré que TLR2, TLR4 et TLR9 étaient surexprimés dans certains cas de MICI (les cas répondant à l'administration de stéroïdes) par rapport aux chiens sains (Burgener et al., 2008). D'autres études menées chez le Berger allemand montrent que TLR4 est surexprimée dans le duodénum, iléon et côlon en cas de MICI par rapport aux individus sains. Globalement, les résultats de ces différentes études se rejoignent pour dire que différents récepteurs de l'immunité innée régulés positivement en cas d'entéropathies chroniques inflammatoires. Ainsi, de la même façon que chez l'homme lors de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, l'immunité innée est **hyperactive** en cas de MICI chez le chien.

Bien que la pathogénie exacte des MICI chez le chat et chez le chien n'ait pas été entièrement élucidée, les différentes études menées chez l'homme et des chez modèles muris ont permis la formulation d'hypothèses (Figure 14).

En cas de MICI, la première faille concerne la **reconnaissance de la flore commensale comme étant pathogène** par les récepteurs de l'immunité innée, les **PRRs**. Ceux-ci présentent alors les bactéries commensales comme étant pathogènes, ce qui aboutit à la production d'**IL-23**, qui oriente la différenciation des lymphocytes T naïfs en **lymphocytes T helper (ou auxiliaire) de type 17**. Ceux-ci produisent une quantité importante de cytokines pro-inflammatoires telles que **IL-17** et **TNF**, ce qui aboutit à la destruction tissulaire et à des dommages au niveau des cellules épithéliales. Ainsi davantage de bactéries traversent la barrière épithéliale intestinale, ce qui entretient l'inflammation. A ce stade, les **lymphocytes T régulateurs ne parviennent plus à contrôler l'inflammation**. Ce schéma inflammatoire est caractéristique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Les études immunologiques récentes ont montré que chez le chien, la réponse immunitaire qui caractérise une maladie inflammatoire chronique de **l'intestin grêle** était médiée par les **lymphocytes auxiliaires de type 1 et de type 2** alors que la réponse immunitaire d'une **MICI colique** est une réponse principalement médiée par les **lymphocytes auxiliaire de type 1**. Une transcription des gènes codant pour **l'IL-2**, **l'IL-12**, **l'IFN- γ** et le **TNF- α** est alors observée. Contrairement au chien, aucune modification dans l'expression génique des cytokines n'a été démontrée chez le chat, atteint de MICI. (M J Day et al., 2010)

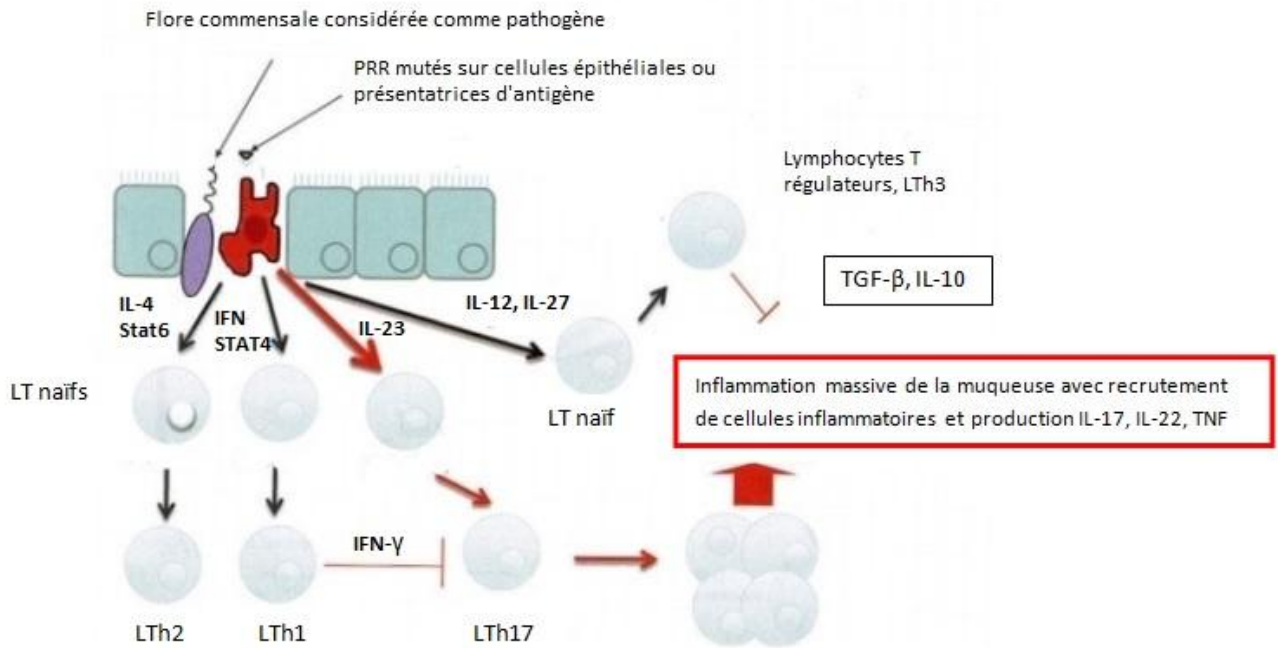


FIGURE 14 : SCHEMA ILLUSTRANT LA PATHOGENIE HYPOTHETIQUE DES MICI CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT.

(KARIN ALLENSPACH, 2011)

III.C. PHYSIOPATHOGÉNIE (Karin Allenspach, 2010; Guilford, 1996)

III.C.1. SIGNES DIGESTIFS

Vomissements

Les vomissements représentent une des principales manifestations cliniques des MICI chez le chien et le chat quelque soit le segment gastro-intestinal touché par la maladie. Les vomissements résulteraient :

- d'une stimulation du centre du vomissement par les fibres viscérales afférentes
- ou d'une stimulation du centre des chémorecepteurs par les toxines absorbées par la muqueuse intestinale.

De plus, la perturbation de la motilité gastro-intestinale, notamment la vidange gastrique et/ou l'iléus, constitue un facteur aggravant les vomissements.

Diarrhée

Les MICI se manifestent fréquemment par de la diarrhée chez nos carnivores domestiques. La diarrhée répond à plusieurs schémas pathogéniques selon le segment intestinal touché :

- Intestin grêle

L'inflammation de l'intestin grêle entraîne une libération accrue de fluides et d'électrolytes dans la lumière intestinale, voire de sang et de protéines, en cas d'atteinte muqueuse sévère. L'afflux de cellules inflammatoires entraîne la libération et la diffusion de médiateurs au niveau de la barrière intestinale, à l'origine d'une altération de la bordure en brosse, une atrophie des villosités et une **atteinte de la motilité intestinale**. Ces changements mènent à une **malabsorption des nutriments** et à une diarrhée osmotique. Les lipides et les acides biliaires malabsorbés entraînent une diarrhée sécrétoire. De plus, la prolifération bactérienne due à l'hypomotilité intestinale et à la malabsorption participerait au développement de la diarrhée.

- Gros intestin

La diarrhée, lors d'une atteinte colique est provoquée par :

-une **diminution de la capacité d'absorption** de la muqueuse colique, consécutive à une diminution du nombre de cœlonocytes fonctionnels, une augmentation de la perméabilité épithéliale et une modification du transport couplé sodium/chlorure.

-une **perturbation de la motilité colique**, consécutive à une augmentation des contractions migrantes géantes (GMCs) par la substance P, à l'origine d'une augmentation de la fréquence de défécation et de ténésme ; une diminution des contractions non propulsives, qui s'explique par des perturbations au niveau des cellules des muscles lisses de la musculature interne colique ; et par un défaut de mobilisation du calcium. Ce défaut calcique engendre une modification du signal de transduction pour le complexe excitation/contraction, une inhibition du signal muscarinique (notamment par changement de l'expression des récepteurs muscariniques: M3 au profit de M2) et enfin une augmentation de transcription du facteur nucléaire κ B dans les cellules musculaires lisses.

-une **modification de la composition de la flore commensale**, résultant des deux mécanismes précédemment décrits.

La colite peut parfois s'exprimer par une **diarrhée aqueuse** plutôt que par des selles pâteuses émises en faible quantité, que l'on rencontre classiquement en cas d'atteinte du gros intestin.

La diarrhée aqueuse serait due à une diarrhée sécrétoire et/ou à une diminution de l'antipéristaltisme, qui caractérise la motilité du côlon transverse et ascendant chez le chat (et chez le chien, dans une moindre mesure). Cette modification de la motilité entraînerait alors un transit plus rapide du contenu colique à travers le côlon crânial, et de ce fait une absorption hydrique limitée, à l'origine d'une diarrhée aqueuse.

L'hématochézie résulte de l'engorgement vasculaire, de l'ulcération et du développement de la muqueuse intestinale friable et du tissu de granulation.

Douleur abdominale

Les animaux atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin peuvent montrer des signes de douleur abdominale. Cette douleur s'explique par plusieurs facteurs:

- les **médiateurs, libérés par l'inflammation intestinale** peuvent directement stimuler les récepteurs de la douleur viscérale ;
- ces mêmes médiateurs réduisent aussi le seuil, à partir duquel l'étirement musculaire est perçu comme douloureux (sachant que des contractions intestinales d'intensité normale peuvent induire une douleur viscérale). De plus, l'inflammation gastro-intestinale est parfois associée à des spasmes musculaires douloureux.
- La **production ou l'accumulation de gaz intestinaux**, responsables d'une hypomotilité ou une malabsorption des glucides entraîne une distension exagérée du tractus intestinal, à l'origine d'une douleur abdominale.
- Enfin, chez le chien, une association a été mise en évidence entre la douleur abdominale et l'ulcération gastroduodénale.

III.C.2. SIGNES EXTRA-DIGESTIFS

Le tableau clinique extra-digestif qui accompagne les MICI, que ce soit chez l'homme, le chat ou le chien est très variable. La pathogénie de ces signes cliniques reste incertaine. Toutefois, des anticorps tournés contre des extraits de cellules du canal cholédoque, de foie, de rein et de pancréas ont été observés dans le sérum de patients humains atteints de MICI. Il serait donc possible que le même défaut de régulation de la réponse immunitaire qui participe à l'établissement des MICI, cause également une **hypersensibilité dans d'autres organes**.

L'absorption accrue de toxines intestinales dans le système porte pourrait aussi être impliquée.

III.D. EPIDEMIOLOGIE

III.D.1. PREVALENCE-INCIDENCE

- Chez le chien et chez le chat

Auparavant, le terme MICI était attribué à toute inflammation chronique de l'intestin dont la cause était inconnue. Elles étaient donc **souvent surdiagnostiquées**. Avec la mise en place d'une définition connue, le développement de l'histopathologie et des options thérapeutiques, les MICI au sens strict représentent des entités pathologiques beaucoup plus spécifiques. Il est donc difficile d'évaluer de manière chiffrée et significative l'indidence et le prévalence des MICI chez le chien et chez le chat, compte tenu du **biais diagnostique**.

- Chez l'homme

L'incidence des MICI à travers le monde varie selon la région géographique, les tendances migratoires et les groupes ethniques. Auparavant, la colite ulcéreuse était généralement considérée comme légèrement plus commune que la maladie de Crohn, or avec **l'incidence croissante de la maladie de Crohn** ces dernières décennies, une tendance inverse est désormais observée. (Malik, 2015)

L'analyse statistique de plusieurs études réalisées au cours des dernières décennies en Amérique du Nord (1920-2004), en Europe (1930-2008) et en Asie-Moyen-Orient (1950-2008) a permis d'établir une prévalence et une incidence en fonction de la géographie pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (Tableau 9).(Molodecky et al., 2012)

Région géographique	Maladie	Prévalence	Incidence
Amérique du Nord	CD	[16-,7-318,5] pour 100 000	[0-20,2] pour 100 000
	UC	[37,5-248,6] pour 100 000	[0-19,2] pour 100 000
Europe	CD	[0,6-322] pour 100 000	[0,3-12,7] pour 100 000
	UC	[4,9-505] pour 100 000	[0,6-24,3] pour 100 000
Asie-Moyen Orient	CD	[0,88-67,9] pour 100 000	[0,04-5] pour 100 000
	UC	[4,9-160,3] pour 100 000	[0,1-6,3] pour 100 000

TABLEAU 9: PRESENTATION DE LA PREVALENCE ET DE L'INCIDENCE DES MICI SELON DIFFERENTES REGIONS GEOGRAPHIQUES.(MOLODECKY ET AL., 2012)

Au cours des 50 dernières années, l'incidence de la colite ulcéreuse a d'abord augmenté puis s'est stabilisée, puis a diminué alors que celle de la maladie de Crohn ne cesse d'augmenter. Aujourd'hui, la répartition des deux maladies est quasiment équivalente.

III.D.2. FACTEURS PREDISPOSANTS

III.D.2.A. RACE

- Chez le chien

Bien que les MICI puissent concerner n'importe quelle race canine, il semble exister certaines prédispositions, présentées dans le Tableau 10.

Type d'entéropathies chroniques	Races prédisposées
Entéropathies répondant au changement alimentaire Cas particulier : Entéropathie sensible au gluten	Berger Allemand, Boxer, Bouledogue français Setter irlandais
Entéropathies répondant à l'administration d'antibiotiques Cas particulier : Colite ulcéreuse histiocytaire	Berger Allemand Boxer, Bouledogues français, Mastiff, Malamute d'Alaska, Bouledogue anglais
Entéropathies répondant aux immunomodulateurs sans perte protéique (MICI sensu stricto)	
Entérite lymphoplasmocytaire(LPE)	Berger allemand, Shar Peï
Entérite éosinophilique (EE)	Berger allemand, Boxer, Doberman
Entéropathie du Basenji	Basenji
Entéropathie exsudative familiale et syndrome néphrotique du Terrier irlandais à poil doux	Terrier irlandais à poils doux
Entéropathies exsudatives	Yorkshire terrier, Rottweiler

TABLEAU 10: ASSOCIATION ENTRE LE TYPE HISTOPATHOLOGIQUE DES MICI ET LA PREDISPOSITION RACIALE CHEZ LE CHIEN. (F. P. GASCHEN & ALLENSPACH, 2013; GERMAN, 2013)

Une étude menée sur une population de 80 chiens a montré que les races les plus communément affectées étaient le **Berger allemand, le Boxer**, le Golden Retriever, le Labrador, le West Highland White Terrier, le Border Collie et le Braque de Weimar. (M Craven, Simpson, Ridyard, & Chandler, 2004).

La prédisposition raciale (Berger allemand, Boxer, Bouledogue français) pour les **entéropathies répondant aux antibiotiques** s'explique par une susceptibilité accrue de l'hôte vis-à-vis du microbiote intestinal.

En cas de colite ulcéreuse histiocytaire, pour laquelle le Boxer est prédisposé, un parallèle a été établi entre la rémission de la maladie et l'éradication d'*Escherichia coli* entéro-invasive, semblable aux souches bactériennes, isolées chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

La prédisposition du **Setter irlandais** pour l'**entéropathie sensible au gluten** sera due à l'existence d'un gène autosomal récessif mais aucune mutation génétique n'a été mise en évidence jusqu'à maintenant.

Un syndrome unique regroupant une **entéropathie exsudative** et un **syndrome néphrotique**, a été décrit chez le **Terrier irlandais à poil doux**. Les chiens touchés par ce syndrome présentent des signes comparables à ceux d'une entérite lymphoplasmocytaire et/ou d'une entérite neutrophilique. Bien que le mode de transmission n'ait pas été clairement mis en évidence, un ancêtre commun mâle a été identifié.

- Chez le chat

Toutes les races de chat peuvent être affectées par les MICI mais certaines prédispositions raciales ont été rapportées : le **Siamois** et les autres races asiatiques.

III.D.2.B. AGE

- Chez le chien et chez le chat

Toutes les tranches d'âges peuvent présenter une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez le chien et le chat. Toutefois, les MICI sont plus fréquemment diagnostiquées chez des animaux d'**âge moyen**. (German, 2013)

Chez le chien, il est peu commun de rencontrer une MICI sensu stricto chez un animal âgé de moins de 12 mois.

Les entéropathies répondant au changement alimentaire se rencontrent préférentiellement chez le **jeune chien en croissance**.

- Chez l'homme

Les MICI peuvent se présenter chez l'homme à tout âge. Toutefois, l'âge auquel la **maladie Crohn** est la plus fréquemment diagnostiquée est compris entre **20 et 30 ans** et pour la colite ulcéreuse, l'intervalle est légèrement plus élevé : **[30-40]** ans. Le diagnostic de la **colite ulcéreuse** se fait majoritairement à deux pics d'âge, **[20-30]** ans et **[60-70]** ans. Ce dernier pic a été identifié dans certaines cohortes européennes.

III.D.2.C. SEXE

- Chez le chat et chez le chien

Aucun lien significatif n'a été mis en évidence entre le sexe de l'animal, chien et chat, qu'il soit castré ou entier, et les MICI.

- Chez l'homme

La prédisposition du genre pour les MICI dépend des populations étudiées : en Amérique du Nord, aucune différence significative n'a été observée entre hommes et femmes pour les deux entités pathologiques, alors que plusieurs autres cohortes indiquent une prédisposition des femmes pour la maladie de Crohn et des hommes pour la colite ulcéreuse. Toutefois, ces observations ne sont pas significatives, surtout lorsqu'elles sont effectuées dans des zones de faible incidence.

Une étude du Nord de la France, suggère une incidence plus élevée de la colite ulcéreuse par rapport à la maladie de Crohn chez les jeunes garçons âgés entre 14 et 17 ans par rapport aux filles du même âge. Toutefois, à un âge inférieur à 14 ans, la tendance inverse est observée. (Malik, 2015)

III.D.3. FACTEURS FAVORISANTS

III.D.3.A. CHEZ L'HOMME

- Répartition géographique

Chez l'homme, des cas de MICI sont rapportés dans toutes les régions du monde. Toutefois, des zones à forte et à faible incidences sont distinguables. L'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, l'Australie et la Nouvelle-Zélande consistent des zones géographiques à **forte incidence**, mais désormais **stable** alors que l'Europe de l'Est et l'Europe du Sud, l'Asie, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord consistent des zones à **faible incidence** mais **croissante**. Les données sont actuellement indisponibles en Afrique, en Amérique du Sud et Centrale. L'augmentation de l'incidence dans les pays où elle est faible peut s'expliquer par un mode de vie qui a tendance à s'occidentaliser. De plus, il a été montré que les migrants qui arrivaient dans les pays développés présentaient un risque accru de développer une MICI, plus spécialement une colite ulcéreuse. Cela montre que l'**environnement** et l'**industrialisation** jouent un rôle important dans la pathogénie des MICI.

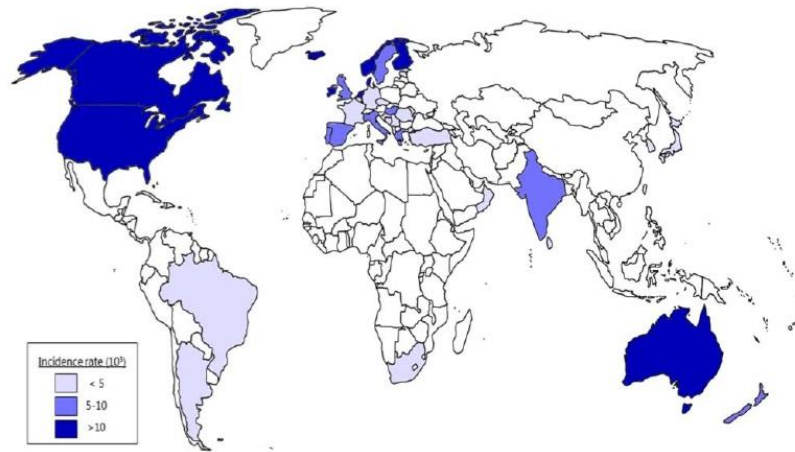


FIGURE 15: REPRESENTATION DE L'INCIDENCE GLOBALE DE LA COLITE ULCEREUSE.(SIEW ET AL., 2013)



FIGURE 16: REPRESENTATION DE L'INCIDENCE GLOBALE DE LA MALADIE DE CROHN. (SIEW ET AL., 2013)

Au sein de la France, un gradient d'incidence, bien qu'il ait tendance à disparaître actuellement a été noté entre le Nord, plus atteint et le Sud. Cette différence peut s'expliquer par une industrialisation et une urbanisation plus importante dans le Nord de la France. L'impact de l'**urbanisation** sur l'incidence des MICI, plus importante dans les villes serait donc consécutif à une amélioration des conditions sanitaires dans les villes (l'intestin est alors plus naïf vis-à-vis des agressions extérieures).

Ainsi, contrairement à ce que l'on pensait il y a quelques dizaines d'années, la répartition géographique des MICI reflète l'**exposition aux facteurs environnementaux** et non à des facteurs génétiques.

Le tabagisme et l'appendicetomie sont les deux paramètres à risque qui ont été les plus étudiés et qui ont été associés aux MICI chez l'homme

- Le tabagisme

Différentes études ont depuis longtemps établi une association entre le **tabagisme** et les MICI : fumer augmente le risque de développer une maladie de Crohn mais protège de la colite ulcéreuse. Des

études évaluent l'impact du tabac sur la maladie de Crohn par un risque multiplié par [1,5-2]. Cela serait dû à l'exposition de l'homme par l'air, contenant les composants non-nicotiniques du tabac. Toutefois, l'association entre le tabagisme et la maladie de Crohn est variable selon les études. Il semblerait que le tabagisme ne soit pas un **agent causal** de la maladie de Crohn mais un **agent modulateur**, par un effet vasculaire, qui facilite donc l'expression de la maladie, une fois présente.

De plus, l'effet du tabagisme, aussi bien sur la maladie de Crohn que sur la colite ulcéreuse semble plus s'exprimer chez la femme que chez l'homme.

L'effet double du tabagisme (aggravateur pour la maladie de Crohn et protecteur pour la colite ulcéreuse) peut s'expliquer par une interaction entre le tabagisme et la susceptibilité génétique. Cela confirme l'hypothèse que le tabagisme soit un **agent modulateur** de ces maladies. (Siew et al., 2013)

- Appendicectomie

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle **protecteur** de l'**appendicectomie** vis-à-vis de la **colite ulcéreuse**. De plus, des études menées en France et en Australie ont montré que les patients atteints de colite ulcéreuse, ayant subi une appendicectomie, ont moins recours à une thérapie immunosuppressive ou à une colectomie par la suite. L'association entre l'appendicectomie et la maladie de Crohn a moins été étudiée mais l'appendicectomie constituerait, d'après différentes études, un facteur aggravant, plus marqué chez les femmes que chez les hommes. Le rôle de l'appendicectomie dans la pathogénie des MICI demeure inconnu, toutefois plusieurs hypothèses ont été émises : l'appendice agirait comme un **réservoir de bactéries entériques**. Ces bactéries sont impliquées dans la présentation antigénique, qui régule la réponse immunitaire de la muqueuse intestinale vis-à-vis du microbiote intestinal. (Siew et al., 2013)

- Alimentation

Les différentes habitudes et régimes alimentaires peuvent participer à la répartition géographique des MICI, dans le monde. L'augmentation de l'incidence des MICI aux Etats-Unis et en Europe dans les années 1940-1960 et au Japon dans les années 1990 est corrélée à l'introduction et à l'expansion de la restauration rapide, l'usage des antibiotiques, du papier aluminium et des aliments conditionnés. Une étude menée au Japon a montré le lien étroit entre l'incidence accrue des MICI et une augmentation de la consommation des protéines animales, des acides gras ω -6 et une diminution de la consommation d'acides gras ω -3.

La différence d'incidence entre le Nord et le Sud de la France a été corrélée avec la différence de régimes alimentaires : un régime à base de gras, de féculents et de charcuterie au Nord et un régime

riche en fruits, légumes, poissons et huile d'olive au Sud. Cependant, ce clivage alimentaire ne semble plus d'actualité désormais.

Une étude européenne a montré que la **consommation importante d'acides gras ω -6**, contenus notamment dans la viande bovine et les huiles de cuisson doublait le risque de développer une colite ulcéreuse. Ainsi pour résumer, un **régime riche en protéines** (en particulier d'origine animale) est associé à un risque accru de développer une MICI. Un **régime riche en acides gras ω -6** augmente le risque de développer une colite ulcéreuse alors qu'un **régime riche en acides gras ω -3** a un effet **protecteur** vis-à-vis de la colite ulcéreuse.

- Microbiote intestinal

La dysbiose intestinale résulte d'un déséquilibre entre la relation hôte-microbiote intestinal, avec un dysfonctionnement de la barrière intestinale et une diminution de la diversité du microbiome local, suite à l'effet de facteurs environnementaux (alimentation, hygiène). En effet, en cas de MICI chez l'homme, une **diminution des bactéries bénéfiques** pour l'organisme-hôte (Bifidobacteria, Lactobacilli, Bacteroides, Firmicutes) et une **augmentation des bactéries pathogènes** (*Escherichia coli* adhérentes et invasives-ECAI et *Mycobacterium avium paratuberculosis spp.*-MAP) sont observées. La MAP, agent de la paratuberculose bovine ou maladie de Johne a longtemps été considérée comme un potentiel agent causal des MICI mais aucune étude n'a pas pu montrer de lien significatif entre les deux.

Les patients atteints de la maladie de Crohn, localisée à l'iléon ont été associés à une **prévalence importante des ECAI** dans cette partie de l'intestin (iléon).

Plusieurs hypothèses environnementales, pouvant être à l'origine d'une dérégulation du système immunitaire vis-à-vis de la flore commensale, ont été émises :

-« **l'hypothèse hygiénique** » : les individus élevés dans un environnement sanitaire important ont davantage de risque de développer une MICI. L'augmentation de la fréquence des désordres immunologiques serait donc à relier à un **défaut d'exposition aux agents pathogènes entériques**, pendant l'enfance ou à une diminution des microorganismes saprophytes, qui ont un impact dans le développement des lymphocytes T-régulateurs.

-« **l'hypothèse de la chaîne froide** » : la maladie de Crohn résulterait d'un défaut de reconnaissance par l'hôte des bactéries pathogènes qui échappent d'ordinaire à la réponse immunitaire. L'hôte répond donc de façon excessive face à des bactéries telles que **Listeria** et **Yersinia**, résistantes à la réfrigération. Ce lien a été émis suite au parallèle entre l'introduction de la réfrigération dans nos sociétés et l'augmentation d'incidence de la maladie de Crohn.

- Agents infectieux

Plusieurs études ont montré qu'un **épisode aigu de gastro-entérite infectieuse**, notamment lorsqu'elle est causée par *Campylobacter* ou *Salmonella* est associé à un plus grand risque (multiplié par 4) de développer une MICI. Les agents infectieux joueraient donc un rôle dans **l'introduction et/ou l'exacerbation des MICI** chez l'homme.

- Médicamentation

Des études ont montré que la prise d'**antibiotiques**, notamment la tétracycline et les céphalosporines pendant la petite enfance, l'enfance ou avant le diagnostic de MICI, était associée au développement de MICI. L'effet de la prise d'antibiotiques est particulièrement important lors de la première année du nourrisson : c'est au cours de la première année de vie qu'a lieu la stabilisation de la microflore intestinale. En effet, les antibiotiques **altèrent la composition de la microflore intestinale**.

De plus, l'administration fréquente d'**anti-inflammatoires non stéroïdiens** a été associée à un risque accru de développer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. (Siew et al., 2013)

- Facteurs socio-économiques

Plusieurs **facteurs socio-économiques** favorisant le développement de MICI ont été mis en évidence dans diverses études :

- Environnement urbain
- Petite fratrie et ordre de naissance (être l'aîné), en lien avec une exposition plus faible aux agents pathogènes, et donc un système immunitaire « naïf », plus sensible
- Travailler dans des conditions artificielles, dans un bureau (plutôt qu'à l'extérieur), avec de l'air conditionné
- Rythme de travail irrégulier

- Exposition solaire et vitamine D

Un lien entre le développement des MICI et certains facteurs environnementaux, tels que **l'exposition solaire**, le **changement de température**, le **changement climatique** et la **pollution de l'air** a été investigué.

Il apparaît que les individus vivant dans des régions avec une exposition solaire importante, sont davantage exposés aux rayons ultra-violet, qui favorisent la production de vitamine D. Or la vitamine D participe à la régulation de l'inflammation et de l'immunité. Des études ont donc mis en avant le rôle protecteur de la vitamine D, et donc l'exposition solaire sous-jacente vis-à-vis de la

maladie de Crohn. Les individus faiblement exposés au soleil ont donc un risque augmenté de développer une maladie de Crohn. Aucun lien n'a été établi entre l'exposition solaire et la colite ulcéreuse.

- Contraception orale

Plusieurs études ont avancé que la contraception orale favorisait le développement des MICI, mais la corrélation entre les deux reste **faible**, de plus les mécanismes demeurent inconnus.

- Facteurs périnataux et vaccination

L'environnement de la petite enfance, période d'établissement et de maturation du système immunitaire digestif et du microbiote intestinal a une importance privilégiée dans la pathogénie des MICI.

Cela concerne :

- Le mode d'alimentation, plus particulièrement l'allaitement aurait un effet protecteur vis-à-vis des MICI, plus marqué pour la maladie de Crohn. Toutefois, les études sont divergentes.
- L'hygiène domestique
- Les infections périnatales
- La vaccination : le rôle d'une infection par un Paramyxovirus ou de la vaccination contre la rougeole a été incriminé dans l'établissement des MICI mais les études n'ont pas été concluantes. Son implication reste toutefois controversée.

III.D.3.B. CHEZ LE CHIEN

- Médicamentation

L'utilisation d'**anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) tels que le cinchophène et l'indométhacine chez le chien induit une colite, similaire à celle observée en cas de maladie de Crohn. Les lésions se développent précocement, 24h après l'initiation de la thérapie et se concentrent sur les plaques de Peyer.

L'utilisation répétée d'agents cholinergiques peut induire une hypermotilité colique chronique qui peut entraîner une colite ulcéreuse chez le chien.

- Alimentation

Le **type et la quantité de fibres** d'une ration influence la synthèse et la sécrétion de mucus, la morphologie du côlon et l'absorption des fluides et des électrolytes. Des régimes expérimentaux

carencés en vitamines A, B5 et B12 ont induit une colite. Une carence en acides gras essentiels provoque un retard de cicatrisation intestinale. La réponse des chiens aux différents régimes (hypoallergénique, hyperdigestible, enrichi ou pauvre en fibres, ...) montre que l'alimentation joue un rôle selon de multiples mécanismes. Ceci ne permet donc pas d'établir un régime type induisant une inflammation chez le chien. (Guilford, 1996)

- Stress, anxiété

Une étude a mis en évidence une association entre l'**état anxieux** et la MICI chez le chien. (Reiwald et al., 2013)

III.D.3.C. CHEZ LE CHAT

Aucun facteur favorisant significatif n'a été en évidence à ce jour chez le chat.

Conclusion sur l'étiopathogénie chez l'homme, le chien et le chat

Dès la définition du terme « maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », les avis divergent. En médecine humaine, le terme MICI regroupe la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (ou rectocolite hémorragique) qui se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. En médecine vétérinaire, le terme MICI rejoint la définition humaine.

Chez le chien, les MICI étaient, de manière empirique, classées selon le type histologique de l'infiltrat inflammatoire. La classification a cependant évolué : le terme MICI au sens large rassemble différentes entités : les entéropathies répondant au changement alimentaire, les entéropathies répondant à l'antibiothérapie et les entéropathies répondant aux immunomodulateurs avec perte de protéines (les entéropathies exsudatives) et sans perte de protéines. Cette dernière entité désigne les MICI au sens strict. Chez le chat, la classification des MICI a été établie selon la nature de l'infiltrat inflammatoire.

L'étiologie exacte des MICI, quelque soit l'espèce concernée, demeure inconnue mais il semble que l'origine soit multifactorielle. Les MICI seraient consécutives à un dérèglement de la réponse immunitaire face au microbiote intestinal et à une rupture de la tolérance orale, sous l'influence de facteurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés.

IV. DIAGNOSTIC DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN CHEZ LE CHIEN, LE CHAT ET L'HOMME

IV.A. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

IV.A.1. CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT

Chez le chien et chez le chat, le diagnostic différentiel de maladies inflammatoires chroniques intestinales se fait principalement selon les troubles digestifs chroniques : **vomissements et diarrhée**. Or ces signes ne sont pas spécifiques. Plusieurs types de causes infectieuses, métaboliques, néoplasiques, nutritionnelles, extra-digestives rentrent dans le diagnostic différentiel des MICI (Tableau 11). Il sera important lors de la démarche diagnostique **d'exclure ces affections** dans un premier temps avant de s'orienter vers une suspicion de MICI.

1. Causes parasitaires
<ul style="list-style-type: none">• Protozoaires: <i>Giardia sp.</i>• Coccidies: <i>Cryptosporidium</i>, <i>Coccidia</i> et <i>Toxoplasma sp.</i>• Champignons : <i>Histoplasma</i>, <i>Candida</i> et <i>Aspergillus sp.</i>• Algues: <i>Prototheca sp.</i>• Nématodes: <i>Ancylostoma</i>, <i>Ollulanus</i>, <i>Physaloptera</i>, <i>Trichuris</i> et <i>Ascaris sp.</i>• Cestodes
2. Causes infectieuses (localisées ou systémiques)
<ul style="list-style-type: none">• Bactéries: <i>Helicobacter</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Mycobacterium</i>, <i>Neorickettsia helminthoeca</i>• Virus: virus leucémogène félin (FeLV), virus de l'immunodéficience féline (FIV), péritonite infectieuse féline (PIF)
3. Causes métaboliques
<ul style="list-style-type: none">• Affections endocriniennes : hyperthyroïdie (chat), hypoadrénocorticisme (maladie d'Addison), diabète sucré• Insuffisance pancréatique exocrine (IPE)• Insuffisance hépatique• Insuffisance rénale• Dysautonomie feline
4. Causes néoplasiques
<ul style="list-style-type: none">• Tumeurs bénignes : léiomyome

<ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs malignes : lymphome malin, adénocarcinome, mastocytome, fibrosarcome, léiomyosarcome
5. Causes nutritionnelles
<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance alimentaire • Hypersensibilité alimentaire (entéropathie féline répondant à un changement alimentaire-FRE)
6. Causes gastro-intestinales
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles fonctionnels intestinaux : syndrome du côlon irritable • Syndrome de prolifération bactérienne (SIBO) • Sténose pylorique • Ulcères gastro-intestinaux • Corps étrangers: os, trichobézoards (chat), divers • Hernie hiatale • Intussusception caeco-colique
7. Causes iatrogènes
<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments: anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques (tétracyclines) • Agents de chimiothérapie: doxorubicine • Stress

TABLEAU 11: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MICI BASE SUR LA PRESENCE DE TROUBLES DIGESTIFS CHRONIQUES CHEZ LE CHAT ET CHEZ LE CHIEN

Chez le chat, les principales entéropathies chroniques rencontrées sont la MICI, l'entéropathie répondant à un changement alimentaire (FRE, food-responsive enteropahty) et le lymphome alimentaire (Tableau 12).

Entéropathie chronique	MICI féline	Entéropathie répondant au changement alimentaire (FRE)	Lymphome alimentaire
Epidémiologie	Age moyen Prédisposition raciale (Siamois)	Jeunes chats Pas de prédisposition raciale	Age moyen à âge avancé Pas de prédisposition raciale
Clinique	Apathie, perte de poids, perte d'appétit, vomissements, diarrhée	Diarrhée du gros intestin ±perte de poids ± alopecie	Apathie, perte de poids, perte d'appétit, vomissements, diarrhée ± ictère
Evolution clinique	Progressive ou par cycle	Progressive ou par cycle	Progressive
Examen clinique	Normal, ±anses intestinales épaissies à la palpation, douleur abdominale (si cholangio-hépatite ou pancréatite concomitantes)	Souvent normal ± alopecie	Normal, anses intestinales épaissies ± masses palpables
Diagnostic	Cf. IV.B et IV.C	Exclure causes parasitaires, effectuer test de changement alimentaire	Exclure causes extra-digestives, cytologie par cytoponction des nœuds lymphatiques mésentériques

			ou de masses ; biopsies intestinales pour diagnostic de certitude
Faibles diagnostiques	Faux-négatifs si adénomégalie mésentérique ; différenciation avec lymphome alimentaire difficile, cholangio-hépatite et/ou pancréatite concomitantes	Aucune : diagnostic positif par réponse au changement alimentaire	Faux-négatifs si adénomégalie mésentérique ; différenciation avec MICI féline difficile : peut nécessiter PCR ou immunophénotypage pour confirmation

TABLEAU 12:COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES TROIS PRINCIPALES ENTEROPATHIES CHRONIQUES FELINES : MICI FELINE, LYMPHOME ALIMENTAIRE ET ENTEROPATHIE REpondant AU CHANGEMENT ALIMENTAIRE.(ALBERT E JERGENS, 2012)

IV.A.2. CHEZ L'HOMME

Comme chez le chien et le chat, le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques intestinales chez l'homme est basé sur les différentes causes de diarrhée chronique. Il sera important dans la démarche diagnostique des MICI d'exclure ces affections et plus particulièrement les causes infectieuses.

1. Causes infectieuses
<ul style="list-style-type: none"> • Bactéries: <i>Chlamydia</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Escherichia coli</i> pathogène, <i>Nycobacteria</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (agent de la tuberculose intestinale) • Virus: Cytomégalovirus, virus de l'immunodéficience humaine (colite compliquée par VIH) • Protozoaires: <i>Cryptosporidium</i>, <i>Entamoeba</i>, <i>Giardia</i> • Champignons : <i>Monilia</i> • Nématodes : <i>Schistosoma</i> (CU), <i>Strongyloides</i>
2. Causes vasculaires
<ul style="list-style-type: none"> • Ischémie • Maladie de Behçet (MC) • Purpura rhumatoïde (ou maladie de Henoch-Schönlein) (CU)
3. Causes physiques
<ul style="list-style-type: none"> • Irradiation (entérocolite radique ou post-actinique)
4. Causes inflammatoires
<ul style="list-style-type: none"> • Ulcères (CU) • Colite de diversion (MC) • Diverticulite sigmoïdienne (MC) • Entérite éosinophilique (MC)

5. Causes iatrogènes
<ul style="list-style-type: none"> • Entéropathie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (MC)
6. Causes alimentaires
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie coeliaque (anciennement intolérance au gluten)
7. Causes fonctionnelles
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome du côlon irritable
8. Causes néoplasiques
<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome • Carcinome (MC) • Adénocarcinome colo-rectal (CU, MC)

TABLEAU 13: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MICI (MALADIE DE CROHN ; COLITE ULCEREUSE) BASE SUR LES DIFFERENTES CAUSES DE DIARRHEE CHRONIQUE.

IV.B. DIAGNOSTIC POSITIF DES MICI

IV. B.1. SIGNES CLINIQUES

IV.B.1.A. CHEZ LE CHIEN

Les manifestations cliniques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chien sont dominées par des **signes cliniques digestifs**, qui évoluent de façon **chronique** et qui peuvent s'exprimer de manière intermittente. Ces signes cliniques peuvent évoluer sur une période qui va de quelques semaines, à quelques mois voire à quelques années.(Freiche & Baril, 2015)

- Signes digestifs

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés lors de MICI chez le chien sont la **diarrhée et les vomissements chroniques**. La nature de l'expression clinique de la maladie varie selon la région de l'intestin touché. Une étude rétrospective menée sur une population de 80 chiens a classé les signes cliniques rencontrés chez les chiens atteints, selon le type histopathologique de leur MICI (Tableau 14). (M Craven et al., 2004)

Signes cliniques	Atteinte digestive supérieure (estomac, intestin grêle)	Atteinte digestive inférieure (côlon)	Atteinte digestive diffuse (supérieure et inférieure)
Vomissements	15 (68%)	16 (50%)	19 (73%)
Diarrhée	13 (59%)	29 (91%)	23 (89%)
Hématochézie	3 (14%)	19 (59%)	14 (54%)
Fréquence de défécation augmentée	1 (5%)	17 (53%)	9 (35%)
Mucus dans les selles	3 (14%)	26 (81%)	16 (62%)
Ténesme	1 (5%)	12 (38%)	12 (46%)
Méléna	1 (5%)	1 (3%)	2 (7%)
Hématochémèse	2 (9%)	0	3 (12%)
Perte de poids	11 (50%)	12 (38%)	13 (50%)
Polyphagie	4 (18%)	2 (6%)	4 (15%)
Inappétence	2 (9%)	9 (28%)	5 (19%)
Nombre de chiens concernés	22	32	26

TABLEAU 14 : SIGNES CLINIQUES RAPPORTES CHEZ 80 CHIENS SELON LEUR ATTEINTE DIGESTIVE. (M CRAVEN ET AL., 2004)

Il est important de noter que la plupart des animaux présentaient plusieurs signes cliniques.

La nature des signes digestifs observés permet d'orienter le diagnostic vers une atteinte de l'intestin grêle ou du gros intestin (Tableau 15).

Signes cliniques	Intestin grêle	Gros intestin
Perte de poids	Peut être présent	Peu commun
Vomissements	Peut être présent	Peu commun
Flatulences	Présentes en cas de malassimilation	Inhabituel
Fréquence de défécation	Normal à légèrement augmentée	Augmenté de façon marquée
Volume fécal	Augmenté	Normal à légèrement augmenté
Ténesme	Absent	Communément présent
Présence de mucus dans les fécès	Communément absent	Fréquemment présent
Hématochézie	Absente	Souvent présente
Méléna	Parfois présent	Absent
Stéatorrhée	Présente en cas de malassimilation	Absente

TABLEAU 15 : SIGNES CLINIQUES ASSOCIES A LA DIARRHÉE SELON L'ATTEINTE INTESTINALE (INTESTIN GRÊLE OU GROS INTESTIN) (KARIN ALLENSPACH, 2010)

Ainsi, les signes digestifs gastriques tels que les vomissements sont plus communément rencontrés lors d'atteinte digestive haute (estomac, intestin grêle proximal). Il semble que les vomissements de suc gastrique, à distance des repas ou à jeun le matin, soient plus fréquemment rapportés. (Freiche & Baril, 2015). La présence de diarrhée est associée soit à une atteinte de l'**intestin grêle** (diarrhée profuse, très liquide, souvent associée à un amaigrissement de l'animal) ou soit à une atteinte du **côlon** (ténesme, glaires avec parfois hématochézie, mucus enrobant les selles avec une faible atteinte de l'état général).

La présence d'**hématochézie** ou d'**hématochémèse** est souvent associée avec une **atteinte sévère** de la muqueuse intestinale ou à une gastroentérocologie éosinophilique. Les formes les plus sévères de MICI chez le chien sont associées à une perte de poids.

