



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25581

**To cite this version:**

Sandor, Camille . *Les diarrhées chroniques chez les primates non humains : Étude de cas de diarrhées chroniques idiopathiques chez le macaque rhésus (Macaca mulatta)*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 185 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr](mailto:tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr)

# Les diarrhées chroniques chez les primates non humains : Étude de cas de diarrhées chroniques idiopathiques chez le macaque rhesus (*Macaca mulatta*)

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**SANDOR Camille**

Née, le 26/04/1994 à Villeurbanne (69)

---

**Directeur de thèse : Mr Giovanni MOGICATO**

---

## JURY

PRESIDENT :

**Mr Gérard CAMPISTRON**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**Mr Giovanni MOGICATO**  
**Mr Guillaume LE LOC'H**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Directrice** : **Madame Isabelle CHMITELIN**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*  
Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*  
Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*

**PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*

- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

#### MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

#### MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

- Mme **BORDE DORE Laura**, *Médecine interne des équidés*
- M. **GIANSETTO Thomas**, *Chirurgie*
- M. **JOLIVET Franck**, *Médecine interne*
- Mme **LECRU Line**, *Dermatologie*
- M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
- Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*

#### ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
- M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Gérard Campistron

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Physiologie-Hématologie

Pour avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse. Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Giovanni Mogenicato

Docteur vétérinaire

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie – Imagerie

Pour avoir accepté de superviser ce travail, pour ses conseils et sa disponibilité.

Amitiés et sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Guillaume Le Loc'h

Docteur vétérinaire

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Médecine zoologique et santé de la faune sauvage

Pour son aide dans la supervision de ce travail et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être mon assesseur. Amitiés et sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Romain Lacoste

Docteur vétérinaire

Directeur de la Station de Primatologie - CNRS

Président de la SFDP

Pour avoir guidé ce travail, pour ses conseils avisés, son implication et sa disponibilité et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être membre invité du jury.

Amitiés et très sincères remerciements.

A la Station de Primatologie UPS 846 du

Centre National de Recherche Scientifique

Et à toute son équipe, pour avoir rendu la réalisation de cette étude possible.



## Sommaire

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES DIARRHEES ET LEURS PRINCIPALES ETIOLOGIES CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS.....</b>	<b>19</b>
I.    LES DIARRHEES CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS.....	19
1.1 <i>Classification des primates non humains.....</i>	<i>19</i>
1.2 <i>Anatomie et morphologie des primates non humains.....</i>	<i>21</i>
1.3 <i>Particularités du système digestif des primates non humains.....</i>	<i>21</i>
1.4 <i>Régime alimentaire des primates non humains.....</i>	<i>23</i>
1.5 <i>Alimentation des primates non humains en captivité.....</i>	<i>23</i>
1.6 <i>Problématiques des diarrhées chez les primates non humains en captivité.....</i>	<i>25</i>
II.   PATHOLOGIES INFECTIEUSES.....	27
2.1 <i>Infections bactériennes.....</i>	<i>27</i>
2.2 <i>Infections virales.....</i>	<i>33</i>
2.3 <i>Infections fongiques.....</i>	<i>33</i>
2.4 <i>Infections parasitaires.....</i>	<i>33</i>
III.  PATHOLOGIES NON INFECTIEUSES.....	37
3.1 <i>Causes nutritionnelles.....</i>	<i>37</i>
3.2 <i>Stress.....</i>	<i>37</i>
3.3 <i>Amyloïdose.....</i>	<i>38</i>
3.4 <i>Pathologies extra-digestives.....</i>	<i>38</i>
3.5 <i>Néoplasies.....</i>	<i>39</i>
3.6 <i>Immunodéficience.....</i>	<i>39</i>
3.7 <i>Causes indéterminées.....</i>	<i>40</i>
<b>DEUXIEME PARTIE : L'ENTEROCOLITE OU DIARRHEE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE CHEZ LE MACAQUE RHESUS (MACACA MULATTA).....</b>	<b>41</b>
I.    GENERALITES SUR LE MACAQUE RHESUS (MACACA MULATTA).....	41
1.1 <i>Classification.....</i>	<i>41</i>
1.2 <i>Le macaque rhesus dans la recherche bio médicale.....</i>	<i>42</i>
1.3 <i>Système digestif des macaques et ses défenses.....</i>	<i>42</i>
1.4 <i>Alimentation des macaques.....</i>	<i>54</i>
II.   DEFINITION ET CARACTERISTIQUES DE LA DIARRHEE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE.....	54
2.1 <i>Définition.....</i>	<i>54</i>
2.2 <i>Phénomène inflammatoire.....</i>	<i>55</i>
2.3 <i>Données épidémiologiques.....</i>	<i>56</i>
2.4 <i>Signes cliniques.....</i>	<i>58</i>
2.5 <i>Lésions macroscopiques et histologiques.....</i>	<i>58</i>
2.6 <i>Critères d'inclusions des articles scientifiques.....</i>	<i>61</i>

III.	HYPOTHESES ETIOLOGIQUES CHEZ LE MACAQUE RHESUS.....	63
3.1	<i>Recherche d'agents étiologiques</i> .....	63
3.1.1	<i>Recherche d'agents viraux</i> .....	63
3.1.2	<i>Recherche d'agents parasitaires</i> .....	63
3.1.3	<i>Recherche d'agents fongiques</i> .....	64
3.1.4	<i>Recherche d'agents bactériens</i> .....	64
3.2	<i>L'hypocobalaminémie</i> .....	67
3.3	<i>La maladie cœliaque</i> .....	68
3.4	<i>Recherche d'un caractère héréditaire</i> .....	70
3.5	<i>Bilan des connaissances étiologiques actuelles</i> .....	70
IV.	RECHERCHES THERAPEUTIQUES CHEZ LE MACAQUE RHESUS .....	71
4.1	<i>Anti-infectieux</i> .....	71
4.2	<i>Bactériothérapie fécale</i> .....	72
4.3	<i>Administration de pré-biotique</i> .....	73
4.4	<i>Thérapeutique helminthique</i> .....	74
4.5	<i>Noix de coco</i> .....	75
4.6	<i>Inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase</i> .....	75
V.	HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES CHEZ LES AUTRES ESPECES .....	76
5.1	<i>Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, une affection inter-espèces</i> .....	76
5.1.1	<i>Définition</i> .....	76
5.1.2	<i>Mécanismes</i> .....	78
5.1.3	<i>Diagnostic</i> .....	79
5.1.4	<i>Signes lésionnels</i> .....	79
5.1.5	<i>Suivi et Pronostic</i> .....	80
5.2	<i>Thérapeutique</i> .....	83
5.2.1	<i>Prise en charge thérapeutique classique</i> .....	83
5.2.2	<i>Autres pistes thérapeutiques</i> .....	86

**TROISIEME PARTIE : ETUDE PARTICULIERE DES MACAQUES RHESUS DE LA STATION DE PRIMATOLOGIE DU CNRS..... 87**

I.	PRESENTATION DES MACAQUES RHESUS A LA STATION DE PRIMATOLOGIE.....	87
1.1	<i>La station de primatologie</i> .....	87
1.2	<i>Conditions d'hébergement et d'élevage des macaques rhesus de la station</i> .....	87
1.2.1	<i>Hébergement</i> .....	87
1.2.2	<i>Alimentation</i> .....	88
II.	PROTOCOLES REALISES DANS LE CADRE DES DIARRHEES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES ..	89
2.1	<i>Présentation du protocole de gestion des diarrhées chroniques</i> .....	89
2.2	<i>Evaluation du protocole de gestion</i> .....	96
III.	ETUDE DES CAS CLINIQUES DE LA STATION .....	97
3.1	<i>Critères d'inclusions</i> .....	97
3.2	<i>Bilan de 2006 à 2018</i> .....	98
3.3	<i>Bilan de l'année 2018</i> .....	98
3.4	<i>Caractéristiques des cas cliniques de diarrhées chroniques</i> .....	99
IV.	ELABORATION D'UN NOUVEAU PROTOCOLE DE GESTION.....	110
V.	ESSAI CLINIQUE.....	119
5.1	<i>Cas de Mathieu</i> .....	119

5.1.1	<i>Anamnèse, commémoratifs et premières analyses.....</i>	119
5.1.2	<i>Réalisation du premier bilan complet : diagnostic de DCI.....</i>	120
5.1.3	<i>Réalisation de la première phase du traitement 2 et suivi clinique.....</i>	124
5.1.4	<i>Réalisation du second bilan complet.....</i>	126
5.1.5	<i>Réalisation de la deuxième phase du traitement 2 et suivi clinique.....</i>	129
5.1.6	<i>Conclusion du cas de Mathieu.....</i>	131
5.2	<i>Cas de Hop.....</i>	134
5.2.1	<i>Anamnèse, commémoratifs et premières analyses.....</i>	134
5.2.2	<i>Réalisation du premier bilan complet : diagnostic de DCI.....</i>	134
5.2.3	<i>Réalisation de la première phase du traitement 2 et suivi clinique.....</i>	139
5.2.4	<i>Réalisation du second bilan complet.....</i>	140
5.2.5	<i>Réalisation de la deuxième phase du traitement 2 et suivi clinique.....</i>	144
5.2.6	<i>Conclusion du cas de Hop.....</i>	145
5.3	<i>Discussion autour des essais cliniques.....</i>	148
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>151</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>153</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>177</b>



## Liste des Figures

- Figure 1 : Classification des primates non humains.
- Figure 2 : Classification des primates non humains.
- Figure 3 : Les différents tubes digestifs en fonction des régimes alimentaires des primates.
- Figure 4 : Les principales causes de diarrhées chez les Primates non humains.
- Figure 5 : Conformation externe de l'estomac (face viscérale) chez les macaques (*Macaca*).
- Figure 6 : Organes post-diaphragmatiques.
- Figure 7 : Topographie des viscères abdominaux (vue ventrale).
- Figure 8 : Organisation générale de la muqueuse digestive.
- Figure 9 : Différenciation des cellules épithéliales.
- Figure 10 : Coupe histologique de colon chez un macaque rhésus sain.
- Figure 11 : Schéma des différentes couches de la paroi digestive identifiable par échographie.
- Figure 12 : Echographie annotée représentant les différentes couches de la paroi digestive d'un macaque rhésus.
- Figure 13 : Anatomie de la barrière intestinale.
- Figure 14 : Organisation générale du Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT).
- Figure 15 : Rôle de la cellule dendritique dans l'orientation de la différenciation des lymphocytes T.
- Figure 16 : Réaction immunitaire normale et tolérance immunitaire vis-à-vis des bactéries commensales et des antigènes alimentaires.
- Figure 17 : L'épithélium et les jonctions serrées en tant qu'intégrateurs de l'homéostasie de la muqueuse intestinale.
- Figure 18 : Coupe histologique de colon de macaque rhésus atteint de colite chronique.
- Figure 19 : Coupe histologique de colon de macaque rhésus atteint de colite chronique active.
- Figure 20 : Coupe histologique de duodénum de macaque rhésus atteint de d'entérite chronique.
- Figure 21 : Coupe histologique d'iléo-cæcum de macaque rhésus atteint d'iléo-colite chronique ulcéralive sévère.
- Figure 22 : Mécanisme proposé de l'utilisation du fucose lors de DCI.
- Figure 23 : Mécanismes immunologiques de la thérapeutique helminthique.
- Figure 24 : Pathogénicité hypothétique de l'inflammation lors d'ECl chez les carnivores domestiques.

Figure 25 : Score CIBDAI.

Figure 26 : Score CCECAI.

Figure 27 : Répartition des Macaques rhésus dans les loges de la station de Primatologie.

Figure 28 : Scores de selles Bristol.

Figure 29 : Protocole 1 de gestion des diarrhées chroniques à la station.

Figure 30 : Protocole 2 de gestion des diarrhées chroniques à la station.

Figure 31 : Grid score utilisé pour les décisions d'euthanasie.

Figure 32 : Caractéristiques des cas cliniques de DCI à la station de primatologie.

Figure 33 : Bilan des analyses des cas cliniques de DCI à la station de primatologie.

Figure 34 : Anomalies échographiques classiques des DCI à la station de primatologie.

Figure 35 : Lésions classiques de DCI à la station de primatologie.

Figure 36 : Protocole V03 de gestion des diarrhées chroniques à la station de primatologie.

Figure 37 : Procédure de gestion des diarrhées chroniques à la station de primatologie.

Figure 38 : Image échographique de l'estomac réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

Figure 39 : Image échographique de l'intestin grêle réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

Figure 40 : Image échographique de l'intussusception colique réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

Figure 41 : Images échographiques du colon réalisées lors du premier bilan de Mathieu.

Figure 42 : Image coloscopique de la lésion de la muqueuse colique réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

Figure 43 : Evolution des grades des selles de Mathieu.

Figure 44 : Image échographique de l'intestin grêle, réalisée lors du second bilan de Mathieu.

Figure 45 : Images échographiques du colon, réalisées lors du second bilan de Mathieu.

Figure 46 : Image coloscopique de la muqueuse colique, réalisée lors du second bilan de Mathieu.

Figure 47: Bilan de l'évolution des grades de selles de Mathieu.

Figure 48 : Comparaison des mesures échographiques de la paroi colique de Mathieu réalisées lors des deux bilans.

Figure 49 : Comparaison des valeurs d'éosinophiles de Mathieu, mesurées lors des deux bilans.

Figure 50 : Comparaison des valeurs de CRP de Mathieu, mesurées lors des deux bilans.

Figure 51 : Image échographique de l'intestin grêle, réalisée lors du premier bilan de Hop.

Figure 52 : Images échographiques du colon, réalisées lors du premier bilan de Hop.

Figure 53 : Image échographique du cæcum, réalisée lors du premier bilan de Hop.

Figure 54 : Image échographique d'un nœud lymphatique mésentérique hypertrophié, réalisée lors du premier bilan de Hop.

Figure 55 : Image coloscopique de la lésion de la muqueuse colique, réalisée lors du premier bilan de Hop.

Figure 56 : Evolution des grades des selles de Hop au cours du protocole.

Figure 57 : Image échographique de l'intestin grêle, réalisée lors du second bilan de Hop.

Figure 58 : Image échographique du colon descendant, réalisée lors du second bilan de Hop.

Figure 59 : Image échographique du colon ascendant, réalisée lors du second bilan de Hop.

Figure 60 : Image coloscopique de la muqueuse colique, réalisée lors du second bilan de Hop.

Figure 61 : Bilan de l'évolution des grades de selles de Hop.

Figure 62 : Comparaison des mesures échographiques de la paroi colique de hop réalisées lors des deux bilans.

Figure 63 : Comparaison des valeurs d'éosinophiles de Hop, mesurées lors des deux bilans.

Figure 64 : Comparaison des valeurs de CRP de Hop, mesurées lors des deux bilans.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Recommandations nutritionnelles des primates non humains selon le NRC.

Tableau 2 : Classification des bactéries composant le microbiome des primates non humains.

Tableau 3 : Quelques exemples des principales bactéries entéro-pathogènes de leurs caractéristiques chez les primates non humains.

Tableau 4 : Les principaux parasites digestifs chez les primates non humains.

Tableau 5 : Différentiation des diarrhées de l'intestin grêle et colique.

Tableau 6 : Critère d'évaluation histologique chez le chien et le chat.

Tableau 7 : Evaluation des scores obtenus.

Tableau 8 : Les principaux antibiotiques utilisés pour les ECI chez les carnivores domestiques.

Tableau 9 : Doses et précisions du protocole 2.

Tableau 10 : Paramètres biochimiques et valeurs de référence du macaque rhésus à la station de primatologie.

Tableau 11 : Valeurs de référence utilisées en primatologie des différents paramètres envoyés à ORBIO.

Tableau 12 : Interprétation combinée de la folatémie et cobalaminémie

## Liste des annexes

Annexe 1 : Rythme de nettoyage du bâtiment macaque.

Annexe 2 : Composition de l'aliment complet pour primate SAFE 307.

Annexe 3 : Composition de l'aliment complet pour primate SAFE 107.

Annexe 4 : Liste des fruits et légumes utilisés pour l'alimentation des macaques.

Annexe 5 : Résultats de la première analyse coprologique de Mathieu.

Annexe 6 : Fiche d'intervention du premier bilan de Mathieu.

Annexe 7 : Résultats des analyses sanguines du premier bilan de Mathieu.

Annexe 8 : Résultats d'analyses coprologiques du premier bilan de Mathieu.

Annexe 9 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du premier bilan de Mathieu.

Annexe 10 : Fiche d'intervention du second bilan de Mathieu.

Annexe 11 : Résultats des analyses sanguines du second bilan de Mathieu.

Annexe 12 : Résultats d'analyses coprologiques du second bilan de Mathieu.

Annexe 13 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du second bilan de Mathieu.

Annexe 14 : Résultats de la première analyse coprologique de Hop.

Annexe 15 : Fiche d'intervention du premier bilan de Hop.

Annexe 16 : Résultats des analyses sanguines du premier bilan de Hop.

Annexe 17 : Résultats d'analyses coprologiques du premier bilan de Hop.

Annexe 18 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du premier bilan de Hop.

Annexe 19 : Fiche d'intervention du second bilan de Hop.

Annexe 20 : Résultats des analyses sanguines du second bilan de Hop.

Annexe 21 : Résultats d'analyses coprologiques du second bilan de Hop.

Annexe 22 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du second bilan de Hop.



## INTRODUCTION

La Diarrhée Chronique Idiopathique (DCI), aussi retrouvée sous le nom d'Entérite Chronique Idiopathique (ECI), de Colite Idiopathique (CI) ou de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) est une affection commune à plusieurs espèces dont l'Homme. Elle se caractérise par une diarrhée modérée à sévère persistante et ne rétrocedant pas aux traitements habituels. Les enjeux de cette affection chez les primates non humains concernent avant tout le macaque rhésus (*Macaca mulatta*) en captivité. En effet, le pronostic des individus atteints est sombre et la mortalité décrite dans les différents centres de recherche en primatologie est élevée. Son diagnostic est avant tout un diagnostic d'exclusion. Ainsi, il faut exclure toutes les causes classiques de diarrhée et la présence d'éléments pathogènes connus avant de parler de diarrhée chronique idiopathique. La compréhension des mécanismes caractérisant la DCI n'est pas aisée et les possibilités thérapeutiques sont limitées. C'est pourquoi cette affection est récemment au cœur d'un grand nombre de sujets d'étude en primatologie.

Le but de cette étude est de faire un bilan de l'état actuel des connaissances sur le sujet, aussi bien sur les mécanismes mis en jeu que sur les essais thérapeutiques, puis d'étudier la gestion des cas cliniques de la station de primatologie du CNRS au Rousset pour proposer un protocole de gestion actualisé et adapté.

La première partie, retrace donc les principales étiologies de diarrhées chez les primates non humains. Elle permet ainsi une vision globale des causes classiques à exclure d'un diagnostic de DCI et laisse place à la seconde partie, qui se concentre quant à elle sur la problématique des DCI chez le macaque rhésus (*Macaca mulatta*), particulièrement touché par cette pathologie, tout en faisant le parallèle avec les récentes avancées sur les autres espèces. Pour terminer, la troisième partie est une étude des cas cliniques de DCI de la station, suivi de l'élaboration d'un protocole de gestion et d'un essai clinique thérapeutique réalisé sur deux individus.



## PREMIERE PARTIE : LES DIARRHEES ET LEURS PRINCIPALES ETIOLOGIES CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

### I. Les diarrhées chez les primates non humains

#### 1.1 Classification des primates non humains

La classification des primates non humains (PNH) est soumise à de fréquentes modifications suite aux découvertes de nouvelles espèces et certains points restent controversés par les primatologues (Smith, 2012; Magden *et al.*, 2015). La taxonomie utilisée par la convention sur le commerce international des espèces de faune et flore sauvages menacées d'extinction (CITES) est celle de Groves (Groves, 2005) présentée Figures 1 et 2. L'ordre des primates s'inscrit dans le règne animal, l'embranchement des cordés, et la classe des mammifères. Il est séparé en deux catégories : les Prosimiens et les Simiens. Le terme simien est utilisé en littérature pour désigner les espèces de « singe » de manière générale. Il regroupe les primates du nouveau monde (New World Monkeys), comprenant entre autres les marmousets (*Callithrix*), les douroucoulis (*Aotus*) et les singes-écureuils (*Saimiri*) ; et les primates de l'ancien monde (Old World Monkeys) qui se divisent en trois familles. On trouve tout d'abord les Hominidae, parmi lesquels sont classés les grands singes (great apes) qui englobent les chimpanzés et bonobos (*Pan*), les gorilles (*Gorilla*), les orangs-outans (*Pongo*) et L'Homme (*Homo*). Vient ensuite la famille des Hylobatidae, dans laquelle les espèces communément appelées « Lesser Apes » sont classées : gibbons (*Hylobates*) et siamangs (*Symphalangus*). Et pour finir la famille des Cercopithecidae qui regroupe entre autres, les genres babouins (*Papio*), mandrill (*Mandrillus*), vervet (*Clorocebus*) et macaques (*Macaca*) (Groves, 2005; Smith, 2012; Calle and Joslin, 2015; Magden *et al.*, 2015).

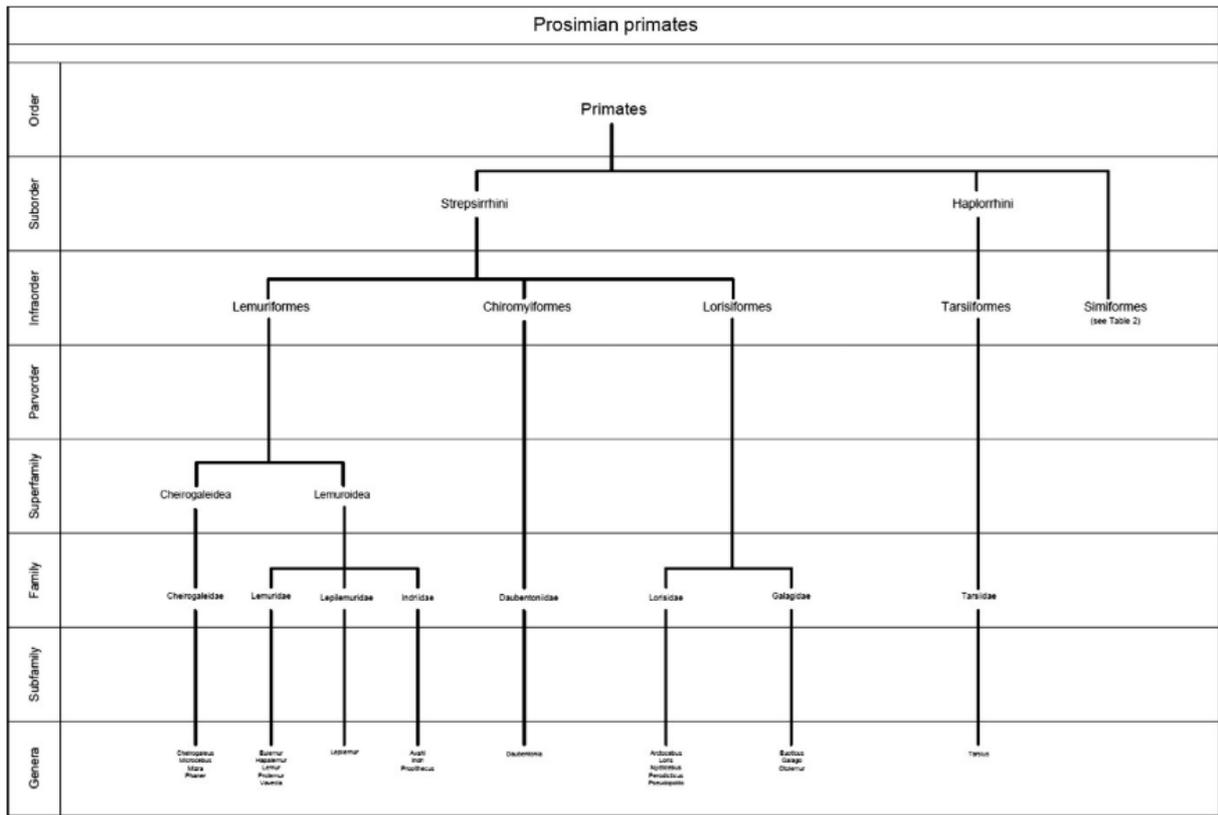


Figure 1 : Classification des primates non humains (Groves, 2005; Magden *et al.*, 2015)

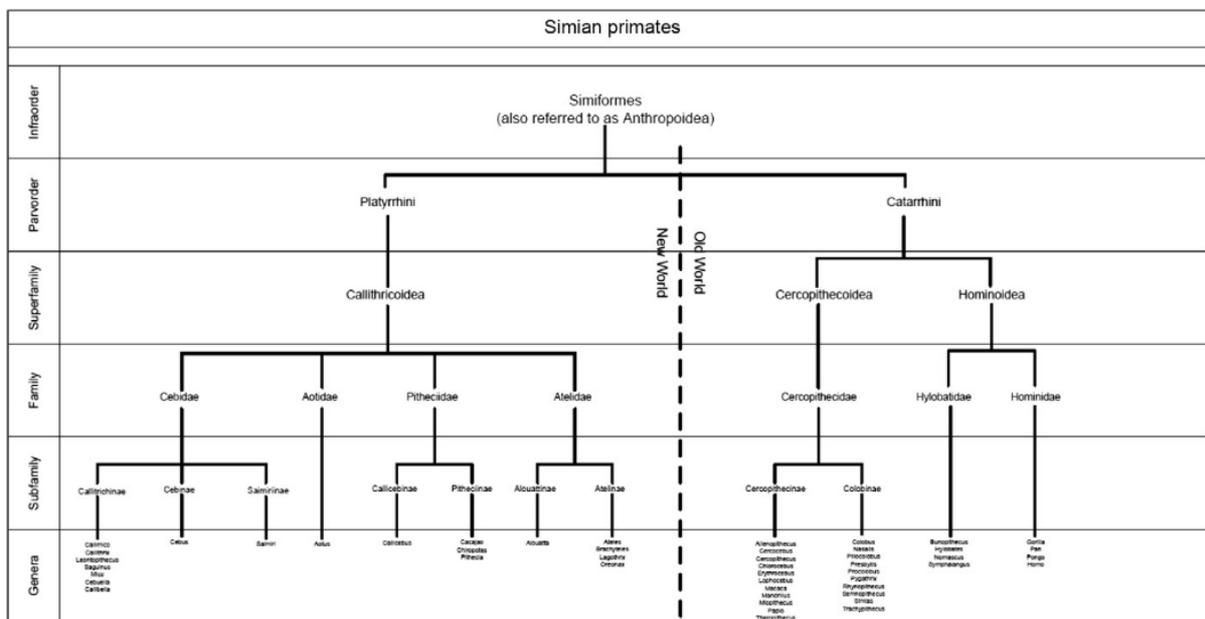


Figure 2 : Classification des primates non humains (Groves, 2005; Magden *et al.*, 2015)

## 1.2 Anatomie et morphologie des primates non humains

Les primates non humains possèdent des caractéristiques anatomiques communes assez proches de celles de l'Homme. Leur squelette ne montre aucune réduction, et comprend une scapula, une clavicule, et une boîte crânienne de grande taille. Ils possèdent cinq doigts, des empreintes digitales, un pouce plus ou moins opposable et une dentition hétérodonte. La présence d'une queue préhensile n'est observée que chez certaines espèces de primates du nouveau monde (New world monkeys). Les espèces dont le milieu de vie est essentiellement arboricole, notamment les singes du nouveau monde, possèdent des adaptations morphologiques au niveau des membres postérieurs leur permettant de répondre à des contraintes de suspension et de compression plus importante que les espèces vivant habituellement au sol.

