RÉSUMÉ

ÉTUDE SUR L'OPTIMISATION DE L'APPROCHE CLINIQUE-DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DANS LES SYNDROMES DE MALDIGESTION ET DE MALABSORPTION CHEZ LE CHIEN

Doctorant: *SIMION Geny Ramiro*

Coordinateur scientifique: Prof. Univ. Dr. CRIVINEANU Maria

MOTS CLÉS: *syndrome, maldigestion, malabsorption, chien*

La thèse de doctorat, intitulée *Etude sur l'optimisation de l'approche clinico-diagnostique et thérapeutique des syndromes de maldigestion et de malabsorption chez le chien*, est structurée, conformément aux dispositions législatives en vigueur, en deux parties.

La première partie, Etude bibliographique, présente un nombre de 48 pages, équivalent à 31,3% du volume total de la thèse.

La partie II, Recherches personnelles, comprend 105 pages, ce qui représente 68,6% du volume de la thèse.

L'activité de recherche a été réalisée dans les cliniques vétérinaires Vet Consulting SRL et Canivet de Bucarest, ainsi qu'à l'Hôpital Vétérinaire Universitaire d'Urgence "Prof. Univ. Dr. Alin Bîrțoiu", Bucarest, pour une durée de 18 mois (août 2021 - février 2023).

Chez le chien, les maladies gastro-intestinales, traduites notamment par des diarrhées chroniques, sont une cause très fréquente de présentation chez le vétérinaire.

Ainsi, dans le syndrome de malabsorption, la diarrhée chronique prend généralement son origine dans l'intestin grêle et peut s'accompagner de vomissements chroniques, qui surviennent fréquemment à jeun, raison pour laquelle les patients perdent généralement du poids malgré un apport alimentaire accru. Des épisodes chroniques et intermittents de douleurs abdominales peuvent également survenir, au cours desquels l'animal adopte des postures antalgiques et inconfortables.

Dans ce contexte, dans le syndrome de maldigestion et de malabsorption, il existe des lésions de la muqueuse gastro-intestinale, qui entraînent des défauts dans les mécanismes de transport (du niveau de la membrane intestinale jusqu'aux vaisseaux sanguins ou lymphatiques), conditions qui provoquent une diminution dans la motilité gastro-intestinale (diminution du péristaltisme et apparition de stase), perturbation de la flore bactérienne traduite par l'augmentation de la population bactérienne dans l'intestin grêle (notamment d'E. coli et Clostridium spp.) ainsi que les modifications osmotiques intraluminales, ce qui peut à terme provoquer l'apparition de diarrhées.

Si la diarrhée chronique s'accompagne d'une hypoalbuminémie, le plus souvent associée à une hypoglobulinémie, et parfois même à une hypocobalaminémie, on enregistre ce que l'on appelle les entéropathies avec perte de protéines, qui apparaissent suite à la modification de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

Dans ce contexte, la connaissance des mécanismes qui conduisent à une digestion défectueuse mais aussi à une mauvaise absorption et assimilation, ainsi que l'identification des symptômes et des conséquences nutritionnelles, sont très importantes pour le clinicien, afin d'établir un diagnostic définitif et par la suite, de assurer une prise en charge thérapeutique et une alimentation adaptée.

La première partie de cette thèse de doctorat est structurée synthétiquement en trois chapitres.

Le chapitre I, de la première partie, intitulé « *Étude bibliographique sur l'interrelation entre nutrition, digestion et absorption* », comprend une étude approfondie des principaux mécanismes physiologiques liés à la digestion et à l'absorption intestinale. Ainsi, sont présentées les données les plus importantes de la littérature spécialisée, concernant les particularités de la digestion chez le chien, mais aussi l'absorption des principaux nutriments, comme les protéines, les glucides, les lipides, mais aussi l'absorption de certains ions (sodium, potassium).

Le chapitre II, de la première partie, de cette thèse de doctorat, intitulé « *Dominantes cliniques dans les principales maladies associées au syndrome de maldigestion-malabsorption* », décrit une série de maladies basées sur l'interférence entre les mécanismes responsables de la dégradation enzymatique des nutriments (digestion) et l'absorption des composés dégradés. Ainsi, des données sont présentées, issues de la littérature spécialisée, concernant les causes les plus importantes de maldigestion (déficit enzymatique, déficit biliaire, entéropathies primaires, cholécysto-cholangiopathies), mais également les principaux mécanismes physiopathologiques du syndrome de malabsorption.