D'autres signes cliniques, qualifiés d'« atypiques » sont également parfois rapportés et peuvent constituer des **prodromes** : ingestion d'herbe, bâillements, léchage du sol, pica, coprophagie qui fait suite à un amaigrissement marqué, position du chien en prière qui témoigne d'une douleur abdominale crâniale (gastroduodénale) et des modifications de l'expression faciale de l'animal (par exemple gonflement oculaire, précédant les épisodes aigus). (Freiche & Baril, 2015)

- Signes extra-digestifs

A l'examen clinique, certains signes non spécifiques peuvent être présents : faible indice corporel, pelage terne, marges anales souillées. Un épaissement marqué des anses intestinales et une adénomégalie des nœuds lymphatiques régionaux peuvent être notés. (Freiche & Baril, 2015)

IV.B.1.B. CHEZ LE CHAT

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin s'expriment globalement de la même façon chez le chien et chez le chat. Les signes cliniques les plus communément rencontrés sont donc les **vomissements et la diarrhée**, consécutifs à une atteinte de l'intestin grêle. Ces signes s'accompagnent d'une **perte de poids** et d'une **diminution de l'appétit**. Les signes digestifs s'accompagnent parfois d'un **abattement** de l'animal.

L'expression de ces signes cliniques varie énormément entre les individus (fréquence des vomissements, par exemple). Les signes digestifs et généraux dépendent du segment digestif atteint (Tableau 16). Cependant, les symptômes ne correspondent pas toujours à l'aire digestive affectée, surtout lorsque l'inflammation est diffuse. Ainsi comme chez le chien, les signes cliniques ne sont pas spécifiques des MICI, chez le chat. (Albert E Jergens, 2012)

Signe Clinique	Segment digestif atteint
Vomissements et diarrhée (type intestin grêle : augmentation volume des selles, fréquence normale, présence méléna, couleur modifiée, atteinte état général)	Duodénum
Diarrhée avec hématochézie, mucus et ténésme	Côlon
Douleur abdominale	Pancréas-foie-vésicule biliaire → « triade féline »

TABLEAU 16 : ASSOCIATION ENTRE LES SIGNES CLINIQUES PRESENTES PAR LES CHATS EN CAS DE MICI ET LE SEGMENT DIGESTIF ATTEINT. (ALBERT E JERGENS, 2012)

IV.B.1.C. CHEZ L'HOMME

Comme chez les carnivores domestiques, les MICI peuvent se manifester chez l'homme par des signes digestifs et des signes extradigestifs.

- Signes digestifs

Les signes digestifs observés dépendent de la portion du tractus digestif touchée, de l'extension de la maladie et de la sévérité de celle-ci.

Colite ulcéreuse

Un des premiers symptômes présents en cas de colite ulcéreuse est la présence de sang frais dans les selles. L'**hématochézie** est rapportée dans plus de 90% des cas. Une **perte de consistance des selles** pendant une **longue période** (plus de 6 semaines) permet de différencier la colite ulcéreuse de la plupart des diarrhées infectieuses. Les patients avec une **colite ulcéreuse active étendue** présentent une diarrhée chronique, avec hématochézie, ainsi que, de manière non systématique, des **urgences rectales**, du **ténèsme**, le passage fécal d'exsudats mucopurulents, des défécations nocturnes, des **crampes abdominales** ou une **douleur localisée** dorsalement à la fosse iliaque gauche, soulagée lors de la défécation.

En revanche, les patients avec une proctite (inflammation rectale) présentent communément des saignements rectaux, du ténésme, des urgences fécales et occasionnellement une constipation sévère. Des lésions anales et péri-anales mineures peuvent compliquer la diarrhée mais elles sont rares.

Les symptômes sont souvent présents des semaines voire des mois avant que la maladie ne soit diagnostiquée. La colite ulcéreuse peut se manifester par des **épisodes intermittents de crises** ou lors d'une **crise sévère** (dans environ 15% des cas) avec une **atteinte de l'état général** (perte de poids, syndrome fébrile, tachycardie, et parfois nausées, vomissements).

Maladie de Crohn

Le symptôme le plus commun en cas de maladie de Crohn est une diarrhée chronique, évoluant depuis plus de 6 semaines, ce qui permet comme pour la colite ulcéreuse de la différencier des diarrhées infectieuses. Des phases plus aiguës de la maladie peuvent être rapportées : une maladie de Crohn avec une atteinte iléale terminale en phase aiguë peut aisément se confondre avec une appendicite aiguë.

Une **douleur abdominale** et une **perte de poids** sont rapportées dans respectivement 70% et 60% des cas. La présence de sang et/ou de mucus dans les selles est notée dans 40 à 50% des patients avec une maladie de Crohn localisée au côlon. Elle reste moins fréquente qu'en cas de colite ulcéreuse. Au moment du diagnostic, 10% des patients présentent des **fistules périanales**.

- Signes extra-digestifs (Levine & Burakoff, 2011; Mota, Kiss, & Teixeira, 2007)

Les MICI peuvent également s'exprimer par des signes cliniques **extra-intestinaux**. Ces manifestations sont assez fréquentes. Elles sont rapportées dans 25-40% des patients et peuvent concerner n'importe quel organe : le système musculosquelettique, la peau, les yeux, les reins, le foie, le système biliaire, le pancréas et les poumons.

Manifestations musculo squelettiques

L'**arthrite** peut affecter l'articulation sacro-iliaque, la colonne vertébrale, les articulations périphériques ou l'ensemble de ces articulations. Classiquement, l'arthrite se caractérise par de la douleur, une hyperthermie locale, une collection intra-articulaire de liquide synovial entraînant à terme un défaut de mobilité articulaire. L'arthrite affecte aussi bien les hommes que les femmes, elle est plus commune en cas d'atteinte colique qu'en cas d'atteinte de l'intestin grêle. Elle est plus communément retrouvée en cas de maladie de Crohn avec une atteinte colique qu'en cas de colite ulcéreuse. Elle survient chez 5 à 20% des patients.

La **spondylite** est rapportée dans 1 à 26% des cas de MICI, elle concerne davantage les hommes. Elle se manifeste classiquement par une douleur des muscles fessiers, plus marquée au réveil ou après un repos et est soulagée par l'exercice.

Enfin, les patients atteints par les MICI présentent plusieurs facteurs de risque vis-à-vis de l'**ostéoporose**: corticothérapie, activité physique réduite, malabsorption du calcium et du magnésium, déficit en vitamine D, hypoalbuminémie et augmentation de la résorption osseuse à médiation inflammatoire (IL-6, IL-1 et TNF- α). Le **risque de fracture** est le même que le patient soit atteint de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse.

Manifestations dermatologiques

Les manifestations dermatologiques des MICI sont rapportées dans 2 à 34% des cas. Les pathologies cutanées les plus fréquemment rencontrées sont: **l'érythème noueux (EN)** et la **pyodermite gangréneuse (PG)**. D'autres lésions cutanées sont rapportées : psoriasis, stomatite aphteuse et syndrome de Sweet (ou syndrome fébrile neutrophilique). L'érythème noueux et le psoriasis se rencontrent plus fréquemment en cas de maladie de Crohn. Les résultats sont actuellement conflictuels vis-à-vis de la distribution de la pyodermite gangréneuse en cas de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. La prévalence de la stomatite aphteuse est identique pour les deux entités.

Manifestations hépatopancréatobiliaires

Les manifestations hépatopancréatobiliaires des MICI incluent la **cholangite sclérosante primaire, les cholélithiases, la thrombose de la veine porte, l'hépatotoxicité et la pancréatite médicamenteuses induites.**

L'une des complications les plus sérieuses des MICI est la **cholangite sclérosante primaire (PSC)**, qui se manifeste par une inflammation progressive, une réduction de diamètre et une fibrose des conduits biliaires (moyen et grand) intra- et extrahépatiques. La PSC est préférentiellement associée à la colite ulcéreuse. La prévalence reste cependant faible : 5% des patients atteints de colite ulcéreuse et 2% des patients atteints de la maladie de Crohn développent une PSC. La PSC est le facteur de risque majeur dans le développement du cholangiocarcinome.

Les **cholelithiases** sont communes chez les patients atteints de MICI, plus particulièrement en cas de **maladie de Crohn avec atteinte iléale**. Enfin, les **pancréatites** sont le plus souvent consécutives à un usage à **long terme** des **thiopurines** (azathioprine ou 6-mercaptopurine), plus rarement aux glucocorticoïdes et à la sulfasalazine. Des cas de pancréatite sont rencontrés en cas de calculs biliaires, de maladie de Crohn avec une atteinte duodénale et de maladie de Crohn associée à une inflammation granulomateuse du pancréas.

L'hépatotoxicité peut être consécutive à l'usage de thiopurines, de methotrexate, de la sulfasalazine, de la ciclosporine.

Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires se rencontrent dans 0,3-5% des cas de MICI. Les patients avec une colite ou une iléocolite semblent être plus fréquemment atteints que les patients avec une atteinte de l'intestin grêle. La manifestation oculaire la plus couramment rencontrée est **l'épisclérite**. Une sclérite, une uvéite ou une conjonctivite sont également rapportées.

Manifestations rénales et pulmonaires

Les **néphrolithiases**, les **uropathies obstructives** et une **fistulisation** du tractus urinaire font partie des manifestations extra-intestinales communément rencontrées: elles surviennent dans 6 à 23% des cas. Une **amyloïdose** peut compliquer une MICI, plus particulièrement la maladie de Crohn (les patients atteints par cette maladie présentent un risque 10 fois supérieur à ceux atteints de colite ulcéreuse) mais elle reste rare.

Les **manifestations pulmonaires subcliniques** sont assez communes chez les patients atteints de MICI. Les manifestations cliniques restent extrêmement rares. Des cas de bronchite chronique, de bronchiectasie et de bronchiolite ont été rapportés.

Système organique	Manifestations extra-intestinales
Système musculosquelettique	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrite : en cas de colite, spondylite ankylosante, atteinte articulaire isolée • Ostéoarthropathie hypertrophique : périostite, hippocratisme digital • Autres : ostéoporose, nécrose aseptique (maladie de Legg-Clavé), polymyosite
Système dermatologique et stomatologique	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions réactives : érythème noueux, pyodermite gangréneuse, ulcères aphteux, vasculite nécrosante • Lésions spécifiques : fissures, fistules, maladie de Crohn orale • Déficiences nutritionnelles : acrodermatite entéropathique, purpura, glossite, perte de cheveux, ongles cassants • Maladies associées : vitiligo, psoriasis, amyloïdose
Système hépatopancréatobiliaire	<ul style="list-style-type: none"> • Cholangite sclérosante primaire, cholangiocarcinome • Inflammation associée : hépatite active à médiation auto-immune, péricholangite, fibrose portale, cirrhose • Manifestations métaboliques : hépatomégalie, calculs biliaires associés à une maladie de Crohn iléale
Système oculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Uvéite/sclérite, épisclérite, scléromalacie, ulcères cornéens, maladie vasculaire rétinienne
Système métabolique	<ul style="list-style-type: none"> • Retard de croissance chez les enfants et les adolescents, retard de maturité sexuelle
Système rénal	<ul style="list-style-type: none"> • Calculs d'oxalate de calcium

TABLEAU 17: MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES DES MICI CHEZ L'HOMME. (LEVINE & BURAKOFF, 2011)

IV.B.2. UTILISATION DES INDEX

IV.B.2.A. CHEZ LE CHIEN

Le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chien est facilité depuis 10 ans par l'utilisation d'index cliniques, à valeur à la fois clinique et pronostique. Aujourd'hui, deux index coexistent pour l'espèce canine:

- L'**index CIBDAI** (Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index), qui est basé sur 6 critères (attitude-activité, appétit, vomissements, consistance et fréquence des selles, perte de poids), qui sont évalués sur une échelle de 0 à 3 selon leur intensité. Le total des scores permet d'établir l'**intensité clinique de la maladie** (Tableau 18). (Albert E Jergens et al., 2003)

Critère	Score	CIBDAI	CCECAI
Attitude-activité	0	Normale	
	1	Légèrement diminuée	
	2	Modérément diminuée	
	3	Fortement diminuée	
Appétit	0	Normal	
	1	Légèrement diminué	
	2	Modérément diminué	
	3	Fortement diminué	
Vomissements	0	Absence	
	1	Peu fréquents (1fois/semaine)	
	2	Modérés (2-3 fois/semaine)	
	3	Sévères (>3fois/semaine)	
Consistance des selles	0	Normale	
	1	Légèrement plus molles	
	2	Selles très molles	
	3	Diarrhée aqueuse	
Fréquence des selles	0	Normale	
	1	Légèrement augmentée (2-3fois/jour) avec présence de mucus ou de sang	
	2	Modérément augmentée (4-5fois/jour)	
	3	Très fortement augmentée (>5fois/jour)	
Perte de poids	0	Aucune	
	1	Légère (<5%)	
	2	Modérée ([5-10%])	
	3	Sévère (>10%)	
Albuminémie	0		>20g/L
	1		[15-19] g/L
	2		[12-14] g/L
	3		<12g/L
Ascite et œdèmes périphériques	0		Absence
	1		Légers
	2		Modérés
	3		Sévères

Prurit	0		Absence
	1		Occasionnel
	2		Régulier
	3		Permanent

TABLEAU 18 : CRITERES POUR L'EVALUATION D'UNE MICI CHEZ LE CHIEN SELON LES INDEX CIBDAI ET CCECAI
(F. P. GASCHEN & ALLENSPACH, 2013; ALBERT E JERGENS ET AL., 2003; SLOVAK ET AL., 2015)

- Le **CCECAI** (Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index), qui prend en compte l'évaluation de paramètres supplémentaires (albuminémie présence d'ascite/d'oedèmes périphériques, prurit). Etant donné l'intégration de ces nouveaux paramètres, le score pour une entéropathie répondant à un changement alimentaire ou aux antibiotiques est théoriquement plus faible que pour les entéropathies répondant aux immunomodulateurs.

Interprétation des index

- Index CIBDAI

La sommation des scores reflète l'expression clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (au sens large) chez le chien. Aucune corrélation n'a été démontrée à ce jour entre l'index CIBDAI et les lésions endoscopiques et histopathologiques chez le chien.

Total score CIBDAI	0-3	4-5	6-8	≥9
Activité clinique de la MICI	MICI asymptomatique	MICI minime	MICI modérée	MICI sévère

TABLEAU 19 : CORRELATION ENTRE LE SCORE DE L'INDEX CIBDAI ET L'EXPRESSION CLINIQUE DES MICI CHEZ LE CHIEN(ALBERT E JERGENS ET AL., 2003)

- Index CCECAI

L'index CCECAI indique une valeur pronostique négative (avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 83%) lorsque le score du patient est supérieur à 12.

IV.B.2.B. CHEZ LE CHAT

Similairement au chien, un index basé sur l'activité clinique de la maladie a été établi pour le chat, atteint d'entéropathie inflammatoire chronique : le **FCEAI** (Feline Chronic Enteropathy Activity Index). Par rapport à l'index CIBDAI du chien, l'index FCEAI prend en considération les valeurs des paramètres biochimiques de cholestase et de cytosyse hépatique (PAL/ALAT) ainsi que la valeur des protéines totales et la phosphorémie.

Critère	Score	FCEAI
Attitude-activité	0	Normale
	1	Légèrement diminuée
	2	Modérément diminuée
	3	Fortement diminuée
Appétit	0	Normal
	1	Légèrement diminué
	2	Modérément diminué
	3	Fortement diminué
Vomissements	0	Absence
	1	Peu fréquents (1fois/semaine)
	2	Modérés (2-3 fois/semaine)
	3	Sévères (>3fois/semaine)
Diarrhée	0	Selles normales
	1	Selles légèrement plus molles, avec présence de mucus ou de sang ou fréquence d'émission légèrement augmentée (2-3 fois/jour)
	2	Selles très molles ou fréquence d'émission modérément augmentée (4-5 fois/jour)
	3	Diarrhée aqueuse ou fréquence d'émission très fortement augmentée (>5 fois/jour)
Perte de poids	0	Aucune
	1	Légère (<5%)
	2	Modérée ([5-10%])
	3	Sévère (>10%)
Lésions endoscopiques (granulations, muqueuse friable, ulcérations-érosions)	0	Absence de lésions visibles à l'endoscopie
	1	Présence de lésions visibles à l'endoscopie
Protéines totales (g/L)	0	[60-80] g/L
	1	Valeur augmentée: >80g/L
ALAT/PAL (IU/L)	0	<80 U/L (ALAT) ; <200 U/L (PAL)
	1	Valeurs augmentées: >80 U/L (ALAT) ; >200 U/L (PAL)
Phosphoremie (mg/L)	0	[45-60] mg/L
	1	Valeur diminuée : <45mg/L

TABLEAU 20: INDEX FECAL DEVELOPPE CHEZ LE CHAT. (A E JERGENS ET AL., 2010)

Cet index a été développé de manière à suivre l'évolution de la maladie avant et après traitement. Il convient donc de réévaluer les paramètres pris en compte dans l'établissement de l'index. L'étude, à l'origine de cet index montre une diminution du score suite à l'induction du traitement chez les chats

atteints de MICI (sensu stricto) et d'entéropathies répondant au changement alimentaire. Contrairement au chien, des études récentes ont montré une corrélation entre les lésions histopathologiques et l'index FECAI.(A E Jergens et al., 2010)

IV.B.2.C. CHEZ L'HOMME

Classifications de Vienne et de Montréal

La **classification de Vienne** a été proposée pour évaluer la maladie de Crohn, en 2000 lors du congrès mondial de gastroentérologie. Elle est basée sur trois éléments: l'âge d'apparition de la maladie de Crohn (A), la localisation anatomique de la maladie (L) et le comportement de celle-ci (C).

Une deuxième classification dite **classification de Montréal** a été proposée au congrès mondial de gastro-entérologie de Montréal (Tableau 21). La classification de Montréal est une version modifiée de la classification de Vienne. Les trois éléments (A-L-C) sont conservés mais leurs sous-parties sont modifiées. Les principales critiques, retrouvées dans la littérature vis-à-vis de cette classification sont : le fait que la classification soit basée sur un comportement dynamique de la maladie. Cependant les fistules ou les sténoses intestinales peuvent survenir des années après le diagnostic de la maladie. Les fistules périanales ne sont pas toujours associées à es fistules intestinales : la maladie périanale mériterait donc une classification particulière.

Le groupe de travail ayant établi cette classification a également mis au point une classification pour la colite ulcéreuse, basée sur l'extension et la sévérité de la maladie (Tableau 22, Tableau 23). Un des principaux inconvénients de cette classification est qu'elle ne prend pas en compte le fait que l'extension de la colite ulcéreuse soit instable au cours de son évolution, oscillant entre phases de rechute et de rémission.

Pour la colite ulcéreuse, la classification est basée sur deux paramètres : l'**extension** de la maladie et la **sévérité** de celle-ci car ils conditionnent la prise en charge thérapeutique de la maladie. Contrairement à la maladie de Crohn, une classification basée sur l'âge au diagnostic n'est pas utile car l'âge n'influence pas la gestion du patient : toutes les options thérapeutiques disponibles ont une efficacité similaire chez l'enfant et chez l'adulte. De même, il a été envisagé d'inclure comme critère de classification, la présence ou non de cholangite sclérosante primitive, qui constitue un facteur de risque dans le développement du cancer colorectal. Ce paramètre n'a pas été inclus dans un index visant à mesurer le comportement de la colite ulcéreuse mais constitue un argument de choix pour envisager une surveillance coloscopique du patient. Enfin l'utilisation de marqueurs moléculaires n'a pas été prise en compte dans la classification pour plusieurs raisons :

-Marqueurs sérologiques : l'utilisation des **pANCAs** (anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles périnucléaires atypiques) dans le diagnostic des MICI n'est pas adaptée à cause du

manque de sensibilité de la technique. D'autres marqueurs, notamment des **anticorps antimicrobiens** ont été étudiés (ASCA, OmpC, I2, cBir anti-flagellin, ALCA, ACCA) ont été envisagés mais ils sont principalement rencontrés en cas de **maladie de Crohn**.

-Génotypage : bien que la recherche ait identifié de nombreux gènes, impliqués dans la susceptibilité de développer une MICI (par exemple, la région HLA , le gène codant pour le récepteur de l'interleukine-23 sur le chromosome 1, le gène DLG5 sur le chromosome 10, le gène de multirésistance aux médicaments, MDR-1 et les gènes codant pour les récepteurs TLR, ont été associés à la colite ulcéreuse), les MICI sont des **maladies multifactorielles**. Ainsi, la présence de ces mutations ou leur absence ne constituent pas une condition suffisante dans l'incidence de la maladie.

Ces classifications sont peu utilisées en pratique mais les équipes de recherche y font de plus en plus appel. D'autres index et indices ont été établis au cours des quarante dernières années et sont davantage utilisés par les praticiens, notamment en cas de maladie de Crohn.

Autres index cliniques

- Colite ulcéreuse

L'indice de Truelove et Witts a été créé en 1955 et avait pour but d'identifier les poussées sévères de la maladie. **L'indice de Seo** est un indice clinique et biologique qui a été mis en place en 1992 pour identifier les poussées légères, modérées et sévères de colite ulcéreuse. Il est utilisable en cas de colite ulcéreuse modérée.

L'indice de Powell-Tuck a été créé en 1978 pour évaluer l'efficacité des traitements en tenant compte des données symptomatiques, cliniques et de l'auto-évaluation du bien-être (Annexe 3). (Beaugerie, Tucat, & Schénowitz, 2004)

- Maladie de Crohn

Deux indices cliniques sont principalement utilisés pour évaluer la maladie de Crohn. **L'index d'activité de la maladie de Crohn** (CDAI-Crohn's Disease Activity Index) ou **indice de Best** a été développé en 1971 afin d'évaluer l'efficacité de la prednisolone, de la sulfasalazine et de l'azathioprine dans le traitement de la maladie de Crohn. Le principal problème de cet index est qu'il nécessite un recueil des données sur une semaine et nécessite donc une collaboration parfaite du patient. Il est utilisé dans la majorité des essais cliniques (Annexe 4).

L'indice d'Harvey-Bradshaw (HBI-Harvey Bradshaw Index), établi en 1980 est une version simplifiée du CDAI: il permet le recueil des données en une seule fois, lors de la consultation. Toutefois, des fluctuations importantes de l'indice sont à noter en fonction des jours. Il est plus facile d'utilisation en pratique (Annexe 5).

Critère	Classification de Vienne (2000)	Classification de Montréal (2005)
Age au diagnostic	A1 : < 40 ans A2 : > 40 ans	A1 : < 16 ans A2 : [17-40] ans A3 : > 40 ans
Localisation anatomique	L1 : iléon L2 : côlon L3 : Iléo-colique L4 : Duodénum-jéjunum	L1 : iléon L2 : côlon L3 : iléo-colique L4 : duodénum-jéjunum, isolés ou diffus
Comportement	B1 : absence de modification structurale et absence d'infiltration B2 : Modifications de la structure intestinale B3 : infiltrant	B1 : absence de modification structurale et absence d'infiltration B2 : Modifications de la structure intestinale B3 : infiltrant B4 : maladie périanale

TABLEAU 21: PRESENTATION DES CLASSIFICATIONS DE VIENNE (2000) ET DE MONTREAL (2005) CONCERNANT LA MALADIE DE CROHN. (ASSCHE ET AL., 2010)

Classe	Extension de la maladie	Description
E1	Proctite (ou rectite) ulcéreuse	Extension proximale de l'inflammation distale à la jonction recto-sigmoïde
E2	Colite ulcéreuse, latéralisée à gauche (colite ulcéreuse distale)	Atteinte limitée à la portion du colo-rectum, distale à la rate
E3	Colite ulcéreuse extensive (pancolite)	Atteinte colique avec extension proximale à l'angle splénique

TABLEAU 22: CLASSIFICATION DE MONTREAL (2005) PERMETTANT D'ÉVALUER L'EXTENSION DE LA COLITE ULCÉREUSE (STANGE ET AL., 2008)

Classe	Sévérité de la maladie	Définition
S0	Rémission clinique	Asymptomatique
S1	Colite minime	<ul style="list-style-type: none"> Fréquence de défécations : ≤ 4 fois/jour, \pmhématochézie Absence de signes généraux Marqueurs inflammatoires (ESR) dans les valeurs usuelles
S2	Colite modérée	<ul style="list-style-type: none"> Fréquence de défécation : > 4 fois/jour Peu de signes généraux
S3	Colite sévère	<ul style="list-style-type: none"> Fréquence de défécation : ≥ 6 fois/ jour + hématochézie FC ≥ 90 bpm TR $\geq 37,5^\circ\text{C}$ Hémoglobine $< 10,5 \cdot 10^6$ g/dL ESR ≥ 30 mm/h

TABLEAU 23 : CLASSIFICATION DE MONTREAL (2005) POUR ÉVALUER LA SEVERITE DE LA COLITE ULCÉREUSE. (STANGE ET AL., 2008)

FC : fréquence cardiaque, TR : température rectale, bpm : battements par minute, ESR : erythrocyte sedimentation rate.

IV.B.3. DIAGNOSTIC BIOCLINIQUE

IV.B.3.A. MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES

Chez le chien et chez le chat

Généralement, les chiens atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne présentent pas de modifications hématologiques majeures. Une **éosinophilie** peut être présente en cas de parasitisme intestinal ou de gastroentérite éosinophilique. Une **neutrophilie** est parfois observée en cas de MICI. Enfin une **lymphopénie** peut être rencontrée chez des chiens atteints d'**entéropathies exsudatives**.

Une **anémie** peut être observée en cas d'inflammation chronique ou lorsque des saignements gastro-intestinaux chroniques sont présents.(Berghoff & Steiner, 2011)

L'étude de Craven et al. effectuée sur 77 chiens, atteints de MICI a permis d'évaluer les modifications hématologiques chez ces derniers. Les modifications hématologiques les plus souvent rencontrées (25 chiens sur les 77 présentent modification de la formule sanguine), quand elles sont présentes, sont **l'anémie, la leucocytose et la leucopénie**. Sur ces 77 chiens, 15 chiens présentent des anomalies plaquettaires : soit une **thrombocytose** soit une **thrombocytopénie** (Tableau 24).

Anomalies hématologiques	Nombre d'animaux atteints	Intervalle mesuré	Intervalle de référence	Unité
Anémie	9 (12%)	[17-37]	[39-55]	%
Thrombocytose	5 (7%)	[576-942]	[200-500]	10 ⁹ /L
Thrombocytopénie	10 (13%)	[66-195]	[200-500]	10 ⁹ /L
Leucocytose	5(7%)	[17-29]	[6-15]	10 ⁹ /L
Leucocytopénie	6(8%)	[4-6]	[6-25]	10 ⁹ /L
Neutrophilie	5 (7%)	[13-26]	[4-12]	10 ⁹ /L
Neutropénie	2 (3%)	[2-3]	[3-12]	10 ⁹ /L
Eosinophilie	3 (4%)	[1-2]	<1	10 ⁹ /L

TABLEAU 24 : ANOMALIES HEMATOLOGIQUES RENCONTREES CHEZ 77 CHIENS PRESENTANT UNE MICI. (M CRAVEN ET AL., 2004)

Chez le chat, en cas de MICI, une thrombocytopénie peut être rapportée mais elle reste rare et anecdotique. D'un point de vue général, les MICI n'occasionnent **pas de modifications hématologiques majeures**, qui puissent les caractériser chez le chien et chez le chat.

Chez l'homme

Une numération formule est fortement recommandée en cas de MICI puisqu'elle permet d'assurer le suivi de la **réponse au traitement**, notamment en cas de colite sévère.

En cas de colite ulcéreuse distale minime ou modérée, la numération formule peut être **normale**. L'analyse sanguine peut révéler une **thrombocytose**, consécutive à la chronicité de la réponse inflammatoire, une **anémie**, reflétant la chronicité ou la sévérité de la maladie et une **leucocytose**, suggérant une **complication infectieuse**. (Stange et al., 2008)

En cas de maladie de Crohn, l'analyse sanguine peut révéler comme pour la colite ulcéreuse une **thrombocytose** et une **anémie**. (Assche et al., 2010)

En cas de MICI, les variations de la population leucocytaire peuvent être consécutives à certains traitements mis en place tels que les glucocorticoïdes (leucocytose neutrophilique), l'azathioprine et la 6-mercaptopurine (leucopénie).

IV.B.3.B. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES

IV.B.3.B.1. PROTEINES SÉRIQUES

Chez le chien et le chat

- Albumine

L'**hypoalbuminémie** constitue un indicateur important d'entéropathie exsudative, surtout lorsqu'elle est associée à une **hypoglobulinémie**. De plus, il est d'autant plus intéressant de mesurer l'albuminémie qu'une hypoalbuminémie constitue un **facteur pronostique négatif** en cas d'entéropathies chroniques. (Berghoff & Steiner, 2011)

Dans une étude menée par Craven et al. (2004), 87% des chiens atteints de MICI comportaient des modifications biologiques. Les principales modifications rencontrées, quand elles étaient présentes sont l'**hypoprotéinémie** et l'**hypoalbuminémie** (Tableau 25).

Anomalies biochimiques	Nombre d'animaux atteints	Intervalle des mesures	Intervalle de référence	Unité
Hypoprotéinémie	31 (40%)	[48-58]	[58-73]	g/L
Hypoalbuminémie	12 (16%)	[7-26]	[26-35]	g/L
Hypoglobulinémie	3 (4%)	[15-16]	[18-37]	g/L
Panhypoprotéinémie	4 (5%)	[20-30]	[58-73]	g/L
Créatinine élevée	14 (18%)	[2-40]	[0-12]	mg/L
ALAT élevée	16 (21%)	[1-429]	[0-200]	UI/L
PAL élevée	18 (23%)	[2-3390]	[0-200]	UI/L

TABLEAU 25 : ANOMALIES BIOCHIMIQUES MESUREES CHEZ 77 CHIENS PRESENTANT UNE MICI (CRAVEN ET AL., 2004)

- Protéine α 1-PI

La **protéine α 1-PI** est une protéine plasmatique de même poids moléculaire que l'albumine. En cas d'atteinte de la barrière intestinale muqueuse et de fuite protéique vers la lumière intestinale, l' α 1-PI, au même titre que l'albumine se retrouve éliminée. Mais contrairement à l'albumine et à de nombreuses autres protéines, l' α 1-PI n'est pas dégradée par les protéases de la lumière intestinale. De ce fait, la **concentration fécale en α 1-PI reflète la perte réelle d' α 1-PI**, et donc la fuite protéique sous-jacente. La mesure de la teneur fécale en α 1-PI constitue donc un test diagnostique pour les **entéropathies exsudatives**.

La précocité du diagnostic des entéropathies exsudatives est particulièrement importante car l'hypoalbuminémie constitue un facteur pronostique négatif, il est donc primordial de traiter la cause de manière agressive pour optimiser les chances de survie. De plus, l'hypoalbuminémie, d'autant plus lorsqu'elle est associée à une hypoglobulinémie, n'est pas spécifique d'une entéropathie exsudative. La mesure de la concentration fécale par test ELISA est indiquée chez des patients asymptomatiques, chez qui certaines causes d'hypoalbuminémie ont déjà été exclues. La mesure de l' α 1-PI permettrait une identification des patients présentant une fuite protéique, avant qu'ils ne l'expriment cliniquement.

- Protéine C-réactive (CRP)

La **protéine C-réactive** est une protéine de la phase aigüe positive de l'inflammation. Sa concentration sérique augmente en réponse à un stimulus inflammatoire. Toutefois, cette réponse n'est pas spécifique au tractus intestinal mais il a été montré dans une étude récente que des chiens présentant une MICI avaient une concentration sérique en CRP augmentée par rapport à une population de chiens sains. (Albert E Jergens et al., 2003)

De plus, dans cette même étude, il a été montré que la concentration en CRP diminuait sous un traitement efficace. Cela suggère que la mesure des concentrations sériques en CRP aurait un intérêt

particulier pour évaluer la **réponse au traitement** des chiens atteints d'entéropathie chronique. La protéine C-réactive sérique est communément mesurée par technique ELISA.

Chez l'homme

- Albumine

Une **hypoalbuminémie** peut être rencontrée en cas de MICI puisque l'albumine est une protéine inflammatoire de la phase aigüe dite négative. Elle est donc négativement régulée en cas d'inflammation. Cependant, l'hypoalbuminémie n'est pas spécifique : elle peut être rencontrée en cas de malnutrition ou de malabsorption. C'est dans ce contexte, qu'une hypoalbuminémie sera majoritairement rencontrée en cas de **maladie de Crohn**. (Vermeire, Assche, & Rutgeerts, 2006)

- Protéine C-réactive

La **protéine C-réactive** (CRP) est l'une des protéines les plus importantes de la phase aigüe de l'inflammation chez l'homme. Dans des conditions normales, elle est produite en faible quantité (<1mg/L) par les hépatocytes. Sa production est stimulée en cas d'inflammation, sous l'action de chémokines telles que l'interleukine-6, le facteur de nécrose TNF- α et l'interleukine-1 β . Contrairement aux autres protéines de la phase inflammatoire aigüe, sa **demi-vie** est **courte** (19h) : sa concentration augmente rapidement après l'initiation de l'inflammation et décroît rapidement après résolution de l'inflammation. Sa fonction n'est pas complètement connue mais la protéine C-réactive participe à l'activation du complément et joue un rôle dans l'opsonisation des agents infectieux et des cellules lésées. La production de CRP est **positivement régulée** par les maladies inflammatoires, notamment les MICI. Toutefois, la réponse au stimulus des MICI est hétérogène : la maladie de Crohn est associée à augmentation importante de la concentration en CRP alors que la colite ulcéreuse est associée à une augmentation très faible à modeste de la concentration en CRP. La protéine CRP constitue donc un bon marqueur, certes non spécifique, de l'inflammation.

La concentration en CRP constitue notamment un des critères utilisés dans l'évaluation de la **sévérité de la colite ulcéreuse** (Tableau 23).

- Taux de sédimentation érythrocytaire (ESR)

Le **test ESR** constitue un test non spécifique dont la positivité traduit l'existence d'une inflammation, qu'elle soit d'origine infectieuse ou non. L'ESR permet d'évaluer la migration érythrocytaire dans le plasma. L'ESR dépend donc de la concentration plasmatique, de la taille et du nombre d'érythrocytes. Ainsi, une anémie, une polycythémie ou une thalassémie peuvent affecter la valeur de l'ESR. (Vermeire et al., 2006) Chez les patients atteints de colite ulcéreuse avec une activité clinique sévère présentent souvent un **ESR élevé**, en association avec une valeur **élevée de CRP**. (Stange et al., 2008)

- Autres protéines sériques

D'autres protéines de la phase aiguë inflammatoire telles que l'acide sialique, l'orosomucoïde, le fibrinogène, la lactoferrine, la microglobuline β -2, l'amyloïde sérique α , la globuline α -2 et l'antitrypsine α -1, ont été étudiées en cas de MICI mais les résultats des études sont **conflictuels**. (Vermeire et al., 2006)

IV.B.3.B.2. MARQUEURS FÉCAUX

Les **marqueurs fécaux** contribuent au diagnostic des MICI en médecine humaine. Leur usage n'a pas encore été développé en médecine vétérinaire. Les marqueurs inflammatoires sériques contribuent à déterminer l'activité de l'inflammation mais ils ne sont **pas spécifiques** des MICI. Les marqueurs fécaux, sont de **meilleurs témoins de l'inflammation gastro-intestinale** puisqu'ils sont en contact direct avec la muqueuse intestinale. La muqueuse du côlon activement inflammée contient un grand nombre de polynucléaires neutrophiles, dont dérivent les protéines fécales : la **calprotectine** et la **lactoferrine**.

La **calprotectine fécale** est une protéine cytosolique neutrophilique se liant au calcium et au zinc, présente en quantité importante en cas d'inflammation. Elle résiste à la dégradation bactérienne colique et est relativement stable (environ 1 semaine dans les selles, conservées à température ambiante). Elle peut être mesurée par test ELISA à partir d'un échantillon fécal. Cependant, il faut attendre 5-7 jours pour avoir les résultats du test ELISA. Un test plus rapide a été mis au point aux Etats-Unis.

La **lactoferrine fécale** est une protéine qui se lie au fer, semblable à la calprotectine fécale dans le sens où elle est produite par des polynucléaires neutrophiles et qu'elle se mesure par test ELISA. Elle résiste également à la protéolyse dans les fécès.

Il a été montré que la concentration fécale en lactoferrine augmentait en cas de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse actives avec une corrélation de 93% par rapport à l'activité de la maladie. De plus, la lactoferrine fécale a une sensibilité pour les MICI de 78% (intervalle de confiance : [69%-83%]) et une spécificité de 90% (intervalle de confiance : [83%-96%]). Il a été montré que le taux de lactoferrine fécale était corrélé de façon significative avec le scoring endoscopique et histologique de l'activité de la maladie. (Abraham & Kane, 2012) Il a également été montré que les concentrations en lactoferrine et en calprotectine fécales étaient supérieures en cas de **MICI active** par rapport à une **MICI inactive**.

Une étude a montré que l'exactitude apportée par la lactoferrine et la calprotectine dans le diagnostic des MICI était de 80% lorsque leurs valeurs respectives étaient supérieures à 7,05 μ g/mL et à 48 μ g/mL. Il apparaît également que l'exactitude diagnostique de la calprotectine soit supérieure

pour la maladie de Crohn (81,4%) alors que celle de la lactoferrine est supérieure pour la colite ulcéreuse (83,3%).

Toutefois, même si ces marqueurs fécaux sont de **bons indicateurs de MICI**, ils ne sont **pas spécifiques** de celles-ci.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans l'usage des marqueurs fécaux pour localiser la maladie (intestin grêle ou côlon). Ainsi la calprotectine et la lactoferrine ne permettent pas de faire la distinction entre la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

Les marqueurs fécaux sont également utilisés pour évaluer la réponse au traitement. Une étude a montré que valeur normale de calprotectine, après traitement indiquait une réponse complète au traitement des patients atteints de MICI, alors qu'une valeur encore élevée de la calprotectine indiquait une réponse partielle au traitement dans 30% des cas. (Wagner, Peterson, Ridefelt, Sangfelt, & Carlson, 2008)

Une autre étude a montré que chez des patients atteints de maladie de Crohn, une diminution significative de la lactoferrine coïncidait avec une diminution des scores de l'index de Mayo. (Masoodi et al., 2009)

La calprotectine est également utilisée pour prédire un risque de rechute chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Une étude menée chez 44 patients avec une maladie quiescente, que ceux qui présentait une concentration en calprotectine supérieure ou égale à 50 µg/mL avait un risque 13 fois plus élevé de rechute, avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 83%. (Tibble, Sigthorsson, Bridger, Fagerhol, & Bjarnason, 2000)

Une étude menée chez 163 patients en rémission depuis 5 mois, a montré qu'une concentration basale de calprotectine fécale supérieure à 150 µg/mL indiquait un risque de rechute avec une sensibilité de 89% pour la colite ulcéreuse et 87% pour la maladie de Crohn, une spécificité de 82% pour la colite ulcéreuse (soit un risque 14 fois plus élevé de présenter une rechute) et de 43% pour la maladie de Crohn (soit un risque 2 fois plus élevé de présenter une rechute). (Costa, Mumolo, & Ceccarelli, 2005)

Plusieurs études ont présenté des résultats similaires sur la corrélation entre les concentrations en marqueurs fécaux et les grades endoscopiques des MICI. (Abraham & Kane, 2012)

Les **paramètres cholangiohépatiques, pancréatiques et l'étude du ionogramme** ont un intérêt diagnostique en médecine vétérinaire. La médecine humaine dispose davantage de marqueurs plus spécifiques du tractus gastrointestinal.

- Alanine aminotransférase (ALAT)- Phosphatase alcaline (PAL)

En cas de MICI, une **augmentation minime à modérée** des activités enzymatiques du foie (**alanine aminotransférase et phosphatase alcaline**) peut être observée chez certains patients (chats et chiens). Elle s'explique par une **hépatopathie réactive**, même s'il n'y a pas de maladie hépatique primitive.

De plus, plus particulièrement chez le chat, une cholangiohépatite et une pancréatite peuvent être observées, de façon concomittante à l'inflammation intestinale. Le terme de « **triade féline** » est utilisé pour caractériser l'ensemble de ces pathologies chez le chat. L'inflammation intestinale peut dans ce cas s'accompagner d'une augmentation des PAL et des ALAT. (Berghoff & Steiner, 2011)

Une étude menée sur 77 chiens a montré que certains de ces chiens présentaient une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'alkaline phosphatase (PAL) (Tableau 25). (M Craven et al., 2004)

Parmi les 16 chiens présentant un taux d'ALAT élevé, 6 chiens étaient traités à base d'anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), la moyenne de leur taux d'ALAT était alors de 155 U/L alors que les 10 autres chiens ne recevant pas de traitement à base de corticoïdes présentaient un taux d'ALAT moindre, d'une moyenne de 40 UI/L.

Dans l'étude menée par Craven et al., l'augmentation du taux de PAL concerne à la fois des chiens traités à base de stéroïdes et d'autres qui ne le sont pas. Toutefois, de manière similaire au taux d'ALAT, la moyenne du taux de PAL des chiens traités par des corticoïdes est bien supérieure à celle de ceux qui ne le sont pas (998UI/L contre 57UI/L).

- Cholestérol

Une **hypocholesterolémie** est fréquemment observée chez les chiens présentant une **lymphangiectasie** puisque le cholestérol est éliminé dans la lymphe et que ces chiens sont communément atteints de malabsorption. (Berghoff & Steiner, 2011)

IV.B.3.B.4. PARAMETRES PANCREATIQUES

Il a été montré que les chiens atteints de MICI présentant une **concentration augmentée en PLI** répondaient faiblement à l'administration de corticoïdes et étaient associés à un pronostic négatif.(Aarti Kathrani, Steiner, & Suchodolski, 2009)

La mesure des PLI est donc fortement recommandée chez les chiens atteints de MICI.

La mesure des PLI chez le chat permet de détecter la présence d'une éventuelle **pancréatite**, concomitante à la MICI.

IV.B.3.B.5. IONOGRAMME

Une diminution de la **concentration sérique en calcium ionisé** et une **hypomagnésémie** ont également été rapportées chez les chiens atteints de MICI. (German, 2013)

Dans l'étude de Craven et al. (2004), trois chiens présentaient une hypocalcémie, qui s'est résolue pour deux d'entre eux après que l'hypoalbuminémie ait été corrigée.