L'appareil olfactif est assez peu développé chez les PNH qui, contrairement à l'Homme, ne présente pas de cartilage nasal. La réduction de leur capacité olfactive est en lien avec une augmentation des capacités visuelles, dont la vision stéréoscopique. Chez certaines espèces comme le Babouin, un dimorphisme sexuel important peut exister. Deux mamelles pectorales sont présentes chez toutes les espèces de primates (Turnquist and Minugh-purvis, 2012; Calle and Joslin, 2015; Magden *et al.*, 2015).

## 1.3 Particularités du système digestif des primates non humains

Le système digestif des PNH reste morphologiquement assez proche de celui de l'Homme, bien que certaines espèces montrent des adaptations anatomiques et physiologiques qui correspondent aux différences de régimes alimentaires. La majorité des primates possède un estomac simple avec un épithélium stratifié. Il est composé du fundus correspondant à l'entrée de l'estomac, du corps, et du pylore, à la sortie de l'estomac, doté de muscles sphincters circulaires. Les espèces folivores possèdent des particularités permettant la digestion de la cellulose, assurée par la présence de microorganismes vivant dans des parties plus larges et dilatées du tube digestif. Ainsi, certaines espèces de primates de l'ancien monde possèdent un estomac de plus grande taille compartimenté en quatre parties, assurant la fermentation microbienne. Pour d'autres espèces, c'est le cæcum et le colon qui ont

cette fonction. Cette fermentation n'est cependant pas aussi efficace que chez les ruminants (Nose *et al.*, 2007; Brady and Carville, 2012; Turnquist and Minugh-purvis, 2012). L'intestin grêle se divise en duodénum, jéjunum et iléon. La muqueuse intestinale est composée de villosités et microvillosités qui augmentent la surface de contact et permettent une absorption optimale. Les différences anatomiques de l'intestin en fonction des régimes alimentaires sont présentées figure 3. Les primates possèdent un cæcum, et un colon relativement large par rapport aux autres mammifères. Le cæcum se termine chez les grands singes par une structure vermiforme appelée l'appendice. Qui est plus difficilement différenciable du cæcum chez les espèces non anthropoïdes. Le colon est un organe large, court et sans spirale. Chez les *lemuridae* et *lorisidae*, espèces strictement folivores, il est plus long et en forme de spirale afin de permettre la digestion de la cellulose. Il existe une large variété de formes de colon en fonction des espèces.

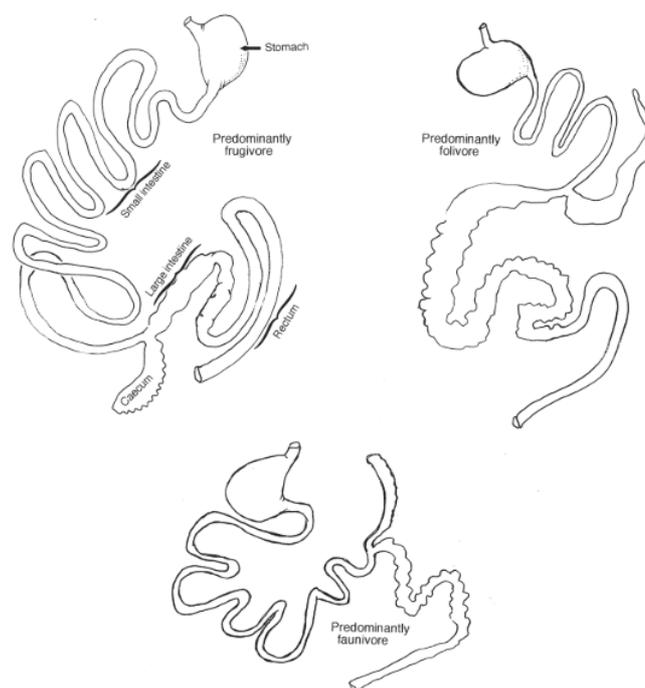


Figure 3 : Les différents tubes digestifs en fonction des régimes alimentaires des primates (Nose *et al.*, 2007).

#### 1.4 Régime alimentaire des primates non humains

Les primates sont des espèces souvent omnivores avec un régime alimentaire mixte composé de fruits, feuilles et insectes. La plupart des espèces de petite taille sont plutôt insectivores alors que les plus grandes ont plutôt tendance à être folivores. Le régime Frugivore peut être observé chez des primates de toutes tailles (Brady and Carville, 2012; Turnquist and Minugh-purvis, 2012). Certaines espèces font cependant exception, comme les tarsiers dont le régime alimentaire est strictement constitué de protéines animales, ou les lépilémurs qui sont strictement végétariens. Pour exemple, les *Hapalémurs aureus* se nourrissent exclusivement de bambous, les marmousets sont gommivores et les rhinopithèques se nourrissent de lichens. Les babouins et chimpanzés, quant à eux, se nourrissent de manière occasionnelle de petits mammifères. La plupart des primates complètent leur alimentation par de la géophagie, qui permet l'apport de minéraux et l'absorption de toxines. Certaines espèces vivant au sol, ingèrent également des racines notamment les babouins et les macaques (Nose *et al.*, 2007).

#### 1.5 Alimentation des primates non humains en captivité

Pour les primates en captivité, une alimentation adaptée et de bonne qualité est essentielle au maintien d'un bon état de santé mais aussi d'un point de vue de bien-être animal. L'alimentation est également utilisée comme élément de motivation permettant, en plus de la nutrition, un enrichissement du milieu de vie et une récompense lors d'entraînements favorisant ainsi des manipulations moins stressantes pour l'animal. Bien entendu, les enrichissements et récompenses doivent être inclus dans la ration alimentaire prévue. La difficulté en captivité est d'apporter un aliment suffisamment appétant, couvrant les besoins physiologiques de l'animal mais qui ne soit pas trop riche afin d'éviter le surpoids. Les aliments complets pour primates utilisés en captivité répondent assez bien à ces derniers critères. Ils apportent une quantité connue et maîtrisée des différents éléments mettant les animaux sur un pied d'égalité vis-à-vis du régime alimentaire, ce qui est préférable en terme de recherche médicale. Par ailleurs, lorsque les primates vivent en groupe, et que la ration est composée de plusieurs éléments, il est difficile de savoir véritablement si chaque individu couvre ses besoins nutritionnels. L'effet de

dominance joue un rôle important lors de la prise alimentaire, chaque individu ne consomme donc pas les aliments de la même façon ni dans les mêmes quantités. En théorie, les aliments complets peuvent constituer la totalité de l'alimentation. Cependant, les enrichissements et récompenses utilisés en captivité sont souvent composés de fruits et divers végétaux. Ces derniers sont intéressants compte tenu de leur complexité, leur variabilité et doivent bien évidemment être adaptés au régime alimentaire de l'animal. Il est alors communément admis que les aliments complets doivent représenter 75 % de la matière sèche de l'alimentation, afin que l'animal couvre ses besoins correctement, sans excès ni effet de dilution trop important. Il est recommandé d'effectuer une distribution fractionnée pour rester proche du comportement alimentaire physiologique. En ce qui concerne la nutrition des PNH, les recommandations du NRC (National Research Council) sont données tableau 1 (Price, 2004; Power, Toddles and Koutsos, 2012).

Tableau 1 : Recommandations nutritionnelles des primates non humains selon le NRC, Nutrient Requirements of Non human Primates, 2<sup>nd</sup> revised edition (Price, 2004; Power, Toddles and Koutsos, 2012)

Composants	Concentration totale recommandée dans l'alimentation	Composants	Concentration totale recommandée dans l'alimentation
Protéines	15-22%	K	0,4%
Acides gras essentiels n-3	0,5%	Na	0,2%
Acides gras essentiels n-6	2%	Cl	0,2%
NDF	10-30%	Fe	100 mg/kg
ADF	5-15%	Cu	20 mg/kg
Ca	0,8%	Mn	20 mg/kg
P	0,6%	Zn	100 mg/kg
Mg	0,08%	I	0,35 mg/kg
Se	0,3 mg/kg	Vitamine B5	12,0 mg/kg
Cr	0,2 mg/kg	Niacine	25,0 mg/kg
Vitamine A	8000 UI/kg	Vitamine B6	4,0 mg/kg
Vitamine D <sub>3</sub>	2500 UI/kg	Biotine	0,2 mg/kg
Vitamine E	100 mg/kg	Folate	4,0 mg/kg

Vitamine K	0,5 mg/kg	Vitamine B12	0,03 mg/kg
Thiamine	3,0 mg/kg	Vitamine C	200 mg/kg
Riboflavine	4,0 mg/kg	Choline	750 mg/kg

## 1.6 Problématiques des diarrhées chez les primates non humains en captivité

Les diarrhées chroniques représentent une des premières causes de morbidité chez les colonies de PNH en captivité (Hird, Anderson and Bielitzki, 1984; Sestak *et al.*, 2003; Blackwood *et al.*, 2008). Selon différentes études, les auteurs s'accordent pour évaluer entre 15 et 39 % l'incidence annuelle des primates en captivité présentant des signes de diarrhée et nécessitant une prise en charge médicale (Bethune *et al.*, 2008; Brady and Carville, 2012; Ferrecchia and Hobbs, 2013; Prongay, Park and Murphy, 2013). Les entérites et diarrhées représentent ainsi un problème de santé majeur. Dans les cas les plus sévères, la diarrhée est accompagnée de déshydratation et de perte de poids importante. Parmi les individus présentant de tels signes et nécessitant des traitements, 21 à 33 % finissent par succomber à leurs signes cliniques ou sont euthanasiés pour des raisons éthiques (Prongay, Park and Murphy, 2013). L'incidence des diarrhées dépend bien évidemment des espèces. Ainsi, elle est de 18,8 % pour les *Erythrocebus patas* qui ont également le taux de mortalité le plus élevé soit 48,4 % des individus en diarrhée. Chez les *Saimiris sciureus* et les babouins (*papio sp.*) au contraire, les taux de diarrhée sont assez bas : 2,1 et 3,2 % respectivement (Hird, Anderson and Bielitzki, 1984). Lors de diarrhée chronique, le système immunitaire peut également subir des altérations permettant le développement d'autres pathologies comme des arthrites, de l'amyloïdose secondaire, ou encore le développement de carcinomes intestinaux. L'impact des diarrhées chroniques est donc important en terme de santé animale mais perturbe également l'organisation sociale du groupe dans la mesure où les individus atteints doivent être isolés pour recevoir les traitements nécessaires. Les diarrhées chroniques ont aussi une influence notable sur la recherche biomédicale, les individus atteints devant être sortis des groupes d'études. De plus, les soins vétérinaires et animaliers particuliers ont un impact financier non négligeable (Sestak *et al.*, 2003; Brady and Carville, 2012; Prongay, Park and Murphy, 2013; Magden *et al.*, 2015).

Les principales causes de diarrhées chez les primates sont représentées figure 4. Pour la plupart, les diarrhées trouvent leurs étiologies parmi les bactéries, virus, parasites et indiscretions/intolérances alimentaires. Les facteurs d'infections pouvant être multiples, Il n'est pas rare d'observer des co-infections. Certaines pathologies métaboliques ou dégénératives peuvent également s'accompagner de diarrhées. (Wilk *et al.*, 2008; Brady and Carville, 2012; Calle and Joslin, 2015). Les cas de diarrhées ne trouvant pas de causes parmi celles présentées ici sont caractérisés d'idiopathiques, et seront abordés en seconde partie. Selon une étude rétrospective sur cent macaques rhésus (*Macaca mulatta*), les principaux agents infectieux incriminés dans les diarrhées chroniques incluent des bactéries telles que *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexeneri*, *Yersinia enterocolitica*, des protozoaires comme *Giardia*, *Entamoeba sp.* et *Cryptosporidium parvum*, et des virus tels que les adénovirus et les parasites intestinaux de type *Strongyloides fulleborni*. Liste non exhaustive (Sestak *et al.*, 2003).

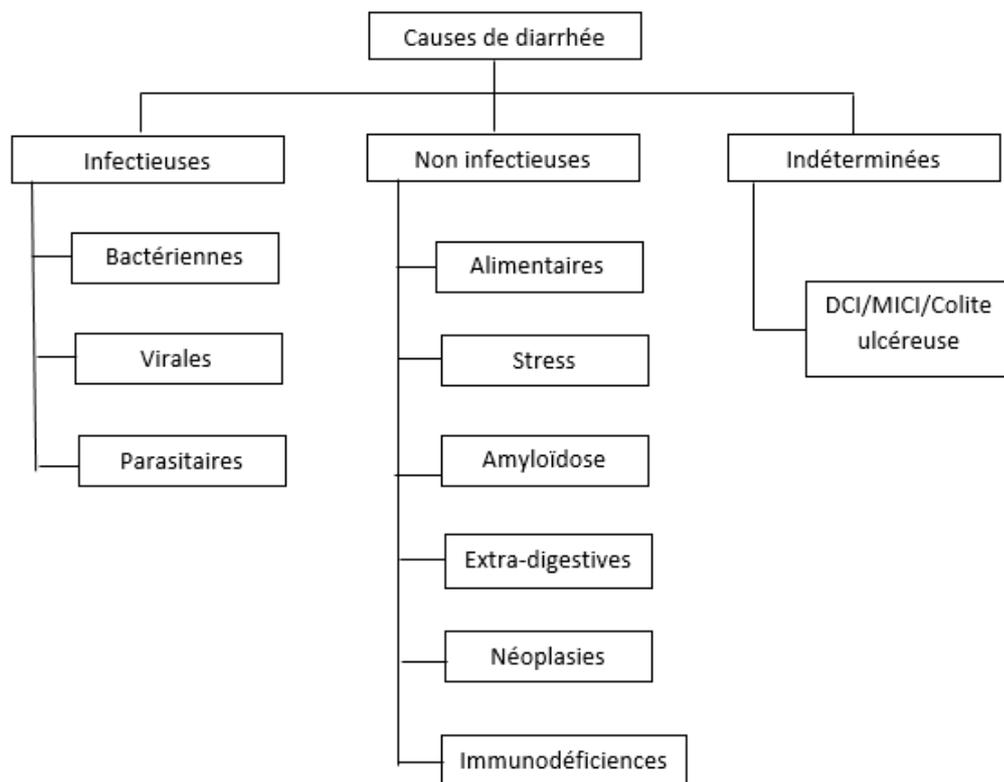


Figure 4 : Les principales causes de diarrhées chez les Primates non humains (Wilk *et al.*, 2008; Brady and Carville, 2012; Calle and Joslin, 2015). MICI: Maladies intestinales chroniques de l'intestin.

## II. Pathologies infectieuses

### 2.1 Infections bactériennes

Lors d'entérocolite ou de diarrhée, les infections bactériennes sont fréquentes. Dans la plupart des cas, deux agents pathogènes ou plus sont isolés. Le développement de ces bactéries pathogènes peut être primaire, par le biais d'une contamination souvent oro-fécale, ou secondaire à une autre étiologie permettant leur développement (Magden *et al.*, 2015).

Le microbiome intestinal peut être évalué par l'étude des populations bactériennes présentes dans les selles ou au niveau de la muqueuse digestive à partir de biopsies. Le microbiome intestinal des macaques rhésus a ainsi été étudié. Il a alors été montré que si les populations présentes au niveau des muqueuses diffèrent de par leur localisation, les bactéries coliques qu'elles soient luminales ou mucosales se retrouvent avec précision à l'examen des selles (Yasuda *et al.* 2015). Ainsi, les analyses microbiologiques fécales seraient un bon élément diagnostique. Paradoxalement, dans une autre étude, une différence notable est mise en évidence entre les populations bactériennes retrouvées au niveau des selles et celles observées à partir des biopsies duodénales et coliques (Taylor *et al.*, 2018).

Le microbiome des PNH est assez similaire à celui de l'Homme, comprenant des *Bacteroides* et les groupes des firmicutes (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Streptococcus*...) et des protéobactéries (*Salmonella*, *E.coli*, *Helicobacter*...). Les macaques se distinguent de l'Homme par une abondance de protéobactéries, *Prevotella*, et *Bacteroides*. Les bactéries luminales, sont soumises à de fortes variations individuelles. On retrouve alors chez les primates une majorité de *Firmicutes* (notamment des *Lactobacillus* et *Streptococcus*), des *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* et *Bacteroides*. Les espèces bactériennes retrouvées au niveau des muqueuses elles, appartiennent plutôt aux genres *Helicobacter* (protéobactérie), *Lactobacillus* (Firmicutes), *Faecalibacterium*, et *Pasteurellaceae* (Yasuda *et al.*, 2015; Chan *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2018). Des bactéries présentes en nombre bien moindre comme la famille des Spirochaetes, (*Treponema* et *Brachyspira*) sont également observables (Yasuda *et al.*, 2015; Taylor *et al.*, 2018) et évaluées à 3% du microbiote (Yasuda *et al.* 2015). Les

Spirochètes peuvent être associés à un état pathologique chez l'Homme, tandis que chez les primates, leur présence est souvent asymptomatique (Yasuda *et al.*, 2015).

Les communautés lumineales et mucosales dépendent grandement de l'alimentation (Yasuda *et al.* 2015). Ainsi, les primates nourris avec un régime de type occidental (saindoux, bœuf, beurre, œuf, cholestérol, caséine, lactalbumine, dextrine, sirop de maïs, fructose et saccharose) possèdent un microbiome plus riche en *Bacteroides* et *Firmicutes*, notamment en *Lactobacillus*, *Clostridium*. Chez ceux nourris avec un régime de type méditerranéen (huile de poisson, huile d'olive, farine de poisson, beurre, œuf, farine de haricots noirs et jaunes, farine de blé, jus de V-8, purée de fruits et saccharose), les principaux genres bactériens présents sont les *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* et *Oscillospira*, avec une abondance moindre en *Ruminococcus* et *Coprococcus*. Cette étude met ainsi en avant l'influence que peut avoir l'alimentation sur la composition du microbiote (Vitolins *et al.*, 2018).

Chez les gorilles, chimpanzés et bonobos on observe en plus de cela, des *Treponema* et des *Brachyspira* (Moeller *et al.*, 2013). La classification des familles bactériennes présentées ici est reprise tableau 2.

Tableau 2 : Classification des bactéries composant le microbiome des primates non humains. Liste non exhaustive reprenant particulièrement les agents microbiens cités dans le texte (J.B., 1984).

Règne	Domaine	Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre
Procaryotae	Bacteria	Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	Actinomycetaceae	<i>Actinomyces</i>
		Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bacteroidales	Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>

		Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>
			Mollicutes	Mycoplasmatales	Mycoplasmataceae	<i>Mycoplasma</i>
			Bacilli	Bacillales	Bacillaceae	<i>Bacillus</i>
					Planococcaceae	<i>Planococcus</i>
					Listeriaceae	<i>Listeria</i>
					Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus</i>
				Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i> <i>Pediococcus</i>
					Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i>
					Leuconostocaceae	<i>Leuconostoc</i>
					Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i> <i>Lactococcus</i>
		Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium</i>	
		Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	<i>Enterobacter</i> <i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i>
			Epsilonproteobacteria	Campylobacterales	Campylobacteraceae	<i>Campylobacter</i>
					Helicobacteraceae	<i>Helicobacter</i>
		Spirochaetes	Spirochaetales	Spirochaetaceae	<i>Spirochaeta</i> <i>Borrelia</i> <i>Treponema</i>	
				Leptospiraceae	<i>Leptospira</i>	

Les principales bactéries pathogènes impliquées lors d'entérocolite, selon l'étude menée sur 100 macaques rhésus, sont les *Campylobacter spp.* (*Campylobacter coli* et *jejuni*), *Shigella flexneri* et *Yersinia enterocolitica* (Sestak et al. 2003). Chez d'autres espèces, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Clostridium*, *Yersinia pseudotuberculosis*, ainsi que *Lawsonia intercellularis* sont présentées comme étant

les causes majeures de diarrhée (Brady and Carville, 2012; Calle and Joslin, 2015; Magden *et al.*, 2015). Cependant, la plupart des primates sont des porteurs asymptomatiques de *Shigella* et *Salmonella* (Schneider *et al.*, 1954). Quelques-unes des principales bactéries entéro-pathogènes sont présentées avec leurs caractéristiques tableau 3.

Tableau 3 : Quelques exemples des principales bactéries entéro-pathogènes de leurs caractéristiques chez les primates non humains (Calle and Joslin, 2015; Magden *et al.*, 2015) liste non exhaustive.

PNH : Primates non humains. PCR: polymérase chain reaction; IgG: immunoglobulines G.