Au chapitre III, de la première partie, intitulée « *Données bibliographiques concernant le diagnostic et l'approche thérapeutique du syndrome de maldigestion et de malabsorption* », les données les plus importantes de la littérature spécialisée concernant les principales méthodes de diagnostic utilisées, telles que la description des différents tests fonctionnels. utilisés, sont présentés ainsi que la présentation d'un dépistage hématologique et biochimique approfondi, comme partie intégrante du processus de détection des pathologies organiques et systémiques. Dans le même chapitre, les aspects généraux concernant la prise en charge diététique et thérapeutique des maldigestions et du syndrome de malabsorption chez le chien sont également présentés.

La deuxième partie, intitulée génériquement « *Recherches personnelles* », est structurée en trois chapitres, conclusions générales et bibliographie. Les résultats des études ont été présentés de manière synthétique dans 45 tableaux, 16 figures et 18 graphiques. Cette thèse comprend également un total de 239 références bibliographiques, citées dans le texte.

Le but de cet article est de présenter en détail les mécanismes physiopathologiques qui déclenchent les processus de maldigestion et/ou de malabsorption, ainsi que les conséquences cliniques (incluant à la fois la symptomatologie spécifique, les variations de certains paramètres métaboliques et d'autres changements détectés suite à la réalisation d'examen complémentaires), afin d'établir un diagnostic définitif et une approche thérapeutique correcte, notamment en raison du fait que, dans le syndrome de maldigestion-malabsorption, la thérapie diététique double la thérapie enzymatique.

Le chapitre IV, partie intégrante de la deuxième partie de cette thèse, est intitulé « *Etude sur l'optimisation de l'approche clinique-diagnostique et thérapeutique dans les entéropathies avec perte de protéines* ». Les 22 patients canins atteints du syndrome de malabsorption (de races et d'âges différents), inclus dans cette étude, ont été sélectionnés parmi un total de 42 chiens atteints de diarrhée chronique, suite à des examens copro-parasitologiques - pour exclure les parasitoses gastro-intestinales, hématologiques et biochimiques (notamment , pour les paramètres hépatiques et rénaux) - pour exclure d'éventuels changements métaboliques, et la chymotrypsine fécale a également été mesurée - pour exclure de cette étude les patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine.

Après avoir effectué l'examen biochimique, nous avons constaté que certains patients atteints du syndrome de malabsorption souffraient d'hypoprotéinémie, tandis que d'autres n'en souffraient pas. Ainsi, les 22 cas cliniques avec syndrome de malabsorption sélectionnés pour cette étude ont été répartis en deux groupes en fonction de la présence ou de l'absence d'hypoprotéinémie (taux de protéines sériques inférieur à 4,5 g/dL) et du traitement immunosuppresseur recommandé.

En analysant synthétiquement les manifestations cliniques des patients sélectionnés, on constate que, qu'ils aient ou non un niveau normal de protéinémie, ils présentaient, en général, tous les symptômes spécifiques à ce syndrome (diarrhée chronique, perte de poids, vomissements, augmentation de l'appétit, quantité importante de selles, couleur claire, présence d'aliments non digérés dans les selles), mais avec des intensités variables selon les patients.

Les patients présentant un syndrome de malabsorption et qui présentaient une hypoprotéinémie (3,8(0,3 g/dL) et une hypoalbuminémie (1,8(0,2 g/dl), ont enregistré des différences statistiquement significatives ($p < 0,05$), par rapport aux valeurs moyennes des patients de le groupe de chiens qui avaient un taux de protéines normal (6,1 (0,3 g/dL et 2,9 (0,07 g/dL), respectivement). Chez les patients atteints du syndrome de malabsorption, la perte de protéines est généralement le résultat de la perte d'albumine et de globuline, et de ce fait, l'hypoalbuminémie, et plus encore l'hypoprotéinémie, se traduisent par une diminution de la pression oncotique pouvant conduire à des extravasations de liquide dans les cavités corporelles, une ascite et/ou un œdème périphérique peuvent apparaître ultérieurement.

Aussi, chez les patients sélectionnés pour cette étude, nous avons également dosé de la cobalamine car chez les patients présentant des troubles digestifs, l'absorption de cette vitamine au niveau de l'intestin grêle est réduite, ce qui peut conduire à terme à l'apparition d'une carence en cobalamine. Suite à l'échographie chez ces patients, un épaississement évident et uniforme de la muqueuse intestinale avec une échogénicité modérément augmentée a été observé ($n = 16/22$). Chez les chiens présentant une hypoprotéinémie, respectivement, une hypoalbuminémie ($n = 7/12$), du liquide pleural et une ascite sont observés, des stries hypoéchogènes sont présentes, perpendiculaires à la couche muqueuse, un œdème pariétal compris entre 4,4 et 11,3 mm.