IV.B.3.B.6. COBALAMINE ET FOLATES

Chez le chien et le chat

- Cobalamine (Vitamine B12)

Rappel :

La **vitamine B12** est une **vitamine liposoluble**, présente en quantité importante dans l'alimentation industrielle des carnivores domestiques. Ainsi une hypovitaminose B12 n'est pas consécutive à un défaut d'apports mais plutôt à une **perturbation de son mécanisme d'absorption**, qui se fait au niveau de l'**iléon** selon un processus complexe. Après digestion partielle des protéines dans l'estomac, la vitamine B12 est libérée et se lie immédiatement à une protéine R. Le complexe néo-formé passe dans l'intestin grêle où la protéine R est digérée par les enzymes pancréatiques, ce qui entraîne la libération de la vitamine B12. Elle se lie à un facteur intrinsèque (IF), majoritairement sécrété par le pancréas chez le chat et chez le chien. Ce complexe est enfin absorbé dans l'iléon par des récepteurs spécialisés.

Une entéropathie sévère atteignant la muqueuse iléale peut conduire à la destruction ou à une réduction de l'expression des récepteurs au complexe [vitamine B12-IF] sur les entérocytes iléaux, ce qui entraîne alors une malabsorption de la vitamine B12. Mais l'hypovitaminose B12 n'est **pas spécifique** des entéropathies chroniques. D'autres causes engendrent également une déficience en vitamine B12 :

- **L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE)** chez le chien et plus rarement chez le chat, entraîne un défaut de production des enzymes pancréatiques, digérant la protéine R et du facteur intrinsèque, qui entraîne donc une diminution de l'absorption de la cobalamine. Il est donc recommandé de mesurer la concentration sérique en TLI en même temps que la cobalaminémie, pour pouvoir exclure l'IPE.
- Une **dysbiose intestinale**. En effet, le complexe [cobalamine-IF] est également absorbé par les bactéries anaérobies du tractus intestinal. Ainsi une dysbiose intestinale, caractérisée par le développement des bactéries anaérobies entraîne une spoliation de la cobalamine. Toutefois, l'importance de l'hypovitaminose B12 n'est pas proportionnelle à l'importance de la dysbiose.
- Une **origine physiologique**: une partie de la cobalamine absorbée par les entérocytes iléaux subit un cycle entérohépatique et est excrétée dans la bile. Ce processus peut aggraver un déficit en vitamine B12, déjà existant.

Le dosage de la concentration sérique en vitamine B12 peut se mesurer à l'aide de plusieurs immunoessais, actuellement commercialisés.

Ainsi les chiens mais plus particulièrement les chats atteints de MICI peuvent présenter un déficit en cobalamine. Cependant une valeur de vitamine B12 dans les normes ne permet pas d'exclure une entéropathie de l'intestin grêle puisque les réserves du patient peuvent suffire à maintenir une concentration en cobalamine normale malgré la malabsorption existante. La cobalaminémie doit être mesurée chez tous les patients atteints de MICI puisque d'après une étude récente, **l'hypocobalaminémie** constitue un **facteur pronostique négatif** chez les chiens atteints d'entéropathies chroniques et serait un indicateur pour que le patient soit réfractaire au traitement. (K Allenspach, Wieland, Grone, & Gaschen, 2007)

- Folates (vitamine B9, acide folique)

Chez le chien et chez le chat

Rappel :

L'acide folique (folate, vitamine B9) est une **vitamine hydrosoluble**, produite par les végétaux et de nombreuses espèces bactériennes. La majorité des aliments industriels contiennent des teneurs suffisantes en vitamine B9. Ainsi comme pour la vitamine B12, un déficit en folates est consécutif soit à une malabsorption soit à une altération du microbiote intestinal. Contrairement à la cobalamine, marqueur d'une atteinte distale de l'intestin grêle, les folates constituent un indicateur d'une **atteinte intestinale proximale**. La vitamine B9 alimentaire se présente sous la forme de folate polyglutamate, qui n'est pas absorbable par l'organisme. Il existe donc une enzyme, la folate conjugase, produite par la bordure en brosse jéjunale qui hydrolyse la folate polyglutamate en folate monoglutamate, qui constitue la seule forme de vitamine B9 absorbable par l'organisme.

Ainsi les patients avec une entéropathie proximale peuvent présenter une hypovitaminose B9, consécutive à deux phénomènes:

- la **diminution de folate conjugase produite**, laissant la vitamine B9 sous sa forme inabsorbable ;
- une atteinte de la muqueuse intestinale, entraînant alors une **malabsorption**.

Certaines bactéries peuvent également synthétiser des folates. Ainsi, des patients présentant une dysbiose de l'intestin grêle peuvent présenter une concentration sérique folique augmentée. Toutefois, la mesure de la folatémie ne constitue pas un test sensible pour la dysbiose de l'intestin grêle.

Les patients avec une hypovitaminose B12 peuvent présenter une concentration sérique en folates normale voire augmentée. En effet, la cobalamine joue le rôle de **co-facteur** au sein d'un processus enzymatique qui consomme de la vitamine B9. Ainsi un déficit en vitamine B12 entraîne une accumulation de vitamine B9. Chez ces patients en cas de complémentation en vitamine B12, une diminution de la concentration sérique en folates peut être observée.

L'étude de Craven et al. (2004) a montré que parmi les 77 chiens de l'étude présentant une MICI, 18 chiens avaient un taux de folates augmenté ($[2-25]\mu\text{g/L}$), 3 chiens avaient un taux de folates diminué ($[1-5]\mu\text{g/L}$) et que 5 chiens avaient un taux de cobalamine (ou vitamine B12) diminué ($[77-100]\text{ng/L}$).

Chez l'homme

La maladie de Crohn peut toucher n'importe quel étage du tractus digestif, de la bouche à l'anus et donc toucher l'iléon, lieu d'absorption de la cobalamine. Ainsi un syndrome de **malabsorption** est souvent présent en cas de **maladie de Crohn** et il se manifeste notamment par une **hypocobalaminémie**.

IV.B.3.C. MODIFICATIONS IMMUNOLOGIQUES

L'exposition augmentée au microbiote environnemental et la réponse inflammatoire vis-à-vis des agents pathogènes de l'environnement participent à la pathogénie des MICI. Ainsi plusieurs études ont été réalisées chez l'homme pour déterminer des marqueurs sérologiques, utilisables pour diagnostiquer et gérer les MICI.

- Anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles périnucléaires atypiques (pANCAs)

Les **anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles périnucléaires atypiques (pANCAs)** constituent un type d'anticorps dirigés contre des antigènes présents sur les granules basophiles des polynucléaires

neutrophiles avec une coloration particulière en périphérie du noyau. Diverses études ont montré que ces anticorps étaient présents en cas de troubles inflammatoires idiopathiques tels que les MICI ou la cholangite sclérosante primitive et la glomérulonéphrite idiopathique à progression rapide. Une sérologie positive est rapportée dans [40-80]% des cas de colite ulcéreuse et [10-20]% des cas de maladie de Crohn.

Une équipe a utilisé la technique d'immunofluorescence indirecte pour détecter les pANCAs et a montré **une sensibilité de 50%, une spécificité de 95%, une valeur prédictive positive** et une **valeur prédictive négative** de respectivement **69% et 89%** dans la différenciation des patients atteints de MICI par rapport au groupe témoin. Ainsi les pANCAs sont utiles pour **différencier la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn** mais n'ont pas une sensibilité suffisante pour justifier leur utilisation comme outil diagnostique.

Une étude récente a montré une augmentation de la sensibilité lorsque la sérologie des pANCAS était combinée à une sérologie négative des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). La **combinaison de ces deux sérologies** offre donc une possibilité diagnostique pour différencier les deux types de MICI.

- Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)

Une des études pionnières a mis en évidence une augmentation significative des immunoglobulines de type A et G contre le champignon *Saccharomyces cerevisiae* chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Une autre étude a montré que les **ASCA** étaient détectés chez 35% des patients présentant une maladie de Crohn sporadique et 12% des patients présentant une colite ulcéreuse.

Une équipe a montré **une sensibilité de 60%, une spécificité de 91%, une valeur prédictive positive** et une **valeur prédictive négative** de respectivement **88% et 68%** dans la différenciation des patients atteints de MICI par rapport au groupe témoin, en utilisant les ASCA comme marqueur.

De plus, il a été montré qu'une sérologie positive ASCA couplée à une sérologie pANCAs négative présentait une sensibilité et une spécificité supérieures (respectivement 54,6% et 92,8%). La présence des ASCA apparaît donc potentiellement utile pour **confirmer une maladie de Crohn**.

- Anticorps contre la porine de la membrane externe d'*E.coli*

Les bactéries Gram- sont entourées d'une couche membraneuse externe contenant diverses protéines de transport telles la **porine C de la membrane externe d'*E.coli* (OmpC)**. Des anticorps sériques dirigés contre OmpC ont été utilisés dans l'évaluation des MICI. La sensibilité de cette technique dans le diagnostic des MICI varie selon les études mais il apparaît que cette technique soit plus spécifique de la maladie de Crohn. D'autres études doivent être menées avant d'envisager l'utilisation de ce marqueur dans le diagnostic de la maladie de Crohn.

- Séquence I2 associée à *Pseudomonas fluorescens*

En 2000, une équipe de chercheurs a identifié la présence de l'ADN I2 dans 43% des biopsies coliques prélevées chez les patients atteints de maladie de Crohn, dans 9% pour la colite ulcéreuse et 5% pour le lot témoin. La prévalence de cet ADN est d'autant plus marquée chez les patients atteints de maladie de Crohn lorsque les biopsies proviennent de l'iléon. Enfin une étude plus récente a montré que des anticorps anti-I2 étaient retrouvés dans le sérum des patients atteints de la maladie de Crohn. Ce marqueur sérologique représente une voie prometteuse dans le diagnostic de la maladie de Crohn.

- Flagelline CBir1/Fla-X/A4-Fla2

Une étude menée en 2004 a montré que des niveaux élevés en anticorps de type IgG dirigés contre les **flagellines CBir1 et Fla-X** étaient présents chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Une autre étude montre que les **anticorps anti-CBir1** sont associés de manière indépendante à la maladie de Crohn, spécialement chez les patients présentant une sérologie pANCA négative.

Une séropositivité d'anticorps dirigés contre les flagellines **Fla-X et A4-Fla2** a été notée, respectivement, chez 57% et 59% des patients atteints de la maladie de Crohn, chez seulement 6% des cas de colite ulcéreuse. Ces différentes données témoignent du rôle potentiel joué par les flagellines dans le diagnostic des MICI, plus particulièrement dans celui de la **maladie de Crohn**. (Clark & Turner, 2015)

Marqueur sérologique	Cible	Association avec les MICI
pANCA	Antigène sur les granules basophiles des polynucléaires neutrophiles	Plus souvent détectés en cas de colite ulcéreuse
ASCA	Anticorps de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Plus souvent détectés en cas de maladie de Crohn
OmpC	Protéine de transport de la membrane externe d' <i>E.coli</i>	Plus souvent détectés en cas de maladie de Crohn
Anti-I2	Anticorps dirigés contre la séquence d'ADN I2, codée par <i>Pseudomonas fluorescens</i>	Plus souvent détectés en cas de maladie de Crohn
Anti-CBir1	Anticorps dirigés contre la flagelline CBir1	Plus souvent détectés en cas de maladie de Crohn, spécifiquement associés à l'intestin grêle et aux maladies fibrostenosantes
Anti-Fla-X/Anti-A4-Fla2	Anticorps dirigés contre les flagellines Fla-X et A4-Fla2	Plus souvent détectés en cas de maladie de Crohn

TABLEAU 26: RECAPITULATIF DES MARQUEURS SEROLOGIQUES UTILISES DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME.(CLARK & TURNER, 2015)

Malgré un nombre de tests de laboratoire accru ces dernières années pour le diagnostic et la gestion des entéropathies chroniques, un manque incontestable de marqueurs et de tests spécifiques pour les MICI chez le chien et le chat a été montré. Ainsi plusieurs marqueurs utilisés en médecine humaine pour diagnostiquer et mesurer l'évolution de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse ont été étudiés en médecine vétérinaire pour vérifier si une transposition était possible. Les études sont toujours en cours d'élaboration, mais les résultats sont encourageants.

- Anticorps cytoplasmiques antineutrophiliques périnucléaires (pANCAs)

Les **anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiliques périnucléaires** sont des **auto-anticorps**, qui forment un motif caractéristique autour des noyaux des granulocytes lors de techniques de détection par immunofluorescence. Chez l'homme, les pANCAs sont utilisés comme marqueurs sérologiques de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Des essais de mesure des pANCAs ont été effectués chez le chien : ils montrent une sensibilité moyenne ([23%-51%]) et une bonne spécificité ([83-95%]) pour les MICI canines. Compte tenu de leur **faible sensibilité**, les pANCAs ne constituent pas un test diagnostique intéressant pour les MICI chez le chien.

Une étude a montré qu'il existait un taux d'échantillons positifs aux pANCAs plus élevé chez des chiens atteints d'une entéropathie répondant au changement alimentaire(62%) que chez les chiens atteints de MICI sensu stricto (23%). Plus récemment, la mesure des pANCAs a été utilisée en tant que test diagnostique précoce de **l'entéropathie exsudative et du syndrome néphrotique du Terrier irlandais à poil doux**. Dans cette étude, le test aux pANCAs pouvait prédire une entéropathie exsudative et/ou un syndrome néphrotique avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 80%. De plus, chez la plupart de ces chiens, le premier test aux pANCAs anormal avait lieu 1 à 2 ans avant l'établissement de l'hypoalbuminémie, ce qui confère au test pANCAs une utilité dans le **diagnostic précoce de la maladie** chez ces chiens. D'autres études doivent être développées de manière à établir un consensus sur l'utilisation de cette technique.

- Calprotectine et S100A12

La **calprotectine (S100A8/A9)** et la **S100A12** sont des protéines liant le calcium, hautement abondantes dans les polynucléaires neutrophiles et dans une moindre mesure, dans les macrophages et les monocytes. Chez les patients humains atteints de MICI, les concentrations fécales de ces protéines sont augmentées par rapport à des sujets sains. Or chez l'homme, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont communément associées à un **infiltrat neutrophilique**, ce qui explique logiquement **l'augmentation de la concentration des protéines S100** chez l'homme. En revanche, les MICI chez le chien et le chat sont majoritairement de nature **lymphoplasmocytaire**

et moins fréquemment, de nature **éosinophilique**. Cependant, une étude a rapporté une augmentation de cellules positives pour la calprotectine chez des chiens atteints de MICI par rapport à une population saine. Un immunoessai a récemment été développé et validé pour mesurer la concentration en calprotectine canine sérique et fécale. Cet essai est utilisé pour diagnostiquer les chiens atteints de gastro-entéropathies. Les protéines S100 sont un marqueur de l'inflammation intestinale et pourraient devenir un outil indispensable pour les cliniciens si leur intérêt clinique est démontré.

- N-méthylhistamine

Les mastocytes participent à la réponse inflammatoire intestinale par le biais de la libération de médiateurs inflammatoires, tels que l'**histamine**. Chez l'homme, en cas de MICI, un nombre augmenté de mastocytes a été observé, principalement aux sites d'inflammation active. L'augmentation de la densité mastocytaire est également associée à une libération accrue d'histamine. Le **N-méthylhistamine (NMH)** est un métabolite stable de l'histamine, il a donc été considéré comme un marqueur potentiel de la dégranulation mastocytaire et de l'inflammation gastro-intestinale. Une augmentation de la concentration urinaire en NMH a été rapportée chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn active. Un test visant à mesurer la concentration sérique et fécale de N-méthylhistamine a récemment été développé chez le chien. D'après les premières études, une augmentation des concentrations fécales en NMH a été démontrée chez le chien norvégien de macareux, atteint d'entéropathie chronique et chez le Terrier irlandais à poil doux avec une atteinte gastrointestinale. De plus chez le Terrier irlandais, une augmentation de la dégranulation des mastocytes est considérée comme facteur contribuant au développement de l'entéropathie exsudative et du syndrome néphrotique.

Ainsi, la mesure du NMH représente un outil diagnostique potentiel pour les chiens atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et d'autres gastroentéropathies.

IV.B.4. APPORT DIAGNOSTIC DES TECHNIQUES D'IMAGERIE

IV.B.4.A. APPORTS DE LA RADIOGRAPHIE

- Chez le chien et chez le chat

La **radiographie abdominale** est un **outil diagnostique de première intention** chez des patients atteints de diarrhée et/ou de vomissements. Le **transit baryté** présente une réelle indication en cas de suspicion de corps étranger et pour évaluer l'état du transit chez des patients avec une atteinte gastro-intestinale. Toutefois, ces deux techniques d'imagerie ne sont pas adaptées pour détecter des entéropathies infiltrantes. Dans ce cas, l'**échographie abdominale** est un examen de première

intention de choix. L'apport de l'IRM et de la tomographie en tant que techniques diagnostiques des entéropathies infiltrantes chez le chien et le chat n'a pas encore été étudié.

- Chez l'homme

La radiographie abdominale a sa place dans le diagnostic des MICI chez l'homme. En effet, elle permet de diagnostiquer une dilatation, obstruction ou perforation intestinale, un épaississement des parois intestinales, ou une perte des haustrations intestinales. De plus, c'est une technique **rapide, non invasive** qui permet dans certains cas d'établir un premier diagnostic. Ainsi en cas d'**abdomen aigu**, la radiographie est **indispensable**. Cependant, comme pour les carnivores domestiques, la radiographie n'apporte pas d'informations suffisamment précises pour établir un diagnostic définitif de MICI. (Morris & Chu, 2015)

La radiographie permet aussi d'évaluer la présence de **manifestions extra-intestinales radiovisibles des MICI** (par exemple, pour la maladie de Crohn : calculs d'oxalate de calcium, sacroïlite).

Signes radiographiques	Signification clinique
Présence d'air dans l'abdomen (pneumopéritoine)	Perforation intestinale
Aspect en empreinte de pouce	Colite (ischémique, ulcéreuse ou infectieuse)
Mégacôlon	Côlon dilaté (>6cm), risque accru d'une perforation
Aspect d'un tube/barre de plomb/absence de caractéristique particulière	Colite ulcéreuse chronique

TABLEAU 27: SIGNIFICATION CLINIQUE DES SIGNES RADIOGRAPHIQUES ABDOMINAUX. (MORRIS & CHU, 2015)



FIGURE 17 ET FIGURE 18: IMAGES RADIOGRAPHIQUES DE PATIENTS ATTEINTS DE MICI. (MORRIS & CHU, 2015)

A gauche : radiographie abdominale chez un patient atteint de la maladie de Crohn présentant une douleur abdominale aiguë. Les flèches indiquent un pneumopéritoine.

A droite : radiographie abdominale avec une image caractéristique en « empreinte de pouce », signe de colite ulcéreuse. Les flèches désignent un épaississement des parois coliques.

L'utilisation du baryum peut être envisagée pour faire un transit baryté.

Des séries radiographiques de l'intestin grêle ont été effectuées après **ingestion de baryum**. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les images radiographiques suivantes peuvent être observées :

- **Signe du « fil »**, évoquant un rétrécissement important de la paroi intestinale ou un spasme abdominal important ;
- **Aspect pavimenteux de l'intestin**, avec formation d'abcès ou de fistules ;
- **Séparation des anses intestinales** suggérant une inflammation transmurale avec un épaissement pariétal des anses ;
- **Rétrécissement de l'antrum gastrique et du duodénum** en cas de maladie de Crohn gastroduodénale.

Un **lavement au baryum à double contraste** peut également être effectué. Un tube est inséré dans le rectum, par lequel du baryum est instillé, une dilatation aérique est ensuite effectuée. Cette technique est contre-indiquée chez les patients sévèrement atteints, elle augmente le risque de mégacôlon toxique et de perforation en cas d'obstruction. Néanmoins, cela reste une procédure à faible risque, peu onéreuse et elle ne nécessite pas de sédation. Une préparation laxative préalable est nécessaire pour réaliser l'examen. Différentes images peuvent être observées :

- En cas de **colite ulcéreuse minime**, le côlon peut apparaître **fin et granuleux** (à cause de la muqueuse oedématiée et de l'hyperémie). Le baryum peut se collecter ponctuellement au niveau des microulcérations, ce qui donne un **aspect réticulé diffus** au côlon.
- En cas de **colite ulcéreuse chronique ou sévère**, un raccourcissement du côlon, des ulcères en boutons de pression, une perte des haustrations, une diminution de la lumière intestinale, des pseudopolypes ou des polypes filiformes peuvent être observés.

IV.B.4.B. APPORTS DE L'ECHOGRAPHIE

- Chez le chien et le chat

L'examen échographique abdominal se réalise avec une sonde linéaire ou convexe, de haute fréquence (à minima 7,5MHz). La totalité du tube digestif doit être évaluée selon différents critères : la conservation de l'architecture gastrointestinale, l'épaisseur et l'épaisseur des couches, l'échogénicité péri-intestinale, la présence de liquide dans la lumière digestive, une adénomégalie régionale associée et enfin la distribution des lésions. Plusieurs anomalies sont observées à l'examen échographique chez les patients (chien et chat) présentant une MICI (Tableau 28).

Critère d'évaluation	En cas de maladie inflammatoire chronique intestinale
Conservation de l'architecture intestinale (4 couches : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse, séreuse)	Défaut de visualisation des couches ou perte de structure en cas d'entérite ulcéreuse, de fibrose, d'œdème, d'hémorragie, et/ou d'infiltrat lymphoplasmocytaire
Épaississement des couches	Épaississement minime à modéré d'une ou de plusieurs couches. En cas de MICI, épaississement sélectif de la musculuse (consécutif à une infiltration lymphoplasmocytaire, éosinophilique)
Echogénicité des couches	-Echogénicité de la muqueuse altérée en cas d'entérite lymphoplasmocytaire ou de lymphangiectasie (Chien) : présence de ponctuations et de striations hyperéchogènes dans la muqueuse traduisant une inflammation -Cas particulier : chez le chat, présence d'une ligne hyperéchogène, fine, distincte dans la muqueuse due à une fibrose (signe non spécifique, rencontré également chez sujets sains)
Echogénicité péri-intestinale	
Présence de liquide dans la lumière intestinale	En cas d'hypomotilité intestinale, consécutive à la MICI
Epanchement péri-intestinal	Peut être présent
Adénomégalie régionale	Adénomégalie mésentérique associée, non systématique
Distribution focale, multi-focale ou diffuse de la maladie	Focale, multi-focale ou diffuse

TABLEAU 28 : PRESENTATION DES ANOMALIES POUVANT ETRE OBSERVEES EN CAS DE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT. (L. GASCHEN, 2011)

La plupart des anomalies observées ne sont cependant **pas spécifiques** d'une MICI : elles peuvent se rencontrer en cas d'inflammation au sens large. Par exemple, chez le chat, l'**épaississement de la musculuse** se rencontre également en cas de **lymphome digestif** ou d'**obstruction mécanique**.

Chez le chien, une **lymphangiectasie** peut faire suite à une MICI ou à tout autre désordre primaire idiopathique. Elle peut se manifester à l'examen échographique par un intestin normal ou par un épanchement abdominal, un épaississement des couches intestinales, une muqueuse hyperéchogène et un intestin festonné, traduisant une **souffrance intestinale**.

Chez le chat, l'examen échographique ne permet pas de faire la distinction entre une MICI féline et un lymphome alimentaire de type lymphocytaire⁸. Des études récentes rapportent toutefois que les chats atteints d'un lymphome lymphocytaire ont une probabilité plus forte (18 fois) de présenter un épaississement de la musculuse intestinale que les chats atteints d'une MICI. (Gieger, 2011)

L'échographie permet aussi **d'exclure toute anomalie extra-digestive**, d'évaluer les parenchymes hépatique, splénique et pancréatique, et éventuellement de **réaliser des prélèvements**. Aucune des lésions, précédemment décrites n'est pathognomonique des MICI (sensus stricto), l'examen

⁸ Le lymphome alimentaire est le lymphome malin le plus fréquemment rencontré chez le chat. Il se distingue histopathologiquement en deux types :

- Petites cellules : lymphome lymphocytaire-LL (faible grade, bien différencié)
- Grandes cellules : lymphome lymphoblastique-LBL (haut grade)

échographique doit donc être complétement par une endoscopie, par laquelle des biopsies pourront être réalisées pour préciser le diagnostic. L'échographie abdominale est un examen complémentaire, qui vient étayer une suspicion clinique ; indispensable dans l'exploration des affections digestives du chien et du chat et elle permet une localisation des lésions, qui orientera les examens complémentaires à venir (endoscopie, laparotomie exploratrice).

Lors de l'examen échographique abdominal, les principaux critères observés en faveur d'une MICI chez le chien et chez le chat sont :

- * un défaut de visualisation des couches intestinales
- * un épaississement focal d'une ou de plusieurs couches (en particulier la musculuse)
- * une adénomégalie mésentérique associée.

- Chez l'homme

L'examen échographique abdominal s'effectue chez l'homme avec une sonde linéaire de haute fréquence (5-17MHz), qui permet une résolution spatiale augmentée de la paroi intestinale. Le Doppler peut être utilisé pour obtenir plus d'informations sur la vascularisation pariétale ou extra-intestinale, qui reflète l'activité inflammatoire de la MICI. Une connaissance des localisations anatomiques des MICI est indispensable pour réaliser un examen échographique optimal. La **région iléo-caecale** et le **côlon sigmoïde** doivent donc être identifiés chez tous les patients, ainsi que le côlon droit et le côlon gauche. Il est difficile d'évaluer les flexures coliques à cause de leur position crâniale et de leur fixation au diaphragme. Le rectum et la région anale ne sont pas visualisables par voie transabdominale à cause de leur localisation transpelvienne mais une échographie par voie transpérinéale peut permettre leur visualisation. La sensibilité et la spécificité de l'échographie dépend de l'expérience de l'opérateur mais, d'après certaines études, les valeurs sont comprises respectivement entre 75% et 88%, 93% et 97%.

A l'échographie, une atteinte de l'intestin grêle lors de maladie de Crohn peut se manifester par un épaississement et une raideur de la paroi intestinale, des modifications des couches intestinales mais la présence d'air dans la lumière intestinale ne permet pas une bonne visualisation de la paroi. Les anomalies de la muqueuse ne sont pas visualisables à l'examen échographique. L'intérêt diagnostique de l'échographie pour la colite ulcéreuse est moins établi ce jour que pour la maladie de Crohn. (Morris & Chu, 2015)

- Chez le chien et chez le chat

L'utilisation de la tomographie et de l'imagerie à résonance magnétique pourrait être intéressante dans le diagnostic des MICI chez le chien et le chat mais aucune publication n'a apporté de résultats à ce jour. De plus, ce sont des examens onéreux, nécessitant l'anesthésie de l'animal. D'un point de vue spécifique et sensible, l'endoscopie et la réalisation de biopsies seront donc privilégiées.

- Chez l'homme

L'examen tomographique abdominal est l'examen d'imagerie de première intention chez l'homme. Il permet une évaluation détaillée du tractus gastro-intestinal et la mise en évidence d'éventuels abcès ou fistules. Les autres organes de la cavité abdominale peuvent être visualisés. Ainsi des **manifestations extra-intestinales des MICI** telles qu'une dilatation des conduits hépatiques lors de cholangite sclérosante primaire, sont objectivables. Cependant, le scanner n'est pas une technique très sensible pour détecter des anomalies de la muqueuse, notamment en cas de colite ulcéreuse minime ou débutante.

En coupe transversale, en cas de colite ulcéreuse, les anses intestinales inflammées et épaissies apparaissent en cercles concentriques avec une atténuation variable, on parle de **stratification murale**. Une colite ulcéreuse de stade avancé se caractérise à l'examen tomographique par un épaississement diffus de la paroi colique (>3mm). La maladie de Crohn se caractérise par un épaississement de l'intestin grêle, en particulier de l'iléon terminal. Le scanner est intéressant dans le sens où il permet d'évaluer des anomalies intra- et extra-luminales et de surveiller l'évolution des lésions sous traitement.

L'entérographie par tomographie assistée par ordinateur (CTE-computed tomographic enterography) utilise différents contrastes (par voie orale ou intraveineuse) qui permettent une meilleure évaluation de la paroi intestinale lorsque l'intestin grêle est bien distendu (évaluation limitée lors du transit baryté). ce qui était limité lors du transit baryté. Cette technique peut détecter une dilatation, une obstruction, des fistules et des abcès, éléments **en faveur d'une maladie de Crohn**. Cependant, le cumul des radiations des différents examens tomographiques peut à long terme augmenter le risque de cancer chez les patients atteints de MICI.

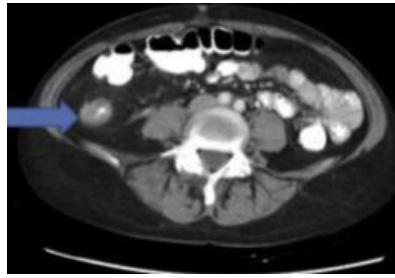


FIGURE 19 ET FIGURE 20: IMAGES TOMOGRAPHIQUES DE PATIENTS ATTEINTS DE MICI. (MORRIS & CHU, 2015)

A gauche : vue axiale en coupe transversale d'un scanner d'un patient atteint de la maladie de Crohn. Les flèches désignent un iléon terminal épaissi.

A droite : vue coronaire d'un scanner d'un autre patient atteint de la maladie de Crohn. La petite flèche désigne un iléon terminal épaissi et inflammé alors que la grosse flèche désigne la flexure hépato-colique épaissi.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les techniques associées (entérographie par résonance magnétique-MRE) sont des techniques invasives et non irradiantes utilisées dans le diagnostic des MICI chez l'homme.

L'entérographie par résonance magnétique est une technique d'IRM, avec un contraste luminal de l'intestin distendu. Elle est similaire à la CTE dans son utilité pour détecter des pathologies lumorales et de la sous-muqueuse mais elle présente l'avantage d'être non-ionisante. L'IRM présente une sensibilité (>80%) supérieure au scanner dans la détection des fistules périanales. La visualisation des fistules à l'IRM apparaît optimale et supérieure à l'endoscopie, en pré-opératoire pour le chirurgien, qui visualise davantage les interactions entre la fistule, le muscle du sphincter interne et le plancher pelvien par exemple. Le rôle de l'IRM dans le diagnostic de la colite ulcéreuse est moins évident. Les avantages et inconvénients de cette technique sont présentés dans le Tableau 29 .

Avantages	Désavantages
<ul style="list-style-type: none"> • Différenciation de l'inflammation active et de la fibrose • Radiations non ionisantes, non invasives • Résolution des tissus mous excellente • Anatomie fonctionnelle et structurale • Informations sur pathologies extra-intestinales • Le contraste est moins toxique que celui utilisé par voie intraveineuse lors du scanner 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen onéreux • Examen long • Technique moins disponible que le scanner • Expérience du radiologue nécessaire

TABLEAU 29: AVANTAGES ET DESAVANTAGES DE L'IRM DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME. (MORRIS & CHU, 2015)

IV.B.4.D. APPORTS DE L'ENDOSCOPIE

- Chez le chien et chez le chat

Le bilan endoscopique est un examen de choix qui permet d'établir une « cartographie » intestinale. L'endoscopie constitue une voie d'abord préférentielle pour effectuer des biopsies afin d'établir un diagnostic histopathologique. L'endoscopie se fait par deux voies, qui permettent d'atteindre différents segments du tube digestif :

- Par **voie haute** : estomac, duodénum, partie proximale du jéjunum (si la taille de l'animal le permet)
- Par **voie basse** : partie distale de l'iléon, caecum et côlon

Le choix de la voie d'abord est décidé selon la nature des signes cliniques observés (Tableau 30). Compte tenu du caractère potentiellement diffus des lésions histologiques, il est conseillé d'effectuer une endoscopie par voie basse en complément d'une voie haute, car l'expression clinique ne reflète pas toujours la localisation lésionnelle.

Abord de l'endoscopie	Indications
Par voie haute	Signes de dysphagie, régurgitations, vomissements, hématurie, méléna, dysorexie, amaigrissement
Par voie basse	Selles peu volumineuses, présence de mucus, ténésme, hématochézie Recommandation: en complément de la voie haute pour biopsies de l'iléon, à comparer avec analyses des biopsies des étages supérieurs

TABLEAU 30 : INDICATIONS DES VOIES D'ABORD DE L'ENDOSCOPIE SELON LA CLINIQUE DES PATIENTS, SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UNE MICI.

L'endoscopie permet donc d'apprécier l'aspect de la muqueuse digestive, la présence de lésions focales ou diffuses, fibreuses et ulcéreuses, d'objectiver l'aspect des plaques de Peyer et des follicules. Toutefois, la muqueuse, même chez les patients les plus malades, peut apparaître normale.

L'endoscopie apparaît comme un moyen de choix pour effectuer des biopsies, qui seront ensuite soumises à l'**analyse histopathologique**. En effet par rapport aux deux autres moyens disponibles pour faire des biopsies intestinales (coelioscopie et laparotomie exploratrice), l'endoscopie présente plusieurs avantages : c'est une **technique exploratrice peu invasive, rapide**, qui permet une visualisation par l'opérateur de changements muqueux, que le chirurgien ne peut pas visualiser par son approche séreuse. De plus, elle permet le recueil de multiples biopsies tissulaires sur chaque site, ce qui est important en cas de maladie avec une distribution multifocale. Enfin, les risques de

perforation et de péritonite septique sont minimales comparés à ceux d'une biopsie chirurgicale. Cependant, l'endoscopie ne permet pas un accès au tractus digestif dans son intégralité, certaines lésions importantes peuvent donc ne pas être détectées. Les avantages et inconvénients de chaque technique sont exposés dans le Tableau 31.

Technique	Endoscopie	Coelioscopie (+ laparotomie)
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Technique rapide, peu invasive, peu onéreuse • Visualisation de la muqueuse • Biopsies intéressant la muqueuse → indication pour le diagnostic de MICI • Cartographie globale du tube digestif • Nombre important de biopsies réalisables 	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation biopsies transpériéales • Réalisation biopsies des organes annexes → diagnostic lymphome/MICI chez le chat
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation biopsies du tube digestif seulement • Défaut d'accessibilité de certaines portions du tractus digestif selon taille/race du chien-chat (principalement iléon or importance des biopsies iléales dans le diagnostic des MICI, notamment chez le chat) • Nombre important de biopsies à réaliser pour diagnostic histopathologique 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque dehiscence des sutures, risque de péritonite septique surtout en cas de biopsies coliques (contamination bactérienne accrue compte tenu de la densité bactérienne colique) • En cas d'albuminémie, retard de cicatrisation et risque accru de dehiscence des sutures • Technique onéreuse et invasive (moins que laparotomie) • Défaut de visualisation de la muqueuse intestinale (seulement abord sérique) • Peu de biopsies réalisables
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • Animaux avec signes cliniques digestifs • Biopsies étagées sur tube digestif • Biopsies coliques (risque minime de complications post-opératoires) • En cas d'entéropathie exsudative 	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsies intestin et organes annexes, intéressant l'intégrité de la paroi • Si lésions non accessibles à l'endoscopie • Si seulement adénomégalie et cytoponctions non conclusives
Contre-indications	Absence de contre-indications	Patients avec atteinte sévère de l'état général (risques anesthésique et per-opératoire augmentés) Hypoalbuminémie

TABLEAU 31: COMPARAISON DES TECHNIQUES DE REALISATION DES BIOPSIES AVEC LEURS AVANTAGES ET LEURS INCONVENIENTS.(FREICHE & BARIL, 2015; A E JERGENS ET AL., 2010; ALBERT E JERGENS, 2012)

- Chez l'homme

En médecine humaine, plusieurs techniques d'endoscopie sont disponibles pour participer au diagnostic des MICI.

Endoscopie par capsule

C'est une technique d'imagerie avancée de plus en plus utilisée dans le diagnostic des MICI chez l'homme. C'est une technique indolore, non irradiante qui ne nécessite pas la sédation du patient. Celui-ci avale une capsule (d'une longueur de 2,5cm) qui contient une caméra vidéo, un transmetteur radio, une lumière LED et une batterie. La capsule transite pendant 4h environ dans l'intestin grêle et 24h à 48h dans le côlon avant d'être excrétée. Les images (prises à un intervalle de six images par seconde) sont transmises à un relai portable puis téléchargées sur un ordinateur. Les études utilisant ce dispositif rapportent que la capsule tombe à travers l'intestin grêle et transmet donc des images incomplètes de la surface luminale.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Technique sensible pour identifier les anomalies de la muqueuse intestinae• Technique d'imagerie utile quand autres examens d'imagerie se révèlent négatifs• Facile d'administration• Radiations non ionisantes• Pas de sédation nécessaire	<ul style="list-style-type: none">• Spécificité et valeur prédictive positive inconnues (les résultats des différentes études divergent)• Technique onéreuse (la capsule coute 500€ et l'équipement nécessaire, environ 30 000€)• La lecture des images nécessite l'expérience d'un gastroentérologue• Risque de rétention de capsule• Technique avec une appréciation lésionnelle, seulement visuelle, absence de biopsies possible.

TABLEAU 32: AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'ENDOSCOPIE PAR CAPSULE DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME (MORRIS & CHU, 2015)

Entéroscopie profonde

L'entéroscopie typique permet une exploration digestive d'une longueur avoisinant les 200-250 cm. A l'aide de diverses manœuvres le manipulateur peut examiner par voie antérograde ou rétrograde environ 430 cm d'intestin grêle. L'entéroscopie profonde permet un accès aux portions de l'intestin grêle, inaccessibles par endoscopie classique. Quatre systèmes d'entéroscopie profonde sont actuellement disponibles :

- **L'entéroscopie assistée par ballon** : elle est effectuée à l'aide d'un endoscope standard et d'un surtube dont l'embout distal est surmonté d'un ballon. Le ballon a pour but de stabiliser l'endoscope dans son acheminement le long de l'intestin grêle. Le surtube augmente la rigidité du mécanisme, ce qui facilite le passage de l'estomac.

- **L'entéroscopie avec un ballon simple** (simple-balloon enteroscopy-SBE) : cette technique utilise un endoscope standard avec un surtube flexible, sur lequel est fixé un ballon (sans latex). Le volume du ballon est contrôlé par un système de pompe à pression contrôlée.
- **L'entéroscopie avec un double ballon** (double-balloon enteroscopy-DBE) : cette technique utilise un système à deux ballons, le premier attaché au surtube semi-flexible, le second attaché à l'entéroscopie. Le volume des ballons est contrôlé par un système de pompe à pression contrôlée.
- **L'entéroscopie spiralée** (spiral enteroscopy-SE) : cette technique incorpore une technique rotatoire, en utilisant un surtube surmonté d'un filet hélicoïdal à son extrémité distale.

Il apparaît que les trois dernières techniques aient le même apport diagnostique. Par voie antérograde, les trois techniques permettent l'évaluation du tube digestif sur 230 cm environ et par voie rétrograde, l'évaluation est comprise entre 80 et 120cm, selon les techniques utilisées (DBE-SBE>SE) (Tableau 33).

Le site le plus communément touché par la maladie de Crohn est **l'iléon terminal**, difficile à évaluer dans son intégralité. Une évaluation maximale de celui-ci pourrait être effectuée en combinant la technique de l'entéroscopie à double ballon et une intubation iléale pendant la coloscopie.

Techniques	Avantages	Inconvénients
Entéroscopie assistée par ballon	Technique par pousser-tirer	Risque de perforation, pancréatite traumatique et douleur abdominale post-examen
Entéroscopie par ballon simple	Technique par pousser-tirer	Risque de perforation, pancréatite traumatique et douleur abdominale post-examen
Entéroscopie par double ballon	<ul style="list-style-type: none"> • Technique par pousser-tirer • Plus adapté pour effectuer une entéroscopie complète 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de temps opératoire • Risque de perforation, pancréatite traumatique et douleur abdominale post-examen
Entéroscopie spiralée	<ul style="list-style-type: none"> • Technique rotatoire • Moins de temps nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Progression limitée par voie rétrograde par rapport aux autres techniques • Risque de perforation, pancréatite traumatique et douleur abdominale post-examen
Endoscopie par capsule vidéo	<ul style="list-style-type: none"> • Technique de la vidéocapsule • Moins invasive • Haute valeur prédictive positive pour la maladie de Crohn • Indication diagnostique : atteinte de l'intestin grêle 	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indications : rétrécissement et obstruction intestinaux, fistules, grossesse • Evaluation préalable par scanner, IRM d'éventuels rétrécissements • Pas de localisation précise déterminable • Réalisation de biopsies impossible • Risque de rétention capsulaire

TABLEAU 33: AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES TECHNIQUES D'ENDOSCOPIE PROFONDE ET D'ENDOSCOPIE PAR VIDEO CAPSULE (MORRIS & CHU, 2015)

L'endoscopie avec grossissement (magnification endoscopy) et la chromoendoscopie (chromoendoscopie avec ou sans colorant)

Différentes techniques ont été développées pour améliorer la visualisation des surfaces de la muqueuse chez les patients atteints de MICI. L'endoscopie par grossissement permet une inspection détaillée de la muqueuse avec un grossissement de 1,5 à 150 fois. Cette technique est souvent associée à la chromoendoscopie.

La chromoendoscopie utilise un colorant qui colore la muqueuse, appliqué par l'intermédiaire d'un cathéter, acheminé avec l'endoscope. Les colorants utilisés peuvent être des agents absorbants (solution de lugol, bleu de méthylène, bleu de toluidine ou violet crésyl), des agents de contraste (carmin indigo et acide acétique) et des agents colorants réactifs (rouge du Congo et rouge phénol). La chromoendoscopie sans colorant utilise un équipement d'imagerie optique ou assisté par ordinateur. Différents filtres sont utilisés et permettent de modifier la lumière transmise.

L'endomicroscopie avec un laser confocal (CLE)

L'endomicroscopie est une technologie relativement nouvelle qui permet d'avoir des images au niveau cellulaire et souscellulaire, au cours de la coloscopie. Cette technique permet de détecter et de différencier des lésions de nature néoplasique ou inflammatoire par exemple. La technique implique l'utilisation d'un laser de faible puissance, focalisé sur un point unique, d'un point de vue microscopique. Tout comme la chromoendoscopie, le CLE permet la réalisation de biopsies ciblées. (Morris & Chu, 2015; D. L. Nguyen, Lee, Parekh, Samarasena, & Bechtold, 2015)

Endoscopie par capsule colique (côlon capsule endoscopy-CCE)

Cette technique a récemment été développée pour évaluer la muqueuse colique. Elle repose sur un principe semblable à l'endoscopie par capsule (Tableau 34).