Agent bactérien	Espèces touchées	Pathogénicité et contamination	Signes cliniques et lésionnels	Diagnostic
<i>Mycobacterium Mavium-intracellulare, M.kansasii, M.leprae, M.paratuberculosis, M.gordanae et M.scrofulaceum</i>	Tous les PNH Susceptibilité dépendant des espèces	Organismes saprophytes opportunistes Contamination par l'eau contaminée, voies respiratoire ou cutanée	Diarrhée, perte de poids, lymphadénomégalie, splénomégalie. Amincissement diffus de la muqueuse digestive au niveau de l'iléum terminal et lésions cutanées ulcéreuse	Test de l'Intradermo tuberculation avec vérification à 24, 48 et 72h.  Radiographie  Culture et PCR sur selles et biopsies gastrique  Histopathologie sur biopsie post-mortem.
<i>Nocardia asteroïdes</i>	Macaques, Babouins et Singes-écureuils	Organismes saprophytes dans les sols riches  Contamination par contact direct avec une brèche cutanée, ingestion ou inhalation.  Dissémination par voie sanguine ou lymphatique au cerveau ou au foie.	Diarrhée, distension abdominale, perte de poids, douleur abdominale, dyspnée, épistaxis, coma. Consolidation pulmonaire avec hémorragies, adhésion pleurales, abcès multifocaux dans l'omentum, le mésentère, l'estomac, le foie, les reins et le cerveau.	Clinique, cultures, histopathologie

<p><i>Yersinia</i> <i>Y.pseudotuberculosis</i> <i>Y.enterocolitica</i></p>	<p>Singes de l'ancien et du nouveau monde</p>	<p>Affection Zoonotique Contamination de l'alimentation par les rongeurs et oiseaux Transmission oro-fécale</p>	<p>Diarrhée, anorexie, déshydratation. Lésions suppuratives entériques et hépatiques, avortement, adénomégalie des nœuds lymphatiques cervicaux chez les singes écureuils</p>	<p>Culture et histopathologie frottis des lésions nécrotiques</p>
<p><i>Shigella</i> <i>S. flexneri</i> <i>S. sonnei</i></p>	<p>Singes de l'ancien et du nouveau monde</p>	<p>Affection Zoonotique Infection initiale par l'Homme. Les infections de colonies entières sont probablement dues au portage des rongeurs. Le stress peut être un facteur déclencheur. Transmission oro-fécale Présence de porteurs sains</p>	<p>Diarrhée hémorragique mucoïde, faiblesse, déshydratation, œdème de la face. Macaques : gingivite, avortement, leucocytose avec décalage de la courbe d'aneth à gauche, hyponatrémie, hypochlorémie</p>	<p>Culture sur échantillon de selles, nécropsie, histopathologie, PCR sur biopsie.</p>
<p><i>Salmonella</i> <i>S. enterica</i> <i>S. bongori</i></p>	<p>Tous les PNH</p>	<p>Transmission oro-fécale Transmission par les aérosols rare Les insectes et rongeurs peuvent être la source de l'infection.</p>	<p>Porteurs sains Diarrhée liquide, hémorragique, mucoïde, déshydratation</p>	<p>Culture et histopathologie</p>

<p><i>Escherichia coli</i></p> <p>EPEC : Enteropathogène</p> <p>STEC : Productrice de shiga toxine</p> <p>ETEC : Enterotoxique</p> <p>EIEC : Enteroinvasives</p>	Tous les PNH	Transmission oro-fécale	Diarrhée, entérite, hépatomégalie, splénomégalie, méningite, pneumonie	Culture, nécropsie, histopathologie, identification de stéréotypes spécifiques, détection des gènes de Shiga toxines par PCR.
<p><i>Campylobacter</i></p> <p><i>C.fetus</i></p> <p><i>C.jejuni</i></p> <p><i>C.coli</i></p> <p><i>C.lardis</i></p> <p><i>C.sputorum</i></p> <p><i>C.hyointestinalis</i></p>	Tous les PNH	Affection Zoonotique  Transmission oro-fécale  L'Excrétion peut continuer jusqu'à 21 jours après le rétablissement clinique	Présence de porteurs sains  Diarrhée liquide, hémorragique, mucoïde. Colite, déséquilibre ionique, perte de poids. <i>C. fetus</i> : mortalité	Culture histopathologie. Sérologie sur biopsies intestinales
<p><u>Helicobacter</u> gastriques :</p> <p><i>H.pylori</i></p> <p><i>H.heilmanni</i></p> <p><i>H.suis</i></p> <p><u>Helicobacter</u> intestinaux :</p> <p><i>H.cinaedi</i></p> <p><i>H.sp</i></p> <p><i>H.macacae</i></p>	Tous les PNH	Transmission oro-fécale  Surtout chez les jeunes individus	Souvent asymptomatique  <u>Au niveau gastrique</u> : gastrites, vomissement, ulcères gastriques  <u>Au niveau intestinal</u> : diarrhée, <i>H.macacae</i> retrouvés lors de diarrhées endémiques chez le macaque	<u>Helicobacter</u> gastriques :  biopsie gastrique sous endoscopie, test urinaire rapide, recherche d'IgG sur plasma pour <i>H.pylori</i>  <u>Helicobacter</u> entériques :  Culture sur selles, biopsie colique sous coloscopie, PCR.

## 2.2 Infections virales

Le rôle des virus dans les entérocolites chez les PNH est encore mal connu. La plupart des virus entéro-pathogènes isolés à partir de selles sont les rotavirus, les calicivirus, les norovirus, les entérovirus et les adénovirus (Brady and Carville, 2012).

Chez le macaque rhésus plus particulièrement, ce sont les adénovirus (Sestak *et al.*, 2003) et les familles des Myoviridae, Podoviridae et Siphoviridae appartenant à l'ordre des Caudovirales, ainsi que la famille des Microviridae (Zhao *et al.*, 2019) qui ont été identifiés comme entéro-pathogènes.

## 2.3 Infections fongiques

Les agents fongiques responsables de troubles gastro-intestinaux sont assez rares. En règle générale, on retrouve une prolifération secondaire et caractéristique de dysbiose intestinale avec notamment des *Candida albicans*.

## 2.4 Infections parasitaires

Les parasites intestinaux sont manifestement une cause fréquente de diarrhée chez de nombreuses espèces. Chez le macaque rhésus, les parasites les plus fréquemment retrouvés sont les strongles, notamment *Strongyloides fulleborni* et les protozoaires *Giardia*, *Entamoeba spp.* et *Cryptosporidium parvum*.(Sestak *et al.*, 2003). De manière plus générale, les principaux parasites intestinaux présents chez les primates non humains sont présentés tableau 4.

Tableau 4 : Les principaux parasites digestifs chez les primates non humains (Johnson-delaney and Abvp-avian, 2009; Strait, Else and Eberhard, 2012; Calle and Joslin, 2015; Magden *et al.*, 2015). Liste non exhaustive. DFA : direct fluorescent antibody assay, IFA : indirect fluorescent antibody assay , EIA: enzyme immunoassay, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

Agents parasite	Espèces touchées	Localisation	Signes cliniques	Diagnostic
Flagellés				
<i>Giardia</i> <i>G.lambli</i> <i>G.intestinalis</i>	Singes du nouveau monde, de l'ancien monde et grands singes	Duodénum, jéjunum, iléon proximal	Zoonotique Présence de porteurs sains Vomissements, diarrhée	Test giardia Examen coprologique direct DFA, EIA fécal
<i>Trichomonas sp.</i>	Singes du nouveau monde	Colon	Faiblesse, diarrhée, déshydratation, mort	Examen coprologique direct (œufs et parasites), histopathologie post mortem
Sporozoaire				
<i>Cryptosporidium sp.</i>	Prosimiens, singes de l'ancien et du nouveau monde. En particulier les Macaques	Intestins	Zoonotique Signes intestinaux sévères chez les jeunes	Examen coprologique direct, DFA, IFA, EIA, histopathologie post mortem.
Amibes				
<i>Entamoeba histolytica</i>	Singes du nouveau monde, de l'ancien monde et grands singes  Plus sévères chez les singes du nouveau monde	Cæcum, colon Les trophozoïtes vont créer des abcès dans les poumons, foie, cerveau Lésions gastriques chez les langurs et colobus.	Zoonotique Affection asymptomatique à très sévère. Perte de poids, léthargie, diarrhée hémorragique, prolapsus rectal, lésions pulmonaires et neurologiques Gastrite (langurs et colobus)	Examen coprologique direct des œufs et des adultes, histopathologie, ELISA sur échantillon fécal Les trophozoïtes fécaux peuvent être non pathogéniques.

Ciliés				
<i>Balantidium coli</i>	Singes du nouveau monde : singe-araignée, alouate, cébinés Singes de l'ancien monde : babouins macaques rhésus et cynomolgus	Cæcum, colon	Zoonotique Souvent asymptomatique mais peut causer des colites ulcéreuses avec de la diarrhée	Examen coprologique direct des trophozoïtes La présence de <i>B.coli</i> dans les selles peut être secondaire à une affection bactérienne ou virale.
Nématodes				
<i>Strongyloides</i> <i>S.fülleborni</i> <i>S.cebus</i>	<i>S.fülleborni</i> : Singes de l'ancien monde <i>S.cebus</i> : Singes du nouveau monde Mortalités chez les patas et Lagothrix	La larve pénètre la peau ou la muqueuse buccale, les adultes se retrouvent dans la muqueuse duodénale et jéjunale. Les larves peuvent réinfecter l'hôte ou pénétrer en zone cutanée périnéale. <i>S.fülleborni</i> est également transmissible via le placenta et le colostrum	Zoonotique Possiblement asymptomatique Erythème, prurit, bronchopneumonie, hémorragies pulmonaires, diarrhée hémorragique, léthargie, anorexie, perte de poids, retard de croissance, mort.	Examen coprologique direct des larves, œufs, et adultes. Examen direct après scotch test à la marge anal, examen direct des adultes forçant le passage anal histologie, nécropsie
<i>Enterobius spp.</i>	Singes de l'ancien monde, Chimpanzés, Grands singes	Cæcum, colon		Examen coprologique direct Observation à l'anus, flottaison
<i>Trichuris trichura</i>	Singes du nouveau monde (lagothrix, singes-araignées, cébinés) Singes de l'ancien monde (macaques, babouins, grivets) et Grands singes	Cæcum, colon Larves dans la muqueuse du cæcum	Zoonotique Asymptomatique à sévère. Entérite, diarrhée mucoïde, anorexie, mort.	Examen coprologique direct des œufs et des adultes
<i>Ascaris</i>	Singes de l'ancien monde et grands singes	Intestins		Examen coprologique direct Flottaison

<i>Oesophagostomum</i> <i>sp.</i>	Singes de l'ancien monde : macaques, babouins, mangabey et grands singes Rare chez les singes du nouveau monde	Adulte dans le colon Les larves pénètrent dans la muqueuse colique pour former des nodules encapsulés dont la rupture libère les larves dans l'intestin	Zoonotique Souvent asymptomatique Lors d'infections sévères on observe : débilitation, perte de poids, ascite, diarrhée, mort.	Flottaison, identification des larves à la coprologie. Identification des adultes à la nécropsie, histopathologie.
<i>Pterygodermatites</i> <i>P.nyctiebi</i> <i>P.alpha</i>	Callitrichidés (marmousets, tamarins)	Hôte naturel : prosimiens Chez les marmousets et tamarins adultes dans la lumière de l'intestin grêle Hôte intermédiaire : cafard	Diarrhée liquide avec présence de parasites adultes, anémie, leucopénie, hypoprotidémie, faiblesse Mortalité chez les tamarins	Examen coprologique direct des œufs et des adultes Masse d'adultes visibles au travers du tube digestif. Histopathologie, identification des parasites dans les tissus
<i>Prosthenorchis</i> <i>P.elegans</i> <i>P.spirula</i>	Marmousets, tamarins, Cébinés, singes-écureuils, singes-araignées macaques	Possible présence de parasites libres dans l'abdomen Adultes dans les muqueuses de l'iléum terminal, cæcum et colon. Hôte intermédiaire : cafard	Asymptomatique à sévère  Anorexie, diarrhée, cachexie, déshydratation, intussusception, prolapsus rectal, douleur abdominale, distension abdominale, mort.	Clinique Frottis rectaux : œufs et adultes. Histopathologie post-mortem
Cestodes				
<i>Hymenolepis nana</i>	Tous Plus souvent singes écureuils et macaques rhésus	Intestin grêle	Souvent asymptomatique Entérite, diarrhée, douleur abdominale, abcès des nœuds lymphatiques mésentériques	Examen coprologique direct  nécropsie
<i>Bertiella spp.</i>	Singes du nouveau monde, de l'ancien monde et grands singes	Intestin grêle		

Trématodes				
<i>Fasciolopsis buski</i>	Singes de l'ancien monde	Estomac, duodénum		
<i>Watsoni spp.</i>	Singes de l'ancien monde	intestins		Examen coprologique direct des œufs

### III. Pathologies non infectieuses

#### 3.1 Causes nutritionnelles

L'ingestion d'aliments impropres à la consommation ou une transition alimentaire brutale, particulièrement lors du sevrage, peuvent déclencher des diarrhées. En effet, le microbiote intestinal n'étant pas adapté à la digestion, une dysbiose intestinale s'établit. La plupart du temps ces diarrhées sont auto-résolutives. Dans le cas contraire, un traitement symptomatique suffit en général à la résolution des signes cliniques. Par ailleurs, la composition du régime alimentaire peut jouer un rôle dans la motricité intestinale et l'excrétion d'eau et de molécules osmotiques. La teneur en fibres et en protéines de la ration des PNH en captivité a donc toute son importance.

Certains animaux présentent des intolérances voire des allergies alimentaires. Dans ces cas, un syndrome de malabsorption et d'amaigrissement peut accompagner la diarrhée.

#### 3.2 Stress

Il est communément admis qu'un stress environnemental, une capture, un déplacement ou encore une modification du groupe social, puisse être à l'origine de diarrhées. C'est de cette façon que l'influence de l'état psychologique de l'animal sur les risques de présentation de diarrhées chroniques a été mise en évidence. Ainsi, un macaque rhésus avec des signes de nervosité, timidité, peur ou agitation est plus

à même d'expérimenter de la diarrhée chronique que ceux d'un naturel plus confiant, joueur, actif ou curieux (Gottlieb *et al.*, 2018).

Cette étude illustre la nécessité de limiter le stress lors des manipulations. De plus, la prévention de cette pathologie passe par un environnement serein et adapté à l'animal.

### 3.3 Amyloïdose

L'amyloïdose est une pathologie d'évolution progressive dont la présentation est assez proche de l'entérocolite chronique idiopathique et dont la prévalence est estimée entre 15 et 25 %. Elle peut atteindre plusieurs organes sur lesquels un dépôt amyloïdique (protéines fibrillaires insolubles) va se créer et engendrer un dysfonctionnement. Le diagnostic de certitude de l'amyloïdose est exclusivement histologique après autopsie. C'est pourquoi le dosage de SAA (serum amyloid A), un précurseur de l'amyloïde, a été proposé comme élément diagnostique précoce permettant de la différencier d'une entérocolite chronique idiopathique. En effet, le SAA est significativement plus élevé chez les macaques rhésus et « pig-tailed » atteints d'amyloïdose (Rice *et al.*, 2013).

### 3.4 Pathologies extra-digestives

De la diarrhée est aussi observée lors de pathologies organiques indépendantes du tube digestif. Ainsi, chez de nombreux mammifères, on la retrouve dans des cas de dysendocrinie comme le diabète, mais aussi lors d'atteintes organiques notamment de type insuffisance hépatique (IH), rénale (IR), ou du pancréas exocrine (IPE). Les primates ayant une atteinte hépatique souffrent plutôt de diarrhées avec stéatorrhée, d'anorexie, d'ascite et de perte de poids. Lors d'insuffisance exocrine du pancréas, un syndrome de malassimilation et de malabsorption donne lieu à des diarrhées chroniques avec des selles volumineuses et décolorées. Les néphropathies sont suivies de signes digestifs tels que des vomissements, de l'anorexie, et de l'hématochézie. Chez les primates, le macaque rhésus est notamment utilisé comme modèle dans la recherche sur le diabète insulino-résistant.

### 3.5 Néoplasies

Les principales néoplasies digestives retrouvées chez les primates non humains sont les lymphomes digestifs et les adénocarcinomes (Brady and Carville 2012). Les adénocarcinomes intestinaux sont les néoplasies les plus fréquentes chez les macaques rhésus et sont aussi décrites chez les macaques cynomolgus. Bien que les signes cliniques soient non spécifiques et dépendant de la localisation, on peut observer de l'anorexie, une perte de poids, et de l'hématochézie. Les lésions sont retrouvées au niveau du cæcum et du colon transverse. Les causes exactes de développement de ces néoplasies restent mal comprises mais seraient associées à un état inflammatoire chronique de l'intestin (Brady and Carville, 2012; Magden *et al.*, 2015). Les marmousets sont par ailleurs sujets aux adénocarcinomes de l'intestin grêle avec une présentation clinique semblable et des lésions de type ulcères perforants. Les lymphomes digestifs ont été décrits chez de nombreuses espèces de singes de l'ancien et du nouveau monde. Ils sont souvent associés à un agent viral, notamment des herpes virus. Les signes cliniques associés vont être de l'anorexie, une perte de poids, des vomissements et de la léthargie (Brady and Carville, 2012).

### 3.6 Immunodéficience

Les PNH dont l'immunocompétence est altérée sont plus sensibles aux diverses infections. Certains virus sont responsables d'immunodéficience comme le Virus de l'Immunodéficience Simienne (SIV) ou le Rétrovirus Simien de type D (SRV-D) et sont régulièrement accompagnés de diarrhée. Les pathogènes alors observés sont souvent opportunistes : *Cryptosporidium parvum*, *Mycobacterium avium*, *Giardia*, *E. coli* entéro-pathogène, cytomegalovirus et *trichomonas*. Dans certains cas, aucun pathogène opportuniste ne peut être incriminé et la diarrhée est directement reliée à l'infection intestinale des rétrovirus. Il a été montré que les macaques, expérimentalement infectés par le SIV, développent une malabsorption secondaire à une altération des villosités. Dans les cas de SRV-D, le virus infecte les entérocytes, les macrophages et les cellules lymphoïdes.

### 3.7 Causes indéterminées

Afin d'orienter le diagnostic correspondant aux signes cliniques, de multiples examens complémentaires sont réalisables: bactériologies sur selles, coprologie, numération de formule sanguine, biochimie, analyse d'urine, dosage d'anticorps, échographie, radiographie, endoscopie, biopsie. Ces examens complémentaires sont à sélectionner en fonction de la suspicion clinique. Les diarrhées ne trouvant par leur étiologie parmi les hypothèses présentées dans cette première partie, rentrent dans la catégorie des diarrhées idiopathiques.

## DEUXIEME PARTIE : L'ENTEROCOLITE OU DIARRHEE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE CHEZ LE MACAQUE RHESUS (*MACACA MULATTA*)

### I. Généralités sur le macaque rhésus (*macaca mulatta*)

#### 1.1 Classification

Ordre : Primates (Céphalisation progressive, aptitude à la vie en société)

Sous-ordre : Simoidea (Arboricole plus ou moins adapté à la marche terrestre bipède ou quadrupède, mœurs diverses, utérus simple, placentation discoïdale et déciduée, deux mamelles pectorales.)

Super-famille : Cercopithecoidea

Famille : Cercopithecidae (Taille moyenne ou petite, thorax aplati latéralement, membres peu différents)

Sous-famille : Cercopithecinae (Face proéminente, abajoue, estomac normal, omnivores, pouce bien développé)

Genre : *Macaca* (Majorité asiatique, corps trapu, callosité fessières développées, queue de longueur variable, quadrupèdes et plantigrades, arboricoles mais adapté à la vie terrestre, pelage variant du gris-brun foncé au grisâtre, turgescence anogénitale cyclique chez la femelle.

Espèce : *Macaca mulatta* (Zimmermann, 1780)

L'espèce *Macaca mulatta* regroupe des individus de taille moyenne et de couleur plutôt marron-grise qui, à l'état naturel, sont localisés dans des zones allant de l'Afghanistan à la Chine, mais aussi en Inde et à Hong Kong. Il n'est pas rare d'observer une cohabitation avec l'Homme et de retrouver des groupes d'individus dans les villes et temples asiatiques. Dans la nature, les macaques rhésus forment des groupes pouvant aller de 10 à 50 individus avec une moyenne de 32 individus. Les mâles pèsent entre 5,5 et 12 kilos et les femelles entre 4,4 et 10,9 kilos avec une taille de 47 à 53 cm et un dimorphisme sexuel. La reproduction est saisonnière,

allant de mi-septembre à mi- février pour des naissances au printemps et à l'été, avec une durée de gestation moyenne de 164 jours. La maturité sexuelle est atteinte aux environs de 4,5 ans chez les femelles et de 6,5 ans chez les mâles. L'espérance de vie de cette espèce est de 29 ans (Calle and Joslin, 2015; Magden *et al.*, 2015).

## 1.2 Le macaque rhésus dans la recherche bio médicale

Les macaques rhésus et cynomolgus sont les espèces de macaques les plus citées dans les articles de recherche. Depuis ces soixante dernières années, le macaque rhésus a largement servi de modèle pour des programmes bio-médicaux. En terme d'hébergement, il est acquis qu'une organisation en groupe, ou à défaut par paire, est plus adaptée au comportement social de cette espèce. Néanmoins, l'influence des comportements de groupe doit être prise en compte. Mélange des sexes, âges, caractères individuels mais aussi, stress et agression, peuvent créer un biais dans les divers sujets d'étude.

## 1.3 Système digestif des macaques et ses défenses

Les particularités présentées ici sont communes au genre *Macaca*.

Les macaques possèdent un estomac monoculaire d'une capacité moyenne 110 mL, composé de deux faces : pariétale et viscérale, reliées par la petite et la grande courbure. Le hiatus œsophagien correspond à l'extrémité gauche de l'estomac et se trouve à la verticale de la 10<sup>ème</sup> vertèbre thoracique. Le pylore quant à lui, se trouve à l'extrémité droite et se situe à l'aplomb de l'articulation costo-chondrale de la 12<sup>ème</sup> côte droite. La grande courbure est en rapport avec les lobes hépatiques droit latéral, droit médial, gauche médial, ainsi qu'avec la paroi abdominale, la rate et les intestins. La petite courbure, quant à elle, est en contact avec le foie sur son aspect crâniale, et avec le colon transverse, l'intestin grêle et le pancréas sur son aspect caudal. La position de l'estomac est fixe dans l'abdomen de par sa continuité avec l'œsophage, et de la présence du petit et du grand omentum. La topographie de l'estomac est présentée figures 5 et 6 (Laporte, 1999).

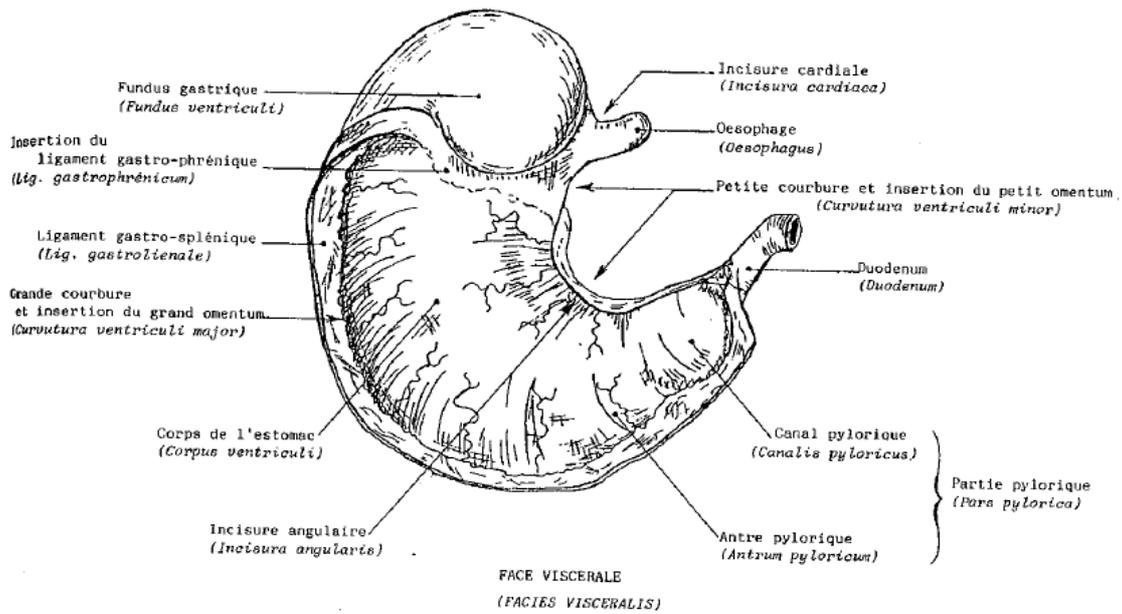


Figure 5 : Conformation externe de l'estomac (face viscérale) chez les macaques (*Macaca*) (Laporte, 1999).