Prise en charge thérapeutique chez les patients canins présentant un syndrome de malabsorption, mais qui avaient un taux protéique normal, consistait en l'administration d'un traitement immunosuppresseur à base de prednisone, et les patients présentant une hypoprotéinémie recevaient un traitement immunosuppresseur combiné à base de prednisone, d'azathioprine et de métronidazole.

Il est à noter que tous les chiens sélectionnés pour cette étude ont suivi un traitement diététique composé de glucides et de protéines facilement digestibles, avec une faible teneur en graisses et en fibres, des oligosaccharides et un ratio d'acides gras oméga-3: oméga-6 compris entre 1:5. et 1:10 (formules que l'on retrouve dans les régimes de certaines entreprises spécialisées, que l'on retrouve sur le marché).

10 jours après le début du traitement, les patients ont été appelés pour contrôle, et il a été constaté que la majorité (à quelques exceptions près de certaines formes plus graves), présentaient des selles normales, de couleur plus foncée, et pendant le traitement immunosuppresseur (ultérieurement des périodes de contrôle sont survenues 30 et 90 jours après le début du traitement), aucun autre cas de diarrhée n'a été signalé.

Suite au traitement immunosuppresseur et diététique, les signes cliniques se sont beaucoup améliorés, en raison de la réduction de la pression osmotique dans la lumière intestinale, et on a également observé une récupération des taux de protéines sériques, suite non seulement à la restauration de l'absorption intestinale, mais également à la normalisation de la perméabilité muqueuse, affectée, en raison de cette maladie inflammatoire chronique.

Dans le *chapitre V*, intitulé « *Recherche sur l'approche clinique et thérapeutique de l'insuffisance pancréatique exocrine chez le chien* », le groupe d'étude a été constitué après avoir mesuré la capacité de sécrétion pancréatique des patients, à l'aide de tests fonctionnels pancréatiques (immunoréactivité canine Trypsin-like - cTLI, et lipase pancréatique canine - cPL), corrélée aux signes cliniques. Les patients canins qui présentaient des valeurs cTLI <5, et (200 µg/L ont été inclus dans ce groupe. Chez ces patients, la maldigestion et la malabsorption des nutriments, suivies de diarrhées, sont les principales atteintes fonctionnelles responsables d'une émaciation progressive sévère (respectivement, diminution du poids de croissance chez les jeunes), ainsi que le développement de carences consécutives en vitamines et minéraux.

Le principal signe clinique chez les patients atteints d'IPE était la diarrhée, dont la fréquence variait selon les cas. Un peu plus de la moitié des patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine (51 %) qui se sont présentés ont déféqué entre 3 et 8 fois par jour.

Chez les patients canins inclus dans l'étude, nous avons réalisé des examens hématologiques et biochimiques, portant notamment sur le suivi des paramètres biochimiques hépatiques, afin de détecter les effets de cette maladie (qui provoque une maldigestion et, accessoirement, une malabsorption des nutriments), sur l'intégrité du foie. Ainsi, l'activité des trois paramètres biochimiques hépatiques, ALT (alanine aminotransférase), ALP (phosphatase alcaline) et AST (aspartate aminotransférase), était significativement plus élevée que le groupe de patients sains. De plus, chez les patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine, la valeur moyenne de la cobalamine était distincte significativement ($p < 0,01$) inférieure (244,5(19 ng/l), par rapport à celle des patients cliniquement sains, ce qui signifie que l'absorption de cette vitamine est déficiente chez les patients présentant des troubles digestifs (suivis de malabsorption), nécessitant, pour cette raison, supplémentation orale ou parentérale en cobalamine.

L'examen échographique de l'intestin et du pancréas dans le cas de ces patients est très important, car grâce à cette technique non invasive, il est possible d'observer les

réactions pariétales de l'intestin grêle, mais aussi la diminution du parenchyme pancréatique, l'atrophie pancréatique (généralement partielle), la sclérose pancréatique ou la pancréatite chronique.

La prise en charge thérapeutique des patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine vise principalement le remplacement et la supplémentation du déficit enzymatique, mais aussi la supplémentation en cobalamine, bien sûr, ainsi qu'une prise en charge thérapeutique des affections concomitantes. Ainsi, le déficit enzymatique a été corrigé quotidiennement, avec des suppléments d'enzymes pancréatiques (sous forme de poudre), un traitement qui est habituellement administré tout au long de la vie (traitement à vie), à la dose d'environ une cuillère à café/10 kg, mélangée à de la nourriture, simultanément avec l'administration d'un régime pauvre en graisses, avec un degré élevé de digestibilité. Après 7 jours de traitement médicamenteux, associé à l'administration d'un régime alimentaire adapté, on a constaté une amélioration des signes cliniques, une diminution des flatulences, des burborismes, mais également une réduction du volume fécal et de la fréquence des défécations. L'utilisation d'antimicrobiens est une stratégie complémentaire fréquemment appliquée aux chiens souffrant d'insuffisance pancréatique exocrine.