Techniques	Avantages	Inconvénients
Endoscopie par grossissement	<ul style="list-style-type: none"> • Augmente la visualisation de la surface de la muqueuse à l'aide d'une lentille grossissante • Peut être utilisée pour effectuer des biopsies ciblées • Association possible avec la chromoendoscopie 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu pratique pour effectuer une évaluation globale de l'intestin • Faux positifs possibles avec inflammation colique
Chromoendoscopie	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en évidence de la muqueuse par coloration • Peut être utilisée pour effectuer des biopsies ciblées • Association possible avec endomicroscopie et endoscopie par grossissement. • Diagnostic de l'activité de la maladie plus précis qu'à la lumière blanche classique de l'endoscope 	<ul style="list-style-type: none"> • Faux positifs possibles avec la colite
Endomicroscopie avec laser confocal	<ul style="list-style-type: none"> • Images à l'échelle de la cellule ou sous cellulaire, de la muqueuse • Améliore la détection de dysplasie, de néoplasie associée à la colite, de néoplasie sporadique et de lésions non néoplasiques • Association possible avec chromoendoscopie • Peut être utilisée pour effectuer des biopsies ciblées 	<ul style="list-style-type: none"> • Temps opératoire important • Peu pratique pour effectuer une évaluation globale de l'intestin
Coloscopie par capsule	<ul style="list-style-type: none"> • Non invasive • Technique par capsule vidéo 	<ul style="list-style-type: none"> • Rétention possible de la capsule • Etudes limitées quant à son utilisation

TABLEAU 34: RECAPITULATIF DES TECHNIQUES D'IMAGERIE COLOSCOPIQUES (MORRIS & CHU, 2015)

Interprétation de l'examen endoscopique

A l'examen endoscopique, les MICI présentent des caractéristiques différentes qui permettent d'orienter le diagnostic (Tableau 35). Les avantages et inconvénients de l'endoscopie chez l'homme sont similaires à ceux rencontrés chez le chien et chez le chat. L'endoscopie permet une **évaluation de la muqueuse intestinale** mais elle ne permet pas une évaluation des autres couches, plus profondes, ni des manifestations extra-intestinales de la maladie. Comme chez les carnivores domestiques, l'endoscopie ne reflète que partiellement l'activité clinique de la maladie : certains patients avec une maladie de Crohn active ne présentent pas de lésions endoscopiques significatives. Toutefois, l'endoscopie constitue un outil indispensable dans la **surveillance des patients et de l'évolution de la maladie** (Figure 21, Figure 22). Enfin, l'examen endoscopique permet la réalisation de biopsies dont l'analyse histopathologique participe au diagnostic des MICI.

Colite ulcéreuse	Maladie de Crohn
<ul style="list-style-type: none">• Erythème• Friabilité• Pseudopolypes• Atteinte rectale• Inflammation continue• Muqueuse érythémateuse• Perte d'architecture rectale• Perte de la vascularisation• Erosions• Ulcérations• Saignements spontanés• Granulations	<ul style="list-style-type: none">• Erythème• Friabilité• Ulcères aphtoïdes• Ulcères serpingineux ou linéaires• Atteinte rectale (assez fréquente)• Pseudopolypes (assez fréquents)• Inflammation segmentée• Strictures• Muqueuse érythémateuse• Perte des villosités• Fissures de la muqueuse• Fistules• Aspect en pavé de l'intestin

TABLEAU 35: CARACTERISTIQUES ENDOSCOPIQUES DE LA COLITE ULCEREUSE ET DE LA MALADIE DE CROHN.(CLARK & TURNER, 2015)

L'examen endoscopique et la sévérité de l'activité de la maladie qui en découle peuvent être interprétés différemment selon les cliniciens. Afin d'homogénéiser les interprétations, des index associant l'évaluation de la maladie par endoscopie et la sévérité de celle-ci ont été développés.

- Colite ulcéreuse

Le **score de Mayo**, également appelé **index de l'activité de la colite ulcéreuse (UCDAI-Ulcerative Colitis Disease Activity Index)** est le plus utilisé pour décrire l'activité endoscopique de la colite ulcéreuse. C'est un score mixte qui allie critères cliniques (fréquence d'émission de selles, saignements rectaux, atteinte de l'état général) et endoscopiques (Tableau 36).

Critères	Caractéristiques	Score
Fréquence d'émission des selles par jour	• Normale	0
	• 1 à 2 selles par jour	1
	• 3 à 4 selles par jour	2
	• ≥5 selles par jour	3
Saignement rectal	• Absence de sang	0
	• Traces de sang <50%	1
	• Hématurie évidente la plupart du temps	2
	• Saignements en dehors des selles	3
Observation endoscopique	• Observation normale ou maladie inactive (absence de lésions endoscopiquement visibles)	0
	• Colite légère (érythème, Perte de la vascularisation, friabilité minime)	1
	• Colite modérée (érythème marqué, absence de vascularisation, friabilité, érosions de la muqueuse)	2
	• Colite sévère (ulcérations, saignements spontanés)	3
Evaluation globale du médecin	• Normal	0
	• Maladie légère	1
	• Maladie modérée	2
	• Maladie sévère	3

TABLEAU 36: INDEX DE MAYO ASSOCIANT LES OBSERVATIONS ENDOSCOPIQUES, CLINIQUES ET LA SEVERITE DE L'ACTIVITE DE LA COLITE ULCEREUSE. (CLARK & TURNER, 2015; RUTGEERTS ET AL., 2005)

Alors que la création du système de scoring de l'**index de Mayo** est basée sur des examens de sigmoïdoscopie, l'**index de sévérité coloscopique de la colite ulcéreuse (UCCIS)** (Tableau 37) a été créé à partir d'observations coloscopiques intégrales et de haute définition. Des études ont montré que l'UCCIS était corrélé de façon significative avec des index cliniques associant l'activité clinique de la maladie et des paramètres de l'inflammation active (hémoglobine, albumine et protéine C-réactive).

Lésions	Score	Caractéristiques endoscopiques
Vascularisation	0	Normale, vascularisation nette
	1	Vascularisation partiellement visible
	2	Perte totale de la vascularisation
Granularité	0	Normale, muqueuse brillante et lisse
	1	Fine
	2	Grossière
Ulcération	0	Muqueuse normale, pas d'érosions ou d'ulcères
	1	Erosions ou ulcérations ponctiformes
	2	Nombreux ulcères superficiels avec présence de mucopus
	3	Ulcérations profondes, excavées
	4	Ulcérations diffuses impliquant > 30% de la muqueuse
Saignements/friabilité	0	Muqueuse normale, non friable, pas de saignements
	1	Muqueuse friable, associée à des saignements au contact de l'endoscope
	2	Saignements spontanés
Grade de la sévérité endoscopique de la maladie globale et de la sévérité	0	Maladie normale/quiescente : vascularisation visible, sans saignements, érosions, ulcères ou friabilité
	1	Maladie minime : érythème, vascularisation diminuée voire

endoscopique segmentaire		absente, granularité fine, mais pas de friabilité ou de saignements spontanés
	2	Maladie modérée : friabilité avec saignements au contact de l'endoscope, granularité grossière, érosions ou ulcérations punctiformes
	3	Maladie sévère : saignements spontanés ou ulcères importants.

TABLEAU 37: UCCIS, INDEX DE SEVERITE COLOSCOPIQUE DE LA COLITE ULCEREUSE, ASSOCIANT LA SEVERITE COLOSCOPIQUE DE LA COLITE ET L'ACTIVITE DE LA COLITE ULCEREUSE.(CLARK & TURNER, 2015; SAMUEL ET AL., 2013)

- Maladie de Crohn

L'**indice de Rutgeerts** a été développé en 1990 pour prédire le risque de récurrence clinique après résection iléocolique droite.

Stade	Lésions
Stade i, 0	Absence de lésions
Stade i, 1	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (≤ 5)
Stade i, 2	Ulcérations aphtoïdes multiples (>5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus parles ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins d'1cm de long)
Stade i, 3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
Stade i, 4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose.

TABLEAU 38: SCORE ENDOSCOPIQUE DE RUTGEERTS : CLASSIFICATION ENDOSCOPIQUE DES LESIONS ILEALES APRES RESECTION ILEO-COLIQUE, EN CAS DE MALADIE DE CROHN

L'**index de la sévérité endoscopique de la maladie de Crohn (CDEIS)** a été développé en 1989 (Tableau 39). Il est utilisé pour adapter la gestion thérapeutique de la maladie de Crohn mais il a été montré que cet index avait une valeur prédictive dans la rémission clinique de la maladie sans glucocorticoïdes. Le score obtenu avec le CDEIS varie entre 0 (absence de lésions) à 44 (lésions les plus sévères). Une rémission endoscopique peut être définie par un score CDEIS inférieur ou égal à 7.

Paramètre	Rectum		Sigmoïde côlon gauche		Côlon transverse		Côlon droit		Iléon		Total
Ulcérations superficielles : -0 si absence -6 si présence		+		+		+		+		=	
Ulcérations profondes : -0 si absence -12 si présence		+		+		+		+		=	
Surface des lésions (cm)		+		+		+		+		=	
Surface ulcérée (cm)		+		+		+		+		=	
Sous-total A										=	
Nombre de segments explorés (totalement ou partiellement) soit n										=	
Diviser le sous-total A par n → Sous-total B										=	
Sténose ulcérée (si absence : 0 ; si présence : 3) soit C										=	
Sténose non ulcérée (si absence : 0 ; si présence : 3) soit D										=	
CDEIS= A+B+C+D										=	

TABEAU 39: PRESENTATION DE L'INDEX DE SEVERITE ENDOSCOPIQUE DE LA MALADIE DE CROHN (CDEIS).(CLARK & TURNER, 2015)

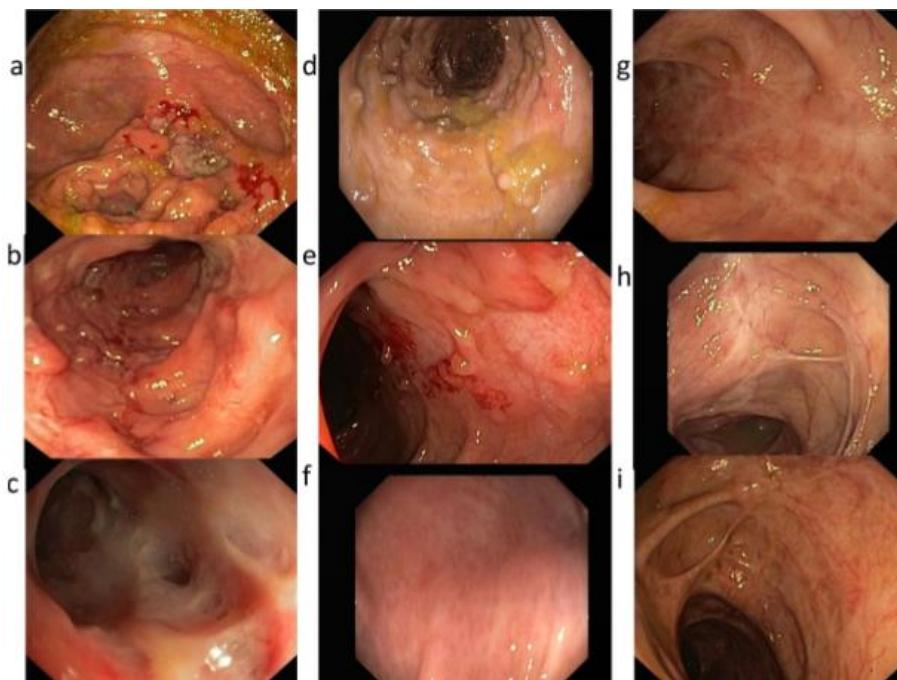


FIGURE 21: EXEMPLES DES DIFFERENTS DEGRES ENDOSCOPIQUES DE MALADIE DE CROHN. (BENITEZ ET AL., 2013)

Photo A : ulcère profond caecal. Photo B : persistance d'ulcères longitudinaux et transversaux du côlon sigmoïde. Photo C : persistance de multiples ulcères profonds dans le côlon gauche. Photo D : cicatrisation partielle caractérisée par la présence de pseudo-polypes de petite taille et la persistance d'un erythème focal et d'ulcères fins superficiels dans le côlon droit. Photo E : cicatrisation partielle caractérisée par la présence de pseudo-oplypes de petite taille, d'ulcères cicatrisés avec une vascularisation modifiée et la persistance d'ulcères fins dans le côlon sigmoïde. Photo F : cicatrisation partielle avec persistance de lésions aphteuses fines dans le côlon. Photo G : cicatrisation totale du la muqueuse caractérisée par des plages blanchâtres longitudinales. Photos H et I : cicatrisation totale de la muqueuse caractérisée par des plages blanchâtres et des brides de muqueuse.



FIGURE 22: EXEMPLES D'IMAGES ENDOSCOPIQUES DE COLITE ULCEREUSE. (CLARK & TURNER, 2015)

A gauche : perte de l'architecture de la muqueuse intestinale avec une colite minime du côlon gauche.

Au milieu et à droite : présence de pseudopolypes, d'érythème, friabilité, perte de la vascularisation et exsudat fibrineux.

IV.B.5. APPORTS DE L'HISTOPATHOLOGIE

- Chez le chat et chez le chien (M J Day et al., 2010; Albert E Jergens, 2012)

L'examen histopathologique est effectué de façon à distinguer le tissu normal du tissu malade, de caractériser la nature et la sévérité des modifications tissulaires et d'établir un diagnostic morphologique précis ou étiologique. Cela permet donc la mise en place d'une thérapie adaptée.

L'expérience de l'opérateur, la qualité et le nombre d'échantillons biopsiés sont d'une grande importance dans l'évaluation histopathologique. Il est donc important d'avoir un grand nombre d'échantillons pour un même site : huit à dix biopsies duodénales de haute qualité sont recommandées, au minimum pour pouvoir effectuer une analyse histopathologique adaptée. Les biopsies doivent être les plus larges possibles et concerner toute l'épaisseur de la muqueuse (plus ou moins associée à la sous muqueuse). Il semble plus facile d'obtenir des biopsies de bonne qualité chez le chat et plus particulièrement au niveau de l'iléon car l'épaisseur de la muqueuse est plus fine. Plusieurs colorations sont envisageables : les plus communément employées sont la coloration à l'éosine et à l'hématoxyline (H&E) et la coloration au rouge Sirius.

L'interprétation des changements inflammatoires de la muqueuse intestinale est très complexe. La caractérisation de l'inflammation gastro-intestinale se retrouve entravée par un défaut de critères standards, acceptés par l'ensemble de la communauté scientifique vétérinaire pour évaluer des changements histopathologiques au sein d'un échantillon tissulaire. Une des **limites de l'évaluation histopathologique des MICI** est l'absence de standards pour l'histologie normale intestinale.

De plus, l'intestin est déjà un **site immunologiquement actif**, peuplé par un nombre significatif de lymphocytes, de plasmocytes, de cellules présentatrices d'antigène, il est donc difficile de s'accorder pour savoir dans quelle mesure la quantité de cellules immunitaires présentes dans la lamina propria est anormale. C'est donc dans ce contexte qu'un groupe de travail établi par le WSAVA (World Small

Animal Veterinary Association) a récemment publié un guide de standardisation pour réaliser l'examen endoscopique d'une part (Annexe 6, Annexe 7, Annexe 8) et interpréter les changements inflammatoires de la muqueuse gastrointestinale chez le chat et le chien d'autre part. (M J Day et al., 2008)

Ce guide se base sur une description visuelle et textuelle lors de l'endoscopie des portions intestinales, avec une appréciation du changement inflammatoire, évalué de 0 à 3 (0 : normal, 1 : minime, 2 : modéré, 3 : sévère). Il permet d'évaluer la **muqueuse intestinale** selon des **critères morphologiques et inflammatoires** (Tableau 40). Malgré cette **tentative de standardisation** de l'interprétation histopathologique des biopsies dans le cadre du diagnostic des MICI, un désaccord profond demeure entre les pathologistes.

Critères morphologiques	Critères inflammatoires
Muqueuse duodénale	
Atrophie et fusion des villosités	Présence de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL)
Lésions de l'épithélium	Présence de lymphocytes dans la lamina propia/plasmocytes
Distension des cryptes	Présence de polynucléaires éosinophiles dans la lamina propia
Dilatation des vaisseaux lymphatiques	Présence de polynucléaires éosinophiles dans la lamina propia
Fibrose de la muqueuse	
Muqueuse colique	
Lésions de la surface épithéliale	Présence de lymphocytes de la lamina propia/plasmocytes
Hyperplasie des cryptes	Présence de polynucléaires éosinophiles dans la lamina propia
Dilatation et distorsion des cryptes	Présence de polynucléaires neutrophiles dans la lamina propia
Fibrose et atrophie de la muqueuse	Présence de macrophages dans la lamina propia

TABLEAU 40 : CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES ET INFLAMMATOIRES CARACTERISTIQUES DES MUQUEUSES DUODENALE ET COLIQUE CHEZ LE CHIEN.

L'infiltrat inflammatoire peut être de différents types : **lymphoplasmocytaire, éosinophilique ou neutrophilique**. Une combinaison de plusieurs types d'infiltrats est possible (Tableau 41, Tableau 42). La nature de l'infiltrat peut orienter vers une possible étiologie de l'atteinte intestinale. L'infiltrat lymphoplasmocytaire est l'infiltrat le plus souvent rencontré histopathologiquement dans les cas avérés de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (sensu stricto) chez le chien et le chat (Figure 24, Figure 23).

Chez le chat, la distinction à l'échelle histopathologique entre le lymphome lymphocytaire et la MICI est très difficile, principalement sur des biopsies prélevées par endoscopie. Pour établir la différence entre ces deux entités, plusieurs recommandations ont été établies :

-Réaliser des biopsies par coelioscopie pour avoir un prélèvement intéressant toute l'épaisseur de la muqueuse : l'infiltrat inflammatoire (constitué d'une population lymphoïde mixte) qui caractérise la MICI est diffuse et se limite à la muqueuse alors que celui qui caractérise le lymphome a une répartition anarchique : il infiltre les villosités puis se développe en région transmurale et sous-muqueuse.

-Biopsier l'iléon même si les lésions visibles à l'endoscopie semblent se restreindre au duodénum. **En cas de suspicion de MICI ou de lymphome, l'iléon doit être systématiquement biopsié chez le chat.** Les prélèvements peuvent être réalisés par examen iléoscopique (idéalement) ou par biopsie à l'aveugle en passant par le sphincter iléocolique lors d'une coloscopie.

L'**immunohistochimie** et la **PCR** peuvent être employées pour différencier le lymphome lymphocytaire et la MICI féline :

- **Immunohistochimie (IHC)** : des marqueurs des lymphocytes T et B peuvent être utilisés pour caractériser le lymphome lymphocytaire. Celui-ci se définit par une population lymphoïde monoclonale (de type B ou de type T) alors que la MICI se définit par une population lymphoïde mixte. Toutefois, la présence de lymphocytes T ne permet pas la confirmation d'un lymphome puisque le MALT est primitivement constitué de lymphocytes T.
- **PCR** (protein chain reaction) : en cas d'IHC non conclusive, la PCR permet la confirmation ou non d'un lymphome puisqu'il détecte l'expansion clonale des lymphocytes T ou des lymphocytes B (la MICI étant caractérisée par une population mixte).

Chez le **chat**, une inflammation du duodénum est souvent associée à une inflammation du pancréas (pancréatite) et de foie (hépatite voire cholangiohépatite). On parle de **triade féline**.

Ces dernières décennies, plusieurs études ont tenté d'établir une corrélation entre les scores histopathologique et clinique (notamment l'index CIBDAI) mais les résultats divergent. De plus, il a été démontré récemment que le grade histopathologique ne reflétait pas la sévérité clinique de la maladie : en effet, des biopsies ont été effectuées après le succès de la thérapie et n'ont montré aucune modification histopathologique post-traitement. (Michael J. Day & Wilcock, 2013)

A l'inverse, chez le chat, des études récentes ont montré que les changements de l'architecture de la muqueuse (fibrose et atrophie et fusion des villosités) reflétaient la présence et la sévérité de l'atteinte gastro-intestinale.

Nature de l'infiltrat	Etiologie possible
Neutrophilique superficiel	Infection
Eosinophilique	Parasitisme
	Maladie déclenchant une hypersensibilité de type I (hypersensibilité alimentaire)
Lymphoplasmocytaire	MICI (sensu stricto)
	Hypersensibilité alimentaire (HS de type I)
	Entéropathie répondant aux antibiotiques
	Surpopulation bactérienne de l'intestin grêle
Pyogranulomateux	Agents pathogènes particuliers
Microgranulomes	Obstruction des vaisseaux lymphatiques ou développement d'une lymphangiectasie

TABEAU 41 : PRESENTATION DES DIFFERENTS TYPES D'INFILTRAT INFLAMMATOIRE DE LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE ET DE LEURS ETIOLOGIES.(GARDEN, 2013)

Nature de l'infiltrat	Etiologie possible
Lymphoplasmocytaire	MICI (sensus stricto)
Eosinophilique	
Neutrophilique	
Granulomateux	Escherichia coli adhérente et invasive (ECAI), lors de colite histiocytaire ulcéreuse du Boxer
	Histoplasmose

TABEAU 42 : PRESENTATION DES DIFFERENTS TYPES D'INFILTRAT INFLAMMATOIRE DE LA MUQUEUSE COLIQUE ET LES ETIOLOGIES ASSOCIEES.(MICHAEL J. DAY & WILCOCK, 2013; GARDEN, 2013)

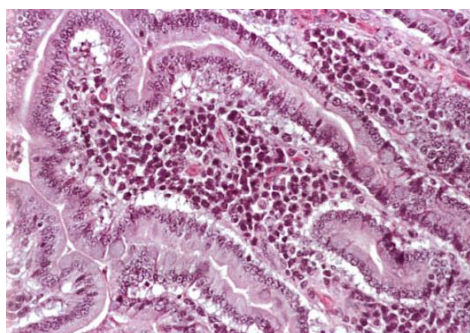


FIGURE 24: ENTEROPATHIE LYMPHOPLASMOCYTAIRE CHEZ UN CHIEN (GELBERG, 2007)

La lamina propria est colonisée par des lymphocytes et des plasmocytes

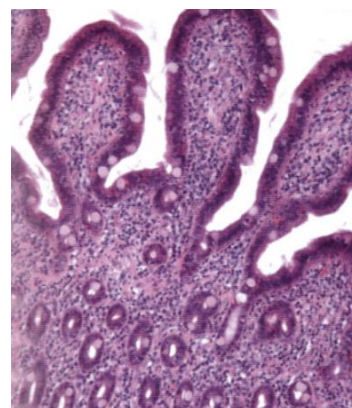


FIGURE 23 ENTERITE LYMPHOPLASMOCYTAIRE CHEZ UN CHIEN. (MICHAEL J. DAY & WILCOCK, 2013)

Une atrophie minime à modérée des villosités sans lésions épithéliales associées et une infiltration des villosités et de la lamina propria péri-cryptale par une population de lymphocytes et de plasmocytes sont observées .Echelle : 500µm

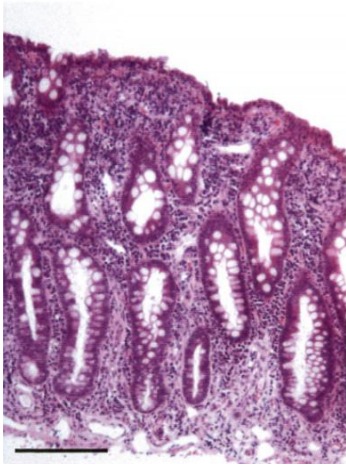


FIGURE 25 : COLITE LYMPHOPLASMOCYTAIRE CHEZ UN CHIEN (MICHAEL J. DAY & WILCOCK, 2013)

La surface épithéliale est réduite et une absence de cellules de Goblet, cryptes légèrement dilatées et distordues, infiltration de la lamina propria par une population de lymphocytes et de plasmocytes, avec extension de l'infiltrat inflammatoire vers la muqueuse musculieuse est observée. Echelle : 500µm

- Chez l'homme

Les résultats de l'analyse histopathologique des biopsies intestinales constituent un des principaux critères impliqués dans le diagnostic des MICI chez l'homme. Les biopsies peuvent être obtenues par endoscopie ou chirurgicalement (dans ce cas, elles seront prélevées selon l'axe longitudinal de l'organe). Le nombre de biopsies à effectuer est variable mais deux biopsies sur au moins 5 sites de prélèvement (incluant le côlon, le rectum et l'iléon terminal) sont a minima requises. En cas de colite fulminante, deux échantillons prélevés sur un site minimum sont nécessaires.

Il est important de réaliser des biopsies avant l'initiation du traitement puisque certains traitements modifient l'architecture de la muqueuse. Ainsi il est primordial d'avoir des données de base de qualité avant de mieux objectiver l'efficacité des traitements mis en place.

Colite ulcéreuse

Le diagnostic de la colite ulcéreuse à l'échelle microscopique est basé sur une **distortion architecturale diffuse des cryptes, un infiltrat inflammatoire diffus à travers la muqueuse avec une plasmocytose basale**, éventuellement associés à une composante active à l'origine d'une inflammation des cryptes et d'abcès des cryptes (Figure 26). La déplétion en mucine est moins spécifique mais peut être un indicateur diagnostique intéressant (Tableau 43). L'infiltrat inflammatoire est composé de **lymphocytes, de plasmocytes, de polynucléaires neutrophiles**, à l'origine d'une **inflammation des cryptes** (qui se définit par la présence de polynucléaires neutrophiles au sein de l'épithélium des cryptes) et d'abcès des cryptes (qui se définissent par la présence de polynucléaires neutrophiles dans la lumière des cryptes). Les abcès des cryptes sont plus communément rencontrés en cas de colite ulcéreuse (42%) qu'en cas de maladie de Crohn (19%).

La plasmocytose basale est un critère diagnostique précoce, avec une forte valeur prédictive positive pour le diagnostic de la colite ulcéreuse.

L'architecture préservée des cryptes et l'absence de cellules inflammatoires à travers la muqueuse intestinale ne permettent pas d'exclure une colite ulcéreuse à un stade débutant. La réalisation de nouvelles biopsies dans un intervalle de 6 semaines minimum après la suspicion initiale de colite ulcéreuse, doit être effectuée.

Caractéristiques microscopiques	Colite ulcéreuse	Maladie de Crohn
Irrégularité architecturale des cryptes	Diffuse (continue)	Focale (discontinue)
Inflammation chronique	Diffuse (continue) Décroit proximement	Focale (discontinue) Variable
Fragmentation	Peu commune	Commune
Localisation	Superficielle Muqueuse Atteinte parfois de la sous-muqueuse	Transmurale
Présence de sérosités	Absence sauf en cas de colite fulminante	Présence
Aggrégats lymphoïdes	Présents dans la muqueuse et la sous-muqueuse	Communs, localisation transmurale
Granulomes	Absents, sauf au niveau des cryptes rompues	Présents
Inflammation aiguë	Diffuse (continue)	Focale (discontinue)
Polymorphisme des cryptes épithéliales	Diffus (continu)	Focal (discontinu)
Abcès des cryptes	Communs	Peu communs
Déplétion en mucine	Présente et importante	Peu commune, minime
Hyperplasie neuronale	Rare	Commune
Hypertrophie musculaire	Absente	Présente
Métaplasie des cellules de Paneth	Présente	Peu commune
Métaplasie des glandes pyloriques	Rare	Présente

TABLEAU 43: CARACTERISTIQUES MICROSCOPIQUES DES BIOPSIES UTILISEES DANS LE DIAGNOSTIC DES MICI CHEZ L'HOMME (MAGRO ET AL., 2013)

La **chronicité** de la maladie s'évalue par **l'étendue de la distorsion architecturale des cryptes** et la **présence d'un infiltrat diffus de cellules inflammatoires à travers la muqueuse**. En cas de maladie évoluant depuis un certain temps, la muqueuse peut être normale, l'inflammation discontinue et le rectum intact.

En cas de colite ulcéreuse quiescente, la muqueuse peut présenter des modifications relatives aux phases de rémission et de rechute telles qu'une distorsion des cryptes (atrophie et ramifications), une régénération épithéliale, une disparition de la plasmocytose basale et une augmentation de l'infiltrat inflammatoire à travers la muqueuse. Les éléments histologiques observés en cas de colite ulcéreuse quiescente qui sont en faveur d'une rechute clinique sont : la plasmocytose basale, l'augmentation de l'infiltrat inflammatoire, une augmentation de la population de polynucléaire neutrophiles et éosinophiles, les abcès de cryptes, la déplétion en mucine et une atteinte de la surface épithéliale.

Une des complications de la colite ulcéreuse est le **cancer colorectal**, qui touche environ 4 personnes sur 1000 atteintes de colite ulcéreuse. Un des risques de malignité histopathologiquement observables pour les patients atteints de colite ulcéreuse est la **dysplasie cellulaire** (néoplasie intraépithéliale). La dysplasie associée à la colite se développe seulement dans des zones d'inflammation chronique et peut se diviser en 4 catégories morphologiques :

- Dysplasie négative (régénération de l'épithélium)
- Dysplasie de bas grade indéfinie
- Dysplasie de bas grade positive
- Dysplasie de haut grade

La dysplasie se manifeste par des anomalies architecturales et cytologiques : augmentation du nombre de glandes, épaissement de la muqueuse, allongement et distorsion des cryptes avec une augmentation de taille et un nombre excessif de papilles. La surface épithéliale et les cryptes sont encadrées par de grandes et hautes cellules columnaires dans laquelle a lieu une différenciation du mucus. Des changements nucléaires peuvent également survenir : noyaux élargis et hyperchromatiques avec un chevauchement fréquent des noyaux et une plurinucléation. Une des figures caractéristiques de dysplasie est la stratification des noyaux. Des figures de mitose peuvent être présentes dans la partie supérieure des cryptes. En cas de dysplasie chez des patients atteints de colite ulcéreuse, il est recommandé pour assurer une bonne surveillance, d'effectuer 4 biopsies tous les 10cm sur l'intégralité du côlon, en plus des biopsies effectuées sur les lésions macroscopiquement visibles.

En cas de colite ulcéreuse, la dysplasie peut être de deux types :

- **Plate et uniforme** : l'épaisseur des lésions est inférieure à la moitié de l'épaisseur d'une muqueuse intestinale normale. Elles sont fréquemment rencontrées mais ne sont pas visibles à l'endoscopie, ce qui augmente le risque de cancer colorectal (par défaut de diagnostic)
- **Surélevée**, qui regroupe les lésions type **adénome** (adenoma-like) et type **non-adénome** (non-adenoma-like). Les lésions de type non-adénome peuvent apparaître sous forme de

plaques irrégulières, d'aspect velouté, de nodules et surélévations irréguliers, de lésions de type verruqueux ou polypoïde avec une base large. A l'inverse, les lésions de type adénome sont bien circonscrites, de taille réduite avec parfois une conformation sessile similaire aux adénomes sporadiques, non associés à la colite ulcérate.

Il est difficile de différencier une dysplasie associée à la colite ulcéreuse des lésions liées à des adénomes sporadiques, or il est important de bien les différencier car la gestion de ces deux pathologies diffère (Tableau 44).

Critères	Dysplasie associée à la colite	Adénomes sporadiques
Age du patient	<50 ans	>60 ans
Extension de la maladie	Totale le plus souvent	Subtotale le plus souvent
Activité de la maladie	Active le plus souvent	Inactive le plus souvent
Durée d'évolution de la maladie	Longue (>10 ans)	Courte (<10 ans)
Microscopie	<ul style="list-style-type: none"> • Associée à une dysplasie uniforme • Glandes néoplasiques irrégulières (morphologie, taille et diamètre variables) avec quantités variables de stroma • Inflammation de la lamina propia croissante • Présence mixte de cryptes saines et de cryptes dysplasiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Non associée à une dysplasie uniforme • Glandes néoplasiques régulières (taille, diamètre, morphologie similaires) avec faibles quantités de stroma • Inflammation de la lamina propia faible • Présence mixte des cryptes saines et dysplasiques rare

TABLEAU 44: COMPARAISON DES CRITERES CLINIQUES ET MICROSCOPIQUES EN FAVEUR DE LESIONS NEOPLASIQUES EN CAS DE COLITE ULCEREUSE ET EN CAS D'ADENOME SPORADIQUE (MAGRO ET AL., 2013)

Maladie de Crohn

La **maladie de Crohn** peut toucher **n'importe quelle partie du tractus digestif** : de la bouche à l'anus même si le plus souvent elle touche l'iléon terminal et le côlon droit. Environ $\frac{3}{4}$ des patients avec une maladie de Crohn localisée au gros intestin développent une atteinte périanale : ulcères profonds, fissures, fistules, abcès. La maladie de Crohn diffère de la colite ulcéreuse notamment par la discontinuité de l'inflammation.

Les critères microscopiques observés à l'analyse histopathologique des biopsies coliques, en faveur de la maladie de Crohn sont **l'inflammation chronique focale (discontinue), l'irrégularité focale des cryptes (distorsion discontinue des cryptes)** et des **granulomes** (Tableau 43, Figure 26).

L'inflammation chronique focale se manifeste par un infiltrat inflammatoire (lymphocytes et plasmocytes) augmenté dans la lamina propria de l'échantillon biopsié. L'irrégularité architecturale des cryptes est caractérisée soit par une **distorsion des cryptes** (cryptes non parallèles, cryptes de diamètre variable ou dilatées de manière à former des kystes), soit par une **ramification des cryptes** ou soit par un **raccourcissement des cryptes**. Les granulomes observés en cas de maladie de Crohn se définissent comme une collection d'histiocytes épithéloïdes (monocytes, macrophages). Seuls les granulomes de la *lamina propria*, indemne de l'atteinte cryptale, peuvent être considérés comme des éléments en faveur de maladie de Crohn.

Les mêmes caractéristiques observées sur des biopsies provenant de l'iléon terminal ainsi qu'une architecture irrégulière des cryptes sont des critères microscopiques en faveur de maladie de Crohn. Si l'inflammation de l'iléon est dans la continuité de la colite, la valeur diagnostique de ces critères microscopiques est à relativiser.

Comme les patients atteints de **colite ulcéreuse**, les patients atteints de **maladie de Crohn** présentent un risque augmenté de développer un **cancer colorectal**. Le risque est augmenté par l'extension de l'inflammation, en cas de pancolite par exemple. La dysplasie est un critère de malignité en faveur d'un développement de cancer colorectal, comme pour la colite ulcéreuse. Dans la majorité de cas, elle est invisible à l'endoscopie, il est donc recommandé d'effectuer 6-10 biopsies tous les 10 cm du côlon pour pouvoir objectiver de manière significative une éventuelle dysplasie.

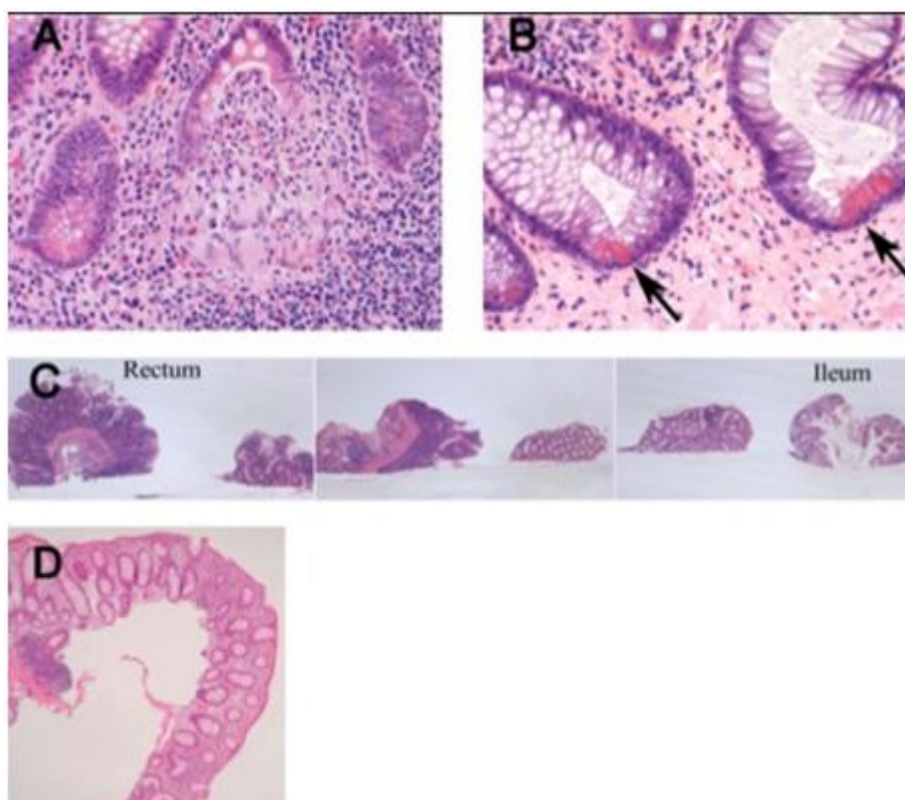


FIGURE 26: EXEMPLES D'OBSERVATIONS HISTOPATHOLOGIQUES EN FAVEUR DE MICI CHEZ L'HOMME.(FEAKINS, 2013)

Photo A : granulome lysant la crypte, résultant de la rupture d'un abcès cryptique. Photo B : les flèches indiquent une métaplasie des cellules de Paneth avec la présence de granules éosinophiliques supranucléaires : cas d'une colite ulcéreuse chronique. Photo c : sur ces biopsies, l'iléon et le côlon proximal (à droite) sont intacts alors que les biopsies plus distales (à gauche) montrent une inflammation chronique, une distorsion et une atrophie des cryptes, continues et diffuses au sein de chaque biopsie : éléments en faveur d'une colite ulcéreuse. Photo D : inflammation chronique fragmentée caractéristique de la maladie de Crohn. Une distorsion cryptique très focale et une cellularité variable de la lamina propria sont observables.

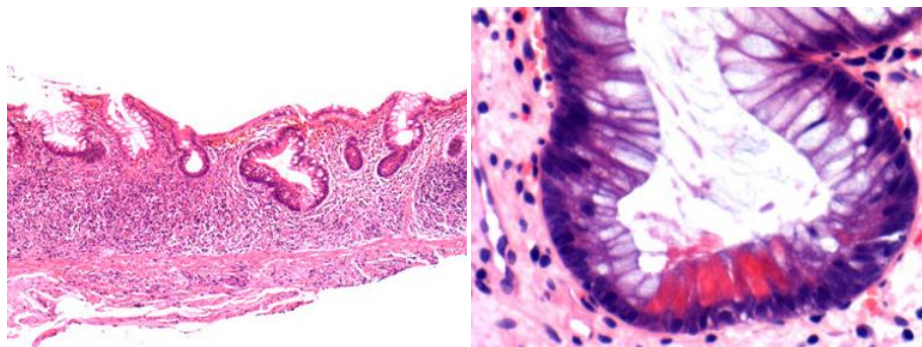


FIGURE 27 (A GAUCHE) : DISTORSION DIFFUSE ET ATROPHIE DES CRYPTES AU NIVEAU D'UNE BIOPSIE COLORECTALE, CARACTERISTIQUE DE COLITE ULCEREUSE. (FEAKINS, 2014)

FIGURE 28 (A DROITE): METAPLASIE DES CELLULES DE PANETH, PLUS FREQUEMMENT RENCONTREE EN CAS DE COLITE ULCEREUSE MAIS PEUT ETRE LE REFLET D'UNE INFLAMMATION EVOLUANT DEPUIS LONGTEMPS. (FEAKINS, 2014)

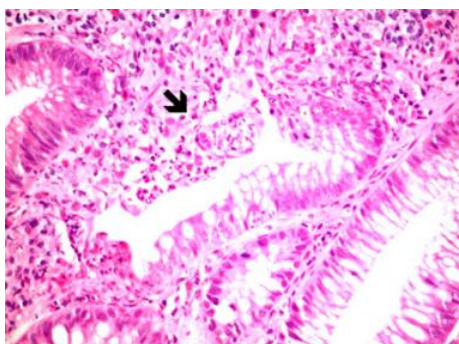


FIGURE 29: INFLAMMATION FOCALE CRYPTIQUE (DESIGNEE PAR UNE FLECHE) CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE MALADIE DE CROHN. (FEAKINS, 2014)

A droite, une crypte intacte peut être observée.

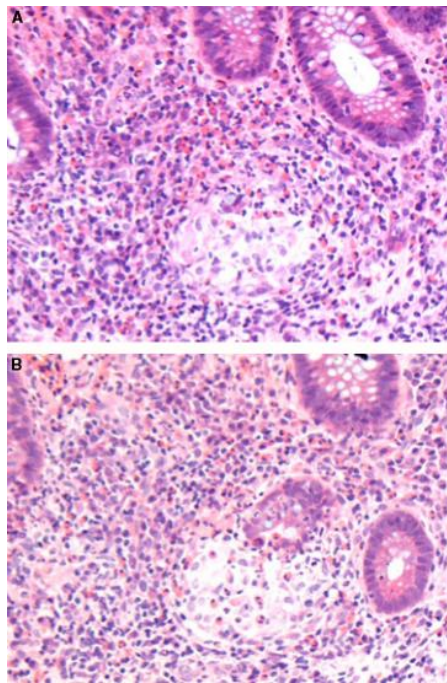


FIGURE 30: GRANULOME CRYPTOLYTIQUE. (FEAKINS, 2014)

Photo A : granulome a priori indépendant des cryptes.

Photo B : à un niveau plus profond, le granulome apparait cryptolytique, ce qui ne permet pas la différenciation entre la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

CONCLUSION :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin définissent actuellement un ensemble de désordres gastro-intestinaux associés à une inflammation chronique de l'intestin grêle et du côlon, ou les deux à la fois. Le diagnostic d'une MICI (sensu stricto) doit répondre à plusieurs critères chez le **chat** et chez le **chien** :

1. Présence de **signes digestifs** (anorexie-dysorexie, vomissements, perte de poids, diarrhée, hématochézie, présence de mucus dans les selles) évoluant depuis plus de trois semaines
2. **Histopathologie** mettant en évidence une **inflammation de la muqueuse intestinale**
3. **Exclusion des autres causes de gastroentérite**
4. **Réponse inadéquate** aux essais thérapeutiques mis en œuvre de façon appropriée (changement alimentaire, antibiothérapie, vermigation)
5. **Réponse clinique** suite à l'administration d'agents anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs.

Chez l'homme, le diagnostic des MICI est difficile et inclut des éléments anamnestic-cliniques, des éléments sérologiques, d'imagerie et histopathologiques.