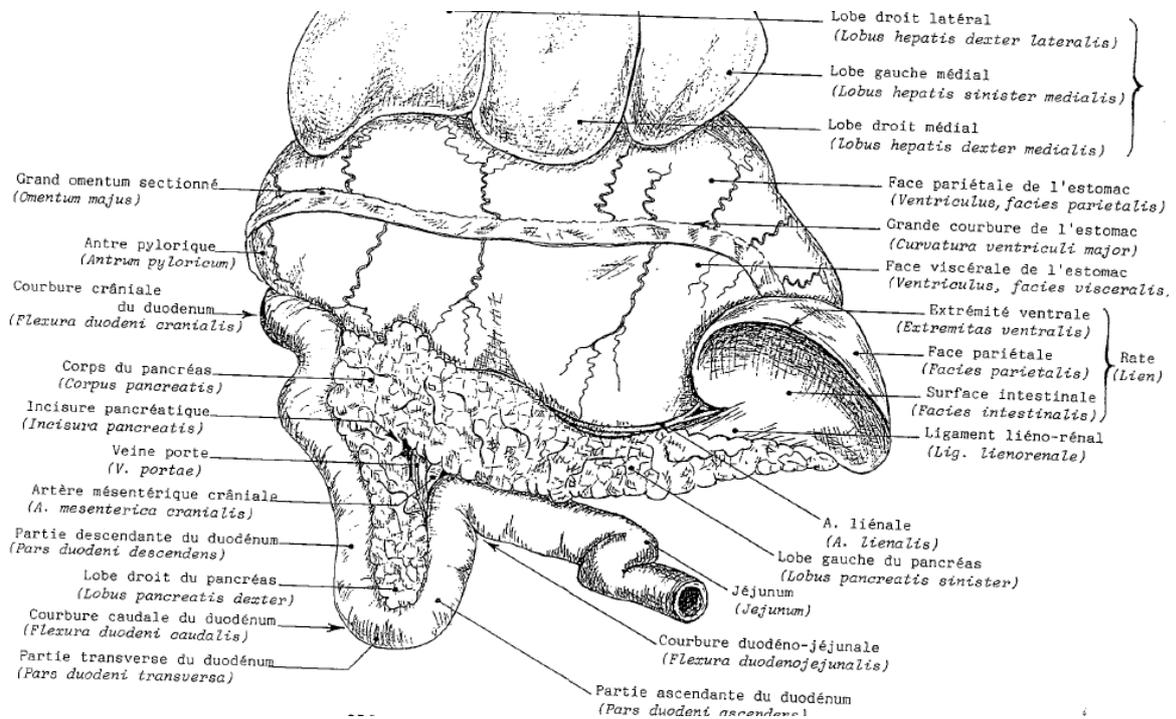


Figure 6 : Organes post-diaphragmatiques (Laporte, 1999).

Les intestins débutent au pylore et se terminent à l'anus. Ils se subdivisent en intestin grêle, composé du duodénum et du jéjuno-iléon, et en gros intestin comprenant le cæcum, le colon et le rectum. Le duodénum est un organe relativement fixe de par sa relation avec le pancréas. Il mesure environ 10 cm sur un diamètre de 1 à 1,5 cm. Le duodénum est décomposé en quatre parties : crâniale, descendante, transverse et ascendante. Le jéjuno-iléon est fixé au mésentère sur sa petite courbure, qui est aussi le lieu de sa vascularisation et de son innervation. Il mesure environ 1,5 m pour un diamètre inférieur à celui du duodénum. Vient ensuite le cæcum, qui correspond à un cul de sac volumineux à la limite de l'iléon et du colon, et mesure environ 6 cm sur 3 cm. Il possède trois bandes charnues et se situe à l'aplomb de la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> vertèbre lombaire. Le colon est également développé, mesurant ainsi 45 cm de long. La démarcation entre le colon ascendant et le cæcum est difficilement identifiable. Cette portion est située à droite, latéralement au duodénum. Le colon transverse forme la partie haute et encadre les anses intestinales. Il est de ce fait en contact avec le rein gauche, la rate, le pancréas et le rein droit. Le colon descendant est comme pour l'Homme très développé et se situe en partie gauche de l'abdomen. La topographie des intestins est présentée figure 7 (Laporte, 1999).

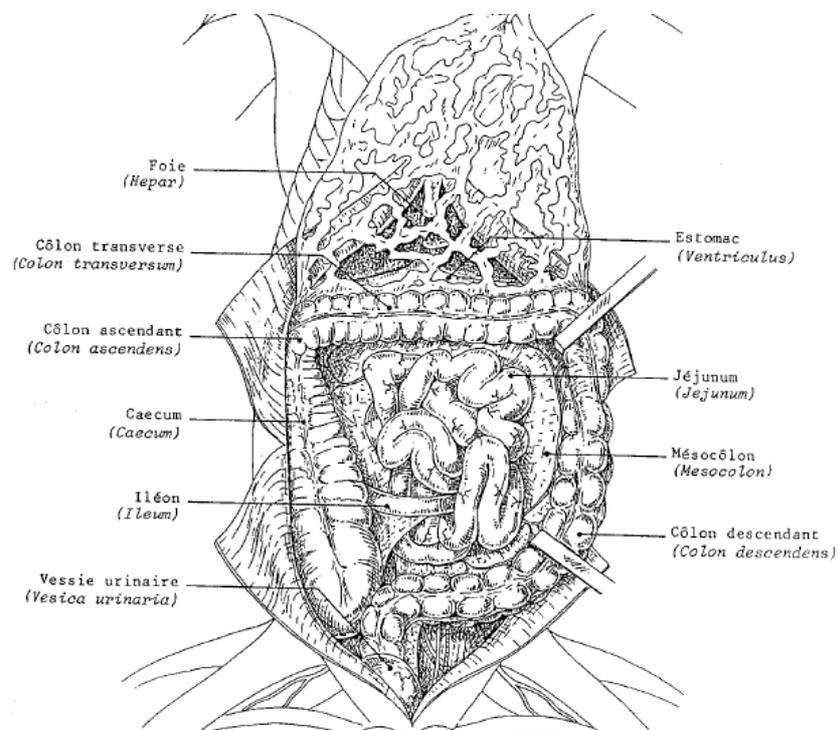


Figure 7 : Topographie des viscères abdominaux (vue ventrale)(Laporte, 1999).

## La barrière intestinale

Les caractéristiques présentées ici sont surtout celles de l'Homme, de la souris ou du chien mais certaines références, notamment Turner 2009, sont utilisées dans la littérature comme description de la muqueuse saine des macaques en recherche biomédicale.

Chez les vertébrés, la paroi intestinale est composée de quatre couches :

- La muqueuse, est composée de l'épithélium, de la lamina propria et de la musculaire muqueuse.
- La sous-muqueuse, couche la plus épaisse, comprend des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des nerfs.
- La musculuse, sur laquelle repose la sous-muqueuse, et qui est constituée de cellules musculaires lisses, assurant la motricité intestinale, et de nerfs.
- La séreuse ou l'adventice qui est en continuité avec le mésentère (Mokhtar, 2017).

L'absorption des nutriments et la sécrétion des déchets nécessitent une barrière épithéliale sélectivement perméable. Afin d'augmenter la surface d'échange, des microvillosités sont présentes au niveau de la muqueuse. Les différentes fonctions de l'épithélium muqueux le place au centre des interactions entre le système immunitaire intestinal et le contenu de la lumière, y compris les antigènes alimentaires et les produits microbiens. Les cellules qui composent la muqueuse sont de plusieurs types. On retrouve des entérocytes, des cellules de Goblet produisant le mucus intestinal, des cellules M et des cellules de Paneth. Viennent s'ajouter à cela des cellules immunitaires qui composent le GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) détaillé ci-après. L'organisation générale de la muqueuses digestive et des cellules qui la composent sont présentées figures 8 et 9 (Gelberg, 2016). Une coupe histologique de muqueuse colique de macaque rhésus sain est présentée figure 10 (Sestak *et al.*, 2003).

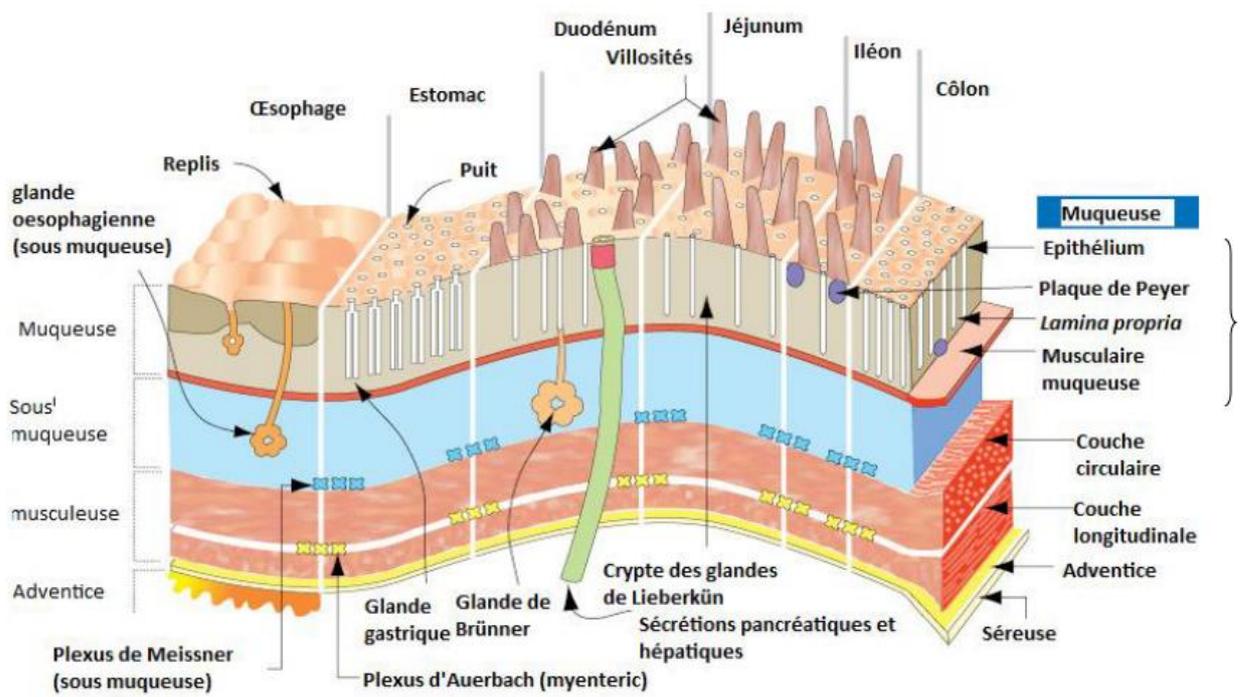


Figure 8 : Organisation générale de la muqueuse digestive d'après Gelberg (2016).

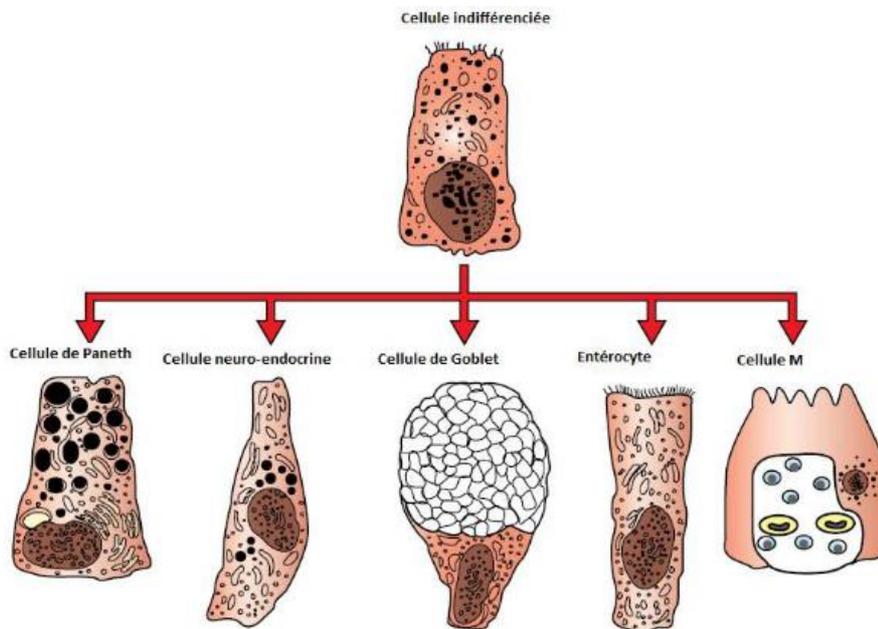
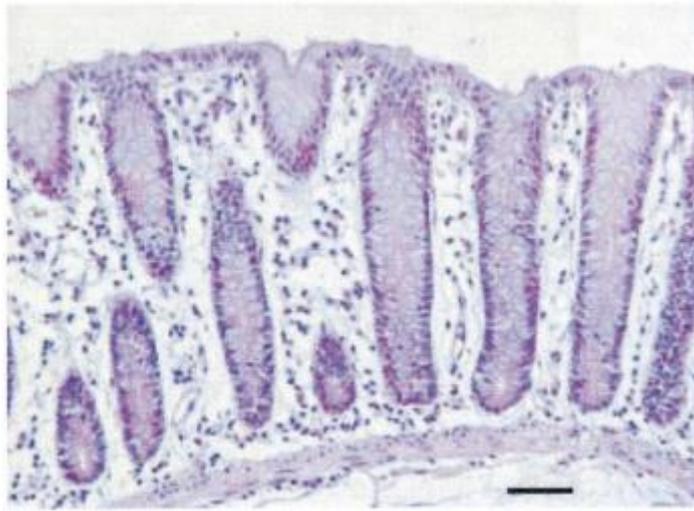


Figure 9 : Différenciation des cellules épithéliales d'après Gelberg (2016).



Bar = 50  $\mu$ m

Figure 10 : Coupe histologique de colon chez un macaque rhesus sain (Sestak *et al.*, 2003).

La paroi digestive est évaluable par échographie. Il est notamment possible de mesurer son épaisseur afin d'orienter le diagnostic. Les normes échographiques d'épaisseur de paroi utilisées en médecine humaine sont de 3 à 6 mm pour l'estomac, 1 à 3 mm pour l'iléon terminal, et de 0,5 à 2 mm pour le colon. Ces mesures doivent être prises entre l'interface muqueuse-lumière intestinale et l'interface musculieuse-adventice. L'adventice est difficile à délimiter car il est en continuité avec le péritoine (Atkinson *et al.*, 2017). Un schéma représentatif des différentes couches ainsi qu'une échographie annotée sont présentés figures 11 et 12.

	Interface lumière digestive-muqueuse
	Muqueuse
	Sous-muqueuse
	Musculaire
	Interface entre la musculieuse et la graisse péritonéale (où se situe la séreuse)

Figure 11 : Schéma des différentes couches de la paroi digestive identifiable par échographie.

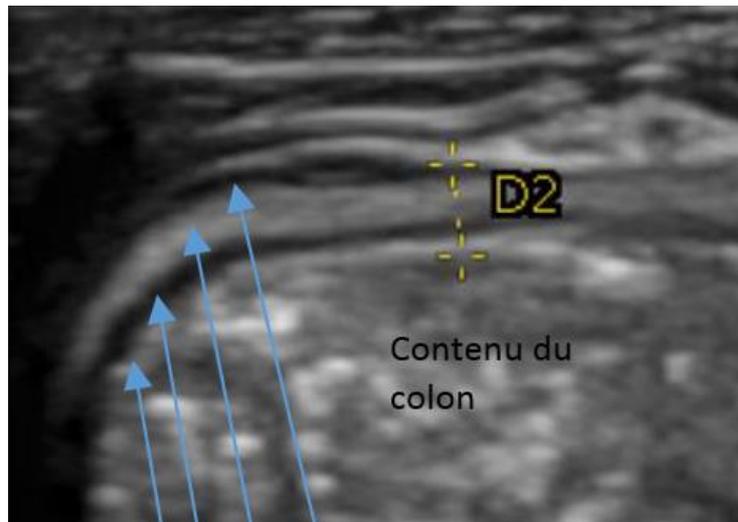


Figure 12 : Echographie annotée représentant les différentes couches de la paroi digestive d'un macaque rhésus (données de la station de primatologie, cas de Hop). Les flèches (de gauche à droite) indiquent : l'interface lumière-muqueuse, la muqueuse (hypo-échogène), la sous-muqueuse (échogène) et la musculieuse (hypoéchogène). Exemple de mesure de la paroi notée D2.

La muqueuse intestinale est une barrière à la fois physique et chimique. Ceci est possible notamment grâce aux cadhérine-E et claudines qui en assurent l'intégrité en formant des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, et grâce aux peptides antimicrobiens qui sont également une source de nutriments pour les bactéries commensales (Turner, 2009). L'organisation des jonctions épithéliales est présentée figure 13.

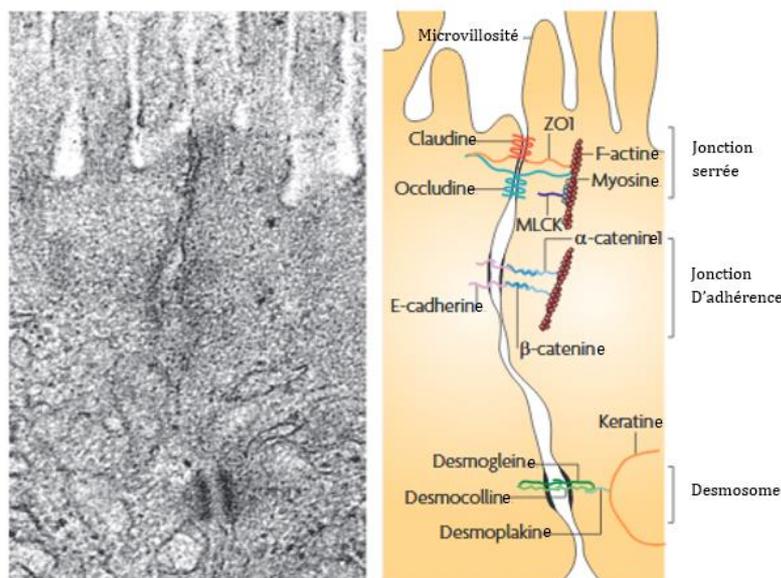


Figure 13 : Anatomie de la barrière intestinale d'après Turner (2009) MLCK : Myosin light chain kinase ; ZO1 : Zonula occludens 1.

Les défenses immunitaires de la muqueuse intestinale sont assurées par le GALT (Gut-associated lymphoid tissue). Chez le macaque rhésus, comme chez l'Homme, il est constitué des sites inducteurs de la réponse immunitaire mucoale intestinale que sont les plaques de Peyer (PP) et les nœuds lymphatiques mésentériques (MLN). Leurs proportions sont variables en fonction du segment considéré. Ainsi, il n'y a que des MLN dans le mésentère (Gelberg, 2016). Dans ces formations lymphoïdes secondaires, les lymphocytes sont majoritairement naïfs. Une fois activés par la rencontre de leur antigène spécifique, ils vont rejoindre les sites effecteurs de la muqueuse intestinale à savoir la *lamina propria* et l'épithélium. Ainsi, dans l'épithélium muqueux, on trouve des lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) qui sont principalement des CD8+, alors que les lymphocytes de la *lamina propria* regroupent des CD4+, des CD8+ (Veazey *et al.*, 1997) et des LB différenciés en plasmocytes sécréteurs d'IgA. La *lamina propria* contient également des macrophages, et des cellules dendritiques ainsi que quelques éosinophiles et mastocytes. En condition physiologique, on ne trouve pas de polynucléaires neutrophiles. En effet, la réponse immunitaire mucoale est normalement « non inflammatoire » pour ne pas endommager les tissus fragiles. L'organisation générale du GALT est présentée figure 14 (Gelberg, 2016).

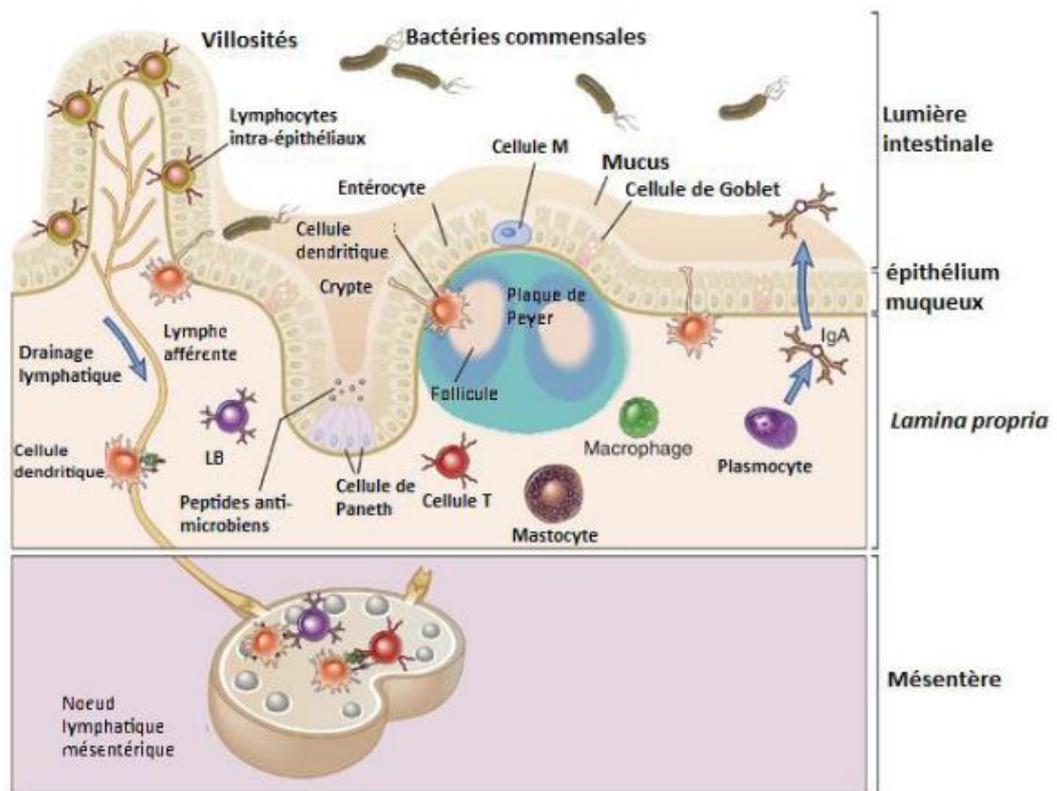


Figure 14 : Organisation générale du Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT) d'après Gelberg (2016).

La particularité de la réponse immunitaire mucosale réside dans sa capacité à faire la différence entre le non-Soi, qu'il faut combattre, et la flore commensale qui doit être préservée par le phénomène de « tolérance ». Comme dans le système immunitaire systémique, la reconnaissance par les LT CD4 de leur antigène spécifique à la surface de la cellule présentatrice d'antigène (CPA ou APC), dans le contexte du CMHII, induit leur activation et leur différenciation en LT helpers (LTh). Selon la nature de l'antigène initialement reconnu par la CPA, celle-ci va sécréter différents types de cytokines qui orienteront principalement le phénotype du LTh vers les voies Th1, Th2, Th17 ou Treg, (Espinosa and Chillet, 2006) (figure 15). Ces différents LTh ont des rôles différents qu'ils exercent majoritairement grâce aux cytokines qu'ils sécrètent.