Le chapitre VI, dernier chapitre de la deuxième partie de la thèse de doctorat est intitulé « *Etudes concernant l'approche clinique et thérapeutique de la pancréatite chronique du chien* ».

Cette étude décrit les résultats/observations cliniques, clinicopathologiques et échographiques dans le groupe de patients canins atteints de pancréatite chronique et fournit la preuve que la pancréatite chronique est une pathologie cliniquement importante car elle présente une série de conséquences cliniques qui ont conduit au développement d'autres pathologies, telles que comme une insuffisance pancréatique exocrine et/ou endocrinienne (diabète), dans certains cas.

Ainsi, une pancréatite chronique peut parfois être découverte accidentellement, lorsque les patients présentent des signes cliniques communs à d'autres maladies. Dans cette étude, 8 patients canins sur les 14 sélectionnés pour cette étude présentaient d'autres maladies concomitantes au moment de leur présentation chez le vétérinaire (car ils avaient développé une insuffisance pancréatique exocrine et un diabète sucré).

Pour cette étude, 14 chiens atteints de pancréatite chronique ont été sélectionnés, appartenant à différentes races, avec des âges différents, qui présentaient de l'anorexie, des vomissements répétés (fréquents, incoercibles), même avec un aspect hémorragique, une déshydratation modérée/sévère, des douleurs abdominales intenses, généralisées, faiblesse, diarrhée (même méléna), fièvre et rarement jaunisse. Outre les coordonnées cliniques, pour établir un diagnostic définitif, elles sont particulièrement importantes et les coordonnées paracliniques, à savoir le dosage sérique de cTLI (immunoréactivité de type trypsine canine) et de cPLI (immunoréactivité de la lipase pancréatique canine). Ainsi, chez les patients canins qui ont développé, en plus d'une pancréatite chronique et d'une insuffisance pancréatique exocrine, la concentration sérique de cTLI (immunoréactivité de type trypsine canine) était <2,5 ng/mL, tandis que chez les autres patients, elle dépassait les valeurs de (35 ng/mL, ce qui confirme une pancréatite chronique. Chez les patients atteints de pancréatite chronique, une leucocytose a été enregistrée (10,6(1,4 mille/mm³ de sang), sur la base de l'augmentation significative du pourcentage de neutrophiles, ce qui représente une augmentation statistiquement significative (p< 0,05), par rapport au

groupe de patients cliniquement sains. L'enregistrement de niveaux variables de concentration sérique de triglycérides chez les patients canins atteints de pancréatite chronique est dû à la perte concomitante de la fonction exocrine, qui conduit à une digestion défectueuse des graisses.

Lors de l'examen échographique, le pancréas présentait un contour irrégulier, une échostructure non homogène, une échogénicité manifestement accrue (pancréatite scléro-infiltrante chronique), jusqu'à un aspect très augmenté en volume avec des infiltrations échogènes diffuses, ce qui modifie l'échogénicité et l'échostructure caractéristiques. Plus de 50 % des cas présentaient des anomalies échographiques de l'intestin et du mésentère adjacents au pancréas, notamment un épaissement de l'intestin grêle et/ou de la paroi gastrique avec perte de stratification.

Dans le cas du groupe de patients atteints de pancréatite chronique, les objectifs thérapeutiques dominants étaient : la restauration rapide de l'équilibre hydroélectrolytique, la gestion réussie des vomissements, la gestion de la douleur et l'administration d'un régime alimentaire spécifique. Dans le même contexte, le soutien et la restauration de la fonction pancréatique sont essentiels, dans le cas des patients présentant cette pathologie.

Dans le cas du groupe de patients atteints de pancréatite chronique, les objectifs thérapeutiques dominants étaient : la restauration rapide de l'équilibre hydroélectrolytique, la gestion réussie des vomissements, la gestion de la douleur et l'administration d'un régime alimentaire spécifique. Dans le même contexte, le soutien et la restauration de la fonction pancréatique sont essentiels, dans le cas des patients présentant cette pathologie.

Le caractère innovant de cette étude consiste dans le suivi détaillé, chez les patients canins, des mécanismes physiopathologiques responsables d'une digestion défectueuse mais aussi d'un déficit d'absorption/assimilation, ainsi que dans le suivi des conséquences cliniques et nutritionnelles, afin d'établir un diagnostic définitif et ultérieurement, afin d'assurer une prise en charge thérapeutique et diététique adaptée.