IV.C. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

IV.C.1. CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT

Le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se fait notamment par exclusion des autres causes de troubles digestifs chroniques.

1. Exclusion des causes parasitaires, métaboliques et extradigestives

Le recueil du signalement de l'animal, de son anamnèse et l'examen clinique sont primordiaux pour l'établissement des hypothèses diagnostiques.

- Causes parasitaires

En pratique, un traitement antiparasitaire est réalisé pour éliminer les causes parasitaires. Une **vermifugation à large spectre** est le plus souvent réalisée en **première intention** (fendendazole 50 mg/kg/j en une prise pendant 3 à 5 jours, par voie orale). Cependant, tous les parasites ne répondent pas à cette molécule (du ronidazole à 30mg/Kg/j est alors utilisé chez le chat pour éliminer *Tritrichomonas foetus*) et des résistances au fenbendazole peuvent se développer (*Giardia spp.* chez le chat et le chien, un traitement à base de métronidazole est alors mis en place à 10-15mg/kg une à deux fois par jour, pendant 5-7 jours). Ainsi, même si une vermifugation est systématiquement réalisée, elle ne se substitue pas à l'examen coproscopique et aux autres examens diagnostiques des affections parasitaires. (Chervier & Cadoré, 2015; Simpson & Jergens, 2011)

Helminthes

Les infections par les ankylostomes (*Ancylostoma spp*, *Uncinaria spp*), par les vers ronds (*Toxocara spp* et *Toxascaris leonina*) et par les trichures (*Trichuris vulpis*, rarement observé chez le chat) peuvent être responsables de diarrhée chronique chez le chien et chez le chat. La technique diagnostique de choix pour détecter la présence d'œufs de ces helminthes reste la technique de flottation (ou flottaison) fécale.

Protozoaires

Les ookystes de *Giardia duodenalis*, protozoaire responsable de diarrhée chronique chez les carnivores domestiques, peuvent également être détectés par flottation fécale. Toutefois, compte tenu des difficultés à reconnaître cet agent pathogène, l'expérience individuelle vis-à-vis de la lecture de la coproscopie représente un biais majeur dans la valeur pronostique de l'examen. La technique considérée comme le gold standard dans le diagnostic de *Giardia* est le test d'immunofluorescence directe, utilisé sur les échantillons fécaux. D'autres techniques sont disponibles pour le diagnostic de

Giardia: test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou un SNAP test (SNAP test Giardia Test, Laboratoires Idexx).

Bien que la plupart des infections à *Cryptosporidium parvum* chez le chien et *Cryptosporidium felis* chez le chat soient subcliniques ou à l'origine de signes cliniques minimes, elles peuvent causer une diarrhée chronique intermittente et un syndrome de malabsorption (consécutif à l'atrophie, la fusion des villosités ou l'inflammation) chez certains patients (plus particulièrement ceux présente une immunosuppression). Le diagnostic de *Cryptosporidium* peut se faire par technique ELISA, technique de coloration rapide à l'acide de Ziehl-Neelsen ou par test immunofluorescence sur échantillons fécaux.

Récemment, *Tritrichomonas foetus* a été reconnu comme étant un important agent pathogène, à l'origine d'une diarrhée chronique du gros intestin chez le chat. Les chats infestés peuvent être asymptomatiques. Les cas décrits concernent préférentiellement les chats âgés de moins d'un an. Les techniques de diagnostic à disposition les plus sensibles sont :

-La culture de *Tritrichomonas foetus* sur échantillon fécal sur un système de culture spécifique (disponible aux Etats-Unis). La culture de *T.foetus* se fait sur un milieu qui permet d'inhiber la croissance de *Giardia spp.* et de *Pantatrichomonas hominis*, protozoaires avec lesquels l'identification de *T.foetus* peut être confondue (par identification des trophozoïtes). Ce type de culture permet d'augmenter la spécificité de la méthode diagnostique.

-la détection du protozoaire par PCR. Cette technique ne nécessite pas un échantillon fraîchement recueilli ou des conditions de conservation particulières, ce qui la rend moins contraignante que la précédente.

Bactéries

Les infections bactériennes intestinales se caractérisent le plus souvent par de la diarrhée chez le chat et le chien. Elle peut être aiguë ou chronique et concerner aussi bien l'intestin grêle que le gros intestin. Plusieurs agents pathogènes sont impliqués : *Campylobacter spp.*, *Clostridium spp.* et *Escherichia coli*.

Campylobacter spp* et *Clostridium ssp

En effet, plusieurs espèces de *Campylobacter* (*Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter upsaliensis* et *Campylobacter helveticus*). Le diagnostic de *Campylobacter* peut se faire par culture bactérienne ou PCR à partir d'échantillons fécaux. *Clostridium difficile* et *Clostridium perfringens* ont également été associés à des cas de diarrhée chez le chien et chez le chat. Ces deux espèces sont capables de produire des toxines, potentiellement nuisibles pour le sujet atteint. Toutefois, ces toxines ont été retrouvées chez des animaux sains. Il est donc difficile d'établir un lien

de cause à effet entre ces bactéries et la diarrhée observée, de même qu'il est difficile de savoir si l'infection est primitive ou secondaire. Actuellement, le test diagnostique le plus intéressant est la détection par technique ELISA des toxines clostridiales. Toutefois, les résultats doivent être interprétés avec précaution: un test positif suggère l'existence d'une entéropathie clostridiale mais un test négatif ne peut pas l'exclure.

Escherichia coli

Des études récentes ont mis en évidence une association entre la colite ulcéreuse (ou colite granulomateuse) du Boxer, longtemps considérée comme une MICI au sens strict et la présence de souches d'*Escherichia coli* entéro-adhérentes et entéro-invasives (ECAI). Le traitement à base d'enrofloxacin et l'éradication d'*E.coli* mènent à la disparition des signes cliniques. Ceci a amené la **colite ulcéreuse du Boxer** à intégrer la catégorie des **entéropathies répondant aux antibiotiques**. De plus, il a été montré que les chats avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin présentaient un nombre élevé d'*E.coli* et d'autres Enterobactériaceae dans la muqueuse intestinale par rapport à des individus sains, et que cette population d'*E.Coli* était associée à une architecture muqueuse intestinale normale. Le diagnostic d'*Escherichia coli* se fait par hybridation fluorescente in situ (technique FISH), à partir de biopsies coliques obtenues par endoscopie.

Champignons

Histoplasma

Les chiens atteints d'histoplasmose présentent fréquemment une atteinte intestinale (intestin grêle et/ou gros intestin) consécutive à des infiltrats granulomateux d'*Histoplasma capsulatum*, qui se manifeste par une diarrhée chronique. Si l'intestin grêle est atteint, le chien peut présenter une insuffisance pancréatique exocrine. A l'inverse, les chats atteints d'histoplasmose disséminée présentent des signes généraux (fièvre, perte de poids, anorexie, apathie) mais les signes digestifs restent rares.

Le diagnostic peut se faire par :

- frottis sanguin, avec présence possible de l'organisme au sein des monocytes, des polynucléaires neutrophiles voire éosinophiles
- cytologie des tissus infectés par ponction ou biopsie, des nœuds lymphatiques et de la moelle osseuse
- histologie des tissus biopsiés, qui reste le moyen diagnostique de référence.

Pythium

L'infection par *Pythium insidiosum* (oomycète aquatique) peut affecter n'importe quelle partie du tube digestif et est à l'origine d'obstructions et de masses palpables dans l'abdomen. La pythiose semble être plus prévalente chez les jeunes chiens de grande race. Le diagnostic peut se faire par sérologie (test immunoblot ou technique ELISA). Les deux techniques sont hautement sensibles et spécifiques pour le diagnostic de la pythiose. La culture fongique et le diagnostic par PCR de *P.insidiosum* sont également disponibles.

- Causes métaboliques et extra-digestives

La réalisation d'un bilan hémato-biochimique permet d'exclure des affections extra-digestives qui peuvent se traduire par des troubles digestifs telles que l'insuffisance rénale, les maladies vasculaires ou parenchymateuses hépatiques.

La mesure de la concentration sérique en **PLI** (pancreatic lipase immunoreactivity) féline et canine permet d'**exclure une pancréatite**, qui pourrait être à l'origine des signes gastro-intestinaux. Néanmoins, une pancréatite est souvent observée en parallèle d'une inflammation intestinale chez le chat selon le schéma classique de « **triade féline** »⁹.

L'**insuffisance pancréatique exocrine** (IPE) fait partie du diagnostic différentiel des MICI, puisqu'elle se caractérise par un amaigrissement chronique et des selles molles. Le diagnostic de l'IPE se fait par mesure des **TLI** (trypsin-like immunoreactivity) sériques chez le chat et chez le chien.

Le **ionogramme** permet d'exclure une **maladie d'Addison**, caractérisée par un rapport Na/K diminué. Toutefois, un hypoadrénocorticisme atypique caractérisé par une absence d'anomalies électrolytiques doit être investigué. Pour cela, la concentration plasmatique ou sérique basale en cortisol peut être mesurée :

-si la concentration est supérieure à 2µg/dL, l'hypothèse d'une maladie d'Addison peut être éliminée,

-si la concentration est inférieure à 2µg/dL, un test de stimulation à l'ACTH (hormone adrénocorticotrophique) doit être réalisé pour confirmer ou non une maladie d'Addison.

L'ionogramme peut également mettre en évidence une éventuelle **hypercalcémie**, pouvant expliquer les vomissements.

⁹ Triade féline : chez le chat, contrairement au chien, le conduit pancréatique s'ouvre près du conduit cholédoque, ce qui favorise une colonisation bactérienne ascendante, provenant du duodénum. Ceci explique donc la concomitance des trois affections (cholangio-hépatite-pancréatite-duodénite)

Chez le chat, en particulier lorsqu'il est âgé, il est intéressant de doser la concentration sérique en hormone T4 (ou thyroxine) totale ou en T4 libre afin d'exclure une éventuelle **hyperthyroïdie** qui pourrait être à l'origine des troubles digestifs. (Berghoff & Steiner, 2011)

2. Exclusion des causes digestives non-inflammatoires

Les examens d'imagerie tels que **l'échographie et la radiographie abdominales** permettent la recherche de causes digestives non-inflammatoires: corps étranger obstructif, intussusception chronique, masse tumorale.

3. Exclusion d'une entéropathie répondant au changement alimentaire

Après avoir exclus les causes extradiigestives et métaboliques, il faut écarter une éventuelle entéropathie répondant au changement alimentaire, entité appartenant au groupe des MICI au sens large. Pour cela, pour un patient donné, un bilan sur ses apports protéiques doit être effectué puis toute protéine, antérieurement administrée doit être exclue de la ration proposée. Un nouvel aliment est alors proposé au patient :

- Un aliment **hyperdigestible**, qui a pour but de diminuer la charge antigénique, qui diminue à son tour l'inflammation de la muqueuse intestinale.
- Un aliment **hypo- ou anallergénique**, qui permet d'écarter une intolérance ou une allergie alimentaire. Pour cela, un **test d'exclusion** est nécessaire : il consiste à administrer au patient des constituants alimentaires auxquels il n'a jamais été exposé. La ration peut être ménagère ou industrielle. Dans les deux cas, elle ne doit contenir d'une source unique de protéines (alimentation industrielle ou ménagère) ou contenir des hydrolysats protéiques (alimentation industrielle).

En cas de source protéique unique, elle doit être « naïve », c'est-à-dire qu'elle n'a jamais été rencontrée par le patient (poulet, poisson, canard, cheval). Les hydrolysats protéiques sont issus de protéines ayant subi plusieurs hydrolyses enzymatiques et chimiques. Leur très faible poids moléculaire leur confère une digestibilité accrue et un pouvoir antigénique minime.

Dans le cas d'une ration ménagère, la ration ne doit contenir qu'une source de glucides (riz, pomme de terre)

- Un **aliment riche en fibres** (en cas d'atteinte colique), qui représente une source d'énergie pour les cellules du côlon, renforce la structure et la fonction de l'épithélium colique et a un effet bénéfique sur la motilité colique.

La réponse est variable selon les individus, plusieurs changements alimentaires sont souvent nécessaires avant d'obtenir un résultat.

Chaque changement alimentaire doit être mis en place pendant une période de 3-6 semaines, après une transition alimentaire de 4-6 jours. Il est primordial que la nouvelle alimentation mise en place soit exclusive.

Une régression des signes cliniques gastro-intestinaux doit apparaître en deux semaines (contrairement en dermatologie, en cas d'allergie alimentaire où une amélioration des signes cliniques cutanés apparaît en 4 à 6 semaines). Chez le chat, un régime à base d'aliment hypoallergénique permet en minimum 7 jours d'exclure ou d'inclure une entéropathie répondant au changement alimentaire (FRE). Comme chez le chien, la réponse au changement alimentaire se manifeste par une résolution clinique de la diarrhée et des vomissements, s'ils sont initialement présents. (Albert E Jergens, 2012)

Une entéropathie répondant au changement alimentaire pourra être confirmée dans deux situations :

- régression voire disparition des signes cliniques suite au changement alimentaire.
- réapparition des signes cliniques suite à la réintroduction de l'ancien aliment lors d'un test de provocation. Généralement, ce dernier est peu souvent réalisé, les propriétaires étant réticents vis-à-vis d'une éventuelle dégradation clinique.

4. Exclusion d'une entéropathie répondant aux antibiotiques

En cas d'échec au test d'éviction, observé au bout d'une dizaine de jours, l'étape diagnostique suivante consiste à exclure une éventuelle entéropathie répondant aux antibiotiques.

L'entéropathie répondant aux antibiotiques est provoquée par une dysbiose intestinale. Celle-ci peut être suspectée en mesurant la cobalaminémie (hypocobalaminémie) et la concentration sérique en folates (hyperfolatémie en cas de dysbiose intestinale). Toutefois, la dysbiose intestinale est rarement primitive, elle est la plupart du temps secondaire à une atteinte primaire. Avant de l'exclure, un traitement antibiotique est mis en place (Tableau 45). En cas de réponse clinique à l'antibiothérapie, la durée du traitement est prolongé pendant plusieurs semaines (jusqu'à 9 semaines). Une réponse au traitement ne permet pas l'exclusion de causes sous-jacentes, telles que les MICI au sens strict.

Molécule	Famille	Spectre	Dose	Durée
Métronidazole	Nitro-5-imidazolés	Anaérobies Aérobie GRAM- (<i>Helicobacter pylori</i>)	10-15mg/kg PO 2-3 fois par jour	15 jours
Tylosine	Macrolides	GRAM+ (Aérobies et anaérobies) GRAM- (<i>Leptospira</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Bacteroides</i>)	10-15mg/kg PO 2-3fois par jour	
Oxytétracycline	Tétracyclines	GRAM + et GRAM- (aérobies et anaérobies)	10-20mg/kg PO 3 fois par jour	

TABLEAU 45 : RECAPITULATIF DES ANTIBIOTIQUES UTILISES POUR EXCLURE OU TRAITER UNE ENTEROPATHIE REpondANT AUX ANTIBIOTIQUES.(HALL, 2011)

5. Confirmer une entéropathie répondant aux immunomodulateurs (ERI)

En l'absence de réponse thérapeutique, une entéropathie répondant aux immunomodulateurs (ou MICI au sens strict) peut être suspectée. Des examens complémentaires (imagerie et analyse histopathologique des biopsies) qui ont été développés précédemment seront donc réalisés. Il est important de rappeler que le diagnostic d'une MICI (sensu stricto) ne peut être posé chez le chat et chez le chien que s'il répond aux critères suivants :

<ol style="list-style-type: none"> 1. Présence de signes digestifs (anorexie-dysorexie, vomissements, perte de poids, diarrhée, hématochézie, présence de mucus dans les selles) évoluant depuis plus de trois semaines 2. Histopathologie mettant en évidence une inflammation de la muqueuse intestinale 3. Exclusion d'autres causes de gastroentérite 4. Réponse inadéquate aux essais thérapeutiques mis en œuvre de façon appropriée (changement alimentaire, antibiothérapie, vermigation) 5. Réponse cinique suite à l'administration d'agents anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs.
--

Le diagnostic des MICI au sens strict a donc évolué ces dernières années, il ne se réduit pas à un diagnostic d'exclusion.

IV.C.2. CHEZ L'HOMME

Le diagnostic des MICI chez le chien, le chat et l'homme est un diagnostic compliqué et long. Il faut donc acquérir une certaine rigueur dans la démarche diagnostique afin d'envisager toutes les causes possibles. En effet, le traitement des MICI, en particulier chez l'homme, s'est bien développé ces dernières années et permet un certain contrôle des MICI, s'il est adapté. En cas de diagnostic erroné, le traitement peut avoir des conséquences importantes. L'organisation mondiale de gastroentérologie a publié un guide de bonnes pratiques à suivre dans le cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'homme, en 2015 avec un exemple de démarche diagnostique, à adapter selon les moyens diagnostiques mis en place.

1. Recueil des commémoratifs et de l'anamnèse

Le recueil des commémoratifs-anamnèse du patient est fondamental dans le diagnostic des MICI. Il est à relier systématiquement aux signes cliniques, présentés par le patient. En effet, le diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse est dense et difficile. Les examens complémentaires sont parfois peu spécifiques des MICI, ainsi l'anamnèse du patient peut contribuer à diriger le diagnostic. Le diagnostic des MICI se fait également par exclusion des autres causes d'inflammation chronique intestinale.

Il est également important de se renseigner sur les antécédents familiaux, étant donné la prédisposition génétique des MICI.

Le développement des MICI est favorisée par différents facteurs: tabagisme, infections concomitantes, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antibiotiques, etc. Il est donc important de recueillir l'ensemble de ces informations au préalable auprès du patient.

2. Effectuer un examen clinique

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se définissent par des signes cliniques, digestifs (diarrhée, douleur abdominale, vomissements, perte de poids, maladie périanale) ou extra-digestifs (arthrite, maladie oculaire inflammatoire, maladies dermatologiques, ostéoporose, fractures, et thromboembolie veineuse) (Tableau 46).

Un examen physique détaillé du patient est donc nécessaire.

3. Eliminer les principales causes infectieuses

Le diagnostic des MICI se fait également par exclusion des autres causes d'inflammation chronique intestinale, il est donc important de prendre en considération tous les aspects de la maladie. Par exemple, en cas de syndrome urémique et hémolytique concomittant aux signes digestifs, le

diagnostic sera plus orienté vers une infection à *Escherichia coli entéro-hémorragique*. De même, une immunosuppression fera penser en première intention à une infection au cytomégavirus (CMV), une antibiothérapie récente à une infection à *Clostridium difficile* ou un retour de zone endémique à une amibiase.

En première intention, une coproscopie est conseillée pour éliminer une éventuelle étiologie infectieuse, quelle soit bactérienne, virale ou parasitaire. Toutefois, une coproscopie positive ne permet pas d'exclure une MICI, en effet, les infections concomitantes constituent un facteur aggravant de MICI. De plus, si le patient présente un antécédent d'hématochézie, une mesure des leucocytes fécaux pourra être effectuée.

Une mesure de la calprotectine et de la lactoferrine fécales peut également être envisagée pour orienter le diagnostic.

4. Mesurer des paramètres sérologiques

Une numération-formule, une mesure de l'albuminémie, de la concentration sérique en ferritine et de la concentration sérique en protéine C-réactive seront dans un second temps réalisées. En effet, la protéine C-réactive est un bon indicateur de l'inflammation en cours et de l'activité de la maladie. L'albumine (en cas d'hypoalbuminémie) indique une éventuelle malabsorption ou perte protéique.

5. Eliminer les infections opportunistes

Une infection par le VIH (virus d'immunité humaine) et la tuberculose doit être éliminée chez les populations à haut risque. De plus, une sérologie visant à détecter des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite B et l'hépatite C sera effectuée chez des patients avec des antécédents familiaux de MICI, pour les vacciner avant de mettre en place la thérapie, si cela n'a pas déjà été fait.

6. Réaliser une endoscopie-coloscopie

Un examen endoscopique par voie antérograde ou rétrograde est effectué selon la nature des signes cliniques observés. Des biopsies sont également prélevées lors de l'examen et seront analysées (Tableau 46).

7. Effectuer d'autres examens d'imagerie

Un examen échographique sera effectué pour évaluer la répartition abdominale, digestive et extradiigestive de la maladie.

Un autre examen plus sensible et plus spécifique pourra être fait en seconde intention (IRM, tomographie). L'émission de radiations étant moindre, l'IRM sera préférée à l'examen tomographique.

Critères diagnostiques	Colite ulcéreuse	Maladie de Crohn
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée fréquente, avec faible volume de selles • Urgence fécale • Hématochézie très fréquente 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée avec douleur abdominale et malnutrition • Stomatite • Lésions périanales • Masse abdominale, palpable
Histopathologie	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation continue et diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse, sans granulomes associés • Distorsion de l'architecture des cryptes 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation granulomateuse • Fissures ou ulcères aphteux parfois visibles • Souvent, inflammation transmurale
Endoscopie et radiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte du rectum et d'une partie ou totalité du côlon en continué avec le rectum • Erosions diffuses et ulcères • Saignements spontanés • Inflammation colique superficielle diffuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions transmursales symétriques discontinues • Atteinte de la bouche à l'anus, pus marquée au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit • Ulcères longitudinaux • Fissures profondes • Aspect pavimenteux de la muqueuse
Marqueurs sérologiques	pANCA _s	ASCA

TABLEAU 46: RESUME DES PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LA COLITE ULCEREUSE ET LA MALADIE DE CROHN SELON LES MOYENS DIAGNOSTIQUES (BERNSTEIN, FRIED, HAMID, NG, & REY, 2015; CHAIRMAN & MICHAEL, 2010)

Conclusion sur le diagnostic des MICI chez l'homme, le chien et le chat

Les MICI se manifestent par des **signes digestifs et extra-digestifs non spécifiques** chez l'homme, le chien et le chat. Chez l'homme, les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse sont plus fréquemment rapportées que chez les carnivores domestiques.

Différents paramètres biochimiques participent au diagnostic des MICI. La médecine vétérinaire utilise davantage de **marqueurs biochimiques non spécifiques** (cholangiohépatiques, pancréatiques, électrolytiques) dans l'attente d'études associant le diagnostic des MICI à des **marqueurs plus spécifiques de l'inflammation intestinale**, déjà utilisés en médecine humaine. Chez l'homme, des marqueurs sérologiques et fécaux spécifiques de l'inflammation sont ainsi utilisés pour le diagnostic des MICI. Les premiers résultats d'études utilisant les **pANCAs et la calprotectine** chez le chien sont encourageants.

Les outils diagnostiques aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, sont en perpétuelle évolution, notamment d'un point de vue génétique avec les différents gènes impliqués dans la prédisposition génétique pour les MICI. A l'avenir, un screening génétique pourrait être envisagé pour un diagnostic précoce des MICI en médecine humaine comme en médecine vétérinaire.

Les **techniques d'imagerie** occupent une place primordiale dans le diagnostic des MICI, d'une part pour évaluer l'extension de la maladie et les manifestations extra-intestinales (échographie, radiologie, tomographie, IRM) et d'autre part pour évaluer l'activité de la maladie et réaliser des biopsies en vue d'une analyse histopathologique (endoscopie, coloscopie). Dans un but d'harmonisation des critères histopathologiques en faveur d'une MICI, des consensus ont été développés en médecine humaine et vétérinaire. Toutefois, les praticiens ne s'accordent pas sur tous les points.

De façon à faciliter le diagnostic des MICI et à homogénéiser les critères (cliniques, épidémiologiques, imagerie) pris en compte dans le diagnostic, des **index** ont été élaborés chez l'homme, le chien et le chat. Ainsi la démarche diagnostique des MICI est similaire chez les trois espèces et passe notamment par une exclusion des autres causes d'inflammation intestinale. Le diagnostic des MICI est toujours en cours d'évolution, actuellement.

L'ensemble des caractéristiques (cliniques, histopathologiques, activité de la maladie) a permis de faire des analogies entre les MICI chez l'homme et chez le chien, même si ce sont des entités distinctes : la colite granuleuse s'apparente à la maladie de Crohn alors que la colite ulcéreuse partage des similitudes avec la colite ulcéreuse.

V. PRONOSTIC ET TRAITEMENT DES MICI CHEZ LE CHIEN, LE CHAT ET L'HOMME

V.A. PRONOSTIC DES MICI

V.A.1. SITE ANATOMIQUE

- Chez le Chien et chez le chat

Les patients avec une atteinte de **l'intestin grêle** présentent un **tableau clinique plus sévère** que ceux avec une atteinte du gros intestin. Toutefois, aucune association significative entre le site anatomique et le pronostic de la maladie n'a été mise au cours des dernières études chez le chat et chez le chien. (K Allenspach et al., 2007)

- Chez l'homme

Le site intestinal touché par l'inflammation chronique est connu pour avoir une valeur pronostique significative chez les patients atteints de MICI.

Il est en effet rapporté que les patients atteints de la maladie de Crohn présentant une iléocolite avaient davantage de rechutes que les patients présentant une iléite ou une colite seule. Il apparaît donc, de manière logique, que plus l'inflammation en cas de maladie de Crohn touche de segments intestinaux, moins le pronostic est bon.

De la même façon, en cas de colite ulcéreuse, plus l'inflammation colique est étendue, plus les complications sont fréquentes et sérieuses. (M Craven et al., 2004)

V.A.2. INFILTRAT INFLAMMATOIRE

- Chez le chien

Le pronostic des MICI chez le chien apparaît étroitement lié au type histopathologique de la MICI. Ainsi l'entérite éosinophilique est associée à un nombre de récurrences plus élevé et à un pronostic plus réservé. (M Craven et al., 2004)

- Chez l'homme

Il a été démontré chez l'homme que le pronostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin évoluait selon le type d'atteinte intestinale. En effet, il apparaît que la colite ulcéreuse ait un pronostic plus favorable que la maladie de Crohn.

V.A.3. SCORES CLINIQUE ET ENDOSCOPIQUE

- Chez le chien et chez le chat

Une étude récente a identifié un **haut score obtenu à l'index CIBDAI ou CCEAI** comme facteur pronostique négatif chez le chien. (German, 2013)

De plus, il a été montré que les **scores obtenus au CIBDAI/CCEAI** chez le chien et **FCEAI** chez le chat diminuaient chez les patients répondant au traitement. Ainsi une diminution de ses scores constitue un bon indicateur de l'efficacité du traitement.

Chez le chien, il a été démontré qu'un **score endoscopique du duodénum de 3**, qui traduit une inflammation sévère duodénale, était associé à un pronostic sombre. Aucune autre association n'a été mise en évidence au niveau des lésions endoscopiques des autres portions intestinales. (K Allenspach et al., 2007)

- Chez l'homme

Chez l'homme, plusieurs caractéristiques, présentées dans le Tableau 47 sont associées à un pronostic négatif en cas de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Parmi ces différents facteurs, se trouvent des éléments pris en compte dans les différents systèmes de scoring utilisés en cas de MICI : évaluation endoscopique de l'activité de la maladie, maladie périanale et perte de poids pour la maladie de Crohn par exemple. Ainsi de manière logique, le **score élevé des différents index** qui traduit la sévérité et l'activité des MICI est associé à un pronostic sombre.

V.A.4. BIOCHIMIE

- Chez le chien et chez le chat

L'**hyppoalbuminémie**, chez le chien est associée, de manière significative à un pronostic négatif (Craven et al., 2004). Par contre, aucun lien n'a été montré entre le pronostic des MICI et une variation des protéines totales sériques, chez le chien.

L'**hypocobalaminémie** a également été associée à un pronostic négatif dans une étude. (K Allenspach et al., 2007)

Chez le chien et chez le chat, l'**hyppoalbuminémie** et l'**hypocobalaminémie** sont associés à une non-réponse au traitement de l'entéropathie chronique. C'est en cela que ces deux paramètres constituent des facteurs pronostiques négatifs.

- Chez l'homme

Aucune étude n'a mis en évidence une association significative entre les marqueurs biochimiques et le pronostic des MICI chez l'homme.

V.A.5. AUTRES MARQUEURS

- Chez le chien et chez le chat

D'autres marqueurs potentiels du pronostic des MICI chez le chien incluent les protéines sériques de la phase aiguë de l'inflammation telles que la **protéine réactive C** (CRP). En effet, dans une étude récemment menée, une diminution de CRP était associée à une amélioration clinique des chiens. (K Allenspach et al., 2007) De la même façon chez le chat, il a été montré que la **glycoprotéine P**, protéine de la phase aiguë de l'inflammation diminuait chez les chats répondant au traitement de la MICI. (Albert E Jergens, 2012). Ainsi le suivi des concentrations sériques de la protéine réactive C chez le chien et de la glycoprotéine P permet d'évaluer la réponse au traitement des MICI.

L'expression des pANCA de la muqueuse intestinale a été retrouvée augmentée dans les cas gérés uniquement par changement alimentaire d'une part et d'autre part après traitement médical, à base de glucocorticoïdes.

- Chez l'homme

D'autres marqueurs tels que des éléments anamnétiques et thérapeutiques par exemple sont associés à un pronostic négatif pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'homme (Tableau 47).

Facteurs associés à un pronostic négatif	Maladie de Crohn	Colite ulcéreuse
Localisation anatomique	Iléale, iléo-colique	Iléo-colique
Age au diagnostic	<40 ans	<16 ans
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie périanale au diagnostic • Perte de poids avant diagnostic (>5kg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Activité de la maladie pendant les deux premières années • Cholangite sclérosante primitive concomittante (augmente risque de cancer colorectal) • Appendicite
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcération profonde et étendue du côlon (endoscopie) • Sténose intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcération profonde de la muqueuse intestinale (endoscopie) • Colite extensive (risque accru de colectomie)
Histopathologie	Présence de granulomes sur intestin réséqué	Infiltrat inflammatoire aigu sur colite quiescente (risque de rechute deux fois plus important par rapport à un infiltrat de type chronique)

Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Résection colique • Au moins deux résections de l'intestin grêle • Stomie digestive dans les 5 ans qui suivent le diagnostic 	
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Thérapie immunosuppressive • Utilisation d'AINS • Maladie de Crohn cortico-dépendante 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation d'AINS • Colite cortico-dépendante • Colite réfractaire aux corticoïdes
Facteurs environnementaux	Tabagisme persistant	Anciens fumeurs
Autres marqueurs		[protéine C-réactive]>10mg/L après 1 an de colite extensive

TABLEAU 47: RESUME DES DIFFERENTS FACTEURS ASSOCIES A UN PRONOSTIC NEGATIF DES MICI CHEZ L'HOMME

Conclusion sur le pronostic des MICI chez l'homme, le chien et le chat

Plusieurs facteurs ont une valeur prédictive sur l'évolution des MICI chez l'homme, le chien et le chat. Chez ces trois espèces, l'extension, l'activité de la maladie et une absence de réponse au traitement constituent des facteurs pronostiques négatifs.

Chez l'homme, la colite ulcéreuse apparaît de meilleur pronostic que la maladie de Crohn. Contrairement au chien et au chat, chez qui l'hypoalbuminémie et l'hypocobalaminémie représentent deux facteurs pronostiques négatifs (dans le sens où ils sont associés à une absence de réponse au traitement), aucune association significative n'a été mise en évidence chez l'homme entre le pronostic des MICI et la biochimie.

Enfin chez le chien et le chat, une atteinte de l'intestin grêle est de moins bon pronostic qu'une atteinte colique, étant donné qu'elle est associée à un syndrome de malabsorption, maldigestion, le plus souvent.

V.B. TRAITEMENT DES MICI

V.B.1.TRAITEMENT MEDICAL

V.B.1.A. CHEZ LE CHAT ET LE CHIEN

Mesures préalables

Avant de traiter la MICI en tant qu'entité, il est primordial d'assurer une bonne protection contre les parasites internes digestifs. Une vermifugation à large spectre avec du **fenbendazole** (à 50mg/kg/j pendant 5 jours) est le plus souvent réalisée. Cependant, tous les parasites ne répondent pas à cette molécule (du **ronidazole** à 30mg/kg/j est alors utilisé chez le chat pour éliminer *Tritrichomonas foetus*) et des résistances au fenbendazole peuvent se développer (*Giardia spp.* chez le chat et le chien, un traitement à base de **métronidazole** est alors mis en place à 10-15mg/kg une à deux fois par jour, pendant 5-7 jours).(Chervier & Cadoré, 2015; Simpson & Jergens, 2011)

Ainsi même si une vermifugation systématique est réalisée dans tous les cas, elle ne se substitue pas à un examen coproscopique (effectué sur trois prélèvements successifs).

Traitement des MICI : approche nutritionnelle (Albert E Jergens, 2012; Simpson & Jergens, 2011)

- Changement alimentaire

Le changement alimentaire constitue un élément important du traitement médical des MICI. Plusieurs options sont disponibles selon le but désiré.

➤ Optimiser l'assimilation digestive :

- Alimentation **hyperdigestible avec peu de résidus** (souvent à base de riz), qui permet aussi une diminution de la charge antigénique intestinale et donc de l'inflammation intestinale.
- Aliment pauvre en graisses (<15% de la matière sèche).
- Aliment contenant des graisses faciles à digérer (huile avec triglycérides de moyenne chaîne).
- Aliment pauvre en fibres.

➤ Diminuer la stimulation antigénique : emploi d'un aliment **hypo- ou anallergénique**. Une alimentation hypoallergénique est souvent préférée afin d'exclure une entéropathie

répondant au changement alimentaire. Elle peut être ménagère ou industrielle. Aucune des deux options ne s'est révélée plus efficace que l'autre à ce jour. D'un point de vue pratique, la plupart des propriétaires préfèrent l'emploi d'un aliment constitué d'hydrolysats protéiques.

- **Nouvelle source de protéines**, à laquelle l'animal n'a jamais été soumis. En cas de ration ménagère, il faut intégrer un seul type de **protéines « naïves »** pour l'animal (cheval, poulet, poisson, canard) et de glucides (riz, pommes de terre). Les aliments industriels peuvent proposer une source unique de protéines (croquettes à base de poulet, poisson, etc) mais la plupart sont composés d'un mélange de protéines. Il faut donc être vigilant dans le choix de l'aliment.
 - **Hydrolysats protéiques**, obtenus par plusieurs procédés d'hydrolyses mécanique et enzymatique. Ce sont donc des résidus protéiques de très faible poids moléculaire, les rendant hautement digestibles et très faiblement allergisants. Une étude récente a montré la supériorité d'efficacité d'un aliment à base d'hydrolysats protéiques par rapport à un aliment hyperdigestible dans la gestion à long terme des entéropathies chroniques canines. (Biourge, Ankringa, & German, 2010)
- Diminuer la réponse immunitaire : utilisation d'**immunomodulateurs**
- **Emploi d'acides gras modifiés** (acides gras $\omega 3$ ou $\omega 6$, huile de poisson)
 - **Prébiotique-probiotique.**

Le changement alimentaire se met en place avec une **transition alimentaire** sur 3-4 jours avec l'aliment usuel. Le nouvel aliment mis en place doit être **exclusif**, aucune autre alimentation ne doit être donnée en parallèle. Il est conseillé de séparer la ration journalière en plusieurs repas (4-5), répartis dans la journée. Une réponse positive au changement alimentaire suggère une entéropathie répondant au changement alimentaire (ERD) ce qui inclut l'allergie alimentaire et l'intolérance. Chez le chat, une réponse clinique est observée au bout de 7 jours, minimum et chez le chien au bout d'une à deux semaines. Si la réponse est positive il faut continuer à utiliser le nouvel aliment.

Chez le chien et le chat, lors d'une inflammation localisée au côlon, la réponse au changement alimentaire est un peu plus longue à apparaître: a minima deux semaines. Parfois, six semaines peuvent être nécessaires pour observer une amélioration clinique.

Si le changement alimentaire a déjà été tenté avec deux régimes différents, sans amélioration notable, l'étape thérapeutique suivante est l'antibiothérapie.

Cas particulier : colite chez le chien et chez le chat (F. P. Gaschen & Allenspach, 2013; Albert E Jergens, 2012)

Chez le chien et chez le chat, en cas de colite, il peut être intéressant d'enrichir **la ration en fibres solubles**. Il a été prouvé que l'utilisation de fibres solubles (glucides non digestibles) était bénéfique chez le chien et le chat, présentant une colite. Ces fibres fermentables sont métabolisées en acides gras à courte chaîne par la flore commensale colique. Ils servent de source d'énergie pour les colonocytes, renforcent la structure et la fonction de l'épithélium colique et stimulent la motilité colique. Les fibres fermentables incluent par exemple la pulpe de betterave, le psyllium et les fructooligosaccharides.

Les fructooligosaccharides résistent à la digestion et sont fermentés dans le côlon où ils favorisent la prolifération des colonocytes par deux mécanismes : augmentation de l'apport sanguin au sein de la muqueuse intestinale et stimulation de la différenciation des cellules épithéliales en colonocytes fonctionnels. De plus, les fructooligosaccharides ont un effet prébiotique.

Le psyllium est une fibre soluble dérivée d'une plante *Plantago ovata*. Elle se caractérise par une grande capacité de rétention d'eau et la capacité à former un gel dans l'eau. Elle contribue à l'amélioration de la consistance des selles. Il est donc conseillé de compléter la ration hautement digestible avec du psyllium en vue de traiter la colite inflammatoire. Chez le chat, il est recommandé d'ajouter à chaque repas un quart de cuillère à soupe de psyllium dans la ration. Il faut rajouter une demi cuillère chez le chien miniature, une cuillère pour les chiens de petit format, deux cuillères pour les chiens de moyen format et enfin trois cuillères pour les chiens de grand format.

- Utilisation des prébiotiques-probiotiques

L'ajout des **prébiotiques ou probiotiques** dans la ration permet une **modulation de la flore bactérienne**, ce qui peut être bénéfique en cas de MICI (le microbiote intestinal participe à la pathogénie des MICI).

Les prébiotiques les plus fréquemment utilisés sont les **glucides non digestibles** tels que l'inuline, le lactulose; les fructooligosaccharides et les mannanoligosaccharides. Ils ont pour propriété de moduler la composition de la flore commensale intestinale. Chez le chat, leur utilisation a été associée à une augmentation des concentrations coliques fécales de *Lactobacillus spp* et de *Bacteroides* et à une diminution d'*Escherichia coli* et de *Clostridium perfringens*.

Les probiotiques antagonisent directement les bactéries pathogènes mais ils modulent aussi la réponse immunitaire de la muqueuse. Aucune étude clinique n'existe à ce jour pour démontrer

d'éventuels effets bénéfiques des probiotiques chez le chien et le chat en cas d'entéropathies chroniques.

- Complémentation vitaminique

L'hypovitaminose B12 est fréquemment rencontrée chez le chien et le chat, en cas de MICI et plus particulièrement en cas d'atteinte iléale. Une **carence en vitamine B12** (ou cobalamine) peut entraîner une dysorexie et un amaigrissement (consécutif à la malabsorption). De plus, l'hypovitaminose B12 constitue un facteur pronostique négatif en cas de MICI chez le chien. Ainsi lorsque celle-ci est détectée, il est important de compléter l'animal en vitamine B12 pour supprimer cette carence.

La vitamine B12 est injectée par voie sous-cutanée (la prise par voie orale est inefficace) à une dose de **20µg/kg** toutes les semaines pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines pendant 3 mois, chez le **chien** et à **250mg par animal** par semaine pendant 4 à 6 semaines chez le **chat**. La cobalaminémie doit être mesurée un mois après la dernière injection. La complémentation peut être arrêtée lorsque la valeur est au-delà des valeurs usuelles.

L'hypovitaminose B9 est moins fréquemment rencontrée mais peut accompagner les cas de MICI, avec une atteinte intestinale proximale. En cas de carence, une supplémentation par voie orale à raison d'1mg/jour environ peut être mise en place, chez le chien et à 0,004mg/kg chez le chat.

Traitement des MICI : emploi de l'antibiothérapie (Chervier & Cadoré, 2015; Albert E Jergens, 2012; Simpson & Jergens, 2011)

L'antibiothérapie dans la gestion thérapeutique des MICI permet la prise en charge des agents pathogènes entériques opportunistes et des proliférations bactériennes intestinales secondaires. Enfin, le microbiote intestinal fait partie d'un des facteurs impliqués dans la pathogénie des MICI. L'antibiotique de choix est le **métronidazole**, qui en plus de son action antibactérienne posséderait des propriétés immunomodulatrices. La **tylosine** et l'**oxytétracycline** peuvent également être utilisées chez le chien (Tableau 48). La tylosine est décrite comme étant efficace dans certains cas ne répondant pas au métronidazole (diarrhée répondant à la tylosine chez certains chiens de Scandinavie). Des propriétés immunomodulatrices lui sont aussi attribuées.

Chez le chat, le métronidazole est utilisé à une dose de 15mg/kg/jr (1fois/jour PO) pendant 14 jours. En cas d'amélioration clinique, la dose est diminuée de 25% toutes les 2 semaines jusqu'à l'arrêt définitif du traitement antibiotique. Une formulation particulière du métronidazole : le **benzoate de métronidazole** est utilisé chez les chats qui ne tolèrent pas le métronidazole (a priori, la différence

entre les deux molécules serait gustative). Pendant les phases d'expression clinique de la maladie, certains chats nécessitent un traitement intermittent de courte durée (1-2 semaines) à base de métronidazole. L'utilisation au long terme du métronidazole chez le chat doit être envisagée avec précaution : des études ont montré que l'usage au long court du métronidazole était associé à un risque de développement néoplasique chez les rongeurs et chez certains patients atteints de la maladie de Crohn. De plus, une néphrotoxicité et une hépatotoxicité associées à une utilisation à haute dose ont été rapportés chez le chat. Il pourrait donc être envisagé de prendre le relai au long terme avec des probiotiques, les études sont actuellement en cours.

Molécule	Famille	Spectre	Dose	Durée
Métronidazole	Nitro-5- imidazolés	Anaérobies	10-15mg/kg PO	28 jours
		Aérobies GRAM- (<i>Helicobacter pylori</i>)	2-3fois/jour	
Tylosine	Macrolides	GRAM+ (Aérobies et anaérobies)	10-15mg/kg PO	
		GRAM- (<i>Leptospira</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Bacteroides</i>)	2-3fois/ jour	
Oxytétracycline	Tétracyclines	GRAM + et GRAM- (aérobies et anaérobies)	10-20mg/kg PO 3 fois/jour	

TABLEAU 48 : RECAPITULATIF DES ANTIBIOTIQUES UTILISES POUR EXCLURE OU TRAITER UNE ENTEROPATHIE REpondant AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LE CHIEN. (HALL, 2011)

Une réponse clinique positive à l'antibiothérapie mise en place suggère l'existence d'une entéropathie répondant aux antibiotiques, caractérisée par une prolifération bactérienne intestinale. L'antibiothérapie est maintenue chez le chien pendant 28 jours.