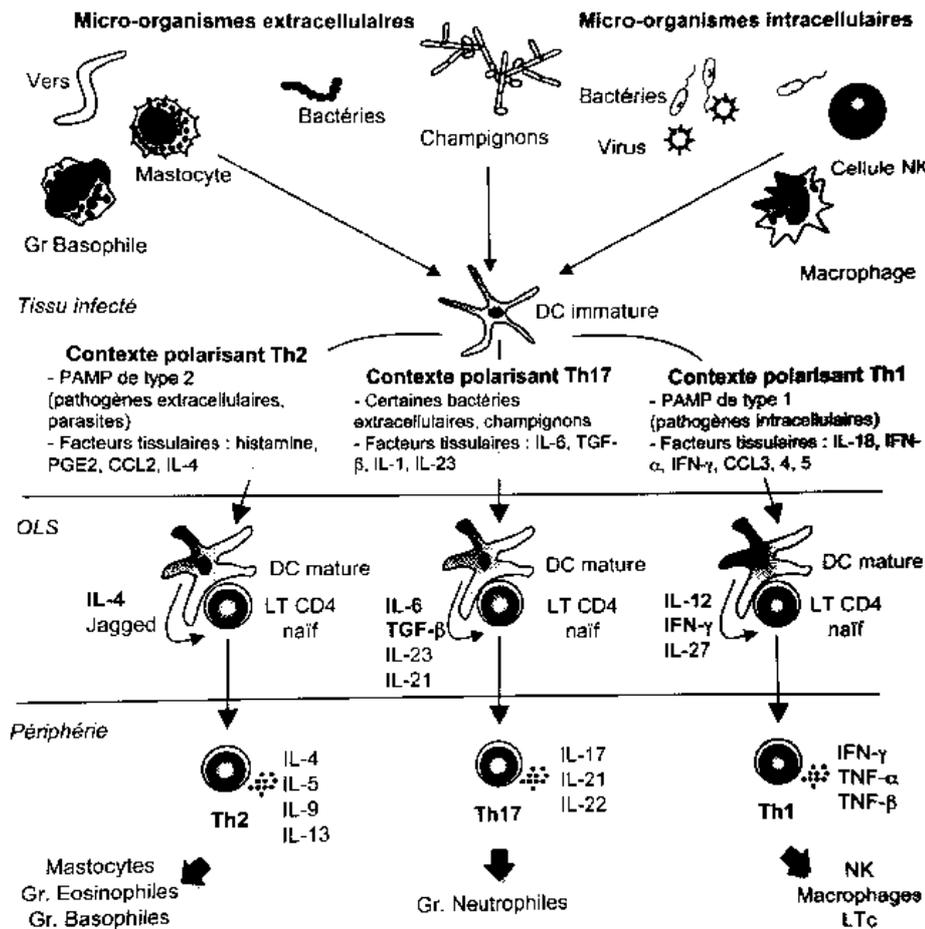


Figure 15 : Rôle de la cellule dendritique dans l'orientation de la différenciation des lymphocytes T. CD4. DC : Cellule dendritique, IFN : interféron, IL- : interleukine, LTc : lymphocyte T cytotoxique, OLS : organe lymphoïde secondaire, PAMP : motifs moléculaires associés aux pathogènes, PGE2 : prostaglandine E2, TGF : facteur de croissance transformant, TNF : facteur de nécrose tumorale. Modifié d'après Kapsenberg, *Nature rev. Immunol.*, 2003,3 :984 (Espinosa and Chillet, 2006).

Ainsi, chez les carnivores domestiques comme chez l'Homme, la présence de parasites intestinaux orientera la différenciation des LT CD4 en Th2. Ceux-ci, grâce aux cytokines qu'ils produisent (IL-4, 5, 9 et 13) permettent de recruter et activer les éosinophiles, basophiles et mastocytes. Dans le cas d'un micro-organisme intracellulaire, les LT naïfs se différencient en Th1 dont les cytokines (IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$  et  $\beta$ ) favorisent l'action des macrophages, des cellules NK et des LT CD8 cytotoxiques. Concernant les bactéries pathogènes extracellulaires et les champignons, les LT naïfs se différencient surtout en Th17 dont les cytokines (IL-17, IL-21 et IL-22) permettent le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles (Espinosa

and Chillet, 2006). Dans l'ensemble, les réponses Th1, Th2 et Th17 sont pro-inflammatoires mais dans le système immunitaire mucosal, contrairement au système systémique, cette inflammation locale doit rester minimale afin de préserver l'intégrité des tissus.

Pour les bactéries commensales et antigènes alimentaires en revanche, les LT CD4 se différencient en lymphocytes T régulateurs (Treg) qui viennent contrecarrer le rôle des autres LTh par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires telles que TGF- $\beta$  et IL-10. Ce sont ces Treg qui sont responsables de la tolérance à la flore commensale et aux antigènes alimentaires. Une vue d'ensemble du phénomène est représenté figure 16, à partir des connaissances actuelles acquises chez le chien (Allenspach, 2011).

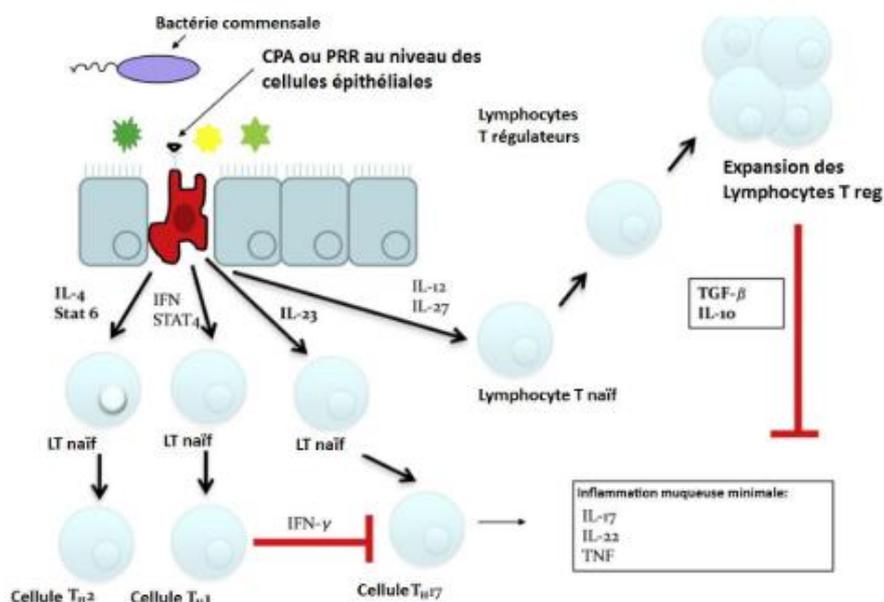


Figure 16 : Réaction immunitaire normale et tolérance immunitaire vis-à-vis des bactéries commensales et des antigènes alimentaires d'après Allenspach (2011).

Lors de dégradation de la muqueuse, les cellules épithéliales ainsi que les jonctions qui les relient peuvent être altérées et détruites permettant alors un passage anormal d'éléments extérieurs comme des microorganismes (commensaux ou non) et des antigènes diététiques dans la *lamina propria*. Ces éléments du non-Soi sont pris en charge par des cellules présentatrices d'antigènes (APC), comme les cellules

dendritiques, qui induisent donc une différenciation des LT CD4 en Th1, Th2, Th17 ou Treg selon la nature des cytokines qu'elles vont libérer, elle-même dépendantes de la nature de l'antigène reconnu. Ainsi, le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interféron- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), sécrétés par les Th1, signalent aux cellules épithéliales d'augmenter, au travers des jonctions, le flux de produits bactériens et d'antigènes alimentaires de la lumière intestinale vers la *lamina propria*, augmentant ainsi le cycle d'inflammation. Lorsque ce phénomène est marqué il aboutit à un état pathologique. En parallèle, l'interleukine 13 (IL-13) libérée par les Th2 augmente le flux à travers les pores cationiques contribuant ainsi à la pathologie en cours.

A l'inverse, l'homéostasie peut dominer si les APC favorisent l'expression des cellules de régulation (TReg), aidée par les facteurs de croissance (TGF $\beta$ ), et par l'acide rétinoïque dérivé des cellules épithéliales. Les Treg possèdent un peptide de surface associé à la latence (LAP) qui sécrète des IL-10 et TGF  $\beta$  qui contrecarrent la pathologie (Turner, 2009). Ce phénomène est représenté figure 17.

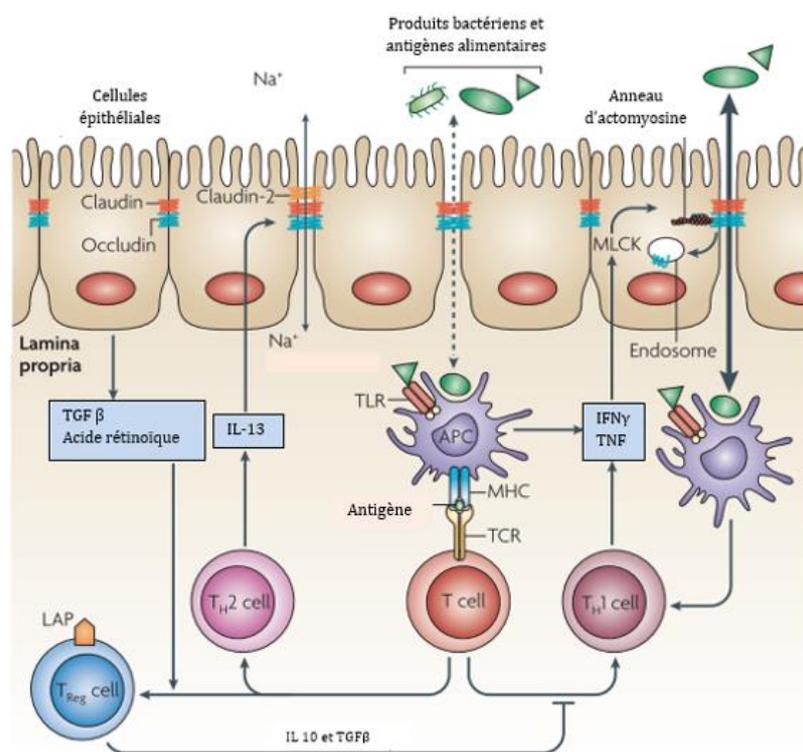


Figure 17 : L'épithélium et les jonctions serrées en tant qu'intégrateurs de l'homéostasie de la muqueuse intestinale. TNF : Facteur de nécrose tumorale, IFN- $\gamma$  : interféron  $\gamma$ , IL-13 : Interleukine 13, Treg : Lymphocyte T régulateur, TGF  $\beta$  : Facteur de croissance transformant, APC : cellules présentatrices d'antigènes, cell : cellule, d'après Turner (2009).

## 1.4 Alimentation des macaques

A l'état sauvage, le macaque rhésus est principalement végétarien avec un régime, alimentaire composé de fruits, graines, fleurs, racines, champignons mais aussi de petits invertébrés. En captivité, cette espèce s'adapte convenablement à des aliments complets de type biscuit pour primate. Dans de nombreux centres de recherche outre-Atlantique, c'est le Purina monkey chow 5038 qui est utilisé et qui contient 3,45 kcal/g, 12 % de matière grasse, 18 % de protéine, 4,14 % de sucre carbohydaté et 65,9 % de fibre. Il existe cependant une variété d'aliments commerciaux pour primate qui peuvent être utilisés et dont la composition peut fortement varier (Magden *et al.*, 2015).

## II. Définition et caractéristiques de la diarrhée chronique idiopathique

### 2.1 Définition

La diarrhée chronique idiopathique (DCI), aussi retrouvée dans la littérature sous l'appellation d'entéocolite, d'entérite ou de colite chronique idiopathique (ECI), est une pathologie à laquelle, comme son nom l'indique, aucune étiologie ou agent infectieux classique ne peut être rattaché. L'espèce de primate chez laquelle elle est le plus observée étant le macaque rhésus, elle est prise comme modèle dans la plupart des études menées sur le sujet, et ce depuis les années 1950, lorsqu'un grand nombre de macaques rhésus ont été importés d'Inde pour des recherches sur la poliomyélite (Schneider *et al.*, 1954). Les signes cliniques et lésionnels, qui sont détaillés ci-après, sont proches de certaines pathologies humaines telles que la maladie de Crohn, la Rectocolite Hémorragique (RCH) ou colite ulcéreuse et de manière plus générale, les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI).

Des perturbations du système immunitaire (Sestak *et al.*, 2003) ainsi qu'une dysbiose intestinale (Ardeshir *et al.*, 2014; Laing *et al.*, 2018; Westreich *et al.*, 2019) seraient cependant mises en jeu et sont susceptibles de permettre le développement d'autres pathologies, notamment de l'arthrite, des adénocarcinomes ou de l'amyloïdose secondaire (Rice *et al.*, 2013). Si la présence d'une dysbiose a été objectivée, il n'est pas facile de savoir si cette dernière est primaire, et serait donc

un facteur déclenchant de la maladie, ou secondaire, entretenant alors le phénomène inflammatoire.

Persistante, de diagnostic difficile et encore mal comprise, la diarrhée chronique idiopathique ne répond pas aux thérapies habituelles, ce qui implique des traitements longs et onéreux durant lesquels les individus sont isolés. Tous ces éléments en font une problématique majeure de la santé animale et de la recherche biomédicale (Schneider *et al.*, 1954; Hird, Anderson and Bielitzki, 1984; Sestak *et al.*, 2003; Wilk *et al.*, 2008; Howell *et al.*, 2012; Ardeshir *et al.*, 2013; Ferrecchia and Hobbs, 2013; Prongay, Park and Murphy, 2013; Kapusinszky *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2018).

## 2.2 Phénomène inflammatoire

La réponse inflammatoire observée dans le cadre de DCI chez le macaque rhésus est de type Th1, avec une activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+. En effet, le profil cytokinique associé à la DCI montre une diminution des IL- 4 et 13, produite par les Th2 (Laing *et al.*, 2018), et une augmentation des IL-1 et 3, ainsi que du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) (Sestak *et al.*, 2003; Laing *et al.*, 2018) qui sont des cytokines Th1.

Plus récemment, dix facteurs de régulation de l'inflammation ont été décrits comme étant trente-deux fois plus présents chez les macaques atteints de DCI que chez les macaques sains. Il s'agit des prostaglandines G/H synthase 2 (PTGS2) appelées aussi cyclooxygénase-2 (COX-2), des « Formin-like proteins » 1 (FMNL1), des protéines S100-A9, des précurseurs de l'interleukine 8 (IL-8 ou CXCL8), des « pleckstrins » (PLEK), de l'interleukines 1 beta (IL1 $\beta$ ), des Indoleamines 2,3-dioxygénases (IDO1), des précurseurs du Toll Like Receptor de type 4 (TLR-4), des antigènes de différenciation de cellules nucléaires myéloïdes (MNDAs), et des récepteurs de facteurs de stimulation des granulocytes (GCSFR-2) (Westreich *et al.*, 2019).

Les enzymes COX-2 sont régulées par les TLR4 dans l'immunité innée. FMNL1 est un composant majeur des podosomes des macrophages. Cette structure à base d'intégrine est caractéristique des cellules invasives. Les protéines S100-A9 forment un dimère avec S100-A8. L'hétérodimère, alors appelé calprotéine, comprend plus

de la moitié des protéines cytosoliques dans les neutrophiles. La calprotéine est utilisée comme marqueur de l'inflammation intestinale. L'IL-8 est sécrétée par les cellules épithéliales intestinales afin de recruter les neutrophiles dans *la lamina propria* de l'épithélium. Les PLEK sont particulièrement exprimées par les neutrophiles et macrophages. L'IL1 $\beta$  est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages activés mais aussi par les colonocytes.IDO1 est une enzyme limitant le catabolisme du tryptophane. Elle est fortement exprimée par les cellules présentatrices d'antigène pour réduire le niveau de tryptophane dans le microenvironnement local, ce qui réduit la réponse des cellules T activées et favorise l'activité des cellules T régulatrices. IDO1 est également exprimée par les colonocytes lors d'inflammation. CSF3R (ou CD114), est exprimé par les neutrophiles. Les MDA peuvent être exprimés par les cellules de l'immunité innée ou par les cellules intestinales afin d'activer les inflammasomes. TLR4 est un récepteur exprimé par les cellules épithéliales et qui reconnaît le lipopolysaccharide bactérien (Westreich *et al.*, 2019).

En ce qui concerne les cellules inflammatoires, il a été montré que les gènes des CD14, CD44, CD53 et CD97 étaient présents en plus grande quantité chez les individus atteints de DCI ce qui démontre la présence d'une population hétérogène de leucocytes. La forte expression de CSF3R, S100-A8 et S100-A9 est favorable à la présence de neutrophiles. De plus la forte quantité de kératines KRT8, KRT18, KRT19 et KRT20 confirme la présence de colonocytes dans les selles (Westreich *et al.*, 2019).

### 2.3 Données épidémiologiques

15 à 39 % des macaques rhésus en captivité présentent de la diarrhée nécessitant des traitements dans les différents centres de recherche (Prongay, Park and Murphy, 2013). L'incidence des DCI chez cette espèce est généralement estimée entre 2 et 8 % selon les colonies. Elle est ainsi de 7,5 % au Tulane National Primate Research Center (Bethune *et al.*, 2008) et de 7,9 % à l'Oregon National Research Center (ONPRC) (Prongay, Park and Murphy, 2013). Les études, réalisées au Mannheimer Foundation, Inc. Haman Ranch (MF-HR) entre 2007 et 2009, mettent en évidence un moyenne de 4 % pour l'incidence des diarrhées chroniques idiopathiques et de 6 %

pour la prévalence (Howell *et al.*, 2012). Cette incidence est encore moins importante, soit 2 %, au California National Primate Research Center (CNRPC) en 2014 (Kanthaswamy *et al.*, 2014), bien que les auteurs soient convaincus qu'une valeur autour de 5 % (Ardeshir *et al.*, 2013) est plus proche de la réalité. D'après Ardeshir *et al.*, (2014) 25 % des diarrhées sont ainsi considérées comme des diarrhées chroniques idiopathiques. Pour Prongay, Park and Murphy, (2013) 41% des macaques rhésus en diarrhée développent des colites chroniques. Il est intéressant de noter que ces chiffres évoluent en fonction des centres de recherche mais également au cours des années. Ainsi, en 1978, 1979 et 1980, les pourcentages de macaques rhésus expérimentant de la diarrhée au California Primate Research Center (CNRPC) étaient de respectivement de 49, 37 et 41 %. Sur ces trois années, 49 % des diarrhées sont considérées comme des DCI (Elmore *et al.*, 1992). Manifestement, ces pourcentages sont bien moins importants aujourd'hui. Il est difficile de trouver des données sur l'incidence de cette pathologie en dehors des centres de recherche, que ce soit en parc zoologique, ou dans le milieu naturel des macaques. La mortalité spécifiquement due à la DCI est difficilement évaluable dans la mesure où les individus sévèrement atteints succombent à une déshydratation sévère qui peut induire une insuffisance rénale secondaire. La malabsorption dont peut faire preuve certains individus, mène à leur dépérissement et à un amaigrissement sévère. Les auteurs s'accordent cependant pour dire que la mortalité associée aux DCI est importante, et les pertes qu'elles engendrent ont motivé de nombreuses recherches sur le sujet.

Plusieurs études ont analysé les facteurs de risques d'apparition de diarrhées chroniques. Certaines s'accordent pour montrer qu'il n'existe aucune association avec le sexe des individus (Prongay, Park and Murphy, 2013; Kanthaswamy *et al.*, 2014), alors que d'autres trouvent que les mâles sont plus susceptibles de présenter cette pathologie (Elmore *et al.*, 1992; Sestak *et al.*, 2003; Blackwood *et al.*, 2008). Prongay et al. montrent cependant que les femelles atteintes sont plus susceptibles de développer des complications sévères (Prongay, Park and Murphy, 2013). En ce qui concerne l'âge, les animaux atteints sont souvent des adolescents et des jeunes adultes entre 1 et 6 ans : 2 à 4 ans pour Bethune *et al.*, (2008), 0,7 à 3,9 ans pour Prongay, Park and Murphy, (2013), 1 an pour Kapusinszky *et al.*, (2017), et 1 à 3,5 ans pour Ardeshir *et al.*, (2014). Les individus en DCI, quand ils sont jeunes,

présentent un taux de mortalité significativement plus élevé que les adultes atteints (Prongay, Park and Murphy, 2013). D'autres facteurs de risque ont été étudiés. Selon les auteurs, l'hébergement en semi-extérieur, l'âge et la présence d'un épisode antérieur de diarrhée, sont les seuls facteurs significativement corrélés au risque de développement de DCI. Le mois de janvier a été remarqué comme étant la période de l'année qui compte le plus de cas de mortalité secondaire à la diarrhée (Elmore *et al.*, 1992; Prongay, Park and Murphy, 2013).

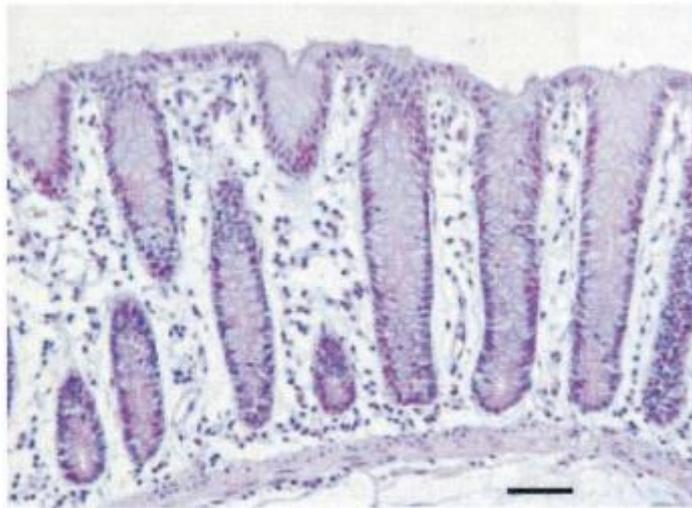
## 2.4 Signes cliniques

Les signes cliniques observés chez les animaux atteints sont sévères et non spécifiques. Une diarrhée liquide persistante, souvent sans hématochézie, parfois mucoïde, reste le symptôme le plus important. Cette diarrhée est accompagnée de déshydratation, amaigrissement, apathie et parfois de dilatation abdominale, lésions cutanées et retard de croissance (Hird, Anderson and Bielitzki, 1984; Adler *et al.*, 1988; Sestak *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2007; Bethune *et al.*, 2008; Blackwood *et al.*, 2008; Howell *et al.*, 2012; Ardeshir *et al.*, 2013; Haertel *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2018).

## 2.5 Lésions macroscopiques et histologiques

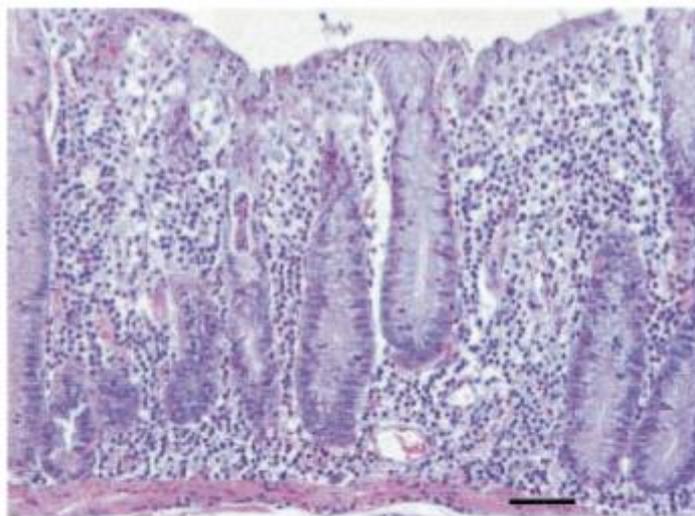
Les lésions sont localisées dans le tube digestif, plus particulièrement au niveau de la muqueuse colique. Souvent non visibles à l'endoscopie ou coloscopie, elles sont mises en évidence sur des cas avancés ou lors de l'autopsie des individus atteints. Macroscopiquement, des lésions inflammatoires et ulcérations coliques pouvant aller jusqu'à la perforation sont fréquemment observées. L'épaisseur du colon est de taille augmentée, et les nœuds lymphatiques mésentériques sont hypertrophiés. Microscopiquement, l'histopathologie est typiquement en faveur d'une colite lymphoplasmocytaire diffuse avec une infiltration de la *lamina propria* colique par des lymphocytes et neutrophiles. Des modifications au niveau des cryptes telles qu'une dilatation, de l'hyperplasie, des abcès et des ulcérations sont présentes avec une diminution de la présence de cellules de Goblet, responsables de la production du

mucus. Secondairement, des dépôts nécrotiques et d'amyloïde peuvent être mis en évidence. Les coupes histologiques permettent de comparer le colon d'un individu malade, présentant des lésions histologiques caractéristiques (figures 18, 19, 20 et 21) à celui d'un individu sain (figure 10). (Adler *et al.*, 1988; Ribbons *et al.*, 1997; Sestak *et al.*, 2003; Blackwood *et al.*, 2008; Ardeshir *et al.*, 2013; Rice *et al.*, 2013).