En cas de réapparition des signes cliniques après l'arrêt du traitement antibiotique, une antibiothérapie au long terme à base de **tylosine** à 5 mg/kg/jr (PO 1fois/jour) peut être mise en place. Si le chien répond faiblement à l'antibiothérapie, il doit être réévalué avant d'envisager de nouvelles options thérapeutiques.

Le risque de récurrence est lié au fait que la prolifération bactérienne soit généralement secondaire et qu'elle puisse donc compliquer tout type d'entéropathie chronique.

Cas particulier : la colite histiocyttaire ulcéreuse

Une forme particulière de MICI (au sens large), autrefois considérée comme une MICI idiopathique mais appartenant désormais à la catégorie des entéropathies répondant aux antibiotiques est la **colite ulcéreuse histiocyttaire** (HUC) ou colite granulomateuse affecte préférentiellement le Boxer et les Bouledogues (anglais et français). Il a été démontré que l'étiologie de cette entité était une prolifération d'une souche particulière **d'*Escherichia coli* entéro-invasive** (ECEI). Le traitement empirique de cette maladie était l'emploi d'**enrofloxacin**e (à 5mg/kg, 1 fois par jour, PO pendant 6

semaines) et entraînait une rémission à long terme. Cependant, des études récentes ont montré que 43% des souches d'ECEI étaient résistantes aux fluoroquinolones. (Melanie Craven, Mansfield, & Simpson, 2011)

De plus, en France, depuis le 1^{er} avril 2016 (date de mise en application du décret n° 2016-317 du 16 mars 2016), les quinolones ont intégré la liste des **antibiotiques critiques**, c'est –à-dire que leur emploi doit être justifié : une analyse bactériologique avec antibiogramme associé doit être effectuée sur une biopsie colique. (Melanie Craven et al., 2011)

Considérant le nouveau décret, désormais appliqué et l'antibiorésistance, il est fortement recommandé et obligatoire d'effectuer une analyse bactériologique et un antibiogramme avant de mettre en place un antibiotique critique. La résistance aux quinolones peut s'expliquer par un dosage inadapté (5mg/kg/jr), une durée de traitement insuffisance et une résistance plasmidique acquise.

Concernant le choix de l'antibiotique, outre le spectre large, il faut un antibiotique qui puisse pénétrer à l'intérieur des macrophages. Cela concerne donc les agents suivants : chloramphénicol, florfenicol, triméthoprim-sulfamides, tétracyclines, clarithromycine et rifampicine (la rifampicine fait partie de la liste des substances interdites en médecine vétérinaire, depuis la mise en application en France, au 1^{er} avril 2016 du décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 en France).

Les auteurs recommandent qu'en **cas de multirésistance aux antibiotiques**, les patients soient placés sous un **protocole combinant plusieurs antibiotiques** : une fluoroquinolone et une autre molécule (triméthoprim-sulfamides ou chloramphénicol). En effet, les souches bactériennes d'ECEI, individuellement résistantes à chaque antibiotique, seraient sensibles à la combinaison des deux car deux antibiotiques administrés ensemble sur une certaine période (antibiothérapie maintenue jusqu'à un mois après la rémission) auraient des **effets synergiques**.

D'un point de vue pratique, la colite ulcéreuse histiocytaire du Boxer peut se gérer de deux façons. Si après analyse bactériologique et antibiogramme, la souche d'ECEI est :

- Sensible à l'enrofloxacin : traitement à base d'**enrofloxacin** à 5mg/kg deux fois par jour pendant 8 semaines.
- Résistante à l'enrofloxacin : traitement combinant un **antibiotique pénétrant dans les macrophages** (selon la sensibilité à l'antibiogramme) et **enrofloxacin**.

Seulement, dans ce dernier cas, une résistance à l'enrofloxacin démontrée à l'antibiogramme ne permet pas l'emploi de cet antibiotique, d'après le décret n° 2016-317. Ceci rend donc inenvisageable la mise en place d'une antibiothérapie mixte avec de l'enrofloxacin. Toutefois, il a été montré que la totalité des souches d'ECEI associées à la colite ulcéreuse histiocytaire était sensible à l'**amikacin**. Cet antibiotique appartenant à la famille des aminosides se caractérise

cependant par une habilité limitée à pénétrer dans les cellules. Ainsi, de nouvelles approches thérapeutiques doivent être développées pour la colite granulomateuse du Boxer et incluent l'utilisation cible intracellulaire de l'amikacine, la vaccination contre *E.Coli* et la thérapie par transfert génique. (Melanie Craven et al., 2011)

Traitement des MICI intéressant le gros intestin : utilisation d'anti-inflammatoires

(F. P. Gaschen & Allenspach, 2013)

Si l'inflammation ne répond pas au changement alimentaire et à l'antibiothérapie, et avant de passer aux immunomodulateurs, un traitement anti-inflammatoire est recommandé en cas d'atteinte colique chez le chien.

Pour cela, une molécule, la **sulfasalazine** (ou **mesalazine**) est un **acide 5-aminosalicylique** (5-ASA) qui ne subit pas la digestion et arrive inchangé au niveau de l'intestin grêle distal et du côlon. Les principes actifs sont libérés par la flore colique commensale. L'action anti-inflammatoire de la sulfasalazine met en jeu deux mécanismes : elle inhibe la cyclooxygénase et diminue la synthèse des médiateurs inflammatoires que sont les leucotriènes et les prostaglandines. De plus, le 5-ASA est un activateur du récepteur activant la prolifération du peroxisome, PPAR- γ . Chez le chien, les PPAR- γ sont exprimés en quantité importante dans les cellules épithéliales gastriques, duodénales et coliques. Ils inhibent la transcription du facteur NF- κ B et donc la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines.

Le principal effet secondaire de la sulfasalazine est la **kérato-conjonctivite sèche** (KCS). Il est donc important de contrôler régulièrement la production lacrymale des chiens sous traitement, avec des tests de Schirmer. Certains chiens peuvent présenter des vomissements mais ceux-ci peuvent être évités lorsque la molécule est donnée au cours du repas

La sulfasalazine est utilisée à la dose suivante:

-Chez le chien : [10-30] mg/kg par voie orale, trois fois par jour pendant 4-6 semaines, avec une dose totale journalière maximale de 1g par chien

-Chez le chat : [5-12,5] mg/kg par voie orale, trois fois par jour, pendant 2-4 semaines.

Elle doit être administrée avec la ration. La dose doit être progressivement diminuée : dose usuelle, deux fois par jour pendant 10-14 jours puis moitié dose deux fois par jour puis une fois par jour.

Les chats ne tolèrent pas très bien la prise en trois fois par jour et sont plus sensibles que les chiens aux effets secondaires de la molécule. De plus, le chat présente généralement une entérocolite et non une colite seule. La sulfasalazine n'étant pas efficace dans ce cas là, l'utilisation des glucocorticoïdes directement sera donc préférée chez le chat.

Traitement des MICI idiopathiques ou MICI au sens strict : utilisation des immunomodulateurs (Chervier & Cadoré, 2015; German, 2013; Albert E Jergens, 2012; Simpson & Jergens, 2011)

En cas d'échec des essais thérapeutiques précédents (changement alimentaire, antibiothérapie), une endoscopie digestive est nécessaire pour confirmer l'inflammation intestinale et préciser la nature de l'infiltrat inflammatoire ainsi que sa localisation. L'examen endoscopique peut être réalisé avant la mise en place des essais thérapeutiques précédemment décrits, spécialement lorsque le stade clinique de la maladie est avancé. De plus, chez le chat, réaliser une endoscopie digestive précocement est particulièrement intéressant pour exclure un lymphome alimentaire.

Les MICI idiopathiques ont une étiopathogénie multiple qui implique la génétique, le microbiote intestinal, l'environnement et un dysfonctionnement du système immunitaire. C'est dans ce cadre que la prise en charge thérapeutique des MICI idiopathiques passe par **l'utilisation de molécules immunomodulatrices/immunosuppressives**.

- Glucocorticoïdes

La **corticothérapie** est le traitement recommandé en **première intention**. La **prednisolone** (ou prednisone) représente la molécule de choix. L'utilisation de la corticothérapie associée à un **changement alimentaire** et à une **antibiothérapie** (métronidazole) a montré une amélioration clinique (diminution du score clinique sur l'index CIBDAI) chez le chien.

Un des exemples de protocoles classiquement utilisés chez le chien consiste à prescrire de la prednisolone par voie orale à 2mg/kg/jour (1fois/jour) pendant 3 semaines puis à 1mg/kg/jour (1fois/jour) pendant 3 semaines puis à 0,5mg/kg tous les deux jours pendant 2 semaines.

Dans certains cas, la réponse initiale aux anti-inflammatoires stéroïdiens peut être suivie d'un défaut de réponse, même si les doses sont augmentées. Ceci peut être du par un diagnostic initial erroné ou une évolution vers un lymphome. Cependant, il est envisageable que cette résistance aux corticoïdes ait été développée suite à l'induction d'un gène de résistance à plusieurs médicaments et à l'expression d'une glycoprotéine P. Malgré un usage répandu des glucocorticoïdes en gastroentérologie féline et canine, des essais cliniques rapportent un manque d'efficacité. De plus, une étude récente montre que l'index CIBDAI diminue sous traitement à base de glucocorticoïdes mais aucun changement significatif n'a été noté au niveau de la perméabilité de la muqueuse intestinale et d'un point de vue histopathologique. (Spichiger et al., 2005)

Ces résultats suggèrent donc que les glucocorticoïdes jouent un rôle dans le contrôle de la MICI plus qu'un rôle curatif. (Xenoulis et al., 2008)

Chez le chat atteint de MICI, il a été montré que le traitement à base de glucocorticoïdes, seul ou associé à un antibiotique (tylosine ou métronidazole), était associé à une amélioration clinique. Plus récemment, une atténuation des signes cliniques et du score obtenu à l'aide de l'index FCEAI était obtenu chez des chats atteints de MICI, traités uniquement avec de la prednisolone. (A E Jergens et al., 2010). Ces résultats suggèrent donc l'emploi des glucocorticoïdes comme étant adapté dans le traitement des MICI félines.

Certains chiens ne tolèrent pas très bien les fortes doses prescrites lors de la corticothérapie. Dans ce cas, une nouvelle molécule peut être associée aux glucocorticoïdes pour obtenir un « **effet d'épargne des stéroïdes** ». Un nouveau stéroïde présentant moins d'effets secondaires peut également être utilisé.

La **budésonide** est un glucocorticoïde avec un important métabolisme de premier passage. Son usage (sous une forme galénique gastrorésistante) est associé à une bonne rémission chez les patients humains atteints de MICI. La dose optimale chez le chien n'a pas encore été déterminée mais lorsqu'elle est utilisée, une dose de 1-3mg/m² tous les jours à raison d'une fois par jour est prescrite par voie orale. Cette molécule a été testée chez le chien mais aucune étude ne montre de réelles différences au niveau de l'efficacité par rapport à la prednisolone. Il a été démontré chez le chien que l'utilisation de la budésonide était associée à une suppression de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (ou « axe de stress ») et à une hépatopathie cortico-induite mais contrairement à la prednisolone, à peu d'effets systémiques. (Stroup, Behrend, Kemppainen, & Smith-carr, 2006) Davantage d'études doivent être menées pour tester l'efficacité de la budésonide afin de légitimer et généraliser son utilisation en médecine vétérinaire.

Les publications rapportent que les effets secondaires liés à l'utilisation à long terme des glucocorticoïdes (hypercorticisme iatrogène, polyuro-polydipsie, polyphagie, immunodépression, redistribution des réserves lipidiques, ulcères gastro-duodénaux, glaucome, cataracte, retard de cicatrisation, diabète, insuffisance hépatique, insuffisance rénale) sont plus marqués chez les chiens de grand format que chez les chiens de petit format. Cela peut s'expliquer par un éventuel surdosage lié à la prescription en fonction du poids corporel et non de la surface de l'animal. C'est pour cette raison que les auteurs initient directement l'immunosuppression avec des immunomodulateurs tels que l'azathioprine chez les chiens de plus de 30 kg.

Si un syndrome de malabsorption sévère est présent, la prednisolone peut être administrée par voie parentérale.

- Azathioprine

L'**azathioprine** est une molécule **immunomodulatrice**, concurrente des glucocorticoïdes. Un des protocoles classiquement utilisés chez le chien de plus de 30kg consiste à donner par voie orale :

- Azathioprine à 2mg/kg/jour (1fois par jour) pendant 5 jours puis
- Azathioprine à 2mg/kg/jour + prednisolone à 2mg/kg/jour pendant 10 jours puis
- Azathioprine à 2mg/kg/jour + prednisolone à 1mg/kg/jour pendant 10 jours puis
- Azathioprine à 2mg/kg/jour + prednisolone à 0,5mg/kg/jour pendant 10 jours puis
- Azathioprine à 2mg/kg/jour + prednisolone à 0,5mg/kg tous les deux jours pendant 10 jours.

En cas de réponse initiale faible à la corticothérapie ou d'effets secondaires aux glucocorticoïdes importants, l'azathioprine est utilisée chez le chien, associée ou non aux glucocorticoïdes. Dans tous les cas, en cas de réponse faible, une réévaluation de l'animal est primordiale avant d'augmenter les doses immunosuppressives (ajouter de l'azathioprine ou de la ciclosporine à 5mg/kg/jour pendant 10 semaines, si le chien est déjà sous azathioprine).

Si le chien répond favorablement au traitement immunomodulateur, la dose immunosuppressive doit être diminuée dans un premier temps puis les antibiotiques doivent être arrêtés dans un second temps.

Il a été montré que l'azathioprine avait un délai d'activité d'environ 3 semaines et considérant son **action myélosuppressive**, un **contrôle régulier hématologique** est nécessaire pour monitorer son utilisation.

Son utilisation n'est pas recommandée chez le chat. En effet, les chats ont une faible activité de thiopurine méthyltransférase (TPMT), l'enzyme principale impliquée dans la dégradation de la 6-mercaptopurine (6-MP), métabolite actif de l'azathioprine. Chez le chat, le chlorambucil sera donc préféré comme agent immunosuppresseur.

- Chlorambucil

Le **chlorambucil** constitue une alternative de choix en tant qu'agent cytotoxique immunosuppresseur chez le chat. Il est généralement utilisé à 2-6mg/m²/jour tous les jours (à raison d'une fois par jour) jusqu'à rémission puis à une dose diminuée. Il peut également être utilisé à une dose de 2mg/chat, toutes les 48-72h ou à 20mg/m² tous les 14 jours. Pour le dernier protocole, une surveillance hématologique (leucocytes en particulier) doit être effectuée tous les 3 mois.

L'association chlorambucil-prednisolone est couramment utilisée pour traiter le lymphome alimentaire félin. Ce traitement s'applique donc pour les cas où la différenciation entre le MICI et le lymphome est difficile.

Le chlorambucil est très bien toléré chez la plupart des chats et a une action myélosuppressive minime.

- Cyclosporine

La **cyclosporine** est une molécule immunomodulatrice, utilisée en seconde intention lorsque les réponses aux glucocorticoïdes et à l'azathioprine s'avèrent décevantes. Toutefois, étant donné le délai d'action d'environ 3 semaines de l'azathioprine, il est préférable d'utiliser la cyclosporine, en cas d'échec des glucocorticoïdes ou en association avec la prednisolone. La cyclosporine se lie à la cyclophiline protéique (ou immunophiline), présente dans le cytosol des lymphocytes activés (plus spécialement les lymphocytes T). Ce complexe néoformé inhibe la calcineurine, responsable de l'activation de la transcription de l'interleukine-2. Cette inhibition diminue l'activité des lymphocytes T effecteurs. C'est pour cela que la cyclosporine est utilisée comme agent immunomodulateur en gastroentérologie humaine. Son efficacité a été démontrée chez le chien dans le traitement de la dermatite atopique et de la furonculose anale.

Des études récentes ont montré que la cyclosporine, à dose employée de 5mg/kg/jour était efficace chez le chien dans le traitement de la MICI réfractaire à la corticothérapie. Sous cyclosporine, une diminution du score obtenu selon l'index CIBDAI et du nombre de lymphocytes T dans la muqueuse intestinale est notable mais aucun changement histopathologique n'a pu être observé. (K Allenspach et al., 2006)

Les effets secondaires de la cyclosporine (vomissements, ulcération gingivale, alopecie) ont été observés chez la moitié des chiens étudiés. De part son action immunosuppressive, il est fondamental que toutes les étiologies infectieuses aient été éliminées et que les maladies infectieuses occultes aient été investiguées (Toxoplasmose, FIV-FelV chez le chat par exemple).

Chez le chat, quelques rapports de cas traités avec de la cyclosporine à 5mg/kg/jour sont disponibles. Son utilisation pour la MICI féline ne s'est malheureusement pas encore démocratisée.

- Autres molécules immunomodulatrices

D'autres molécules cytotoxiques comme le **méthotrexate** et le **cyclophosphamide** sont utilisées chez l'homme dans le traitement de la maladie de Crohn mais leur usage n'est que peu documenté chez le chien. Un cas de MICI sévère avec hypoprotéinémie et lymphangiectasie, ne répondant pas à la prednisolone et à la cyclosporine a été traité avec du méthotrexate. De plus grandes séries doivent être étudiées pour avoir du recul sur l'usage de cette molécule.

Le cyclophosphamide présente peu d'avantages par rapport à l'azathioprine et est rarement utilisé.

Le **mycophénolate mofétil** qui inhibe la synthèse des purines, à l'origine d'une diminution de la prolifération lymphocytaire et de la production des anticorps est utilisé chez l'homme dans le traitement des MICI mais il n'a pas encore été testé chez le chien et chez le chat.

Les molécules ayant pour cible le TNF- α (**thalidomide**, **oxpentifylline**) sont utilisées dans le traitement des MICI chez l'homme mais n'ont pas encore été testées en médecine vétérinaire.

La **thialidomide** a plusieurs effets : inhibition de l'expression de TNF- α , diminution de l'expression de l'interleukine-2, diminution de la migration des leucocytes et altération de l'angiogénèse. Etant donné l'importance d'IL-2 et de TNF- α dans la pathogénie des MICI canines, son utilisation thérapeutique semble être prometteuse. L'**oxpentifylline** (ou pentoxifylline) est un inhibiteur des phosphodiésterases qui produit de l'AMP cyclique intracellulaire, qui inhibe ensuite l'expression de TNF- α . Un essai clinique a été mené en double aveugle chez l'homme et a montré des résultats encourageants. La mise en application chez le chien est à envisager.

Un traitement à base d'**anticorps monoclonaux anti- TNF- α** , déjà en cours d'utilisation chez l'homme pourrait être adapté chez le chien et le chat si et seulement si des anticorps spécifiques aux espèces canine et féline peuvent être développés. Chez l'homme, une thérapie à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CD4+ s'est révélée satisfaisante dans le traitement de la MICI. Etant donné l'implication des lymphocytes T CD4+ dans la pathogénie des MICI canines, une approche thérapeutique serait à envisager chez le chien. Toutefois, les sous-familles de lymphocytes TCD4+ ont des propriétés immunogènes et de tolérance immunologique qui leur sont propres. Ainsi l'effet obtenu dépendra des sous-familles utilisées. (German, Hall, & Day, 2003)

Molécule	Effets secondaires	Indications	Contre-indications
immunomodulatrice			
Glucocorticoïdes : Prednisolone –Budésonide			
Prednisolone- Prednisone	Hypercorticisme iatrogène Polyuro-polydipsie, polyphagie, immunodépression, redistribution des réserves lipidiques, ulcères gastroduodénaux, glaucome, cataracte, retard à la cicatrisation, diabète, insuffisance hépatique, insuffisance rénale	Traitement immunomodulateur de première intention	Chiens >30 kg pour limiter effets secondaires
Budésonide	Surcharge hépatique Suppression de l'axe hypothalamo- pituitaire-surrénalien	Si effets secondaires de la prednisolone trop importants ou faible réponse à la prednisolone	
Azathioprine	Diarrhée, léthargie, dysorexie, syndrome fébrile, vomissements	MICI réfractaire aux glucocorticoïdes Chiens > 30 kg	Chat
Chlorambucil	Peu marqués	Chat	

	Immunosuppression	Différenciation MICI/lymphome alimentaire difficile
Ciclosporine	Alopécie, ulcération gingivale, vomissements	
Méthotrexate	Nausées, anorexie, fatigue, effet tératogène, insuffisance hépatique	Etudes à poursuivre, résultats encourageants chez l'homme
Cyclophosphamide	Cystite hémorragique stérile	
Molécules ciblant le TNF-α : thalidomide, oxfentifylline, anticorps monoclonaux		
Thalidomide, Oxfentifylline	Utilisation non décrite chez chien mais satisfaisante chez l'homme. Effets prometteurs et études en attente	
Anticorps monoclonaux anti-TNF-α		

TABLEAU 49: PRESENTATION DES DIFFERENTES MOLECULES UTILISEES OU ACTUELLEMENT EN ETUDE DANS LE TRAITEMENT DES MICI CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT.

Mesures diverses

Pour les chiens atteints d'entéropathie exsudative et présentant de l'ascite, la **dexaméthasone** peut être préférée à la prednisolone pour limiter la rétention de fluides.

Les **diurétiques** peuvent être utilisés chez les patients présentant une ascite : le spironolactone à 1-2mg/kg deux fois par jour par voie orale apparait plus efficace que le furosémide.

Certains patients atteints d'entéropathie exsudative peuvent être sujets aux **thromboembolies**. L'**aspirine à faible dose** peut être utilisée en prévention, à 0,5mg/kg deux fois par jour.

Certains chiens atteints de MICI peuvent présenter une **anémie microcytaire** et nécessiter une transfusion sanguine. Du **sulfate de fer** peut être donné en complément par voie orale à 20gg0mg par animal pendant quelques mois.

V.B.1.B. CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, la gestion des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se fait selon plusieurs modalités. Dans un premier temps, un **traitement médical** est envisagé avec l'utilisation de glucocorticoïdes, d'agents immunomodulateurs et de molécules biologiques. Le but de ces agents est de moduler voire supprimer l'inflammation intestinale, ce qui améliore le confort de vie du patient. Le traitement initial des MICI a pour but d'induire une rémission chez le patient, d'autres traitements sont ensuite mise en place pour maintenir cette rémission. L'organisation mondiale de gastroentérologie (WGO : World Gastroenterology Organization) a développé un guide pratique dans la prise en charge médicale des MICI selon le degré de sévérité et d'activité de la maladie(

Annexe 9). (Chairman & Michael, 2010)

En cas d'atteinte sévère et d'une absence de réponse au traitement médical, **l'option chirurgicale** est alors envisagée en prenant en compte la balance bénéfices-risques.

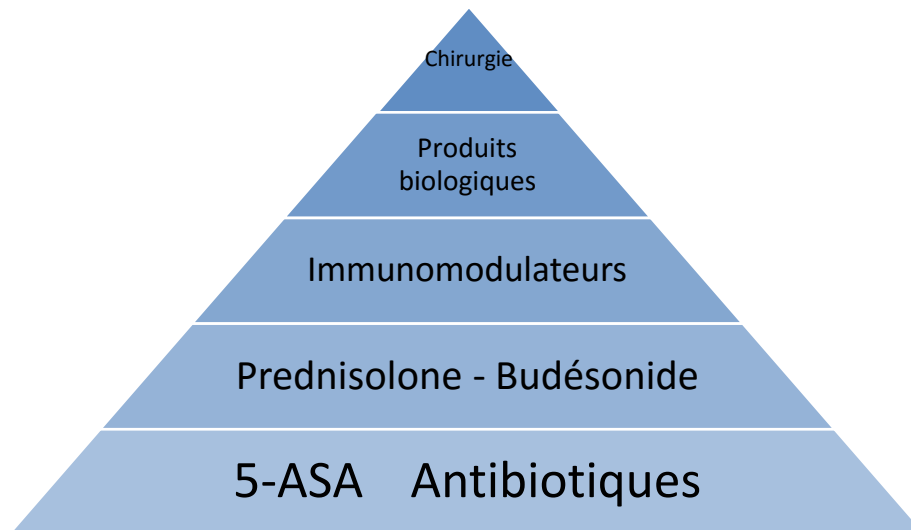


FIGURE 31 : RESUME DE LA DEMARCHE THERAPEUTIQUE DANS LA GESTION DES MICI CHEZ L'HOMME.(GREVENITIS & THOMAS, 2015)

Traitement des MICI : utilisation d'antibiotiques (Assche et al., 2010; Sartor, 2004; Stange et al., 2008)

L'emploi des antibiotiques est essentiel dans la gestion des complications septiques des MICI. Celles-ci incluent les entités suivantes:

- Abscès périanal, hépatique ou intra-abdominal, phlegmon inflammatoire
- Fistules (périanales, entéroentérique, entérocolique, entérocutanée, entérovésicale) survenant en cas de maladie de Crohn
- Fissures anales
- Prolifération bactérienne de l'intestin grêle, secondaire à une sténose intestinale, perte de la valvule iléo-caecale, fistules entéroentérique et entérocoliques
- Infections post-opératoires
- Mégacolon toxique
- Infections secondaires (notamment à *Clostridium difficile*)

La plupart des cliniciens utilisent des antibiotiques à large spectre dans le traitement de la colite fulminante ou du mégacolon toxique pour **diminuer la translocation bactérienne**. La prolifération

bactérienne de l'intestin grêle est fréquemment rencontrée suite à la perte de la valvule iléocaecale, à une sténose importante de l'intestin grêle avec obstruction partielle et retard de transit associé ou suite à des fistules périanales. Les antibiotiques ont plusieurs mécanismes d'action dans le traitement de la MICI :

- Diminution des concentrations bactériennes de la lumière intestinale et adhérentes à la muqueuse,
- Elimination sélective des bactéries luminales pathogènes (altération du ratio bactéries bénéfique/bactéries pathogènes),
- Diminution de l'invasion tissulaire, traitement des microabcès et de la prolifération bactérienne secondaire aux ulcères de la muqueuse et aux fistules,
- Diminution de la translocation bactérienne et de la dissémination systémique bactérienne.

L'utilisation des antibiotiques en première intention dans le traitement des MICI reste controversée.

Antibiothérapie et maladie de Crohn

Il a été montré que le **métronidazole** (appartenant à la famille des nitroimidazoles), prescrit à une dose de [10-20] mg/kg/j entraîne une diminution du score clinique obtenu selon l'index CDAI chez les patients atteints de maladie de Crohn mais n'a pas d'influence sur la rémission de la maladie. Le bénéfice de l'antibiothérapie est également **dose-dépendant** : l'amélioration clinique est plus importante lorsque le métronidazole est prescrit à 20mg/kg plutôt qu'à 10mg/kg. De plus, le métronidazole est particulièrement efficace en cas de colite ou d'iléocolite mais pas en cas d'iléite seule.

Le **métronidazole** peut être associé à la **ciprofloxacine** (appartenant à la famille des fluoroquinolones). L'efficacité clinique de cette combinaison est supérieure en cas d'atteinte colique qu'en cas d'atteinte de l'intestin grêle.

L'utilisation de métronidazole présente toutefois de nombreux effets secondaires, rencontrés parfois à une dose de 10/kg/j : nausées, anorexie, neuropathie périphérique, dysgueusie et dyspepsie.

Etant donné l'implication supposée de *Mycobacterium paratuberculosis* dans la pathogénie de la maladie de Crohn, des études ont mis en place une antibiothérapie ayant pour cible cette bactérie : une combinaison de **rifabutine** (appartenant à la famille des rifamycines) et de **clarithromycine** (appartenant à la famille des macrolides), associée ou non à de la **clofazimine** (appartenant à la famille des riminofenazines). Les résultats apparaissent prometteurs avec une augmentation de la cicatrisation de la muqueuse intestinale, toutefois, les échantillons d'étude sont de petite taille ce qui limite la significativité des résultats.

En pratique, la plupart des cliniciens associent dans le **traitement de première intention de la maladie de Crohn périanale**, une **antibiothérapie** (metronidazole et/ou ciprofloxacine, tétracycline) à un **drainage chirurgical des abcès périanaux**. L'usage d'immunomodulateurs (thiopurines, agents anti-TNF) est réservé aux patients ne répondant pas à l'antibiothérapie. La durée de l'antibiothérapie doit être de 2-3 mois et il est important d'informer le patient des risques de neuropathie périphérique, consécutive à l'usage de métronidazole.

Antibiothérapie et colite ulcéreuse

D'après les essais cliniques, l'utilisation d'antibiotiques dans le traitement de la colite ulcéreuse n'est pas recommandée. Toutefois, d'après quelques études préliminaires, l'adjonction d'antibiotiques aux anti-inflammatoires stéroïdiens serait bénéfique.

Plusieurs antibiotiques ont été utilisés au cours de différents essais cliniques : l'association **triméthoprim-sulfamide**, la **ciprofloxacine**, la **tobramycine** (appartenant à la famille des aminosides), la **rifaximine** (appartenant à la famille des ansamycines) semblent être efficaces sur une **gestion à long terme** de la maladie (>6mois). Toutefois, il a été observé que l'association de multiples antibiotiques à large spectre pouvait avoir des conséquences dramatiques chez les patients atteints de colite ulcéreuse fulminante réfractaire.

L'**utilisation d'antibiotiques en première intention** dans le traitement de la **colite ulcéreuse** n'apparaît **pas** être **justifiée**, d'après les études actuellement disponibles.

Traitement des MICI : utilisation d'anti-inflammatoires (Grevenitis & Thomas, 2015)

- L'acide 5-aminosalicylique

L'acide 5-aminosalicylique est une molécule utilisée dans l'induction et la maintenance des rémissions chez les patients atteints de MICI. C'est une molécule de première intention utilisée dans le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité minime à modérée. Son efficacité dans la gestion de la maladie de Crohn reste controversée. Plusieurs molécules sont disponibles en médecine humaine : **la sulfasalazine, la mesalamine, l'olsalazine et la balsalazide**.

La **sulfasalazine** est une prodrogue composée de l'acide 5-aminosalicylique et de sulfapyridine. Le mécanisme d'action précis de la molécule n'est pas connu mais il semble que la sulfasalazine agisse localement. Plusieurs mécanismes ont été proposés:

- Inhibition de la synthèse de cytokines en régulant positivement le récepteur- γ activé proliférateur du peroxysoxe et ses gènes-cibles, ce qui supprime l'activation du facteur nucléaire κ - β (NF κ β) et des récepteurs TLR ;

- Inhibition des fonctions biologiques des cytokines pro-inflammatoires : interleukine-1, facteur de nécrose tumorale, TNF- α , interleukine-2, interleukine-8, et NF κ B ;
- Inhibition des enzymes cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase, impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique et dans la formation des prostaglandines et leucotriènes pro-inflammatoires.
- Activités anti-oxydante, immunosuppressive et altération de l'adhésion et de la fonction leucocytaire.

L'acide 5-aminosalicylique semble efficace dans l'induction et le maintien de la rémission de colite ulcéreuse d'activité minimale à modérée, lorsque des doses quotidiennes de 2g ou plus sont prescrites. L'efficacité de l'acide 5-aminosalicylique dans l'induction et le maintien des rémissions de la maladie de Crohn n'est pas encore établie.

Environ 20% à 25% des patients traités au long terme avec la sulfasalazine présentent des effets secondaires : maux de tête, douleur épigastrique, nausées et vomissements, érythème. De plus, les patients placés sous sulfasalazine doivent être **supplémentés en vitamine B9**, car la sulfasalazine entraîne une carence qui peut occasionner une anémie mégalo-blastique. Généralement **la mésalamine, l'olsalazine et la balsalazide** sont **mieux tolérées** que la sulfasalazine. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec ces molécules sont les maux de tête, la douleur abdominale et les nausées.

- Glucocorticoïdes et Budésonide

Les **glucocorticoïdes** sont utilisés dans le traitement des MICI chez l'homme, le chien et le chat. Ils agissent à différents niveaux: ils inhibent l'expression des molécules d'adhésion, la migration des cellules inflammatoires vers les foyers d'inflammation (notamment l'intestin), ils induisent l'apoptose des lymphocytes activés et diminuent l'expression des cytokines inflammatoires. Toutefois l'utilisation à long terme de glucocorticoïdes entraîne le développement d'effets secondaires. La **budésonide** semble avoir les **mêmes effets systémiques** que la **prednisolone** mais présente **moins d'effets secondaires**. Diverses études ont montré l'efficacité des glucocorticoïdes et de la budésonide dans l'induction de la rémission chez des patients atteints de colite ulcéreuse active et de maladie de Crohn. Cependant aucune publication ne témoigne de l'utilisation des glucocorticoïdes dans le maintien de la rémission des MICI chez l'homme.

Traitement des MICI : utilisation d'immunomodulateurs (Grevenitis & Thomas, 2015)

La thérapie immunomodulatrice est communément médiée par les **thiopurines** et le **methotrexate**. La **ciclosporine** est utilisée dans la gestion de la colite fulminante.

- Thiopurines

Deux molécules sont disponibles : **l'azathioprine** et la **6-mercaptopurine (6-MP)** dans le contrôle de la réponse immunitaire dérégulée des MICI chez l'homme.

Le métabolite de la thiopurine, le 6-thioguanine est un antagoniste de la purine qui interfère avec la synthèse d'ADN et d'ARN. La diminution de synthèse des acides nucléiques inhibe la prolifération des lymphocytes de type T et B.

L'azathioprine est convertie en 6-MP par une réaction non enzymatique qui a lieu au sein des érythrocytes. Ensuite la 6-MP est transformée en:

- 6-méthylmercaptopurine, métabolite hépatotoxique par la thiopurine S-méthyltransferase (TPMT)
- 6-thioguanine nucléotide (6-TGN), métabolite responsable de la myelosuppression de l'effet thérapeutique observé en cas de MICI, par l'enzyme hypoxanthine phosphoribosyl transférase (HPRT)
- Acide 6-thiourique (6-TU), métabolite inactif par la xanthine oxydase (XO).

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine permettent une rémission clinique des patients atteints de MICI et permettent d'éviter l'utilisation de glucocorticoïdes. Il est estimé qu'environ 50 à 60 % des patients répondent aux thiopurines. Les thiopurines possèdent un **délai d'action assez long**, ainsi 3 à 4 mois sont nécessaires pour observer une amélioration clinique.

Moins de 10% des patients traités développent des **effets secondaires importants**, qui persistent parfois après l'arrêt du traitement. Les réactions allergiques (syndrome fébrile, érythème, pancréatite, arthralgie,) ne dépendent pas de la dose administrée et disparaissent à l'arrêt du traitement. Une des complications importantes et potentiellement létale du traitement à base de thiopurines est la **myelosuppression**. Un contrôle des lignées cellulaires en particulier la population leucocytaire doit être régulièrement surveillée tout au long du traitement.

Une **hépatotoxicité** est également rapportée et est due à une augmentation de la synthèse de 6-MMP. L'hépatotoxicité et la myelosuppression dépendent de la dose prescrite. La gestion de ces effets secondaires consiste à réduire les doses voire à interrompre le traitement.

Un des effets secondaires de la thérapie à base de thiopurines le plus inquiétant est **le risque augmenté de malignité**. Une analyse récente a montré que les patients traités par le biais de thiopurines présentent un risque accru de développer un lymphome. Des associations fortes ont été mises en évidence entre la thérapie à base de thiopurines et le développement de lymphome et de cancer de la peau, autre que le mélanome cutané.

- Méthotrexate

Le **méthotrexate** est considéré comme une alternative à l'emploi des thiopurines. Cette molécule a de nombreux effets, elle bloque notamment la production des interleukines 1, 2, 6 et 8. L'efficacité du méthotrexate a été montrée dans l'induction et le maintien de rémission de maladie de Crohn. Le méthotrexate se montre en pratique fréquemment efficace dans le traitement de la colite ulcéreuse.

Il est plutôt bien toléré chez la majorité des patients mais son utilisation peut entraîner des effets secondaires: nausées, stomatite, diarrhée, perte de cheveux, leucopénie, pneumonie interstitielle et fibrose hépatique. De plus, le méthotrexate a un effet abortif et tératogène. Il est donc très important d'informer et de conseiller les patients de façon appropriée. Contrairement aux thiopurines, l'hépatotoxicité et la myelosuppression sont évitées avec le méthotrexate.

- Ciclosporine

La **ciclosporine** inhibe de façon sélective la calcineurine, ce qui entraîne une régulation négative de la transcription de nombreuses cytokines inflammatoires (principalement l'interleukine-2) et une diminution de la prolifération lymphocytaire. La ciclosporine est utilisée en cas de colite ulcéreuse pour traiter une colite sévère ou fulminante, réfractaire aux glucocorticoïdes. Contrairement à la colite ulcéreuse, les données disponibles dans la littérature ne montrent pas une efficacité significative de la ciclosporine dans le traitement de la maladie de Crohn.

Les effets secondaires de la ciclosporine peuvent être importants: hypertension, tremblements, convulsions, insuffisance rénale, hypercholestérolémie, hypomagnésémie et infections opportunistes (du fait de l'immunodépression induite par la ciclosporine). C'est pour cela que la fonction rénale, la magnésémie et la cholestérolémie du patient doivent être évaluées dans l'initiation de la thérapie et doivent être régulièrement contrôlées.

- Antagonistes du facteur de nécrose tumorale

L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le pegol certolizumab sont des molécules biologiques qui agissent de manière ciblée sur l'activité du facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor-TNF) et diminuent l'inflammation de la muqueuse intestinale selon plusieurs mécanismes. L'infliximab est un anticorps de type immunoglobuline G1 qui se lie au TNF, qui s'administre par voie intraveineuse. L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps de type IgG1 qui s'administrent par voie sous-cutanée. Le pégol certolizumab est un fragment Fab pégylé d'un anticorps mononuclé anti-TNF, également administré par voie sous-cutanée.

Environ 60% des patients sous traitement anti-TNF répondent cliniquement 2 à 6 semaines après l'initiation du traitement. Plusieurs essais cliniques ont montré qu'un dosage inducteur avec un dosage de maintien régulier assurait une meilleure efficacité et prévenait d'une diminution de réponse au traitement en comparaison à des dosages intermittents, variant selon les symptômes du patient. Toutefois, après 1 à 3 ans de thérapie de maintien, une diminution de réponse est notée chez 30 à 50% des patients initialement traités avec des antagonistes de TNF. Cette perte de réponse peut être attribuée à la formation d'anticorps, à une pharmacocinétique altérée ou à des changements dans le mécanisme majoritaire de l'inflammation. Lorsque des patients décompensent cliniquement sans mise en évidence d'une inflammation active à l'endoscopie, une sténose intestinale, une infection à *Clostridium difficile* ou un syndrome du côlon irritable concomitants devront être envisagés.

Il a été rapporté que la thérapie anti-TNF était efficace au long terme dans le **traitement des fistules** associées à la maladie de Crohn.

Des réactions au point d'injection sont rapportées chez certains patients. Les patients qui développent des anticorps anti-infliximab sont davantage sujets aux réactions à l'injection et peuvent présenter divers symptômes : douleur à la poitrine, dyspnée, érythème et hypotension. Une hypersensibilité retardée (ou hypersensibilité de type 4) peut survenir quelques jours à deux semaines après l'injection et occasionne alors des symptômes tels qu'une polyarthralgie sévère, une myalgie, un œdème facial, de l'urticaire et de l'érythème. De plus, un risque d'infection sévère est présent lors d'utilisation d'agents anti-TNF. Une radiographie thoracique est recommandée avant l'initiation de la thérapie anti-TNF pour écarter une hépatite B ou une tuberculose.

- Molécules anti-adhésion

La **natalizumab** est un anticorps monoclonal antagoniste des **intégrines α -4 β -1 et α -4 β -7**, qui bloque donc l'adhésion leucocytaire et la migration des globules blancs vers les foyers inflammatoires. Ces deux intégrines sont présentes dans le système nerveux central et le tractus gastrointestinal. Le natalizumab se montre efficace dans le traitement de la maladie de Crohn d'activité modérée à sévère. L'utilisation du natalizumab est indiquée aux Etats-Unis pour l'induction et le maintien de rémission chez des patients atteints de maladie de Crohn, ne répondant pas aux inhibiteurs anti-TNF.

Le **vedolizumab** est aussi un anticorps monoclonal, antagoniste de **l'intégrine α -4 β -7 seule**, limitée à la muqueuse gastrointestinale et nasopharyngée. L'efficacité de cette molécule a été montrée dans le traitement d'induction et de rémission pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Son efficacité dans l'induction de la rémission clinique et la cicatrisation de la muqueuse intestinale a également été démontrée. L'utilisation du vedolizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes avec une MICI d'activité modérée à sévère, après échec d'une ou de plusieurs thérapies standard (glucocorticoïdes, immunomodulateurs ou antagonistes de TNF). Il peut être utilisé en traitement de première intention pour le maintien de rémission des patients avec une colite ulcéreuse (modérée ou sévère), étant donné sa grande efficacité dans le traitement de cette maladie.

Alors que l'intégrine α -4 β -7 est spécifique au tractus intestinal, l'intégrine α -4 β -1 est présente dans de nombreux tissus, notamment le système nerveux central(SNC). La natalizumab affecte l'afflux de leucocytes vers le SNC, augmentant alors le risque de **leucoencéphalopathie multifocale progressive(LMP), due à la réactivation du virus de John Cunningham (JC)** chez les patients atteints. Ce risque ne concerne toutefois que quelques patients. Un test de dépistage du virus de JC est recommandé avant l'initiation de la thérapie à base de natalizumab. Le vedolizumab est généralement bien toléré chez les patients atteints de MICI traités.(Rutgeerts et al., 2016)

- Protéine-10 inductible par l' interféron- γ

La **protéine-10 inductible par l'interféron- γ (IP-10)** est une chémokine qui joue un rôle important dans la migration de cellules inflammatoires et dans la survie des cellules épithéliales. Cette protéine est exprimée en quantités importantes dans le côlon et le plasma des patients atteints de colite ulcéreuse. Un essai clinique récent de phase 2 basé sur 109 patients avec une colite ulcéreuse, recevant de manière aléatoire un anticorps monoclonal dirigé contre IP-10 (BMS-936557), n'a pas montré d'amélioration clinique significative chez les patients recevant cet anticorps.

Traitement des MICI : utilisation des probiotiques (Sartor, 2004)

Les **probiotiques** sont des microorganismes vivants (bactéries ou levures) avec une activité physiologique bénéfique ou thérapeutique. Un nombre d'essais cliniques limité suggère que les espèces de probiotiques sélectionnées, utilisées seule ou en association, auraient un effet préventif sur l'inflammation intestinale récurrente et pourraient traiter les MICI actives (principalement la pouchite et la colite ulcéreuse). Les probiotiques agissent selon plusieurs mécanismes:

- Inhibition des bactéries entériques pathogènes par :
 - Diminution du pH luminal
 - Sécrétion de protéines bactéricides
 - Résistance à la colonisation, via l'occupation de la niche écologique par les probiotiques
 - Induction de MUC 2
 - Inhibition de l'invasion épithéliale par des voies Rho-indépendante et Rho-dépendante
- Amélioration de la fonction de barrière de l'épithélium et de la muqueuse par :
 - Production d'acides gras à courte chaîne (notamment le butyrate)
 - Stimulation de la production de mucus
 - Augmentation de l'intégrité de la barrière intestinale
- Altération de l'immunorégulation
 - Induction de la sécrétion et de l'expression de l'interleukine-10 et du facteur de croissance β
 - Stimulation de la production d'immunoglobulines sécrétoires de type A (IgA)
 - Diminution de l'expression de TNF

Un essai clinique mené en double aveugle a étudié le taux de rechute chez des patients avec une pouchite dont la rémission a été induite par traitement antibiotique, recevant de manière aléatoire un placebo ou une association de probiotiques dit VSL-3 (3 espèces de *Bifidobacterium*, 1 espèce de *Streptococcus salivarium* et 4 espèces de *Lactobacillus*) pendant 9 mois. 15% des patients recevant l'association de probiotiques ont présenté une rechute contre la totalité des patients recevant le placebo. D'autres essais confirment le rôle protecteur des probiotiques en cas de pouchite. Les résultats obtenus au cours d'essais cliniques utilisant les probiotiques chez des patients atteints de colite ulcéreuse sont moins significatifs. Les résultats des essais cliniques basés sur des patients atteints de maladie de Crohn divergent selon les études. Ainsi plusieurs préparations de probiotiques (notamment l'association VSL) apparaissent prometteuses dans la prévention des rechutes en cas de pouchite chronique ou de colite ulcéreuse et constitueraient un traitement possible pour la colite

ulcéreuse active (d'activité minimale à modérée). De plus, ce moyen thérapeutique est apprécié par les patients et présente peu de toxicité.

Traitement des MICI : utilisation des prébiotiques (Sartor, 2004)

Les prébiotiques sont des substances alimentaires, le plus souvent des glucides non digérés qui stimulent la croissance et le métabolisme des bactéries entériques commensales bénéfiques pour l'organisme. Le lactosucrose, les fructo-oligosaccharides, l'inuline, le psyllium, les fibres et les extraits d'orge germé favorisent la croissance des espèces de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*, stimulent la production d'acides gras à courte chaîne, en particulier le butyrate. Le butyrate joue un rôle cytoprotecteur, il augmente la fonction de barrière de l'épithélium intestinal. Ces additifs alimentaires participent à la restauration du déséquilibre entre la flore commensale bénéfique et les bactéries pathogènes dans l'iléon distal des patients présentant une MICI. Plusieurs essais cliniques ont été effectués chez des échantillons de petite taille de patients atteints de colite ulcéreuse mais aucun n'a été effectué sur des patients atteints par la maladie de Crohn. Les patients avec une colite ulcéreuse (d'activité minimale à modérée), recevant des extraits d'orge germé présentent une diminution des symptômes et de l'inflammation endoscopiquement visible. De même, le psyllium permet une diminution des symptômes chez des patients présentant une colite ulcéreuse inactive, avec une augmentation de la concentration fécale en *Bifidobacterium* et une diminution de la quantité d'eau dans les selles.

Les prébiotiques constituent donc une option thérapeutique potentiellement très intéressante, avec une stimulation théorique de la croissance des lactobacilles et la production de butyrate cytoprotecteur. Cette approche thérapeutique apparaît sûre, physiologique et économique, ce qui permet de considérer son utilisation prophylactique et son application chez les patients subcliniques. Toutefois, les études sont débutantes sur ce sujet et doivent être poursuivies.

Traitement des MICI : approche nutritionnelle (Montgomery & Iv, 2015)

Les patients atteints de MICI peuvent présenter des **carences nutritionnelles** diverses (Tableau 50). Une correction de ces carences doit être envisagée. De plus, certains agents thérapeutiques ont des effets secondaires tels que les nausées, les vomissements et la diarrhée et peuvent altérer les mécanismes de digestion-absorption de l'intestin (Tableau 51).

Classe de nutriment	Carence spécifique	Informations supplémentaires
Vitamines	Vitamines A, C, K, B12, D	
Electrolytes	Na, K, Cl	Le plus souvent rencontrée chez patients avec syndrome du grêle court
Minéraux	Magnésium, fer, zinc, calcium	Un taux normal de ferritine ne permet pas d'exclure une anémie ferriprive Le taux d'hormone parathyroïdienne peut être élevé suite à une hypocalcémie
Protéines	Albumine sérique, protéines totales	[50-80]% des patients avec une maladie de Crohn [25-50]% avec une colite ulcéreuse

TABLEAU 50: RESUME DES CARENCES NUTRITIONNELLES RENCONTREES EN CAS DE MICI. (MONTGOMERY & IV, 2015)

Médicament	Effet secondaire	Origine de la malnutrition
5-aminosalicylates (5-ASA)	Douleur et crampes abdominales	Diminution de la prise alimentaire
Immunomodulateurs	Ulcération intestinale	Malabsorption
Glucocorticoïdes	Altération du métabolisme	Diminution de l'absorption, augmentation des pertes
Agents biologiques	Dyspepsie, pancréatite, formation d'abcès, perforation intestinale (infiximab)	Diminution de la prise alimentaire

TABLEAU 51: RESUME DES EFFETS SECONDAIRES ET DE LEURS EFFETS SUR LA NUTRITION DES TRAITEMENTS MEDICAUX, UTILISES EN CAS DE MICI. (Montgomery & Iv, 2015)

La gestion de la malnutrition est d'autant plus importante chez les **enfants atteints de MICI**, en particulier de **maladie de Crohn**: les carences vitaminiques et nutritionnelles engendrent des retards de croissance, un développement retardé de la puberté et une prise de poids retardée.

D'une manière générale, en dehors d'une malnutrition, aucun facteur alimentaire n'a de rôle clairement établi dans la pathogénie des MICI ainsi la mise en place d'un régime alimentaire spécial pour le maintien de rémission est utopique. Le régime du patient doit être adapté à l'activité clinique de la maladie et à l'état nutritionnel du patient.

Lors des phases actives de la maladie, l'alimentation assure plusieurs rôles :

1. le maintien d'un bon état nutritionnel avec des **apports adaptés et suffisants** en protéines, vitamines, minéraux et oligo-éléments,

2. la diminution des pertes, lors de diarrhée, avec un **régime pauvre en fibres alimentaires et en lactose**, dit « régime sans résidus »,
3. la contribution à l'induction de la rémission avec une **nutrition par voie entérale ou parentérale**

Une fois le patient en rémission, le régime doit être **progressivement élargi** pour revenir à une **alimentation normale**. Les fibres alimentaires sont donc réintroduites au fur et à mesure selon la tolérance du patient.

Ainsi la **nutrition par voie entérale** reste le **traitement de prédilection lors de malnutrition**, consécutive à une MICI. Il semble que l'alimentation par voie entérale réduise la réponse inflammatoire systémique et l'hypermétabolisme consécutif lors de maladie active. La composition de la nutrition entérale n'a pas montré de différence significative sur les patients par rapport à d'autres régimes à base de polymères. De plus, la nutrition par voie entérale favorise la cicatrisation de la muqueuse, contrôle l'inflammation locale et favorise la prise de poids. Enfin en cas de maladie de Crohn, il a été montré que la nutrition par voie entérale diminuait l'inflammation et l'hypertrophie du tissu adipeux mésentérique, témoin d'une maladie de Crohn active. Une diminution de 59% de l'épaisseur de la paroi intestinale est également observée chez des patients avec une maladie de Crohn, exclusivement alimentés par voie entérale. Toutefois, il semblerait que la monotonie thérapeutique entrainerait chez le patient une faible observance du traitement.

En cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, l'utilisation de la **nutrition par voie parentérale** doit être **réservée** aux patients chez qui la nutrition par voie entérale est contre-indiquée : patient avec un syndrome du grêle court, des fistules associées à un débit important ou une intolérance à la nutrition entérale. Dans les cas précédemment décrits, la nutrition par voie parentérale doit être mise en place sur une **courte durée** et un **relai par voie entérale** sera établi.

Pour résumer, la prise en charge nutritionnelle des MICI chez l'homme consiste à **lutter contre la malnutrition et les carences nutritionnelles**, consécutives à la maladie.

Nouvelles cibles thérapeutiques innovantes dans le traitement de la colite ulcéreuse (Torres et al., 2013)

Les études en cours sur de nouvelles cibles thérapeutiques concernent principalement la colite ulcéreuse, c'est pour cela qu'elles sont exposées ci-dessous.

Renforcement de la barrière intestinale

La barrière de la muqueuse intestinale est composée pour rappel, d'une couche de mucus, de cellules épithéliales (incluant les cellules de Paneth et de Goblet), des cellules non épithéliales et de jonctions intercellulaires. Ces différents éléments sont connectés entre eux et coopèrent pour synthétiser des peptides antimicrobiaux, dirigés contre les antigènes luminaux et les microorganismes pathogènes avant qu'ils ne parviennent jusqu'au tissu lymphoïde. Une altération de l'intégrité de la barrière intestinale est une des composantes de la pathogénie des MICI chez l'homme comme chez les carnivores domestiques. Ainsi **renforcer la barrière altérée représente une cible thérapeutique potentiellement très intéressante.**

- Phosphatidylcholine : restauration du mucus colique

La couche de mucus qui recouvre l'épithélium intestinal est pour rappel, composée d'eau, de glycoprotéines, de lipides, de protéines et d'acides nucléiques. Les phospholipides, bien que minoritaires dans la composition du mucus sont indispensables : ils participent à l'établissement d'une surface hydrophobe, étant donné leur nature amphiphile. La **phosphatidylcholine** (PC) est un phospholipide majeur constitutif du mucus, dont la présence est réduite chez les patients atteints de colite ulcéreuse. Le défaut de PC engendrerait une diminution de la surface hydrophobe, permettant alors l'invasion de la muqueuse par des agents luminaux pathogènes. Ainsi **la reconstitution de la phosphatidylcholine dans le mucus colique** des patients atteints de colite ulcéreuse pourrait permettre la restauration de la structure et de la densité du mucus, améliorant alors la fonction de la barrière intestinale et limitant l'inflammation observée en cas de MICI. Les résultats d'essai clinique de phase 2 utilisant des préparations à libération retardée de PC sont encourageants : 90% des patients recevant cette préparation présentent une rémission clinique ou une amélioration clinique en comparaison aux 10 % du groupe recevant un placebo. La phosphatidylcholine apparaît comme une nouvelle approche thérapeutique capable d'induire une rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée sans les effets secondaires, pouvant être observés avec les glucocorticoïdes ou les traitements immunosuppresseurs. D'autres études doivent être menées pour confirmer son efficacité à court terme et son habilité à maintenir une rémission clinique.

- Stimulation du PPAR- γ

Le **récepteur γ proliférateur d'activité du peroxyosome (PPAR- γ)** est un récepteur nucléaire impliqué dans le contrôle de l'expression d'un certain nombre de gènes régulateurs, impliqués dans le métabolisme lipidique, la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline. Récemment, l'expression du PPAR- γ a été rapportée augmentée dans l'intestin, notamment au niveau de l'épithélium colique, où son expression est stimulée par des microorganismes (levures, bactéries). L'expression du PPAR- γ est altérée au niveau des cellules épithéliales coliques des patients atteints de colite ulcéreuse, aussi bien dans la muqueuse saine que dans la muqueuse malade. L'expression de PPAR- γ est négativement corrélée avec la sévérité et l'activité endoscopique de la maladie.

Les **thiazolindinediones (TZD)** sont des **agonistes synthétiques du PPAR- γ** , utilisés comme agents sensibilisateurs d'insuline dans le traitement du diabète de type 2. Les TZD ont été utilisées il ya quelques années, sur des modèles expérimentaux de colite aiguë et chronique, réduisant l'inflammation intestinale de 50-70%. Plusieurs essais cliniques ont testé l'efficacité des TDZ dans le traitement de la colite ulcéreuse active. Une étude en double aveugle a été menée chez 105 patients atteints d'une colite ulcéreuse d'activité minimale à modérée avec un placebo et de la rosiglitazone à 4mg deux fois par jour pendant 12 semaines. 44% des patients traités présentaient au terme de l'étude une rémission clinique contre 23% des patients recevant le placebo. Dans cette étude, les effets secondaires rapportés étaient rares. Toutefois, l'utilisation de TZD, en particulier la rosiglitazone a été associée à un risque cardiovasculaire accru.

Il a été récemment démontré que les **5-aminosalicylates (5-ASA) se liaient au PPAR- γ** . Après administration orale, l'acide 5-aminosalicylique passe de la lumière intestinale au cytoplasme des cellules épithéliales à travers un transporteur membranaire. Il se lie ensuite au PPAR- γ et induit la translocation nucléaire du récepteur. Cette liaison favorise le changement de conformation du PPAR- γ , entraînant alors la formation d'un hétérodimère entre le PPAR- γ et le récepteur rétinolide X (RXR), qui permet le recrutement du coactivateur DRIP (protéine interagissant avec le récepteur de la vitamine D). Ce complexe (5-ASA+PPAR- γ +SRIP +RXR) se lie ensuite au PPRE (élément de réponse du proliférateur du peroxyosome) de l'ADN, ce qui induit la transcription des gènes impliqués dans le contrôle de l'inflammation et la carcinogénèse. De plus, des analogues de l'acide 5-aminosalicylique avec une activité anti-inflammatoire supérieure et des effets secondaires moindres ont été développés. Cette découverte annonce prometteuse l'utilisation d'agents potentiels modulateurs de PPAR- γ (des dérivés de l'acide 5-aminosalicylique) dans l'induction et le maintien de rémission dans le traitement de la colite ulcéreuse avec des effets secondaires limités.

- Lutte contre l'hypoxie

Il existe un lien étroit entre l'hypoxie, le dysfonctionnement microvasculaire et l'inflammation lors de MICI. L'hypoxie entraînerait **l'activation du NF- κ B dans les entérocytes**, ce qui augmenterait la production de TNF- α et l'expression des récepteurs TLR, qui stimulent le recrutement leucocytaire, la phagocytose et l'immunité adaptative. Ainsi une maîtrise des mécanismes sensibles à l'oxygène permettrait de développer d'éventuels agents thérapeutiques dans le traitement de la colite ulcéreuse. La **thérapie par oxygène hyperbarique (HBOT)** implique l'application de pressions supérieures à l'atmosphère absolue (ATA) d'un environnement contenant 100% d'oxygène. En augmentant la concentration plasmatique en oxygène dissous, l'HBOT augmente la néoangiogénèse dans les stades précoces de cicatrisation, facilite l'élimination des bactéries, la résistance aux infections, la synthèse de collagène et l'épithélialisation. Cependant, peu d'études rapportent l'utilisation de l'HBOT dans le traitement de la colite ulcéreuse. Les résultats apparaissent prometteurs mais les populations d'étude sont de petite taille et hétérogènes.

Lutte contre la dysbiose intestinale

Les MICI, chez l'homme comme chez le chien et le chat se caractérisent par une **dysbiose intestinale** caractérisée par une diminution des bactéries commensales protectrices, appartenant aux phyla Firmicutes et Bacteroidetes et une augmentation de bactéries pathogènes, appartenant aux phyla Proteobacteria et Actinobacteria. Une analyse récente du microbiote fécal de patients atteints de colite ulcéreuse en rémission, a confirmé la diminution de la diversité de la flore fécale, qui affecte notamment les Clostridium du groupe IV du phylum Firmicutes.

Une approche thérapeutique des MICI serait donc de **restaurer la composition du microbiote intestinal** des patients malades, par **bactériothérapie fécale ou transplantation de microbiote fécal (FMT)**. Une étude menée sur 26 patients atteints par une MICI (18 par une colite ulcéreuse) réfractaire au traitement ont reçu un nombre variable de transplantations fécales (1 à 70). La moitié des patients traités a présenté une amélioration clinique. L'échantillon d'étude reste faible mais les résultats sont encourageants. Un **risque d'aggravation de colite ulcéreuse** est présent en cas de transplantation fécale avec la transplantation notamment de **Clostridium difficile**. L'établissement du profil du microbiote intestinal du malade et du donneur doit être établi en amont, un pré-conditionnement antibiotique pourrait être envisagé afin d'optimiser le bénéfice de la transplantation fécale. Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours.

Thérapie helminthique

Les données épidémiologiques suggèrent que l'éradication des helminthes a entraîné le développement de maladies allergiques et auto-immunes telles que les MICI. Les **helminthes** par leur interaction avec l'hôte, activent les voies régulatrices des immunités innée et adaptative. Les essais

cliniques utilisant des helminthes chez des patients atteints d'IBD, ont montré des résultats encourageants. La plupart des études utilisent *Trichuris suis*, pour par sa sécurité d'emploi. Une étude en double aveugle a été menée chez 54 patients atteints de colite ulcéreuse avec un placebo d'une part et une dose de 2500 trichures vivantes d'autre part, à raison de toutes les deux semaines pendant trois mois. Au terme des 12 semaines de traitement, 43,4% des patients recevant les helminthes présentaient une amélioration clinique contre 16,7% des patients recevant le placebo. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Des études à plus long terme sont en phase de recrutement de patients.

Utilisation d'organismes génétiquement modifiés comme distributeurs de médicaments

Des organismes (bactéries ou virus) ont été génétiquement modifiés pour servir de vecteurs médicamenteux. *Lactococcus lactis* est un bon exemple de vecteur délivreur de protéines thérapeutiques au niveau de la muqueuse intestinale, notamment l'**interleukine-10**, cytokine clé de pathogénie des MICI. Une étude expérimentale utilisant *L.Lactis* sécrétant l'IL-10 a montré une réduction des symptômes inflammatoires chez deux modèles murins de colite. Un essai clinique de phase 1 a montré une efficacité et une sécurité d'emploi chez 10 patients atteints de maladie de Crohn.

En parallèle de l'interleukine-10, des études s'intéressent à l'**élafine**, inhibiteur de l'élastase neutrophile des protéases (protéinase-3 et élastase vasculaire endogène), enzymes produites par des cellules inflammatoires phagocytaires pour dégrader les agents pathogènes ingérés.

Des bactéries non pathogènes telles que *Lactococcus lactis* et *L.casei* ont été utilisées pour **produire localement de l'élafine**. Pour cela, le gène humain responsable de la production d'élafine a été inséré dans leur génome. L'utilisation de ces bactéries génétiquement modifiées a permis de réguler négativement l'inflammation chez des modèles murins de colite aiguë et chronique. L'application du traitement des MICI par l'utilisation de bactéries prébiotiques pourrait être envisagée.

Avancées dans la thérapie médicamenteuse

- Découverte de molécules médicamenteuse

Un **extrait (HMPL-004) de la plante *Andrographis paniculata***, avec des propriétés anti-inflammatoires via l'inhibition de l'activité de NF- κ B, a été utilisé sur des modèles expérimentaux de colite : il affecte la prolifération et la **différenciation des lymphocytes T ainsi que les réponses médiées par les lymphocytes auxiliaires LTh1 et LTh17**. Son utilisation a été investiguée au cours de deux essais cliniques de phase 2. Le premier compare deux populations de patients atteints de colite ulcéreuse (d'activité minime à modérée) : l'un recevant 1200mg d'HMPL-004 par jour et l'autre 4500 mg de mesalazine par jour. Les contrôles cliniques et endoscopiques au terme des 8 semaines d'essai

clinique ont montré une rémission de la maladie, sans différence significative entre les deux populations. Un autre essai comparant l'effet de l'extrait à 1200 mg, et 1800mg par jour face à un placebo n'a pas montré de différence entre le placebo et la plus faible dose d'HMPL-004 alors que 60 % des patients recevant 1800 mg présentent une amélioration clinique comparé aux 40% recevant un placebo.

- Réorientation de l'utilisation de médicaments

La réorientation médicamenteuse consiste à utiliser des molécules dont l'efficacité a été prouvée dans le traitement d'autres maladies. Cela nécessite une approche informatique : les gènes associés à la maladie sont recherchés dans la banque de données médicamenteuses pour trouver une correspondance entre les deux. Le **topiramate**, drogue anti-épileptique présente une score thérapeutique élevé supposé pour les MICI. Il a été utilisé chez des modèles murins avec une colite induite à l'acide sulfonique trinitrobenzène (TNBS) : une réduction des symptômes cliniques et de l'inflammation à l'échelle microscopique a pu être observée. Davantage d'études sur l'utilisation du topiramate sont attendues.

- Utilisation de nanotechnologies

La **nanomédecine** permettrait théoriquement la délivrance de molécules sur les sites d'inflammation, et avec leur action ciblée, diminuerait les effets secondaires. La nanomédecine n'en est qu'à ses débuts mais certaines études préliminaires semblent prometteuses: ingestion de nanoparticules contenant un **plasmide produisant l'interleukine-10** ou **nanoparticule capable de libérer un ARN interférant** de petite taille dirigé **contre TNF α** au niveau des sites d'inflammation.

V.B.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

V.B.2.A. CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT

Le traitement chirurgical n'est **pas envisageable** chez le chien et chez le chat. Ce sont des opérations lourdes de pronostic incertain, avec une atteinte de la qualité de vie de l'animal et du propriétaire importante qui se fait au détriment d'une éventuelle amélioration clinique. Ainsi, l'absence de données scientifiques relatives à un éventuel traitement chirurgical, l'efficacité inconnue et l'ensemble des contraintes sous-jacentes donnent une balance bénéfices-risques totalement déséquilibrée. De plus, la gestion des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chien et chez le chat peut être assurée par des moyens disponibles multiples, beaucoup moins invasifs, rendant de ce fait caduque l'approche chirurgicale des MICI chez le chien et chez le chat.

- Maladie de Crohn (Fichera & Michelassi, 2016; Lichtenstein, Hanauer, & Sandborn, 2009)

Indications et objectif

Les indications chirurgicales de gestion de la maladie de Crohn sont les suivantes:

- Echec du traitement médical
- Obstruction intestinale
- Sepsis : fistules, abcès, granulome et masse inflammatoire, perforation intestinale
- Hémorragie
- Dysplasie/cancer
- Retard de croissance

Les indications les plus fréquentes pour la chirurgie en cas de maladie de Crohn sont un défaut de réponse au traitement médical, une altération de la qualité de vie du malade suite aux effets secondaires du traitement médical (dépendance aux corticoïdes par exemple).

L'objectif de la chirurgie en cas de maladie de Crohn est **de restaurer la santé du patient et une qualité de vie décente ou du moins acceptable**. Celle-ci peut être améliorée par résection chirurgicale, gestion des complications de la maladie (fistules, abcès) ou stricturoplastie. Quelque soit l'option chirurgicale choisie, elle ne sera envisagée qu'avec un traitement médical concomitant.

Techniques chirurgicales

Le **drainage chirurgical** est recommandé en cas **d'abcès périrectaux, périanaux et des fistules** chez les patients atteints de maladie de Crohn. Lors d'atteinte colique, une résection chirurgicale peut être envisagée mais elle présente un taux de rechutes plus important qu'en cas de proctocolectomie totale (Tableau 52). Toutefois en pratique, les praticiens et les patients préfèrent éviter une stomie permanente et n'effectuer qu'une résection colique partielle. Aujourd'hui, il n'existe pas de technique chirurgicale permettant de réduire le risque de rechute post-opératoire de la maladie de Crohn. L'analyse histopathologique des marges de la résection chirurgicale ne constitue pas un indicateur du risque de récurrence.

Indications	Techniques chirurgicales
Maladie de Crohn colorectale	Colectomie segmentaire
Maladie de Crohn colique mais absence d'atteinte recto-anale	Colectomie abdominale totale (TAC) avec anastomose iléo-rectale (IRA)
Maladie de Crohn avec absence d'atteinte périanale et de l'intestin grêle	Proctocolectomie avec anastomose iléoanale (IPAA) avec technique de la poche en J
Maladie de Crohn avec : -Présentation aiguë (Mégacôlon toxique, saignements intestinaux) -Présentation chronique (patient traité avec hautes doses de corticoïdes)	TAC avec iléostomie (TAC/I) sans proctectomie
Chirurgie définitive	Proctectomie totale avec iléostomie permanente

TABLEAU 52: PRESENTATION DES TECHNIQUES CHIRURGICALES UTILISEES EN CAS DE MALADIE DE CROHN COLIQUE (HARB, 2015)

La **stricturoplastie** constitue une alternative importante à la résection dans le traitement de sténoses fibrotiques de l'intestin grêle et doit être préférée si possible pour éviter un syndrome du grêle court, une stéatorrhée, une prolifération bactérienne, une absorption des nutriments défailante, une diarrhée consécutive aux sels biliaires. Elle consiste à traiter les sténoses obstructives de manière conservatrice, tout en préservant la longueur de l'intestin fonctionnel: le chirurgien incise le segment intestinal sténosé longitudinalement, et referme l'incision transversalement, ce qui permet une augmentation du diamètre intestinal.

Toutefois, lorsque le segment rétréci est suffisamment long pour éviter un syndrome du grêle court ou si le segment intestinal concentre trop de sténoses, la **résection** sera préférée à la stricturoplastie. Ainsi l'utilisation de stricturoplasie conventionnelle (ou **stricturoplastie de Heineke-Mikulicz**) sera considérée comme appropriée lorsque la sténose concerne moins de 10cm de la longueur de l'intestin grêle. Les sténoses plus importantes (entre 10 et 20 cm) seront traitées par une **stricturoplastie dite de Finney** : l'intestin est placé de manière à former un U et les bords mésentériques intestinaux sont rapprochés. En cas d'atteinte colique, la stricturoplastie est déconseillée.

L'utilisation de la **chirurgie assistée par laparoscopie** est de plus en plus utilisée chez les patients atteints par la maladie de Crohn. Elle permet de diminuer la formation d'adhérences, la douleur post-opératoire, la durée de l'hospitalisation et augmenter l'esthétisme de la plaie chirurgicale. De plus, les patients préfèrent une approche chirurgicale la moins invasive possible.

Cas particulier : gestion des fistules en cas de maladie de Crohn (Bailey, 2015)

Les fistules ne sont rencontrées qu'en cas de maladie de Crohn, étant donné que la colite ulcéreuse ne se caractérise pas par une inflammation transmurale. La gestion des fistules intestinales (plus précisément entérocutanées) est multimodale et répond à plusieurs objectifs : stabiliser le patient, l'optimiser et la prise en charge chirurgicale (Tableau 53).

Stabiliser le patient	Gestion du sepsis	Antibiothérapie par voie systémique
		Retrait du tissu infecté, situé au centre de la fistule
		Drainage assistée par IRM ou échographie endoanale des collections liquidiennes intra-abdominales
		Eviter une intervention chirurgicale en phase aiguë si possible
	Restaurer la volémie	Limiter les pertes : utilisation d'antidiarrhéiques (lopéramide par exemple) Réduire sécrétion de fluides et d'acide gastrique avec un inhibiteur de la pompe à protons (par exemple le pantoprazole) Fluidothérapie
Contrôler l'effluent et protéger la peau		
Optimiser le patient	Déterminer de façon objective ton statut nutritionnel	
	Nutrition par voie entérale (préférable) ou parentérale	
	Gérer les plaies abdominales	Thérapie par pression négative sur la plaie (accélère le développement du tissu de granulation, la contraction des bords de la plaie et contrôle le drainage)
		Appareillage de stomie
		Eviter les pansements simples à base de compresses
Arrêt des corticoïdes si possible		
Prise en charge chirurgicale	Quantifier la longueur d'intestin sain restant	
	Localiser la fistule intestinale	
	Définir l'activité rémanente (si encore présente) de la maladie de Crohn	
	Déterminer si besoin ou non d'une reconstruction de la paroi abdominale	

TABLEAU 53: APPROCHE DANS LE TRAITEMENT DES FISTULES ENTERO-CUTANÉES RENCONTRÉES EN CAS DE MALADIE DE CROHN. (BAILEY, 2015)

- Colite ulcéreuse (Bohl & Sobba, 2015)

Le traitement chirurgical (**proctocolectomie totale**) peut être considéré comme **curatif pour la colite ulcéreuse**, contrairement à la maladie de Crohn. Les techniques chirurgicales les plus utilisées sont résumées dans le Tableau 54.

Entre 4 et 9% des patients atteints de colite ulcéreuse subissent une proctocolectomie dans l'année qui suit le diagnostic de la maladie et le risque d'arriver au traitement chirurgical augmente d'1% chaque année.

Indications

Les indications chirurgicales de gestion de la colite ulcéreuse sont les suivantes:

- Cancer colorectal
- Dysplasie intestinale
- Absence de réponse au traitement médical ou altération de la qualité de vie suite aux effets secondaires du traitement
- Sepsis : perforation intestinale
- Mégacolon toxique, ne répondant au traitement médical
- Colite ulcéreuse sévère aiguë

Le **cancer colorectal** constitue l'une des causes les plus fréquentes de mortalité chez les patients atteints de colite ulcéreuse. La **proctocolectomie** est recommandée en cas de cancer colorectal, dysplasie de haut grade, lésion ou masse associée à une dysplasie (assimilable ou non à un adénome).

En cas de **colite ulcéreuse sévère aiguë** (>6 défécations avec hématochésie, syndrome fébrile associé, tachycardie, augmentation de l'ESR, hémoglobémie < 0,75 hémoglobémie normale), une chirurgie d'urgence est indiquée. Généralement, la **colectomie abdominale élective** est la procédure d'urgence la plus fréquemment pratiquée. Elle doit être pratiquée rapidement de façon à minimiser la durée de l'anesthésie. Une **stomie permanente ou temporaire** sera effectuée à l'issue de la chirurgie. Il est donc important d'informer le patient en amont sur les contraintes et la gestion d'une telle opération. L'iléostomie est généralement pratiquée au niveau du cadran abdominal bas droit : l'iléon terminal abouche alors vers l'extérieur. Avant qu'une chirurgie reconstructrice ne soit envisagée, la portion intestinale réséquée est envoyée à **l'analyse histopathologique pour confirmer le diagnostic initial**. Néanmoins, étant donné l'évolution à bas bruit des symptômes rectaux et du risque important de développer un cancer colorectal, la proctectomie est effectuée en dépit du choix du patient de vouloir ou non une anastomose iléo-anale.

Techniques chirurgicales

Différentes techniques peuvent être utilisées pour réséquer l'intestin atteint :

- **Proctocolectomie totale avec iléostomie terminale** (TCP : total proctocolectomy)

Les patients atteints de colite ulcéreuse qui nécessitent une chirurgie électorale peuvent subir une proctocolectomie avec une iléostomie terminale. Cette chirurgie doit être envisagée pour des patients avec une **fonction sphinctérienne altérée**, un cancer rectal peu développé ou pour des patients qui ne souhaitent pas assumer les risques supplémentaires liés aux procédures restauratrices. Les principaux temps opératoires sont la dissection du mésorectum, la dissection du rectum distal et du canal anal selon une approche périanale, puis une proctectomie est effectuée. Elle sera **intrasphinctérienne** si le patient ne présente pas de cancer colorectal et **extrasphinctérienne** si le patient présente des signes de malignité. L'iléostomie terminale est enfin créée.

Malgré les complications post-opératoires plus faibles avec cette technique chirurgicale, les patients présentent un risque persistant de développer une hernie parastomale, un prolapsus stomal, des difficultés à déféquer, une obstruction de l'intestin grêle et un retard de cicatrisation. De plus, lors de la dissection pelvienne, des dommages du nerf pelvien peuvent entraîner une altération des fonctions urinaire et sexuelle.

- **Proctocolectomie totale avec anastomose entre la poche iléale et l'anus** (TCP-IPAA : total proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis)

Cette procédure chirurgicale est intéressante car elle permet **l'élimination de toute maladie active** et peut permettre au patient de vivre sans stomie. Il est primordial que les patients aient **une fonction sphinctérienne intacte**, qui leur assure une continence avant de subir l'opération. Les principaux temps opératoires regroupent, la séparation entre le côlon distal et le rectum, la mobilisation de l'iléon distal qui permet à la poche iléale d'atteindre le canal anal, sans tension de celui-ci ; la formation d'une **poche en forme de J** (Figure 33) et la formation d'une anastomose anale avec la poche iléale par **viscérosynthèse** (le plus souvent avec une double rangée d'agrafes). Une autre variante opératoire consiste à créer un réservoir, non plus en J mais en S (Figure 34).

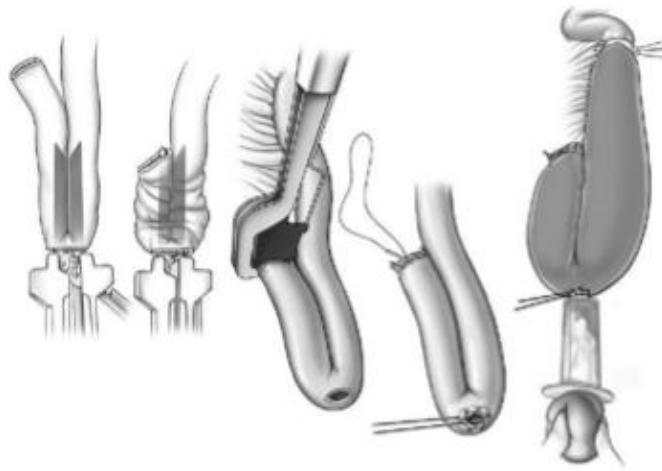


FIGURE 33 : SCHEMA RELATANT LA CREATION D'UNE POCHE EN J. (BOHL & SOBBA, 2015)

Les 30-40 derniers centimètres de l'iléon sont repliés sur eux-même, les bords antimésentériques sont rapprochés et une poche en J, d'environ 15cm est créée. La base de la poche en J doit atteindre la symphyse pubienne. Si ce n'est pas le cas, d'autres manipulations sont à prévoir avant de créer la poche.

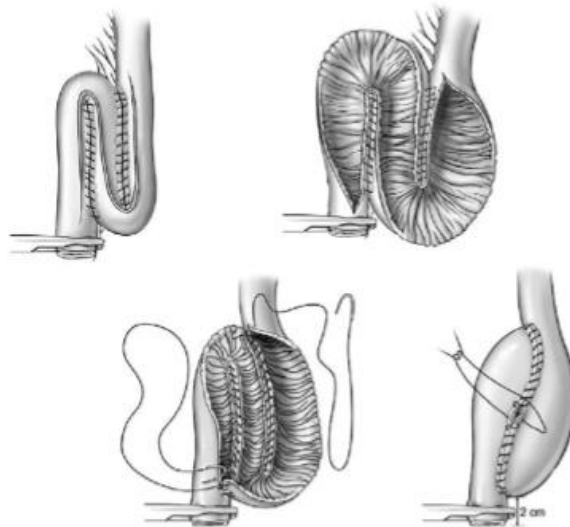


FIGURE 34: SCHEMA RELATANT LA CREATION D'UNE POCHE EN S. (BOHL & SOBBA, 2015)

La création de la poche en S met en jeu trois branches de 12 à 15 cm de l'intestin grêle, rapprochées avec des sutures séromusculaires de fixation et une branche distale afférente de 2cm au niveau du troisième bras de la poche. Une entérotomie en S est effectuée sur le bord antimésentérique de la poche. Deux surjets séromusculaires sont placés sur la paroi intestinale commune des branches intestinales, situées dans la portion postérieure la poche en S. Un surjet séromusculaire rassemble enfin les deux branches latérales pour former la portion antérieure de la poche.

Cette technique réduit considérablement le risque à long terme de développer un carcinome chez les patients atteints de colite ulcéreuse. Toutefois, il faudra surveiller la muqueuse rectale, laissée en place car un risque résiduel cancéreux existe. Il est donc recommandé d'effectuer une pouchoscopie avec des biopsies de la poche iléale tous les 5 ans.

La principale complication de cette technique opératoire est **l'inflammation de la poche** (pouchite). Elle survient chez 23 à 46% des cas et affecte considérablement la qualité de vie des patients qui présentent alors une augmentation de la fréquence de défécation, des urgences et incontinence

fécales, des crampes abdominales, un inconfort pelvien et des arthralgies. D'autres complications sont associées à cette technique : sténose, maladie de Crohn de la poche, néoplasie, inflammation de la muqueuse rectale résiduelle.

- **Proctocolectomie totale avec anastomose entre la poche iléale et l'anus, avec mucosectomie et anastomose manuelle**

La mucosectomie avec une anastomose entre la poche iléale et l'anus suturée manuellement est effectuée chez des **patients présentant un carcinome ou une dysplasie**, de manière à obtenir des marges oncologiques adéquates. Lors de cette technique, la muqueuse du rectum distal doit être remplacée transanalement. Les principaux temps opératoires regroupent la formation d'une poche iléale, la dissection périanale, l'anastomose entre la poche et le canal anal suturée manuellement. Une iléostomie au niveau de la partie non impliquée dans la formation de la poche est effectuée dans le cadran abdominal droit.

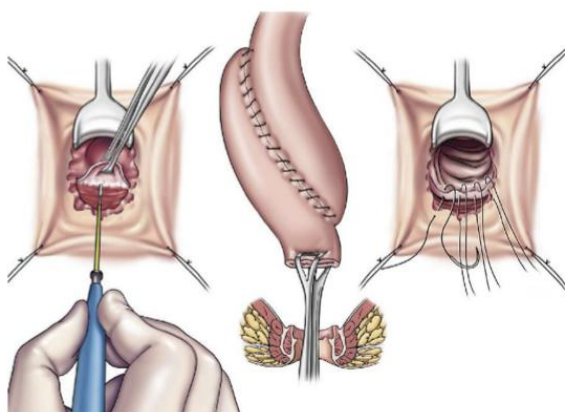


FIGURE 35: MUCOSECTOMIE ET CREATION D'UNE ANASTOMOSE ENTRE LE RESERVOIR ILEAL NEOFORME L'ANUS ET PAR SUTURE (BOHL & SOBBA, 2015)

Pour les patients présentant un cancer rectal à un stade avancé localement, il est conseillé de subir une radiothérapie pré-opératoire pour limiter l'étendue du cancer et une exposition directe aux radiations en post-opératoire doit être évitée pour ne pas exposer la poche iléale. Il est conseillé de garder la stomie pendant le traitement de la chimiothérapie pour maintenir une qualité de vie décente pour le patient (étant donné la diarrhée induite par la chimiothérapie).

Quelque soit la technique anastomotique utilisée, une surveillance régulière de la muqueuse rectale doit être entreprise.

- **Colectomie totale élective avec iléoproctostomie**

Cette technique est rarement mise en œuvre chez les patients atteints de colite ulcéreuse mais elle peut être envisagée chez les patients avec une **atteinte rectale limitée, un tonus sphinctérien normal et une bonne compliance rectale**. Au cours de cette technique, une anastomose est réalisée par viscérosynthèse ou par suture manuelle entre l'iléon et le rectum.

En dépit d'une évolution postopératoire comparable aux techniques précédemment utilisées, les patients opérés selon ce procédé présentent davantage une urgence fécale et des restrictions alimentaires. L'iléoproctostomie n'est pas une opération définitive pour tous les patients avec une colite ulcéreuse : en cas de proctite persistante, qui survient dans 25% des cas, une proctectomie doit être effectuée.

Une surveillance étroite de la muqueuse par le biais de biopsies rectales est recommandée tous les 6 à 12 mois, en cas d'iléoproctostomie. Environ 10% des patients développent un cancer rectal.

- **Iléostomies continentales élective de Kock et de Barnett**

La **poche de Kock** est une poche munie d'une valve-tétine, créée avec une intussusception d'une portion d'iléon au sein d'un réservoir plan. Pour mettre en place ce système, environ 60cm d'iléon distal sont utilisés pour créer une iléostomie continente et un réservoir. L'iléon distal est invaginé au sein d'une poche, construite avec de l'intestin plus proximal de manière à former une tétine continente. La poche continente forme donc un réservoir qui doit être drainé à intervalles réguliers. Ce système présente toutefois un grand nombre d'échecs relatifs au glissement de la tétine provoquant une obstruction intestinale consécutive.

La **poche de Barnett** est une poche de Kock modifiée par un ajustement de la longueur de la valve et le développement d'un collier pour empêcher le glissement de la valve. Ces procédures sont de moins en moins utilisées étant donné le taux important de complication des iléostomies continentales et l'évolution excellente à long terme de la poche en J.

L'iléostomie continente apparaît comme une solution pour les patients qui ne peuvent pas prétendre à l'IPAA en raison de l'activité de leur sphincter, qui ont eu un échec d'IPAA ou qui veulent éviter l'iléostomie.

Indications	Procédure chirurgicale
<ul style="list-style-type: none"> • Colite fulminante • Mégacôlon toxique • Perforation colique • Hémorragie importante 	Colectomie subtotala avec iléostomie terminale
<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance vis-à-vis du traitement médical (effets secondaires trop importants) 	Proctocolectomie avec iléostomie terminale (si les patients ne souhaitent pas une procédure restauratrice)
<ul style="list-style-type: none"> • Echec du traitement médical 	Proctocolectomie avec IPAA (si patients avec fonction sphinctérienne bonne)
<ul style="list-style-type: none"> • Dysplasie/malignité 	Mucosectomie (si dysplasie/malignité)

TABLEAU 54 : RESUME DES DIFFERENTES TECHNIQUES CHIRURGICALES, LES PLUS FREQUEMMENT UTILISEES EN CAS DE COLITE ULCEREUSE ET LEURS INDICATIONS.

Conclusion sur le traitement des MICI chez l'homme, le chien et le chat

Etant donné l'origine multifactorielle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'homme, le chien et le chat, la prise en charge thérapeutique des MICI est donc **multimodale**. Le traitement peut être de deux types : **médical et chirurgical**. Le **traitement médical** n'est que **palliatif** alors que le traitement chirurgical, envisageable uniquement chez l'homme peut avoir dans certains cas, une valeur curative. Le but du traitement des MICI est donc **d'induire et de maintenir une rémission de la maladie**, afin **d'améliorer la qualité de vie du malade**, qu'il soit humain ou animal.