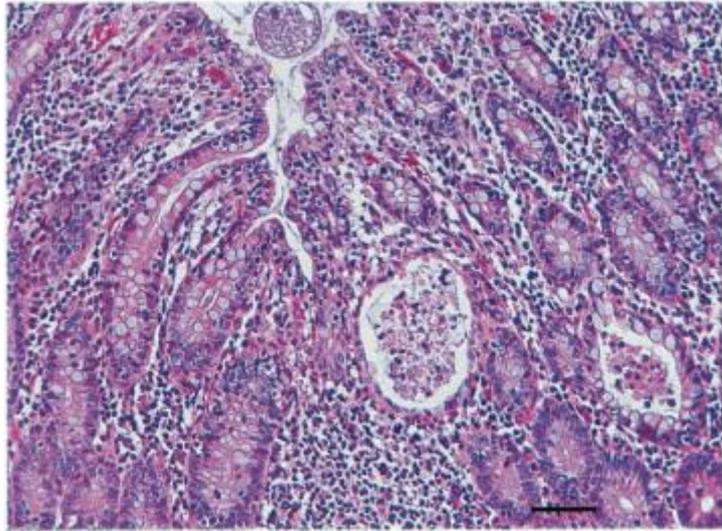
Bar = 50  $\mu$ m

Figure 10 : Coupe histologique de colon chez un macaque rhésus sain (Sestak *et al.*, 2003)



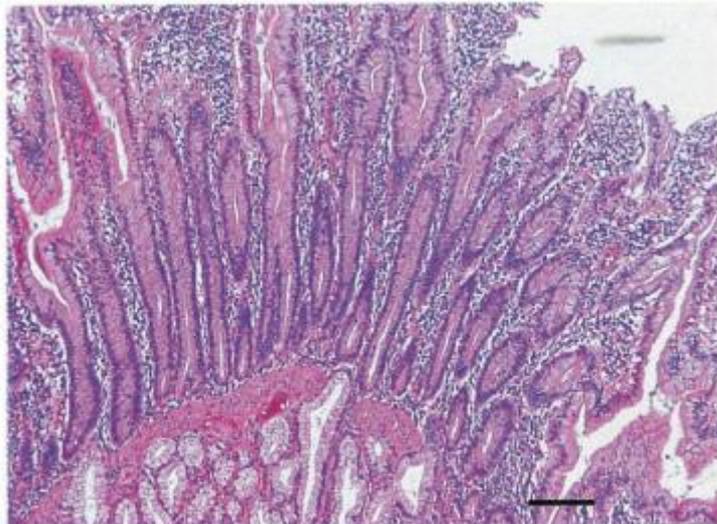
Bar = 50  $\mu$ m

Figure 18 : Coupe histologique de colon de macaque rhésus atteint de colite chronique. On observe une infiltration de la lamina propria par des cellules mononucléaires (Sestak *et al.*, 2003).



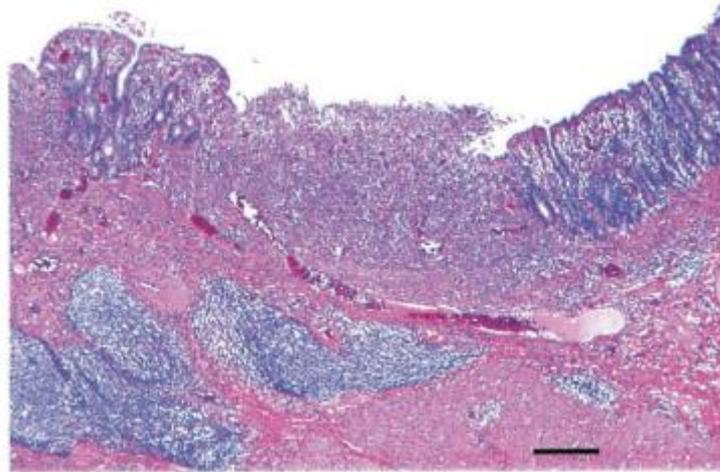
Bar = 100  $\mu$  m

Figure 19 : Coupe histologique de colon de macaque rhesus atteint de colite chronique active. On observe une infiltration modérée de la lamina propria par des cellules mononucléaires. Les cryptes sont dilatées et abcédées. Une accumulation de granulocytes et de débris nécrotiques est présente dans la lumière des glandes (Sestak *et al.*, 2003).



Bar = 100  $\mu$  m

Figure 20 : Coupe histologique de duodénum de macaque rhesus atteint de d'entérite chronique. Des cellules inflammatoires sont présentes au sein de lamina propria. Une inflammation de la muqueuse est visible (Sestak *et al.*, 2003).



Bar = 100  $\mu$  m

Figure 21 : Coupe histologique d'iléo-caecum de macaque rhésus atteint d'iléo-colite chronique ulcéreuse sévère. Des cellules témoins d'inflammations aiguë et chronique sont présentes. De nombreux neutrophiles sont présents dans les ulcères. Des lymphocytes, neutrophiles, plaquettes et fibroblastes sont observables dans la lamina propria (Sestak *et al.*, 2003)..

## 2.6 Critères d'inclusions des articles scientifiques

A partir de cette définition et des caractéristiques pathologiques présentées, les auteurs étudiant la diarrhée chronique idiopathique ont établi un ensemble de critères afin d'inclure les cas de macaques rhésus atteints. Les animaux doivent avoir expérimenté au moins quarante-cinq jours de diarrhée sur une période de quatre-vingt-dix jours ou plusieurs épisodes de diarrhées. Des analyses sont alors menées afin d'exclure les causes de diarrhées classiques présentées en première partie. En règle générale, elles comprennent une ou plusieurs coprologies avec parasitologie et analyses bactériologiques des selles. Parfois, une analyse biochimique ainsi qu'une numération de formule sanguine sont réalisées sans que cela soit pour autant systématique. Selon les études, certains patients reçoivent un traitement symptomatique, ce sont alors les cas d'échecs thérapeutiques qui sont considérés comme atteints de DCI.

Pour exemple, le protocole d'évaluation d'un traitement à base de tylosine inclut des individus ayant présenté 45 de diarrhée liquide sur une période de 90 ou trois

épisodes au moins de diarrhée liquide sur une période d'un an. Les critères d'inclusion du protocole se basent alors sur trois analyses sur selles négatives avec recherche de *Balantidium coli*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis*, *Trichuris*, mais aussi *Cryptosporidium spp.* et *Giardia lamblia*. Les animaux ayant reçu des traitements contenant de la tétracycline, du métronidazole, une alimentation riche en fibre, un antiparasitaire tels que le fenbendazole ou l'ivermectine et une triple thérapie à base d'oméprazole, prednisone, et métronidazole, sont inclus dans l'étude. Les individus répondant à tous ces critères, subissent à un quatrième examen des selles afin d'écartier un éventuel agent pathogène avant l'évaluation du traitement (Blackwood *et al.*, 2008).

Dans l'évaluation d'un traitement à base de vancomycine, néomycine et fluconazole, les critères d'inclusion ne sont pas tout à fait les mêmes. On y retrouve l'observation de selles liquides et molles durant au moins quarante-cinq jours sur une période de quatre-vingt-dix jours. Cependant, les animaux inclus ne reçoivent aucun traitement au cours de cette période d'observation. Si trois analyses sont aussi réalisées, les agents pathogènes recherchés sont différents et incluent les parasites communs des primates et les agents bactériens suivants : *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella spp.*, et *Escherichia coli*, s'appuyant ainsi sur les travaux de Sestak *et al.*, (2003). Dans cette étude, une biochimie ainsi qu'une numération de formule sanguine sont réalisées avant le début du traitement à l'essai (Taylor *et al.*, 2018).

Ceci illustre la complexité à inclure des cas de pathologie idiopathique dans la recherche médicale. Les études n'ont pas toutes le même degré de précision diagnostique de la maladie, ce qui représente une limite à la comparaison des différents résultats disponibles à ce jour.

### III. Hypothèses étiologiques chez le macaque rhésus

#### 3.1 Recherche d'agents étiologiques

Plusieurs auteurs ont travaillé sur la détection d'organismes présents chez les individus atteints de DCI, dans le but de caractériser les modifications de la flore intestinale. Même si il est souvent difficile de reconnaître la nature primaire ou secondaire de ces modifications, leur connaissance devrait permettre un diagnostic plus précis et précoce de cette pathologie. La compréhension des phénomènes mis en jeu pourrait également conduire à une conduite thérapeutique ciblée et adaptée.

D'après une étude rétrospective, réalisée de cette manière sur cent macaques rhésus (Sestak *et al.*, 2003) les pathogènes *Campylobacter spp.* (*Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*), *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, les adénovirus, et *Strongyloides fulleborni*, sont les agents étiologiques les plus présents lors d'entérocologie chronique. C'est sur ces résultats qu'une majorité des travaux base aujourd'hui les critères d'inclusion, recherchant ainsi plus particulièrement ces agents dans le but d'exclure une entérocologie infectieuse.

##### 3.1.1 Recherche d'agents viraux

En comparant des individus atteints de diarrhées chroniques et aiguës avec des individus sains, il apparaît que les Picornaviridae sont plus abondants chez les patients diarrhéiques. Aucune famille de virus significativement spécifique des diarrhées chroniques n'a réellement pu être mise en évidence (Kapusinszky *et al.*, 2017). Une autre étude, présente les rotavirus comme une piste envisageable. Néanmoins, si la séropositivité au rotavirus est significativement corrélée à un historique de diarrhée décompensée dans les 6 mois, il n'existe pas de relation véritable entre les signes de diarrhées observés et la présence d'antigènes viraux dans les selles (Wang *et al.*, 2019).

##### 3.1.2 Recherche d'agents parasitaires

Le flagellé *Trichomonas* a été mis en évidence comme plus abondant chez les individus en DCI comparé aux individus sains (Laing *et al.*, 2018; Westreich *et al.*, 2019). Au contraire, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*

*parvum*, *Cyclospora caytanensis* et *Balantidium coli* n'étaient pas plus abondants chez les patients en DCI (Westreich *et al.*, 2019).

### 3.1.3 Recherche d'agents fongiques

Bien que Taylor et son équipe n'aient pu mettre en évidence un élément fongique responsable parmi les Dothidiomycetes, les Sordariomycetes, les Eurotiomycetes et les Saccharomycetes (Taylor *et al.*, 2018), d'autres auteurs ont montré que *Sordaria macrospora* était plus abondant chez les Macaques en DCI que chez les individus sains (Westreich *et al.*, 2019). De façon assez inattendue, cette même étude montre que *Candida albicans*, un champignon opportuniste souvent représentatif de phénomène de dysbiose, n'était pas plus abondant chez les individus en DCI que chez les animaux sains.

### 3.1.4 Recherche d'agents bactériens

Un phénomène de dysbiose microbienne a pu être observé chez les individus touchés et semble être associé aux DCI (Ardehir *et al.*, 2014; Laing *et al.*, 2018; Westreich *et al.*, 2019). C'est ainsi que certains auteurs se sont penchés sur l'évaluation du microbiote particulier des macaques rhésus atteints.

Plusieurs d'entre eux, ont réalisé des analyses microbiologiques suite aux résultats prometteurs de traitements antibiotiques (néomycine, vancomycine), s'attendant à observer une diminution d'une famille bactérienne secondaire. Cependant, aucune diminution de plus de 10 % des bactéries initialement présentes n'a pu être démontrée, et ce, malgré l'amélioration des signes cliniques constatée avec le traitement antibiotique (Taylor *et al.*, 2018).

D'autres analyses ont détecté la présence d'une nouvelle bactérie, appelée *Helicobacter macacae*, chez les animaux atteint de DCI. Néanmoins, cette dernière n'a pu être statistiquement caractérisée comme étant spécifique des DCI (Fox *et al.*, 2007; Laing *et al.*, 2018). Les cas de diarrhées chroniques idiopathiques sont considérés dans plusieurs études comme associés à un historique d'infection par

*Campylobacter* (Andrade *et al.*, 2007; Laing *et al.*, 2018). Les *Lactobacillus* sont également détectées en plus grand nombre chez les patients en DCI (Taylor *et al.*, 2018; Westreich *et al.*, 2019). L'amélioration des signes cliniques n'est cependant pas accompagnée d'une diminution de plus de 10% de ce genre bactérien, ce qui ne permet pas de le définir comme agent pathogène étiologique (Taylor *et al.*, 2018).

Une étude récente a caractérisé le microbiome des macaques rhésus atteints de DCI comme significativement diminué en diversité (score de diversité de 1.93 contre 3.28 chez les individus sains) et d'hétérogénéité plus importante que pour les individus sains (Westreich *et al.*, 2019). Plus précisément, les gènes des genres *Prevotella*, *Bacteroides*, *Treponema*, *Rumminococcus*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Oscillibater*, *Megasphaera*, *Bacteroidales* et *Eubacterium* étaient les plus présents chez les animaux sains. Pour les individus en DCI, on retrouve les genres *Prevotella*, *Bacteroides*, *Rumminococcus*, *Clostridium*, *Megasphaera* et *Eubacterium*, auxquels viennent s'ajouter *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides* et *Lactobacillus*. Les genres présents en plus faibles quantités et non cités ici, sont plus abondants chez les individus sains. La plus grande différence quantitative est observée pour les *Prevotella*, qui sont bien plus nombreuses chez les individus DCI. Viennent ensuite, dans l'ordre décroissant, les *Campylobacter*, les *Selenomonas*, les *Megasphaera* et les *Bacteroides*, faisant des *Prevotella* et des *Campylobacter* les deux genres les plus abondants chez les macaques en DCI. Des analyses plus poussées suggèrent qu'un meilleur accès aux nutriments des *Prevotella*, lors de DCI, a pour effet une augmentation de ce genre bactérien, sans pour autant observer une croissance exponentielle de cette population. En s'appuyant sur des études antérieures (Sestak *et al.*, 2003), les bactéries pathogènes suivantes ont été alors comparées à leurs tours : *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* et *Helicobacter pylori*. Si chacune de ces bactéries a été trouvée en quantité significativement supérieure chez les DCI, la différence la plus marquée avec les macaques sains a été observée pour les espèces de *Campylobacter*. De plus les gènes d'attachement à la muqueuse *Campylobacter* sont plus importants chez les animaux en DCI (Westreich *et al.*, 2019).

Cette étude met donc en évidence une dysbiose impliquant une prolifération de plusieurs genre bactériens, notamment les *Prevotella* et *Campylobacter*, et ce malgré

une diversité globale diminuée. Ces résultats sont en accord avec d'autres études précédemment citées, qui font des *Campylobacter* un genre bactérien potentiellement lié aux DCI (Andrade *et al.*, 2007; Laing *et al.*, 2018).

L'absence de bactérie de la famille des Christensenellaceae a été mise en évidence chez les individus atteints de DCI uniquement. Les Christensenellaceae étant associées à une bonne santé intestinale chez l'Homme, cette découverte ouvre de nouvelles perspectives. On peut de ce fait supposer que si une cause bactérienne est mise en jeu, les signes d'entérocologie pourraient tout autant être secondaires à l'absence la diminution d'un genre bactérien, et non à la présence d'une bactérie pathogène (Taylor *et al.*, 2018).

De récentes analyses sont en faveur d'un mécanisme expliquant la prolifération de certaines espèces bactériennes et la dégradation de la muqueuse. En effet il a été démontré que lors de DCI, les bactéries appartenant aux *Bactéroides* sécrétaient de l'alpha-L-fucosidase, une enzyme qui clive la mucine fucosylée, sécrétée par les cellules intestinales à partir de Mucine MUC 2, 12, 13 et 17, en mucine seule et en fucose libre. Certains agents bactériens, comme les *Prevotella* et *Hamophilus influenzae*, sont capables d'augmenter l'expression de leur fucose perméase d'utiliser le fucose libre dans la lumière intestinale pour s'en servir de nutriment, afin de se développer. Les bactéries du genre *Campylobacter*, quant à elles, amplifient l'expression des cadF, des protéines qui lui permettent d'adhérer aux mucines fucosylées présentes sur la muqueuse intestinale. Des bactéries (*Bactéroides* et *Ruminococcus*) ainsi que des enzymes impliquées dans la dégradation de la mucine ont également été mises en évidence chez les individus en DCI (Westreich *et al.*, 2019). Le mécanisme d'utilisation du fucose lors de DCI, proposé par Westreich *et al.*, (2019) est présenté figure 22.

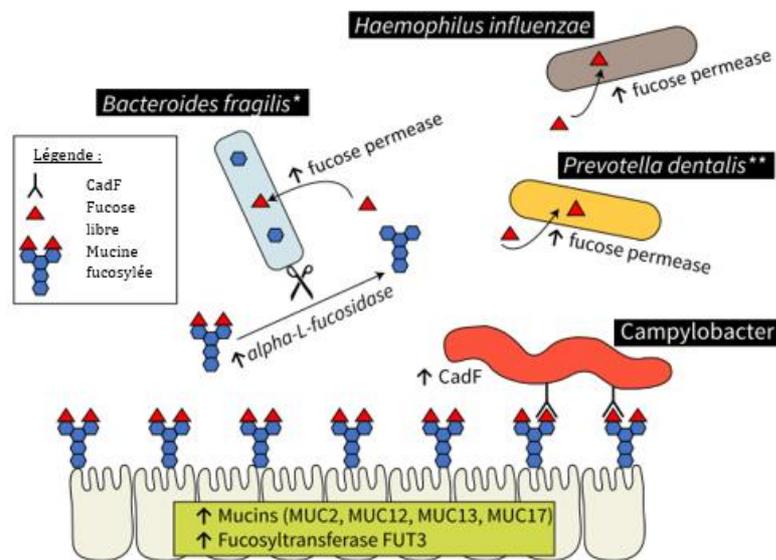


Figure 22 : Mécanisme proposé de l'utilisation du fucose lors de DCI d'après Westreich *et al.*, (2019)

### 3.2 L'hypocobalaminémie

Il est pertinent de penser qu'une hypocobalaminémie (ou hypovitaminose b12) puisse être présente lors de diarrhée chronique idiopathique. En effet, un déficit de vitamine b12 (vit b12) est associé soit à une mauvaise absorption intestinale, soit à une dégradation de cette vitamine par les bactéries du tube digestif lors de dysbiose. Son dosage est couramment utilisé comme élément diagnostique de syndrome de malabsorption chez la plupart des mammifères. La vitamine b12 est indispensable à la croissance et à la multiplication de toutes les cellules de l'organisme dont les entérocytes. Lors de carence, le cercle vicieux qui s'installe va aggraver les troubles digestifs et diminuer ainsi l'absorption intestinale accentuant de ce fait le déficit en vitamine b12.

Les auteurs qui ont travaillé sur un lien possible entre l'hypocobalaminémie et la diarrhée chronique idiopathique n'ont trouvé aucune différence significative entre les valeurs de cobalamine des macaques en DCI (n=25) et celles des individus sains (n=25) (Izzi *et al.*, 2015). Il apparaît néanmoins non négligeable de compléter les animaux atteints d'hypovitaminose lorsque celle-ci est diagnostiquée, pour les raisons évoquées précédemment.

### 3.3 La maladie cœliaque

La maladie cœliaque ou entéropathie sensible au gluten, est une cause aujourd'hui bien connue de malabsorption chez l'Homme. Cette pathologie auto-immune, sujette à une forte prédisposition génétique, se déclenche lors d'ingestion d'aliments contenant de la gliadine, une protéine que l'on retrouve dans le blé, l'orge, l'avoine, et le seigle. Une activation des lymphocytes CD4+ se produit alors au sein de la *lamina propria*. Cette activation entraîne la production d'anticorps IgA et IgG dirigés contre la gliadine et contribuant à l'inflammation. Les primates atteints de cette pathologie souffrent d'un syndrome de malabsorption avec de la diarrhée, de la déshydratation, une distension abdominale et de l'érythème cutané (Bethune *et al.*, 2008). Secondairement, une dysbiose intestinale est observée avec une diminution notable de la diversité microbienne (Mohan *et al.*, 2016). L'incidence des individus sensibles se situerait chez les macaques rhésus autour de 0,8 % (Mazumdar *et al.*, 2010). Plusieurs cas d'entérite chronique idiopathique ont été résolus par un diagnostic de maladie cœliaque. Même si le diagnostic lésionnel par biopsie (atrophie des villosités et hyperplasie des cryptes) reste l'examen de choix, la détection d'anticorps est aujourd'hui reconnue comme ayant une bonne valeur prédictive (Mazumdar *et al.*, 2010).

En effet, une étude de 2008 démontre que les macaques rhésus, atteints de diarrhées chroniques sans étiologie infectieuse, sont susceptibles d'avoir un taux d'anticorps anti-gliadines (AGA) plus élevé (IgG > 20,5 mA<sub>405</sub>/min et IgA > 2,10 mA<sub>405</sub>/min). 62,6 % des 83 patients atteints, montraient alors des taux d'AGA IgG supérieurs au seuil. Et pour 96,6 % d'entre eux, les AGA IgA étaient au-dessus des valeurs usuelles. Les animaux sains ont paradoxalement montré 27 % de positivité aux IgG et 9% aux IgA. D'autre part, l'introduction d'un régime appauvri, puis sans gluten, a donné lieu à une amélioration clinique notable. Ainsi, en 6 jours, les signes cliniques ont évolué vers la résolution et en 4 semaines, les taux d'anticorps ont diminué de moitié. Les analyses histologiques montrent alors une amélioration de l'architecture intestinale. La réintroduction d'un régime contenant du gluten est suffisante pour observer une détérioration de l'état clinique de l'animal en six semaines. Après dix semaines, les auteurs constatent une séroconversion montrant à nouveau des taux d'AGA élevés (Bethune *et al.*, 2008). Cette étude démontre que

l'alimentation distribuée aux macaques en captivité est susceptible d'être à l'origine de certains cas de diarrhée chronique chez les individus sensibles au gluten. Une modification du régime alimentaire suffit alors à générer une normalisation.

Paradoxalement, d'autres auteurs affirment que lors de l'introduction d'un aliment simplement réduit en gluten, la production de cytokines inflammatoires persiste, empêchant ainsi une rémission complète, et ce, malgré un rétablissement clinique (Sestak *et al.*, 2015). D'autre part, une seconde étude a permis d'objectiver une réduction bien plus importante des médiateurs de l'inflammation lorsque le régime réduit en gluten est complétement en prolylendopeptidase, une glutenase protéolytique qui diminue la quantité des peptides du gluten dans l'alimentation. Sans pour autant dégrader la totalité du gluten présent dans la ration, cette glutenase permet, lorsqu'elle est combinée à un régime sans gluten, d'améliorer significativement les symptômes. Elle reste cependant loin d'être un élément de substitution au régime sans gluten (Sestak *et al.*, 2016). S'ajoutent à ces études, les travaux de Mohan *et al.*, (2016) objectivant une dysbiose intestinale chez les macaques rhésus sensibles au gluten. Les familles bactériennes Streptococcaceae et Lactobacillaceae sont alors prédominantes chez ces individus. Après quelques semaines de régime sans gluten, la flore intestinale se modifie et la diversité microbienne s'apparente à celle d'individus sains.

Les anticorps dirigés contre la transglutaminase 2 (TG2) sont aujourd'hui largement utilisés en complément du dosage d'anticorps anti-gliadine dans le diagnostic de maladie cœliaque (Bethune *et al.*, 2008). Lors d'une étude, menée sur la visualisation du passage trans-épithélial d'un résidu peptique de gliadine, le taux d'anticorps choisi pour caractériser les individus de sensibles au gluten a été évalué en fonction de prélèvements réalisés sur vingt animaux sains, et converti en unité ELISA. Les valeurs retenues sont de 50 unités pour les AGA et 25 unités pour anti-TG2 (Mazumdar *et al.*, 2010). Il est cependant difficile d'obtenir un modèle plus général de valeurs usuelles.

En conclusion, bien que cela soit loin d'être le cas de façon systématique, cette cause de diarrhée chronique devrait être explorée pour être exclue du diagnostic de diarrhée idiopathique, et ce d'autant plus que la présentation clinique et lésions observées restent relativement proches.

### 3.4 Recherche d'un caractère héréditaire

Les observations réalisées dans certaines études laissaient suggérer un lien génétique possible entre les macaques rhésus souffrant de diarrhée chronique idiopathique. Ainsi, l'héritabilité de cette pathologie a été recherchée en travaillant sur la généalogie de 175 individus. Une forte susceptibilité génétique de développer cette pathologie a effectivement été trouvée dans le génome de ces macaques rhésus, montrant ainsi, que la DCI possède un caractère héréditaire qui met en jeu un ou plusieurs gènes. Cette donnée suggère la possibilité d'une régulation de la reproduction des individus concernés comme moyen de prophylaxie (Kanthaswamy *et al.*, 2014).

Cette information est une avancée dans la recherche étiologique. En effet, la sensibilité au gluten, trop peu souvent écartée du diagnostic, connaît une prédisposition génétique forte. L'absence des Christensenellaceae, synonyme de bonne santé intestinale, possède également un caractère héréditaire important. Ainsi, si la génétique ne donne pas la réponse à la problématique des diarrhées chroniques idiopathiques, elle lui apporte une composante essentielle et non négligeable.

### 3.5 Bilan des connaissances étiologiques actuelles

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'associations franches connues entre un pathogène et l'état pathologique observé, même si des *Prevotella*, des *Campylobacter* et des *Trichomonas* sont souvent retrouvés. Il semblerait que la diarrhée chronique idiopathique soit multifactorielle et mette en jeu une inflammation chronique non spécifique ainsi qu'un déséquilibre de flore intestinale. Les perturbations de la composition du microbiote ont ainsi une répercussion sur la composition du mucus intestinal entretenant de ce fait les phénomènes inflammatoires et la dysbiose intestinale. Ces phénomènes sont à l'origine d'une dégradation de la muqueuse intestinale. Le tout reposant sur une prédisposition génétique.

## IV. Recherches thérapeutiques chez le macaque rhésus

### 4.1 Anti-infectieux

Compte tenu des déséquilibres de la flore intestinale présentés précédemment, des traitements à base d'antibiotiques et antifongiques ont été testés afin de contrôler les dérégulations microbiennes responsables de dysbiose.

En 1987, le métronidazole est utilisé avec succès pour traiter des macaques rhésus atteints de diarrhées non spécifiques. Le traitement est donné par voie orale sur une période de huit jours à 250 mg par jour ou sur une période de quatre jours entre 500 et 1 500 mg par jour, pour une quantité totale minimale de 1 500 mg (Reinhardt *et al.*, 1987). Des études plus récentes ont cependant constaté des échecs thérapeutiques avec cette molécule, et ont motivé la recherche de nouveaux résultats employant d'autres antibiotiques (Blackwood *et al.*, 2008).

La tylosine a été testée comme traitement pour les DCI. Cet antibiotique de la famille des macrolides agit contre les bactéries gram positives, incluant les *Clostridium sp.*, et les bactéries gram négatives, comprenant les *Helicobacter spp.*, *Haemophilus spp.*, *Pasteurella spp.* et *Legionella spp.* Elle a également une action contre les spirochètes, *Cryptosporidium parvum*, *Chlamydia*, et les Mycoplasmes. Les *Campylobacter spp.* sont également sensibles à cet antibiotique. De plus, la tylosine possède un effet anti-inflammatoire qui diminue la production des cytokines inflammatoires IL-8 ; IL-1 IL-6 et TNF- $\alpha$  ce qui en fait un candidat intéressant dans le cadre de DCI. Dans le cadre de l'étude qui teste cette molécule sur des macaques rhésus en DCI, le traitement a été donné à onze individus à une dose de 20mg/kg une fois par jour en intra musculaire pendant dix jours. Les résultats montrent alors une efficacité clinique de 63 %, caractérisée par une amélioration de la consistance des selles. Au niveau histologique 82 % des animaux ont montré une diminution de la sévérité des lésions coliques. Le niveau de la protéine C réactive (CRP) est également diminué chez les macaques traités  $11,96 \pm 3,86 \mu\text{g/ml}$  contre  $26,48 \pm 4,86 \mu\text{g/ml}$  pour le groupe contrôle. Le mécanisme exact de l'amélioration clinique reste inconnu mais suppose la présence d'une bactérie pathogène sensible à la

tylosine (Blackwood *et al.*, 2008). Néanmoins, les auteurs ont pu remarquer que si une amélioration clinique notable était présente durant le traitement, des récurrences de diarrhées chroniques étaient observées sur certains patients une fois le traitement terminé.

D'autres antibiotiques ont également fait l'objet d'étude de DCI. Une combinaison de vancomycine, néomycine et fluconazole a ainsi été testée chez les macaques rhésus à la suite d'études récentes réalisées chez l'Homme dans le cadre de Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Les individus atteints ont alors reçu 125 mg de vancomycine par voie orale en quatre fois par jour, 50 mg/kg de néomycine par voie orale deux fois par jour, et 2,5 mg/kg de fluconazole par voie orale et deux fois par jour. Le tout sur une période de quatorze jours. Les résultats montrent une amélioration clinique notable et aucun des animaux traités n'a présenté de selles liquides avec le traitement et ce sur une période d'au moins 90 jours post-traitement. Cette étude offre une perspective de thérapie intéressante et durable de la DCI, même si le mécanisme responsable de l'amélioration clinique n'a pu être mis en évidence. En effet, aucune des familles de bactéries présentes avant la phase de traitement n'a diminué de façon significative de plus de 10 % avec le traitement antibiotique, et les espèces fongiques retrouvées dans les selles provenaient uniquement de l'alimentation donnée (Taylor *et al.*, 2018).

En mettant ces données en rapport avec les connaissances actuelles sur les caractéristiques de la dysbiose présente lors de DCI, on peut penser que si le mécanisme mis en jeu dans l'efficacité des traitements antibiotiques n'est pas évident, il peut se trouver dans des régulations fines de plusieurs populations microbiennes intestinales. L'antibiothérapie peut également causer une perturbation de la flore intestinale. Le traitement antibiotique apparaît alors comme nécessaire, mais n'est peut-être pas suffisant lorsqu'il est utilisé seul.

## 4.2 Bactériothérapie fécale

Dans la continuité de l'idée de régulation de la dysbiose, l'idée d'une bactériothérapie fécale a été testée. Le tube digestif contient naturellement une diversité d'agents microbiens empêchant la croissance de bactéries exogènes et permettant l'équilibre

du microbiote (Ferrecchia and Hobbs, 2013). Ainsi, en restaurant une diversité diminuée par la DCI (Westreich *et al.*, 2019), les auteurs espèrent montrer une amélioration clinique (Ferrecchia and Hobbs, 2013). Dans cette étude, la préparation est effectuée à partir d'un macaque rhésus donneur qui n'a jamais connu d'épisode de diarrhée depuis la naissance et n'a reçu aucun traitement antibiotique sur une période de six semaines précédant la récolte des selles. Le donneur a été testé pour les principaux pathogènes intestinaux et a le même régime alimentaire (enrichissement compris) que le receveur. 25 à 30 g de selles ont été récupérées dans la cage du donneur et diluées dans 50 mL de NaCl. Après homogénéisation, la préparation a été filtrée à travers une compresse dans un contenant stérile. 25 mL du filtrat ont ensuite été récupérés dans une seringue de 35 mL et administrés par sonde oro-gastrique sous anesthésie générale aux patients atteints de DCI (Ferrecchia and Hobbs, 2013).

Les résultats de cette étude indiquent un effet positif du traitement non significatif entre les groupes d'animaux traités et non traités. Cependant, la comparaison au sein du groupe de traitement entre les périodes de pré-procédure et post-procédure est statistiquement significative. Ainsi, certains individus ont montré une amélioration clinique considérable à partir de 14 jours post-traitement, et ce sur une période de 60 jours.

#### 4.3 Administration de pré-biotique

Toujours dans l'idée d'un rétablissement de l'équilibre microbien, certains auteurs ont évalué l'efficacité d'un traitement oral à base d'un pré-biotique : l'inuline.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une amélioration dans la consistance des selles, ainsi que des modifications du microbiote intestinal caractérisées par une diminution des bactéries de la famille des Helicobacteraceae, des Lactobacillaceae et des Bifidobacteriaceae. Ces résultats sont prometteurs mais demandent selon les auteurs des investigations plus poussées (Ardeshir *et al.*, 2014).

#### 4.4 Thérapeutique helminthique

Certains auteurs ont testé l'administration orale d'un parasite intestinal : *Trichuris trichura* comme traitement de la DCI. En effet, la réponse inflammatoire à la présence du parasite est de type Th2 et met en jeu l'expression de l'IL-22, qui favorise la production de mucus intestinal, et diminue ainsi l'adhérence des bactéries à la muqueuse. Un schéma de l'hypothèse explicative est présenté figure 23. L'administration du parasite a entraîné à une amélioration clinique significative des patients sur le long terme et la réponse inflammatoire attendue. La composition du microbiote intestinal a également été modifiée après l'administration du parasite (Broadhurst *et al.*, 2012).

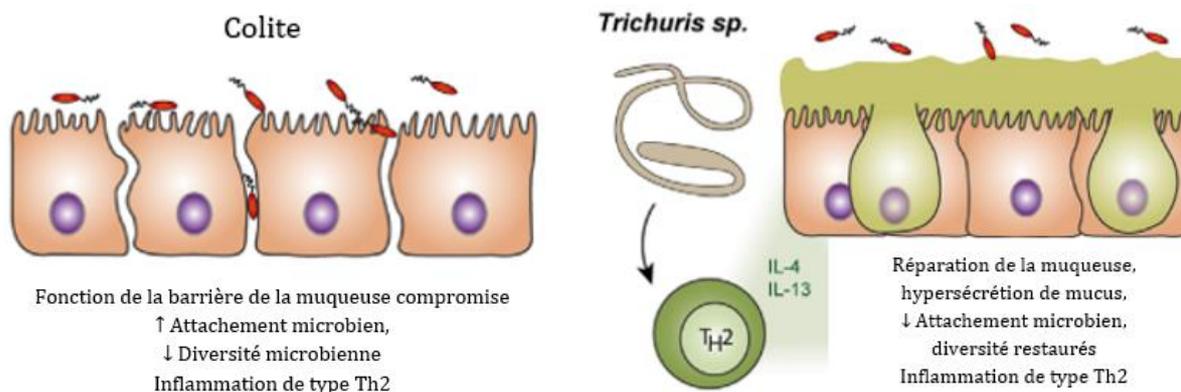


Figure 23 : Mécanismes immunologiques de la thérapie helminthique d'après Broadhurst *et al.*, (2012)

Cette étude reste préliminaire dans la mesure où seulement cinq macaques rhésus ont été testés avec ce traitement et qu'il reste à prouver que l'amélioration clinique n'était pas spontanée. La thérapie helminthique offre donc une perspective intéressante, mais les auteurs recommandent des études complémentaires pour vérifier les données présentées ici (Broadhurst *et al.*, 2012).

#### 4.5 Noix de coco

Une complémentation alimentaire à base de noix de coco a été envisagée dans une étude de la réponse clinique d'un groupe de macaques rhésus en DCI recevant des biscuits à la noix de coco. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle recevant le même biscuit sans noix de coco. Ils ne montrent pas d'amélioration significative des signes de diarrhées. Une amélioration a été observée chez 20 % des individus complémentés et 80 % chez les individus non complémentés (Wilk *et al.*, 2008).

#### 4.6 Inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase

Lors de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'homme, un excès de formation d'oxyde nitrique, via l'isoforme de la NO synthase, est impliqué. Certains auteurs se sont penchés sur l'évaluation d'un tel phénomène chez les macaques rhésus en DCI. Ils ont ainsi pu montrer que chez cette espèce, les colites idiopathiques s'accompagnaient d'une forte expression des gènes iNOS (inductible nitric oxide synthase), au niveau de la muqueuse colique (Ribbons *et al.*, 1995). Suite à cela des études complémentaires ont mis à l'épreuve un traitement à base d'inhibiteur d'iNOS. Néanmoins, les résultats ne montrent pas d'amélioration significative entre les groupes traités et ceux traités au placebo. Il n'a pas été possible de déterminer si les inhibiteurs de NO empêchaient le développement de l'inflammation ou présentaient un effet thérapeutique (Ribbons *et al.*, 1997).

## V. Hypothèses étiologiques et thérapeutiques chez les autres espèces

### 5.1 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, une affection inter-espèces.

#### 5.1.1 Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) appelées « inflammatory bowel disease » (IBD) ou « chronic regional intestinal inflammatory diseases » (CRIID) sont des termes généraux utilisés pour désigner les entéropathies inflammatoires persistantes chez l'homme et les carnivores domestiques, évoluant de manière chronique sur plusieurs semaines, mois, voire années, et ce, avec une présentation clinique alternative de diarrhée aiguë et chronique. (Matricon, 2010; Westermarck, 2016; Balseiro *et al.*, 2018). Cette large définition regroupe ainsi les cas de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse ou rectocolite hémorragique (RCH), de syndrome du côlon irritable et plus généralement, d'entérite chronique idiopathique (ECI) et de diarrhées chroniques (DC). Ces pathologies sont retrouvées chez un grand nombre d'espèces, dont l'Homme, motivant ainsi de nombreux projets de recherche. Chez l'Homme, ces affections touchent plus particulièrement les jeunes adultes et autant les hommes que les femmes (Matricon, 2010).

Chez les carnivores domestiques, les diarrhées sont souvent séparées en deux catégories : intestinale (intestin grêle) et colique. La différenciation de ces deux types se fait en fonction de l'aspect des selles et de la clinique du patient. Elle est présentée tableau 5 (Allenspach, 2015).

Tableau 5 : Différentiation des diarrhées de l'intestin grêle et colique (Allenspach, 2015).

	Intestin grêle	Colon
Volume des selles	+++	+
Présence de mucus	-	+++
Fréquence	+	+++
Ténesme	-	+++
Dyschésie	-	+++
Perte de poids	++	+
Vomissement	+	+
Atteinte de l'état général	+	-

En 2016, E. Westermarck définit, chez le chien, trois catégories de diarrhée chronique idiopathique : les diarrhées répondant à un changement de régime alimentaire, celles répondant à un traitement antibiotique et celles répondant aux immunosuppresseurs. Le diagnostic entre ces trois catégories est alors thérapeutique (Westermarck, 2016).

Dans la littérature, la tétracycline, la tylosine, et le métronidazole sont souvent utilisés dans les traitements antibiotiques, et les glucocorticoïdes sont décrits dans les cas de diarrhées répondant aux immunosuppresseurs (Westermarck, 2016). Les DCI du macaque rhésus s'inscrivent ainsi dans un grand syndrome trans-espèces (Balseiro *et al.*, 2018).

Bien qu'aucune étiologie spécifique n'ait pu être identifiée, il semblerait qu'une combinaison de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux, de modifications du microbiote intestinal et de réponse immunitaire soit mise en jeu. La perte de tolérance vis-à-vis de l'alimentation reste un argument majeur, et serait à l'origine de l'inflammation, puis du déséquilibre de la flore intestinale (Allenspach, 2011; Balseiro *et al.*, 2018).

### 5.1.2 Mécanismes

Chez l'Homme, et encore plus chez les autres espèces, notamment le chien, les mécanismes des ECI sont encore mal compris. Au niveau inflammatoire, la maladie de Crohn est associée à une réponse médiée par la voie Th1, caractérisée par une surproduction d'IFN $\gamma$  et de TNF- $\alpha$  ; alors que la colite ulcéreuse est médiée par la voie Th2. Par ailleurs, il a été montré que l'IL-23 conduit à la différenciation de lymphocytes vers la voie Th17, produisant l'IL-17 suite à l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, qui constitue également un signal pro-inflammatoire (Cerquetella *et al.*, 2010). Des mécanismes similaires sont suspectés chez le chien, mais ils n'ont pas encore été prouvés. Allenspach propose en 2011 un mécanisme expliquant la pathogénicité des ECI chez le chien. Son explication est présentée figure 24.

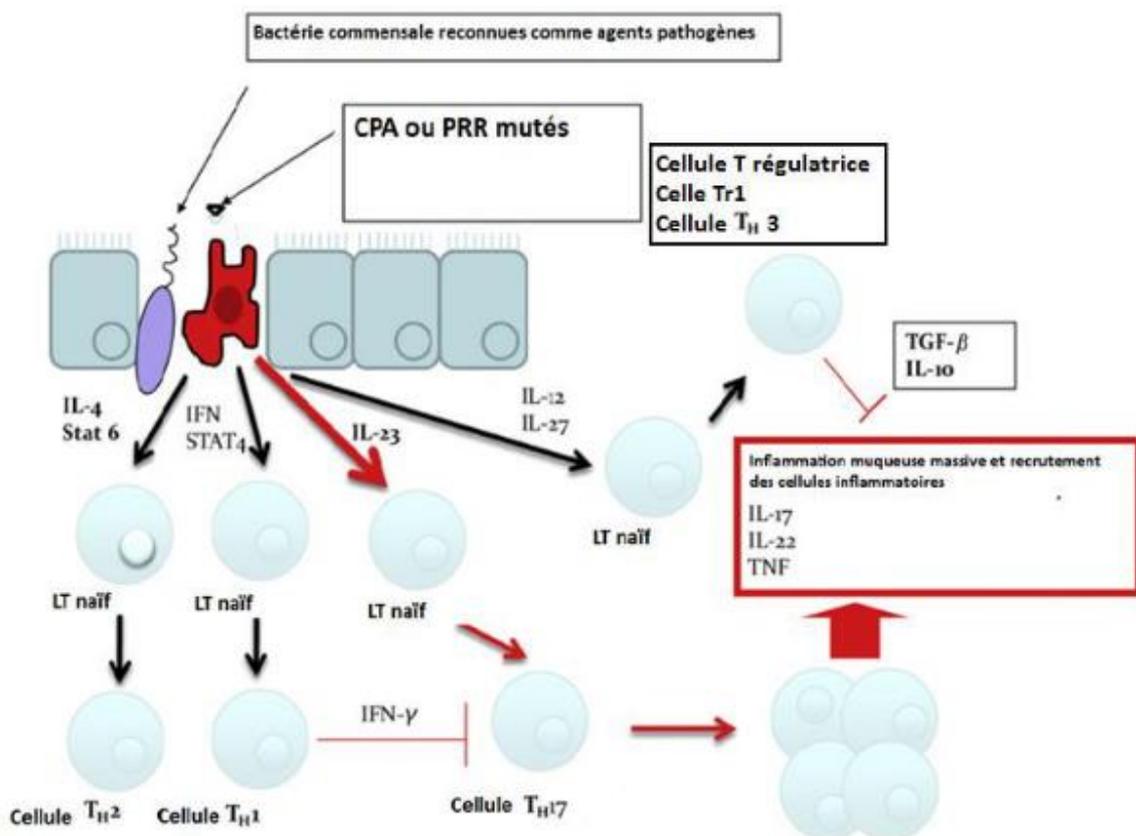


Figure 24 : Pathogénicité hypothétique de l'inflammation lors d'ECI chez les carnivores domestiques d'après Allenspach, (2011).

### 5.1.3 Diagnostic

Le diagnostic est avant tout un diagnostic d'exclusion à partir d'examens complémentaires : biochimie, ionogramme, numération de formule, imagerie. Chez les carnivores domestiques, le suivi de la protéine C réactive CRP est souvent utilisé comme marqueur de l'inflammation. La cobalaminémie et le dosage des folates peuvent témoigner d'une affection intestinale chronique lorsqu'ils sont tous deux diminués. Une mesure des TLI est cependant nécessaire pour exclure une insuffisance du pancréas exocrine. La calprotéine (S100A8/A9) et la S100A12 fécales ont été démontrées comme étant plus abondantes chez les patients IBD en médecine humaine (Berghoff and Steiner, 2011).

### 5.1.4 Signes lésionnels

Les lésions histologiques retrouvées sont les mêmes que précédemment décrites chez le macaque, à savoir une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse dans les stades chroniques et la présence de neutrophiles dans la *lamina propria* et les cryptes lumineaux en phase aiguë (Balseiro *et al.*, 2018). Les critères de l'évaluation histologique des biopsies sont présentés tableau 6 (Day *et al.*, 2008).

Tableau 6 : Critère d'évaluation histologique chez le chien et le chat (Day *et al.*, 2008).

Critères morphologiques	Inflammation
Hauteur des villosités Lésions épithéliales Distension des cryptes Dilatation des nœuds lymphatiques Fibrose de la muqueuse Hyperplasie des cryptes Dilatation/déformation des cryptes	Lymphocytes intra-épithéliaux Lymphocytes et plasmocytes Eosinophiles Neutrophiles Macrophages
Niveau 0 : normal Niveau 1 : faible Niveau 2 : modéré Niveau 3 : sévère	

### 5.1.5 Suivi et Pronostic

Chez les carnivores domestiques, les marqueurs biologiques sont utilisés pour témoigner de l'évolution de la maladie. Ainsi, on peut surveiller les marqueurs tissulaires : TNF- $\alpha$ , IL-6 et IL-18, les récepteurs TLR2 et 4, les marqueurs d'activation comme NF- $\kappa$ B, les molécules d'adhésion comme les chimiokines pro-éosinophiliques participant au recrutement des éosinophiles, et des marqueurs de laboratoires comme le taux de sédimentation érythrocytaire et la protéine réactive (CRP), un marqueur systémique de l'inflammation (Benkhadra and Humbel, 2008; Engel and Neurath, 2010). Les anticorps anti-neutrophiles périnucléaires (pANCA) sont utilisés notamment chez l'Homme pour différencier les maladies de Crohn des RCH. Ils sont utilisés depuis peu chez le chien pour détecter les ECI (Allenspach *et al.*, 2004).

Le pronostic de ces pathologies est variable en fonction des espèces, chez l'Homme le taux de mortalité des patients atteints n'est pas différent du reste de la population (Matricon, 2010). Pour les autres, le recours à l'euthanasie peut parfois être nécessaire. Chez les carnivores domestiques, l'hypocobalaminémie est un facteur pronostic important (Allenspach, 2015). La gravité de la pathologie peut être évaluée à partir de grilles de score. Les grilles utilisées en médecine canine sont présentées figures 25 et 26 (Jergens *et al.*, 2003; Allenspach, 2007). L'évaluation de la maladie à partir de ces grilles est présentée tableau 7.

<b>Critère</b>	<b>Score</b>	<b>Note</b>
<b>Attitude/activité</b>	0 - Normale 1 - Changement mineur 2 - Changement modéré 3 - Changement sévère	
<b>Appétit</b>	0 - Normal 1 - Diminution mineure 2 - Diminution modérée 3 - Diminution sévère	
<b>Perte de Poids</b>	0 - Absente 1 - Légère (<5%) 2 - Modérée (5-10%) 3 - Sévère (>10%)	
<b>Consistance de selles</b>	0 - Normale 1 - Légèrement molles 2 - Très molles 3 - Liquides	
<b>Fréquence des défécations</b>	0 - Normale 1 - Augmentation mineure 2 - Augmentation modérée 3 - Augmentation sévère	
<b>Vomissements</b>	0 - Absents 1 - Rares 2 - Fréquents 3 - Très fréquents	
<b>TOTAL</b>	0-3 - Score insignifiant 4-5 - Maladie légère 6-8 - Maladie modérée >9 - Maladie Sévère	

Figure 25 : Score CIBDAI (Jergens *et al.*, 2003).

<b>Critère</b>	<b>Score</b>	<b>Note</b>
<b>Attitude/activité</b>	0 - Normale 1 - Légèrement diminuée 2 - Modérément diminuée 3 - Sévèrement diminuée	
<b>Appétit</b>	0 - Normal 1 - Légèrement diminué 2 - Modérément diminué 3 - Sévèrement diminué	
<b>Perte de Poids</b>	0 - Absente 1 - Légère (<5%) 2 - Modérée (5-10%) 3 - Sévère (>10%)	
<b>Consistance de selles</b>	0 - Normale 1 - Légèrement molles 2 - Très molles 3 - Liquides	
<b>Fréquence des défécations</b>	0 - Normale 1 - Légèrement augmentée (2-3 fois/jour) ou sang, mucus ou les deux 2 - Modérément augmentée (4-5 fois/j) 3 - Sévèrement augmentée (>5 fois/jour)	
<b>Vomissements</b>	0 - Absents 1 - Rares (1 fois/semaine) 2 - Fréquents (2-3 fois/semaine) 3 - Très fréquents (>3 fois/semaine)	
<b>Ascite/œdèmes</b>	0 - Absents 1 - Légère ascite ou œdèmes périphériques 2 - Ascite ou œdèmes périphériques modérés 3 - Ascite ou œdèmes périphériques sévères ou épanchement pleural	
<b>Prurit</b>	0 - Absent 1 - Épisodes occasionnels 2 - Épisodes réguliers mais qui ne réveillent pas le chien 3 - Le chien est réveillé par les démangeaisons	
<b>Albuminémie</b> (la plus faible concentration mesurée)	0 - > 20g/L 1 - 15-19 g/L 2 - 12-14 g/L 3 - < 12 g/L	
<b>Cobalamine</b> (optionnel)	0 - Normal 1 - Diminuée	
<b>TOTAL</b>	< 4 score insignifiant 4-6 Maladie légère 7-9 Maladie modérée 10-12 Maladie Sévère > 12 Maladie très sévère	

Figure 26 : Score CCECAI (Allenspach, 2007).

Tableau 7 : Evaluation des scores obtenus (Jergens *et al.*, 2003; Allenspach, 2007).