Le traitement médical de première intention chez l'homme et les carnivores domestiques est basé sur l'utilisation d'**antibiotiques** et de **d'anti-inflammatoires**. Les aminosalicyclates et la budésonide sont privilégiés chez l'homme face aux glucocorticoïdes compte tenu des effets secondaires, qui altèrent la qualité de vie du malade à long terme. Chez les carnivores, les glucocorticoïdes constituent les molécules les plus utilisées de par leur prix et leur disponibilité en clinique vétérinaire. Cependant, de plus en plus d'essais cliniques étudiant l'efficacité des molécules utilisées en médecine humaine sont effectués chez le chien et les résultats se révèlent prometteurs. Peu d'études sont dispensées chez le chat, ce qui entraîne un manque de recul vis-à-vis des thérapies utilisées et envisageables.

Dans un second temps, en cas d'absence ou de réponse insuffisante, des agents immunomodulateurs peuvent être utilisés, tels que **les thiopurines, le methotrexate et la ciclosporine**. Chez l'homme,

des agents biologiques sont disponibles et utilisables en cas de non réponse aux traitements précédents: **agents anti-TNF et agents anti-adhésion** (avec le vedolizumab, molécule prometteuse). Des études sont actuellement en cours pour étudier l'efficacité de ces molécules chez le chien.

Enfin, de nouvelles cibles thérapeutiques sont étudiées chez l'homme de façon à lutter contre chaque facteur, participant à l'établissement des MICI (renforcement de la barrière intestinale, lutte contre la dysbiose intestinale).

Chez le chien et le chat, avant de mettre en place un traitement médicamenteux, un **changement alimentaire** est mis en place de façon à exclure ou traiter une forme particulière de MICI au sens large: les entéropathies répondant au changement alimentaire. Même en cas d'entéropathie répondant aux immunomodulateurs (MICI au sens strict), le changement alimentaire est souvent maintenu et montre de bons résultats. Étonnamment chez l'homme, l'efficacité d'un changement de régime alimentaire n'a pas été démontrée malgré le rôle potentiel joué par l'alimentation dans la pathogénie de la maladie.

L'utilisation des **prébiotiques** et des **probiotiques** apparaît prometteuse chez les trois espèces, toutefois davantage d'études doivent être menées pour avoir du recul sur leur efficacité.

Ainsi d'un point de vue médical, la médecine humaine sert de modèle à la médecine vétérinaire et les moyens thérapeutiques sont similaires. La principale différence est la démarche thérapeutique mise en place chez l'homme, le chien et le chat.

Enfin le traitement chirurgical peut être envisagé chez l'homme, principalement en cas d'échec du traitement médical ou d'effets secondaires trop importants. L'approche chirurgicale dans le traitement des MICI en médecine vétérinaire n'est pas envisageable compte tenu des contraintes post-opératoires difficiles pour l'animal et le propriétaire.

CONCLUSION GENERALE

L'intérêt suscité par les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en médecine vétérinaire est grandissant : elles constituent l'une des premières causes de vomissements et de diarrhée chronique chez le chien et chez le chat.

L'étiologie exacte des MICI chez l'homme, le chien et le chat demeure inconnue mais elle semble rassembler plusieurs composantes. Les MICI sont consécutives à une réponse inflammatoire exagérée, elle-même consécutive à un dérèglement du système immunitaire de la muqueuse intestinale. Cette rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires, du microbiote intestinal et des auto-antigènes est stimulée par divers facteurs environnementaux, qui varient selon les espèces, chez des individus génétiquement prédisposés. L'étiopathogénie multifactorielle des MICI est importante car elle permet d'adapter l'approche thérapeutique des MICI qui sera donc multimodale. Durant ces dernières années, de nombreux progrès ont été faits dans l'élucidation de l'étiopathogénie des MICI aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire mais le chemin est encore long.

Le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin était essentiellement basé sur l'analyse histopathologique de l'infiltrat inflammatoire intestinal mais le diagnostic des MICI est bien plus complexe. Il passe notamment par l'exclusion des autres causes d'inflammation intestinale. Ainsi, chez le chien et chez le chat, plusieurs éléments doivent être rassemblés pour que le diagnostic de MICI soit établi : expression clinique, histopathologie mettant en évidence une inflammation intestinale, réponse aux différents traitements. De même, chez l'homme, le diagnostic des MICI est difficile et inclut des éléments anamnestic-cliniques, des éléments sérologiques, d'imagerie et histopathologiques. Ces dernières années, de nombreuses avancées ont été faites vis-à-vis de la mesure de marqueurs spécifiques de l'inflammation, qui viennent étayer les moyens diagnostiques disponibles pour les MICI. Des études sont actuellement en cours pour tester leur utilisation en médecine vétérinaire. Les recherches en médecine humaine se poursuivent de manière à développer des outils diagnostiques qui permettraient une prise en charge précoce de la maladie.

Le traitement des MICI repose donc sur de la poly-thérapie et est adapté à chaque entité, il n'existe pas de traitement universel des MICI. De plus, les traitements disponibles ne sont que palliatifs. Ils permettent de limiter l'expression clinique de la maladie et ont pour but d'améliorer la qualité de vie du patient, humain ou animal.

De manière à uniformiser et donc améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces maladies, des index ont été développés chez l'homme, puis chez le chien et chez le chat, notamment des index

d'activité clinique, endoscopiques et histologiques. Malgré les efforts d'homogénéisation des critères en faveur des MICI, l'absence de consensus persiste en médecine vétérinaire.

Bien que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'homme et des carnivores domestiques ne soient pas équivalentes, elles possèdent des points communs, qui ont permis à la médecine vétérinaire d'avancer considérablement ces dernières années (Annexe 1). L'utilisation de modèles expérimentaux vétérinaires a aussi contribué aux progrès scientifiques dans la recherche concernant les MICI chez l'homme. Toutefois l'extrapolation inter-spécifique a ses limites et nécessite des études comparatives.

ANNEXES

Critère	MICI chez l'homme	MICI chez le chien et le chat
Etiopathogénie	Multifactorielle : <ul style="list-style-type: none"> • Prédilection génétique • Dérèglement du système immunitaire • Influence de l'environnement • Implication du microbiote intestinal 	
Site de l'inflammation Intestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Crohn : transmurale • Colite ulcéreuse : muqueuse, pouvant atteindre la sous muqueuse 	Muqueuse
Manifestations intestinales	Vomissements, diarrhée, dysorexie, amaigrissement, hématochézie, ténésme, douleur abdominale...	
Manifestations extraintestinales	Arthrite, arthralgie, syndrome fébrile, lésions mucocutanées, atteinte hépatobiliaire, complications ophtalmologiques Ostéopénie	Thrombocytopénie
Diagnostic	Exclusion des autres causes d'inflammation intestinale Anamnèse, clinique, imagerie, biochimie	
Modalités thérapeutiques	Médicale, chirurgicale	Médicale
Complications	Fistules intestinales, sténoses, fissures anales, lésions périanales, abcès intramurales, obstruction intestinale, perforation intestinale Augmentation du risque du cancer colorectal	Rares
Pronostic	Moins bon pour la maladie de Crohn	A priori moins bon pour une inflammation éosinophilique
Evolution cancérogène	Malignités lymphoïde, myéloïde, adénocarcinomes intestinaux	Non rapportée
Taux de rémission	[75-85]% présentent au moins une rémission	Non rapporté
Taux de rechutes	[50-75]% présentent au moins une rechute	Non rapporté

ANNEXE 1: COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES MICI CHEZ L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHAT (M CRAVEN ET AL., 2004)

	Comportement	Item	Note	Dates de visites
Examen comportemental	Alimentaire	Boulimie	3	
		Anorexie/hyporexie	4	
		Dysorexie (passage de l'hyper à l'hypo)	5	
		Appétit normal	1	
		Boulimie avec régurgitation et réingestion	3	
	Dispsique	Eudipsie	1	
		Polydipsie (documentée)	5	
		Mâchonne l'eau sans avaler	3	
		Transporte la gamelle vide	2	
	Somesthésique	Normal	1	
		Léchage, mordillement	4	
		Stéréotypie de mordillement, tournis	5	
	Sommeil	Normal (ou aucun changement)	1	
		Hypersomnie	2	
		Insomnie en cours de sommeil	3	
		Se réveille peut de temps après s'être couché, inquiétude au coucher	5	
	Exploratoire	Normal	1	
		Inhibé simplement	2	
		Augmenté et hypervigilance	4	
		Oral	5	
		Réponses d'évitement fréquentes	3	
	Agression	Agressivité inchangée	1	
		Agression par irritation	3	
		Agression par peur	4	
		Agression par peur et par irritation	5	
	Apprentissages sociaux	Vole, ne lâche pas les objets dérobés	5	
		Mord sans grogner	4	
		Absence de soumission	2	
		Ne se contrôle pas au cours du jeu	2	
		Inchangé	1	
	Apprentissages spécifiques	Même capacité de réponse	1	
		Réponses aléatoires	3	
		Plus de réponse	5	
Examen somatique	Normal	1		
	Episodes de tachycardie et/ou tachypnée	2		
	Diarrhée, colique	2		
	Dyspepsie	2		
	Mictions émotionnelles augmentées	3		
	Granulome de léchage	4		
	Obésité	4		
	Polyuro-polydypsie	4		
Total (somme des notes)				

Interprétation du score ETEC : 9 à 12 : Etat normal ; 13 à 16 : Phobies ; 17 à 35 : Anxiétés ; 36 à 44 : troubles thymiques

ANNEXE 2: GRILLE ETEC: EVALUATION DES TROUBLES EMOTIONNELS DU CHIEN (REIWALD ET AL., 2013)

Signes et symptômes		Nombre de points	Score
Symptômes			
Nombre de selles par jour	3 à 6	1	
	>6	2	
Consistance des selles	Moulées	0	
	Molles	1	
	Liquides	2	
Douleurs abdominales	Avant/après la défécation	1	
	Prolongées	2	
Anorexie		1	
Nausées/vomissements		1	
Bien-être général	Normal	0	
	Discrètement altérée	1	
	Activités restreintes	2	
	Incapacité de travailler	3	
Manifestations extradigestives	1 - modérée	1	
	>1 ou manifestation sévère	2	
Signes			
Tension abdominale	Discrète	1	
	Marquée	2	
	Manifeste	3	
Température	<37,1°C	0	
	[37,1-38,1]°C	1	
	>38,2°C	2	
Sang dans les selles	Traces	1	
	Plus que des traces	2	
Sigmoidoscopie	Pas de fragilité	0	
	Muqueuse friable	1	
	Saignement spontané	2	
SCORE			

Le score total est compris entre 0 et 22.

ANNEXE 3: PRESENTATION DE L'INDICE DE POWELL-TUCK (1978).(BEAUGERIE ET AL., 2004)

		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles										2	
Douleurs abdominales	Absente = 0 Légères=1 Moyennes=2 Intenses= 3									2	
Bien-être général	Bon=0 Moyen=2 Médiocre=3 Mauvais=4 Très mauvais= 5									2	
Autres manifestations :											
Arthrite ou arthralgie										20	
Iritis ou uvéite										20	
Erythème noueux, pyodermite, aphtes buccaux										20	
Fissure, fistules, abcès anal ou périrectal										20	
Autre fistule intestinale										20	
Fièvre (>38°C dans la semaine)										20	
Traitement anti-diarrhéique (lopéramide ou opiacés)	Non=0 Oui= 1									30	
Masse abdominale	Absente=0 Douteuse= 1 Certaine=5									10	
Hématocrite	Homme= 47-Ht Femme= 42-Ht									6	
Poids : 100x (1-poids actuel/poids théorique)										Total	

HT= hématocrite

Interprétation de l'index CDAI : <150 : maladie de Crohn inactive ;

[150-450] : maladie de Crohn active ; >450 : maladie de Crohn sévère.

ANNEXE 4: PRESENTATION DE L'INDEX CDAI PERMETTANT D'EVALUER L'ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN.(BEAUGERIE ET AL., 2004)

Items		Valeur
Bien-être général	Bon=0 Moyen=1 Médiocre=2 Mauvais=3 Très mauvais=4	
Douleurs abdominales	Absentes=0 Faibles=1 Moyennes=2 Intenses=3	
Selles liquides (nombre par jour)		
Masse abdominale	Absente=0 Douteuse=1 Certaine=2 Certaine avec défense=3	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale	1 point par item présent	
Somme		

Interprétation de l'index : si score <4 : maladie de Crohn inactive ;

si [4 et 8] : maladie de Crohn inactive minime ; si [8 à 12] : maladie de Crohn d'activité modérée ;

si >12 : maladie de Crohn sévère.

ANNEXE 5: PRESENTATION DE L'INDEX DE HARVEY-BRADSHAW (HBI), VERSION SIMPLIFIEE DU CDAI QUI PERMET D'EVALUER L'ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN.(HARVEY & BRADSHAW, 1980)

Standard reporting form for assessment of the duodenal mucosa. Reprinted with permission.³

**Histopathologic Guidelines for the Diagnosis of
Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases in Dogs and Cats**

Standard Form for Assessment of Duodenal Mucosa

Pathologist _____ Case Number _____
 Number of pieces of duodenal tissue on slide _____
 Tissue present: ___ inadequate ___ too superficial ___ adequate depth
 Number of tissues abnormal: _____

<u>Morphological Features</u>	<u>Normal</u>	<u>Mild</u>	<u>Moderate</u>	<u>Marked</u>
Villous Stunting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epithelial Injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt Distension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lacteal Dilatation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mucosal Fibrosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>Inflammation</u>	<u>Normal</u>	<u>Mild</u>	<u>Moderate</u>	<u>Marked</u>
Intraepithelial Lymphocytes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina Propria Lymphocytes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina Propria Neutrophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina Propria Eosinophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Final Diagnosis: _____ Other Comments: _____

Appendix 2

Standard reporting form for assessment of the colonic mucosa. Reprinted with permission.³

**Histopathologic Guidelines for the Diagnosis of
Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases in Dogs and Cats**

Standard Form for Assessment of Colonic Mucosa

Pathologist _____ Case Number _____
 Number of pieces of colonic tissue on slide _____
 Tissue present: ___ inadequate ___ too superficial ___ adequate depth
 Number of tissues abnormal: _____

<u>Morphological Features</u>	<u>Normal</u>	<u>Mild</u>	<u>Moderate</u>	<u>Marked</u>
Surface Epithelial Injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt Hyperplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt Dilatation/Distortion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrosis/Atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>Inflammation</u>	<u>Normal</u>	<u>Mild</u>	<u>Moderate</u>	<u>Marked</u>
Lamina Propria Lymphocytes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina Propria Neutrophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina Propria Eosinophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina Propria Macrophages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Final Diagnosis: _____ Other Comments: _____

**ANNEXE 6: RAPPORT STANDARDISE LORS DE L’EVALUATION DE LA MUQUEUSE DUODENALE ET DE LA
MUQUEUSE COLIQUE, LORS DE L’EXAMEN ENDOSCOPIQUE, CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT, DEVELOPPE PAR LE
WSAVA.(M J DAY ET AL., 2010)**

ENDOSCOPIC EXAMINATION REPORT: UPPER GI ENDOSCOPY

Date of procedure:

Case Number:

Patient and client information: (card or stamp)

PROCEDURE(S): _____

Indication(s) for procedure: _____

Endoscope(s) used: _____

Forceps/retrieval device(s) used: _____

PROBLEMS/COMPLICATIONS: None

Perforation Excessive bleeding Anesthetic complications Excessive time Other

Comments: _____

Unable to complete full examination: why? _____

Unable to obtain adequate biopsies: why? _____

Unable to retrieve foreign object: why? _____

Visualization obscured why? _____

SAMPLING: Biopsy Brush cytology Washing Aspiration Foreign body retrieved

DOCUMENTATION: Video Photographs

ESOPHAGUS Normal Foreign body Mass Stricture Hiatal hernia

Lesion	Code	Comments (include location)
Hyperemia/vascularity		
Discoloration		
Friability		
Hemorrhage		
Erosion/ulcer		
Contents (mucus/bile/food)		
Dilation		
Gastroesophageal sphincter		
Other		

Code: Normal = 0 Mild = 1 Moderate = 2 Severe = 3

STOMACH Normal Foreign body Mass Polyp(s) Parasite(s)
 Site(s) of lesions: Fundus Body Incisura Antrum Pylorus
 Site(s) of biopsies: Fundus Body Incisura Antrum Pylorus

Lesion	Code	Comments (include location)
Can't inflate lumen		
Hyperemia/vascularity		
Edema		
Discoloration		
Friability		
Hemorrhage		
Erosion/ulcer		
Contents (mucus/bile/food)		
Gastroesophageal sphincter		
Passing scope through pylorus		
Other		

DUODENUM/JEJUNUM Normal Foreign body Mass Polyp Parasite(s)
 How far was the tip of the scope advanced? _____
 Was/were the papilla(e) seen? Yes (which? _____) No

Lesion	Code	Comments (include location)
Can't inflate lumen		
Hyperemia/vascularity		
Edema		
Discoloration		
Friability		
Texture		
Hemorrhage		
Erosion/ulcer		
Lacteal dilatation		
Contents (mucus/bile/food)		
Other		

Code: Normal = 0 Mild = 1 Moderate = 2 Severe = 3

Comments and Recommendations: _____

Endoscopist signature _____



This standard form was developed by the WSAVA Gastrointestinal Standardization Group (Drs Washabau, Willard, Hall, Jergens, Day, Mansell, Wilcox, Minami, Guilford, and Biltzer) with sponsorship from Hill's Pet Nutrition

ANNEXE 7: COMPTE-RENDU STANDARDISE DE L'EXAMEN ENDOSCOPIQUE DU TRACTUS GASTROINTESTINALE REALISE PAR VOIE ANTEROGRADE, CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT, DEVELOPPE PAR LE WSAVA.(M J DAY ET AL., 2010)

ENDOSCOPIC EXAMINATION REPORT: LOWER GI ENDOSCOPY

Date of procedure:

Case Number:

Patient and client information:

(card or stamp)

PROCEDURE(S): _____

Indication(s) for procedure: _____

Endoscope(s) used: _____

Forceps used: _____

Method of preparing colon: _____

PROBLEMS/COMPLICATIONS: None Colonic preparation inadequate

Perforation Excessive bleeding Anesthetic complications Excessive time Other

Comments: _____

Unable to complete full examination: why? _____

Unable to obtain adequate biopsies: why? _____

Visualization obscured why? _____

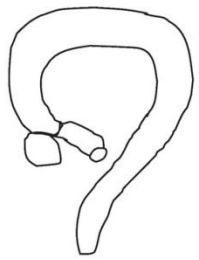
SAMPLING: Biopsy Brush cytology Washing Aspiration

DOCUMENTATION: Video Photographs

COLON Normal Foreign body Parasite(s) Mass Polyp

Visualized: ileo-colic valve ceco-colic valve (dog) cecum (cat)

If did not see ileo-colic valve area, how far was the scope advanced? _____

Lesion	Code	Comments (include location)
Hyperemia/vascularity		
Discoloration		
Friability /Hemorrhage		
Erosion/ulcer		
Intussusception		
Stricture		
Artifact		
Other		

Code: Normal = 0 Mild = 1 Moderate = 2 Severe = 3

ILEUM NOT EXAMINED

- Tried to pass scope through ileocolic valve: Successful Unsuccessful
 Tried to biopsy the ileum: Successful Unsuccessful
Biopsies taken by: Direct visualization Blindly passing forceps through ileocolic valve

Normal Foreign body Parasite(s) Mass

Lesion	Code	Comments (include location)
Can't inflate lumen		
Hyperemia/vascularity		
Edema		
Discoloration		
Friability/Hemorrhage		
Erosion/ulcer		
Lacteal dilatation		
Texture of mucosa		
Mass		
Other		

CECUM NOT EXAMINED

- Tried to intubate the cecum (dogs): Successful Unsuccessful

Normal Foreign body Parasite(s) Mass

Lesion	Code	Comments (include location)
Can't inflate lumen		
Hyperemia/vascularity		
Edema		
Discoloration		
Friability/Hemorrhage		
Texture		
Erosion/ulcer		
Other		

Code: Normal = 0 Mild = 1 Moderate = 2 Severe = 3

Comments and Recommendations: _____



Endoscopist signature _____

This standard form was developed by the WSAVA Gastrointestinal Standardization Group (Drs Washabau, Willard, Hall, Jergens, Day, Mansell, Wilcox, Minami, Guilford, and Biltzer) with sponsorship from Hill's Pet Nutrition

ANNEXE 8: COMPTE-RENDU STANDARDISE DE L'EXAMEN COLOSCOPIQUE, CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT, DEVELOPPE PAR LE WSAVA .(M J DAY ET AL., 2010)

Intensité de la maladie	Colite ulcéreuse distale	Colite ulcéreuse extensive	Maladie de Crohn
Minime	<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA (<i>PO</i> ou <i>IR</i>) • Glucocorticoïdes (<i>IR</i>) 	5-ASA (<i>PO</i> ou <i>en topique</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazine ou autre 5-ASA pour atteinte colique • Metronidazole ou ciprofloxacine pour atteinte périanale • Budésonide pour atteinte iléale +/- côlon droit
Modérée	<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA (<i>PO</i> ou <i>IR</i>) • Glucocorticoïdes (IR) 	5-ASA (<i>PO</i> ou <i>en topique</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoïdes (<i>PO</i>) • Azathioprine ou 6-MP • Methotrexate • Anti-TNF
Sévère	<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA (<i>IR</i> ou <i>PO</i>) • Glucocorticoïdes (<i>PO</i> ou <i>IV</i> ou <i>IR</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoïdes (<i>IV</i>) • Ciclosporine (<i>IV</i>) ou Anti-TNF - Infliximab (<i>IV</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoïdes (<i>IV</i> ou <i>PO</i>) • Méthotrexate (<i>IM</i> ou <i>SC</i>) • Anti-TNF: infliximab(<i>IV</i>) ou adalimumab (<i>SC</i>) ou certolizumab (<i>SC</i>)
Réfractaire	{Glucocorticoïdes (<i>IV</i> ou <i>PO</i>) + Azathioprine ou 6-MP}	{Glucocorticoïdes (<i>PO</i> ou <i>IV</i>)+Azathioprine ou 6-MP ou Anti-TNF ou ciclosporine}	Anti-TNF: infliximab(<i>IV</i>) ou adalimumab (<i>SC</i>) ou certolizumab (<i>SC</i>)
Quiescente	<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA (<i>PO</i> ou <i>IR</i>) • Azathioprine ou 6-MP (<i>PO</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA (<i>PO</i>) • Azathioprine ou 6-MP (<i>PO</i>) 	Azathioprine ou 6-MP ou methotrexate
Périanale			<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques (<i>PO</i>) • Azathioprine ou 6-MP • Anti-TNF-Infliximab (<i>IV</i>)

ANNEXE 9: RECOMMANDATIONS SELON L'ORGANISATION MONDIALE DE GASTROENTEROLOGIE DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DES MICI SELON LEUR DEGRE DE SEVERITE (CHAIRMAN & MICHAEL, 2010)

BIBLIOGRAPHIE

1. Abraham, B. P., & Kane, S. (2012). Fecal Markers : Calprotectin and Lactoferrin. *Gastroenterology Clinics of North America*, 41(2), 483–495.
2. Allenspach, K. (2010). Inflammation-Diseases of The Large Intestine. In S. J. Ettinger & E. C. Feldan (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed., pp. 1584–1596). Saunders Elsevier.
3. Allenspach, K. (2011). Clinical Immunology and immunopathology of the Canine and Feline intestine. *Veterinary Clinics of North America*, 41, 346–357.
4. Allenspach, K., Rüfenacht, S., Sauter, S., Gröne, A., Steffan, J., Strehlau, G., & Gaschen, F. (2006). Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 239–244.
5. Allenspach, K., Wieland, B., Grone, A., & Gaschen, F. (2007). Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 700–708.
6. Alpers, D. H. (1994). Digestion and Absorption of Carbohydrates and Proteins. In L. R. Johnson, D. H. Alpers, J. Christensen, E. D. Jacobson, & J. H. Walsh (Eds.), *Physiology of the intestinal tract* (Third edit, pp. 1726–1737). Raven Press.
7. Apoil, A. (2013). Bases immunologiques de la tolérance orale. *Revue Française d'Allergologie*, 53, 239–242.
8. Assche, G. Van, Dignass, A., Panes, J., Beaugerie, L., Karagiannis, J., Allez, M., ... Stange, E. (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 7–27.
9. Bailey, E. H. (2015). Challenges in the Medical and Surgical Management of Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1233–1244.
10. Balfour Sartor, R. (2006). Mechanisms of Disease : pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 3(7), 390–407.
11. Barone, R. (2009). Intestin. In *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Splanchnologie tome 1* (4th edition, pp. 385–501). Paris: VIGOT.
12. Barrett, J. C., Hansoul, S., Nicolae, D. L., Cho, J. H., Duerr, R. H., Rioux, J. D., ... Daly, M. J. (2008). Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature Genetics*, 40(8), 955–62.
13. Beaugerie, L., Tucat, G., & Schénowitz, G. (2004). Scores des MICI. In J. L. Eurotext (Ed.), *Prise en charge des MICI* (pp. 10–24). Paris.
14. Benitez, J., Meuwis, M., Reenaers, C., Kemseke, C. Van, Meunier, P., & Louis, E. (2013). Role of endoscopy , cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*, 62, 1806–1816.
15. Berghoff, N., & Steiner, J. N. (2011). Laboratory tests for the diagnosis and management of chronic canine and feline enteropathies. In F. P. Gaschen (Ed.), *Veterinary Clinics of North America* (pp. 311–328). Philadelphia: Elsevier Saunders.
16. Bernstein, C., Fried, M., Hamid, S., Ng, S. C., & Rey, J. (2015). *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Inflammatory Bowel Disease*.
17. Biourge, V., 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.
18. Bohl, J. L., & Sobba, K. (2015). Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1211–1232.

19. Burgener, I. A., König, A., Allenspach, K., Sauter, S. N., Boisclair, J., Doherr, M. G., & Jungi, T. W. (2008). Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 553–60.
20. Chairman, C. N. B., & Michael, P. (2010). World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(1), 112–124.
21. Chang, E. B., & Rao, M. C. (1994). Intestinal Water and Electrolyte Transport. In L. R. Johnson, D. H. Alpers, J. Christensen, E. D. Jacobson, & J. H. Walsh (Eds.), *Physiology of the intestinal tract* (Third edit, pp. 2039–2045). Elsevier Saunders.
22. Chervier, C., & Cadoré, J. (2015). Le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Le Point Vétérinaire*, 352, 36–42.
23. Clark, C., & Turner, J. (2015). Diagnostic Modalities for Inflammatory Bowel Disease : Serologic Markers and Endoscopy. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1123–1141.
24. Costa, F., Mumolo, M., & Ceccarelli, L. (2005). Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*, 54, 364–368.
25. Craven, M., Mansfield, C. S., & Simpson, K. W. (2011). Granulomatous Colitis of Boxer Dogs. *Veterinary Clinics of North America*, 41, 433–445.
26. 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). *The Journal of Small Animal Practice*, 45(7), 336–42.
27. Day, M. J., Bilzer, T., Mansell, J., Wilcock, B., Hall, E. J., & Jergens, A. (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. *Journal of Comparative Pathology*, 138, 1–43.
28. Day, M. J., & Wilcock, B. (2013). Histopathology. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & Feline Gastroenterology* (pp. 342–356). Elsevier Saunders.
29. Day, M. J., Willard, M. D., Hall, E. J., Jergens, A. E., Mansell, J., Minami, T., & Bilzer, T. W. (2010). Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 10–26.
30. Elwood, C. M., & Garden, O. A. (1999). Gastrointestinal immunity in health and disease. *The Veterinary Clinics of North America*, 29(2), 471–500, vi–vii.
31. Evans, H. (1993). The digestive apparatus and abdomen. In *Miller's anatomy of the dog* (pp. 441–450). W.B Saunders.
32. Faramarzi, M., Shokri-Shirvani, J., Kheirkhah, F., Kianian, M., & Ghadiri, M. (2015). Comparison of Psychological Factors in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Diseases. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 5(2), 213–220.
33. Feakins, R. M. (2013). Inflammatory bowel disease biopsies : updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *Journal of Clinical Pathology*, 66, 1005–1026.
34. Feakins, R. M. (2014). Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*, 64, 317–335.
35. Fichera, A., & Michelassi, F. (2016). Surgical Treatment of Crohn's Disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11(July 2007), 791–803.
36. Freiche, V., & Baril, A. (2015). Maladies inflammatoires chronique des intestins chez le chien: bases de la classification actuelle et aspects cliniques. *Le Point Vétérinaire*, 46(352), 25–28.
37. Garden, O. (2013). Gastrointestinal inflammation. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & Feline Gastroenterology* (pp. 42–59). Philadelphia: Saunders Elsevier.

38. Gaschen, F. P., & Allenspach, K. (2013). Inflammation. In M. J. Day & R. J. Washabau (Eds.), *Canine & Feline Gastroenterology* (pp. 736–745). Elsevier Saunders.
39. Gaschen, L. (2011). Ultrasonography of Small Intestinal Inflammatory and Neoplastic Diseases in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America*, *41*, 330–343.
40. Gaya, D. R., Russell, R. K., Nimmo, E. R., & Satsangi, J. (2006). New genes in inflammatory bowel disease : lessons for complex diseases ? *Lancet*, *367*, 1271–1284.
41. Gelberg, H. B. (2007). Alimentary system. In M. Mc Gavin & J. Zachary (Eds.), *Pathologi Basis of Veterinary Disease* (Fourth, p. 383). Saint Louis: Mosby Elsevier.
42. German, A. J. (2013). Inflammation. In M. J. Day & R. J. Washabau (Eds.), *Canine & Feline Gastroenterology* (pp. 669–679). Elsevier Saunders.
43. German, A. J., Hall, E. J., & Day, M. J. (2003). Chronic Intestinal Inflammation and Intestinal Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *17*, 8–20.
44. Gieger, T. (2011). Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. *Veterinary Clinics of North America*, *41*, 419–431.
45. Glasser, A. L., Barnich, N., & Agne, M. (2004). High Prevalence of Adherent-Invasive Escherichia coli Associated with Ileal Mucosa in Crohn ' s Disease, (February 2016).
46. Grevenitis, P., & Thomas, A. (2015). Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*, *95*, 1159–1182.
47. Guilford, W. G. (1994). Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. In *Canine & Feline Gastroenterology* (pp. 450–472).
48. Guilford, W. G. (1996). Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. In D. Strombeck, S. Center, W. Guildford, D. Williams, & D. Meyer (Eds.), *Strombeck's Small Animal Gastroenterology* (Third, pp. 451–486). Philiadephia: W.D Saunders.
49. Hall, E. J. (2011). Antibiotic-Responsive Diarrhea in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America*, *41*, 274–286.
50. Harb, W. J. (2015). Crohn's Disease of the Colon, Rectum, and Anus. *Surgical Clinics of NA*, *95*(6), 1195–1210.
51. Harvey, R. F., & Bradshaw, J. M. (1980). A Simple Index of Crohn's-Disease Activity. *The Lancet*, *315*(8167), 514.
52. Herdt, T. H., & Sayegh, A. I. (2013). Digestion and Absorption: The Nonfermentative Processes. In B. G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (Fifth edit, pp. 298–317). Elsevier Saunders.
53. , G. L., Smith, M., Grange, C., Watt, E. R., El-omar, E. M., Mukhopadhy, I., ... Rob-, E. (2014). Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis : What have we learnt in the past 10 years ? *World Journal of Gastroenterology*, *20*(5), 1192–1210.
54. Janeczko, S., Atwater, D., Bogel, E., Greiter-wilke, A., & Gerold, A. (2008). The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology , cytokine mRNA , and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*, *128*, 178–193.
55. Jergens, A. E. (2012). Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: What we know and what remains to be unraveled. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *14*(2012), 445–458.
56. Jergens, A. E., Crandell, J. M., Evans, R., Ackermann, M., Miles, K. G., & Wang, C. (2010). A Clinical Index for Disease Activity in Cats with Chronic Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *24*(July 2003), 1027–1033.
57. Jergens, A. E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., Niyo, Y., Ahrens, F. E., Eckersall, P. D., ... Evans, R. (2003). A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *17*, 291–297.

58. Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2015). Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Immunology*, 2(3), 573–621.
59. Kathrani, A., House, A., Catchpole, B., Murphy, A., German, A., Werling, D., & Allenspach, K. (2010). Polymorphisms in the Tlr4 and Tlr5 Gene Are Significantly Associated with Inflammatory Bowel Disease in German Shepherd Dogs. *PLoS ONE*, 5(12), e15740.
60. Kathrani, A., House, A., Catchpole, B., Murphy, A., Werling, D., & Allenspach, K. (2011). Breed-independent toll-like receptor 5 polymorphisms show association with canine inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens*, 78, 94–101.
61. Kathrani, A., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2009). Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 126–132.
62. Kierszenbaum, A. L. (2002). Partie inférieure du tube digestif. In *Histologie et biologie cellulaire Une introduction à l'anatomie pathologique* (First edit, pp. 421–445). De Boeck Université.
63. Levine, J. S., & Burakoff, R. (2011). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 7(4), 235–241.
64. Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., & Sandborn, W. J. (2009). Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, (April 2008), 1–19.
65. Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G. J., ... Mescoli, C. (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(10), 827–851.
66. Malik, T. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1105–1122.
67. Masoodi, I., Kochhar, R., Dutta, U., Vaishnavi, C., Prasad, K. K., Vaiphei, K., ... Singh, K. (2009). Fecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24(September 2006), 1768–1774.
68. McCole, D. F. (2015). IBD Candidate Genes and Intestinal Barrier Regulation. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(10), 1829–1849.
69. McGeady, T. A., Quinn, P. J., FitzPatrick, E. S., & Ryan, M. T. (2005). Digestive System. In *Veterinary Embryology* (pp. 205–224). Blackwell Publishing.
70. Molodecky, N. A., & Kaplan, G. G. (2010). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), 339–46.
71. Molodecky, N. A., Soon, I. N. G. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., ... Barkema, H. W. (2012). Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 142(1), 46–54.e42.
72. Montgomery, S. C., & Iv, P. J. M. (2015). Nutritional Support of Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1271–1279.
73. Morris, M. S., & Chu, D. (2015). Imaging for Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1143–1158.
74. Mota, E., Kiss, D., & Teixeira, M. (2007). Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: Prevalência e Correlação com o Diagnóstico, Extensão, Atividade, Tempo de Evolução da Doença. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 27(4), 349–363.
75. Nguyen, D. L., Lee, J. G., Parekh, N. K., Samarasena, J., & Bechtold, M. L. (2015). The current and future role of endomicroscopy in the management of inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 28, 331–336.
76. Nguyen, F., Colle, M. A., & Abadie, J. (2011). *Histologie animale* (No. Tome IV). Nantes.

77. Reiwald, D., Pillonel, C., Villars, A. M., & Cadoré, J. L. (2013). Anxiété et entéropathies inflammatoires chroniques idiopathiques chez le chien. *Revue Médecine Vétérinaire*, *164*(3), 145–149.
78. Rutgeerts, P., Sandborn, W., Danese, S., Panaccione, R., Jr, L., Sankoh, S., ... First, P. O. (2016). The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 1–10.
79. Rutgeerts, P., Sandborn, W., Reagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J., ... Colombel, J. F. (2005). Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*, *353*(23), 2462–2476.
80. Samuel, S., Bruining, D. H., Loftus, E. V., Thia, K. T., Schroeder, K. W., Tremaine, W. J., ... Sandborn, W. J. (2013). Validation of the Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity and Its Correlation With Disease Activity Measures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *11*(1), 49–54.e1.
81. Sartor, R. B. (2004). Therapeutic Manipulation of the Enteric Microflora in Inflammatory Bowel Diseases: Antibiotics, Probiotics, and Prebiotics. *Gastroenterology*, *126*, 1620–1633.
82. Seetharam, B. (1994). Gastrointestinal Absorption and Transport of Cobalamin (Vitamin B12). In L. R. Johnson, D. H. Alpers, J. Christensen, E. D. Jacobson, & J. H. Walsh (Eds.), *Physiology of the intestinal tract* (Third edit, pp. 2010–2013). Elsevier Saunders.
83. Siew, N. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftusjr, E. V, Tysk, C., ... Moum, B. (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, *62*(October 2012), 630–649.
84. Sifuentes-Dominguez, L., & Patel, A. S. (2016). Genetics and Therapeutics in Pediatric Ulcerative Colitis : the Past , Present and Future. *F1000Research*, *5*, 1–9.
85. Simpson, K. W., & Jergens, A. E. (2011). Diagnosis and Management of Canine IBD. *Veterinary Clinics of North America*, *41*, 382–398.
86. Slovak, J. E., Wang, C., Sun, Y., Otoni, C., Morrison, J., Deitz, K., ... Jergens, a. E. (2015). Development and validation of an endoscopic activity score for canine inflammatory bowel disease. *The Veterinary Journal*, *203*(3), 290–295.
87. Spichiger, A. C., Allenspach, K., Ontsouka, E., Gaschen, F., Morel, C., Blum, J. W., & Sauter, S. N. (2005). Abundance of mRNA of Growth Hormone Receptor and Insulin-Like Growth Factors-1 and -2 in Duodenal and Colonic Biopsies of Dogs with Chronic Enteropathies. *Journal of Veterinary Medicine*, *497*(72), 491–497.
88. Stange, E. F., Travis, S. P. L., Vermeire, S., Reinisch, W., Geboes, K., Barakauskiene, A., ... Warren, B. F. (2008). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis : Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, *2*, 1–23.
89. Stroup, S. T., Behrend, E. N., Kemppainen, R. J., & Smith-carr, S. (2006). Effects of oral administration of controlled- ileal-release budesonide and assessment of pituitary-adrenocortical axis suppression in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *67*, 1173–1178.
90. Summers, R., Weinstock, J. V, Thompson, R. A., Elliott, D., & Urban, J. (2005). Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut*, *54*, 87–90.
91. Tibble, J. A., Sigthorsson, G., Bridger, S., Fagerhol, M. K., & Bjarnason, I. (2000). Surrogate Markers of Intestinal Inflammation Are Predictive of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, *119*(1), 15–22.
92. Torres, J., Danese, S., & Colombel, J. (2013). New therapeutic avenues in ulcerative colitis : thinking out of the box. *Gut*, *62*, 1642–1652.
93. Tso, P. (1994). Intestinal Lipid Absorption. In L. R. Johnson, D. H. Alpers, J. Christensen, E. D. Jacobson, & J. H. Walsh (Eds.), *Physiology of the intestinal tract* (Third edit, pp. 1867–1899). Raven Press.
94. Vermeire, S., Assche, G. Van, & Rutgeerts, P. (2006). Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, *55*, 426–431.

95. Wagner, M., Peterson, C. G. B., Ridefelt, P., Sangfelt, P., & Carlson, M. (2008). Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14(36), 5584–5589.
96. Washabau, R. J. (2013a). Diagnostic Evaluation of Large Intestine. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & Feline Gastroenterology* (pp. 732–736). St Louis: Elsevier.
97. Washabau, R. J. (2013b). Integration of Gastrointestinal Function. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & Feline Gastroenterology* (pp. 1–28). Elsevier Saunders.
98. Wheater, P. R., Young, B., & Health, J. W. (2001). Le système immunitaire. In *Histologie fonctionnelle* (4th ed., pp. 193–221). Paris: De Boeck Université.
99. Xavier, R. J., & Podolsky, D. K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448(July), 427–434.
100. Xenoulis, P. G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J. M., Van House, A. M., & Suchodolski, J. S. (2008). Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 579–589.
101. Young, B., Health, J. W., & Wheater, P. R. (2001). Le Tube Digestif. In *Histologie fonctionnelle* (4th ed., pp. 249–273). Paris: De Boeck Université.
102. Zhang, Y., & Li, Y. (2014). Inflammatory bowel disease : Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–99.

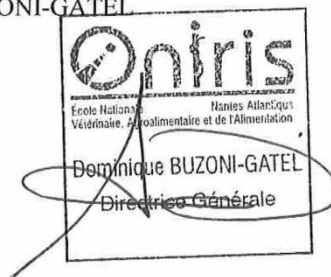
Vu : **L'enseignant Rapporteur**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes
Atlantique Oniris



Vu : **La Directrice Générale**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Nantes Atlantique Oniris
D. BUZONI-GATEL



Nantes, le 29.07.16

Vu :

Le Président de la Thèse

Professeur **LUSTENBERGER**



Vu :

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET

Vu et permis d'imprimer

NOM : **DEBUIGNY**
Prénom : **Clémence**

**COMPARAISON DES MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DE L'INTESTIN
CHEZ L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHAT:
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

RESUME

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin correspondent à une inflammation intestinale consécutive au dérèglement du système immunitaire, favorisée par différents facteurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés. Elles sont de plus en plus diagnostiquées en médecine vétérinaire et sont d'une importance considérable en médecine humaine. Cette étude permet de faire le point sur les progrès effectués sur ces maladies et d'envisager l'application vétérinaire des méthodes diagnostiques et thérapeutiques utilisées en médecine humaine.

Après un rappel concernant l'anatomie et la physiologie intestinale, l'étiopathogénie, l'étude clinique, les moyens diagnostiques, pronostiques et les traitements actuellement disponibles chez l'homme, le chien et le chat ont été développés. Il a été primordial de déterminer une définition préalable du terme MICI, qui varie selon les praticiens et les auteurs. Les différentes études menées ont mis en évidence une étiologie multifactorielle impliquant à la fois le microbiote intestinal, le système immunitaire, l'environnement et la génétique de l'individu. Le diagnostic des MICI se base désormais sur la clinique, l'imagerie, l'utilisation des marqueurs de l'inflammation, qui se développe en médecine vétérinaire et sur l'histopathologie des biopsies intestinales. Le pronostic des MICI apparaît moins bon chez l'homme que chez l'animal. Chez les trois espèces, aucun traitement curatif n'existe actuellement. La gestion palliative des MICI a donc pour but d'améliorer l'hygiène de vie du patient, quel qu'il soit. Chez le chien et le chat, la prise en charge thérapeutique est médicale alors que chez l'homme, des options chirurgicales peuvent être envisagées avec le patient.

MOTS CLES

- Maladie inflammatoire intestinale
- Chien
- Chat
- Homme
- Médecine comparée

JURY Président : Monsieur Patrick LUSTENBERGER, Professeur à la Faculté de médecine de Nantes

Rapporteur : Madame Françoise ROUX, Maître de Conférences à ONIRIS

Assesseur : Monsieur Jack-Yves DESCHAMPS, Professeur à ONIRIS

ADRESSE DE L'AUTEUR
9, rue de la Boissellerie
14330 LE MOLAY-LITTRY

Nom de l'imprimeur
Imprimerie centrale de la faculté de sciences
de Nantes