Score CIBDAI d'après Jergens		Score CCECAI d'après Allenspach et al.	
0-3	Maladie cliniquement non significative	0-3	Maladie cliniquement non significative
4-5	ECl légère	4-5	Entéropathie légère
6-8	ECl modérée	6-8	Entéropathie modérée
9 et plus	ECl sévère	9-11	Entéropathie sévère
		>12	Entéropathie très sévère

## 5.2 Thérapeutique

### 5.2.1 Prise en charge thérapeutique classique

Les patients atteints de DC ont des pertes hydriques importantes qui nécessitent dans certains cas de la fluidothérapie. Des traitements anti-diarrhéiques jouant sur la motricité intestinale existent, mais sont peu souvent utilisés en pratique. Les pansements gastro-intestinaux tels que la smectine, le sucralfate, le kaolin, le phosphate d'aluminium ou la pectine sont souvent utilisés dans un but de protection et de restauration de la muqueuse. Les anti-acides, comme la cimétidine, un anti-histaminique anti H<sub>2</sub>, et l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à proton, sont couramment utilisés pour lutter contre l'acidité gastrique (Hardman *et al.*, 1998).

Il est recommandé de supplémenter les chiens et chats en vitamine b12 lors d'affections chroniques de l'intestin. En effet, cette dernière est associée chez le chien à un mauvais pronostic (Allenspach, 2007). Cette complémentation se fait par injection une fois par semaine pendant au moins six semaines.

#### Les traitements antibiotiques :

Le métronidazole est utilisé chez l'Homme et les carnivores domestiques pour les affections gastriques et intestinales de manière générale. Ses propriétés antimicrobiennes sont complétées par un effet immunomodulateur et anti-protozoaire à forte dose (50mg/kg), notamment contre les *Giardia*. Il est utilisé en association

avec les corticoïdes dans le cadre d'ECI chez le chien à une dose de 10 à 15mg/kg deux fois par jour (Cerquetella *et al.*, 2010).

Une association de métronidazole et de prednisone a été testée chez les chiens atteints d'IBD, en supposant que l'association de ces deux molécules aurait un meilleur effet thérapeutique. Aucune différence significative n'a cependant pu être mise en évidence entre les chiens traités à la prednisone seule et ceux recevant le traitement mixte (Jergens *et al.*, 2010).

Une association de métronidazole et de spiramycine à des doses respectives de 25 mg/kg et 150 000 UI/kg a montré son efficacité chez le chien grâce à son activité synergique sur les germes anaérobies pathogènes (Lecoindre *et al.*, 2010). D'autres antibiotiques sont également utilisables chez les carnivores domestiques, et possèdent une action immunomodulatrice. Les antibiotiques utilisables et leurs doses associées, dans le cadre d'ECI chez les carnivores domestiques, sont présentés tableau 8.

Tableau 8 : Les principaux antibiotiques utilisés pour les ECI chez les carnivores domestiques (Lecoindre *et al.*, 2010).

Métronidazole	10-15 mg/kg deux fois par jour
Macrolide (tylosine)	10-20 mg/kg deux fois par jour
Spiramycine	250 000 UI/kg/j
Tétracycline	20 mg/kg trois fois par jour
Doxycycline	5 mg/kg deux fois par jour
Fluoroquinolones : Marbofloxacin Enrofloxacin	2 mg/kg/j 5 mg/kg/j 4 à 6 semaines au minimum

### Les immunomodulateurs :

Les glucocorticoïdes sont utilisés pour leurs propriétés immunomodulatrices et anti inflammatoires mais aussi pour l'effet anti-diarrhéique observé par stimulation de la réabsorption d'eau (Jergens *et al.*, 2010). La limite de ce traitement se trouve dans les rechutes observées a posteriori. La prednisone et la prednisolone sont les corticoïdes le plus utilisés dans le traitement des ECI. La dose initiale de prednisone chez les carnivores domestiques est de 1 à 2 mg/kg deux fois par jour. La disparition des symptômes se fait alors en deux à trois semaines. Après une phase d'induction de deux à trois semaines, les doses doivent alors être diminuées progressivement par palier de dix jours sur une période de six à dix semaines (Jergens et al. 2010 ; Lecoinde et al. 2010). La réponse immunitaire est caractérisée par une diminution des cytokines IL-1, IL-2, IL-3 et IL-6, du TNF- $\alpha$  du l'IFN, des LT et des LB (Hardman *et al.*, 1998).

D'autres immunomodulateurs peuvent être utilisés lorsqu'une corticothérapie n'est pas souhaitable ou insuffisante. En cas d'échec thérapeutique aux corticoïdes, on peut avoir recourt à l'azathioprine. Son effet est long à se mettre en place. Elle est utilisée à une posologie de 1 à 2 mg/kg/j pendant 5 à 10 jours. La cyclosporine A inhibe les IL-2 responsables de l'activation et de la prolifération des cellules de l'immunité. Elle s'avère être très efficace dans les cas d'ECI réfractaires aux corticothérapies et s'utilise chez les carnivores à une dose de 5mg/kg/j (Allenspach *et al.*, 2006; Allenspach, 2007)

La sulfasalazine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui n'a été testé qu'en combinaison avec d'autres traitements. Son efficacité reste donc à démontrer (Jergens *et al.*, 2003)

### Thérapeutique alimentaire

Il a été montré qu'un changement d'alimentation pour des aliments hyper digestibles voire hypoallergéniques engendre une amélioration clinique. Chez le chien un régime hypoallergénique avec des hydrolysats de protéine a montré son efficacité (Marks, Laflamme and Mcaloose, 2002)

## 5.2.2 Autres pistes thérapeutiques

Comme précédemment décrit dans le cas des macaques, l'idée d'un traitement dont la finalité serait la régulation de la dysbiose a été envisagée.

C'est ainsi qu'une étude a permis de tester l'utilisation de probiotiques VSL#3 chez le chien et de comparer les résultats cliniques à ceux obtenus sur un groupe traité plus classiquement avec du métronidazole et de la prednisone. Une diminution des signes d'inflammation a été mise en évidence pour chacun des groupes traités. Aucune différence clinique significative n'a été montrée entre ces deux groupes, par conséquent, cette étude place les probiotiques comme tout aussi efficace que les antibiotiques et les immunomodulateurs, offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques (Rossi *et al.*, 2014).

L'administration par voie orale de *Lactobacillus frumenti* est décrite chez les porcelets. Elle permet une restauration de l'intégrité de la muqueuse intestinale, ainsi qu'un rétablissement de la diversité microbienne. Les pathogènes opportunistes voient ainsi leur abondance diminuée, alors que les souches commensales sont privilégiées.

Les probiotiques semblent ainsi avoir une influence positive sur la restauration du microbiote intestinal. Un tel effet n'a pu être mis en évidence avec l'inuline chez le Macaque rhésus. D'autres études sur l'utilisation de probiotiques, chez cette espèce en particulier, seraient donc les bienvenues.

Chez le chien, d'autres pistes thérapeutiques sont prometteuses. La thalidomide permet d'inhiber l'expression de TNF- $\alpha$  et d'IL-12 mises en jeu dans le processus inflammatoire des ECI. L'oxypentifylline, augmente la quantité d'AMPc intracellulaire, permettant également une diminution de TNF- $\alpha$ . Les anticorps monoclonaux anti-TNF- $\alpha$  pourraient être utilisés mais sont très onéreux.

Comme bilan, on peut dire que chez le chien, le traitement utilisé est mixte et fait intervenir plusieurs agents : antimicrobiens, anti-inflammatoires, traitements diététique et symptomatique. Les rechutes restent cependant fréquentes, et l'animal doit être suivi sur le long terme.

## TROISIEME PARTIE : ETUDE PARTICULIERE DES MACAQUES RHESUS DE LA STATION DE PRIMATOLOGIE DU CNRS

### I. Présentation des Macaques rhésus à la station de primatologie

#### 1.1 La station de primatologie

La Station de Primatologie (SdP), Unité Propre de Service (UPS) 846 du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) du Rousset, est un centre d'élevage créé en 1991 qui offre un hébergement dans un cadre de 18 ha pour environ 450 primates non humains de cinq espèces différentes: Babouins (*Papio papio*, *Papio anubis*), macaques (*Macaca mulatta*), singes écureuils (*Saimiri sciureus*) et marmousets (*Callithrix Jacchus*). La SdP a développé sur son site, une plateforme de recherche autour de diverses thématiques: recherche biomédicale en contexte non infectieux, anthropologie biologique, éthologie cognitive et sociale. Elle permet ainsi de tester en libre accès, l'attention, la mémoire et les capacités de raisonnement de babouins maintenus en groupes sociaux. La SdP comporte plusieurs plateaux techniques consacrés à l'analyse du mouvement du primate (origine de la bipédie), la cognition et le comportement, la psychologie comparée et un plateau biomédical (chirurgie, radiologie, échographie, analyses biologiques, stabulation). Son directeur actuel, le Dr vétérinaire Romain Lacoste, dirige la station depuis 2017.

#### 1.2 Conditions d'hébergement et d'élevage des macaques rhésus de la station

##### 1.2.1 Hébergement

Les Macaques rhésus présents sur la station sont logés sur un seul et même bâtiment dédié à cette espèce. Ils sont répartis par groupe ou binôme selon leur âge, sexe, provenance et selon les nécessités vétérinaires ou projet de recherche. Les hébergements sont composés d'une partie intérieure chauffée, et d'une partie extérieure. Sauf conditions particulières, les individus ont en permanence accès aux

deux parties de leur loge. La répartition des animaux et la disposition du bâtiment macaque sont présentées figure 27.

	Loge ext	Loge ext	Loge ext	Loge ext	Loge ext	Loge ext
Infirmierie	♀ OM ♂ Joris ♀ Jonquille	♂ Mathieu ♂ Miaou	♂ Micmac ♂ Marlo ♂ Macaron ♂ Moogly ♂ Maurice ♂ Maboul ♂ Magnésium ♂ Machupichu		♀ Massilla ♀ Mamen ♀ Moulfrite ♀ Montgolfier ♀ Morlarty ♀ Marmelade ♀ Mazette ♀ Merguez ♀ Mafoi ♀ Manureva ♀ Mélanine	
	MN1	MN2	MN3	MN4	MN5	MN6
Sas	Couloir intérieur					
Cuisine	MS1	MS2	MS3	MS4	MS5	MS6
	♂ Spock ♀ Thaïlande ♀ Ukraine ♀ Uruguay ♀ Utopie	♂ Attila ♀ Taverne ♀ Musly	♂ Hop ♂ Hadj	♀ Anémone ♀ Amandine ♀ Moussaka ♀ Nicotine	♀ Eglantine ♀ Ganja ♂ Nikos ♂ Opinel	♀ Lantareze ♀ Dolly ♂ Nono ♀ Maya
	Loge ext	Loge ext	Loge ext	Loge ext	Loge ext	Loge ext

Figure 27 : Répartition des macaques rhésus dans les loges de la station de primatologie. Les animaux sont représentés par le symbole correspondant à leur sexe et leur nom. MN : Loge Macaque Nord ; MS : Loge Macaque Sud ; ext : extérieur.

Le nettoyage du bâtiment est assuré selon un planning présenté en annexe 1 et contrôlé une fois par semaine.

### 1.2.2 Alimentation

L'alimentation des macaques est divisée en 3 distributions. La première est réalisée le matin avec un mélange de graines, puis, en fin de matinée et après nettoyage des loges, les croquettes d'aliment complet pour primates sont distribuées dans les gamelles. En début d'après-midi, des morceaux de fruits sont distribués en loge extérieur.

Le mélange de graines est composé en majeure partie de graines de tournesol, de maïs concassé, et de blé. Environ 160 g de graines sont distribués par animal et par jour. La distribution des fruits est effectuée en loge extérieure. Elle est composée de morceaux variés, selon la saison et l'arrivage et sélectionnés dans la liste présentée annexe 2. En quantité, c'est l'équivalent de 100g de fruit de type banane qui est distribué à chaque individu. Avant 2012, les croquettes utilisées étaient des SDS. De 2012 à janvier 2019, des SAFE 307 (Blé, maïs, gluten de maïs, tourteau d'extraction de soja, son de blé, saindoux, minéraux, vitamines) étaient utilisées. Depuis janvier 2019, ces croquettes ont été remplacées, après une transition alimentaire, par des SAFE 107 (Blé pré-gélatinisé, graines de soja extrudées, dextrose, gousses de caroube séchées traitées par ionisation, concentré protéique de soja, levure de bière, luzerne déshydratée, phosphate bi-calcique, pré-mélange de vitamines, pré-mélange de minéraux, carbonate de calcium.). En terme de quantité, environ 140 g par animal est donné quotidiennement. Les compositions des aliments complets sont présentées en annexes 3 et 4. Le SAFE 107 est riche en fibres et en minéraux et contient 1,54 fois plus de mélange vitaminique et minéral que le SAFE 307. Il contient également moins de lipides. Les taux de glucides des deux aliments sont comparables. Le changement alimentaire qui a eu lieu étant récent, il n'est pas encore possible d'étudier une éventuelle corrélation entre l'incidence des DCI et l'alimentation.

## II. Protocoles réalisés dans le cadre des diarrhées chroniques idiopathiques

### 2.1 Présentation du protocole de gestion des diarrhées chroniques

L'évaluation de la consistance des selles constitue le suivi clinique de l'animal en diarrhée. Il est réalisée selon le score Bristol présenté figure 28 (Lewis and Heaton, 1997). Les selles sont considérées comme de consistance normale lorsqu'elles sont entre 3 et 4/7 soit une moyenne de 3,5/7. Deux protocoles ont successivement été mis en place pour faire face à la problématique des diarrhées chroniques au sein de la station et sont présentés figures 29 et 30. Ils indiquent par étape, les analyses et traitements à réaliser. Dans le cas de récurrence de diarrhée chronique, le protocole est repris à l'endroit de sa dernière efficacité sur l'animal. Les doses et précisions du protocole 2 sont présentées tableau 9. Dans les cas les plus sévères, une évaluation

de l'état clinique et du bien-être de l'animal est réalisée selon le « Grid score » avant toute décision d'euthanasie (figure 31).

Grade de selles Bristol		
Grade 1		Selles dures en forme de billes détachées (difficile à évacuer)
Grade 2		Selles en forme de billes détachées collées
Grade 3		Selles en forme de boudin, structure friable
Grade 4		Selles en forme de boudin structure douce et lisse
Grade 5		Selles molles avec contours clairement tranchés (selles faciles)
Grade 6		Selles molles à très molles aux contours imprécis
Grade 7		Selles aqueuses sans structure (notamment liquides)

Figure 28 : Scores de selles Bristol (Lewis and Heaton, 1997).

Isolement individus présentant de la diarrhée en loge (>45 jours sur 90 jours)  
Scoring (grade 1 à 7) quotidien + photo

**1eres analyses**  
Coproscopie  
Coproculture (salmonella, yersinia, shigella, campylobacter, aeromonas, clostridium, helicobacter)  
Giardia et Cryptosporidium (PCR ? Immunofluorescence ?). (snap test giardia) ?  
NFS  
Biochimie : Urée, creat, PAL, GGT, ALAT, ASAT, Chol, Prot . totales, albumine : SdP  
VS, CRP, Vit B9, Vit B12, TLI, Iono, TSH, T3, T4, Ac anti gliadine, anti  
endomysium : labo ext.  
Urine : BU  
Poids  
Niveau Deshydratation  
Echographie

**1er Traitement – Durée 15 jours**  
Vermifugation : Fenbendazole + Ivermectine.  
Régime éviction gluten pendant 15 jours.  
Adaptation aux résultats examens complémentaires

**2èmes analyses**  
NFS  
Biochimie : Urée, creat, PAL, GGT, ALAT, ASAT, Chol, Prot . totales, albumine : SdP  
VS, CRP, Vit B9, Vit B12, TLI : labo ext.  
Echographie

**2ème Traitement – Durée 7 jours.**

- Symptomatique : Smecta + Loperamide + Omeprazole
- Anti-infectieux : Enrofloxacin + Metronidazole (50 mg/kg PO) + Lacteol

**3èmes analyses**  
NFS  
Biochimie : Urée, creat, PAL, GGT, ALAT, ASAT, Chol, Prot . totales, albumine : SdP  
VS, CRP, Vit B9, Vit B12, TLI : labo ext.  
Echographie

**3eme traitement – Durée 10 jours**  
Tylosine 20mg/kg IM. (puis doubler la poso ? Cf Chien)

**4èmes analyses**  
Endoscopie colique + gastrique / duodenale

**4eme traitement – Durée 10 jours**  
Immunomodulateur : Prednisone (8 mg / 5 kg PO)

Figure 29 : Protocole 1 de gestion des diarrhées chroniques à la station.

### Procédure Diarrhées chroniques

- Suivi des diarrhées individuellement par loges/individus (fiche enregistrement diarrhée par loge + fiche spécifique par individu hospitalisé.
- Isolement des individus présentant de la diarrhée en loge > 45 jours sur 90 jours
- Scoring grade 1 à 7 quotidien

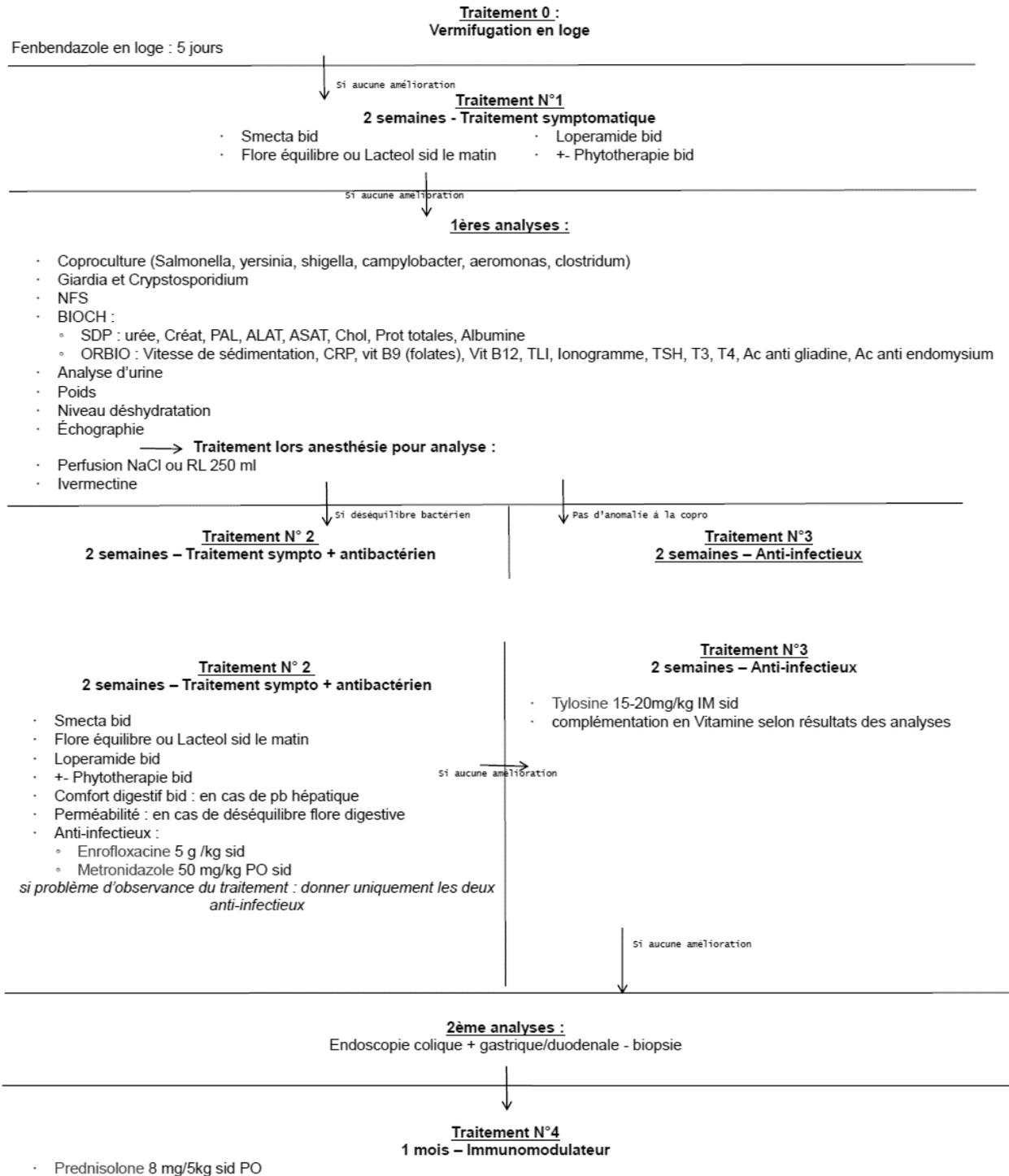


Figure 30 : Protocole 2 de gestion des diarrhées chroniques à la station.

Tableau 9 : Doses et précisions du protocole 2. J : jour ; sem : semaine ; AG : anesthésie générale.

Panacur ® (Fenbendazole)	50mg/kg jours en loge	Lopéramide (chlorydrate de lopéramide) Soit Imodium ® (humaine) Soit Loperal ® pour chien	0.04mg/kg PO SID à BID de 2 j à 2 sem
Smecta ® (Diosmectite)	½ sachet BID 5 jours en loge	Phytothérapie Mélange ¼ mélisse ¼ hamamélisse ¼ réglisse ¼ cassis (pour le gout)	1 à 2 mL BID
Flore équilibre ® Wamine (amidon de Maïs ferment lactique, stéarate de magnésium, 5 souches de probiotiques : Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantrum, Lactobacillus salivarius)	Complément alimentaire 1 gélule /J	Perméabilité ® ou Confort digestif ® Wamine	Complément alimentaire ½ sachet par animal
Lactéol ® wamine (lactobacillus inactivé et milieu de culture fermenté)	1 sachet ou 1 gélule/j	Ivomec ® (Ivermectine)	2mg/kg SC
Perfusion de NaCl 0.9% 250mL	1 à 2 poches de 250 mL selon déshydratation et poids de l'animal sous AG	Baytril ® (enrofloxacin)	5g/kg SID SC
Flagyl ® (Métronidazole)	50mg/kg PO	Tylan ® (Tylosine)	20mg/kg IM SID 15 jours
Prednisolone	1.6mg/kg SID PO	Clinutren ® Nestlé Solution nutritive	Selon l'amaigrissement

Etat actuel de l'animal				
Signes cliniques	Réduction du poids derniers 12 mois	<0 %	0	
		<5 %	1	
		<10 %	2	
		>10 %	3	
Signes cliniques	Dépuls le commencement du traitement	<0 %	0	
		<5 %	1	
		<7 %	2	
		>7 %	3	
Signes cliniques	T°	>37 et <38 °C	0	
		>36 et <37 °C or >38 et <39 °C	1	
		>35 et <36 °C or >39 et <40 °C	2	
		<35 ou >40 °C	3	
Fonctions systémiques	F(x) rénale		0	
			1	
			2	
			3	
	F(x) respiratoire		0	
			1	
		2		
		3		
F(x) cardiaque		0		
		1		
		2		
		3		
F(x) hépatique		0		
		1		
		2		
		3		
F(x) digestive (diarrhée ?)		0		
		1		
		2		
		3		
* ajouter +2 à le score si le score totale des « fonctions systémiques » fait plus de 10				
* ajouter +3 à le score si deux F(x) au moins sont classées « 3 »				
Signes comportementaux de douleur (après tit analgésique)	Absence générale d'entretien fourrure		0	
	Hyper-toilettage d'une zone concrète liée à l'existence d'une blessure		0,5	
	Léthargie		0	
	Apathie (absence d'interaction normale avec le soigneur/environnement)		0,5	
	Pupilles dilatés		0	
	Automutilation d'une zone concrète liée à l'existence d'une blessure		0,5	
			0	
	Anorexie		0,5	
			1	
	Hypodipsie		0	
	Gémissement		0,5	
		0		
		0,5		
		0		
		0,5		
* ajouter +0,5 à le score pour chaque comportement observé				
Signes comportementaux de détresse	Stéréotypes	Ne pas présentes	0	
		Présentes dans le 25 % des périodes d'observation	1	
		Présentes dans les 50 % des périodes d'observation	2	
		Présentes dans plus des 75 % des périodes d'observation	3	
			* 4 périodes d'observation à la journée de 10' chacun (9h ; 12h ; 14h et 16h)	
			* ajouter +1 si le soigneur observe ces comportements au longue de la journées	
	Automutilations (i.e. SIB)	Comportement potentiellement blessante mais sans présence de blessure		0
		Présence de blessures superficielles sans traitement		1
		Présence de plaies ouvertes qui nécessitent de réévaluation du vétérinaire pour traitement léger (i.e. antidouleur, désinfection, traitement antibiotique...)		2
		Présence de plaies profondes qui demandent un traitement vétérinaire important (i.e. points suture, amputation)		3
Signes comportementaux de détresse	Lors du traitement l'animal est hébergé dans son groupe sociale d'origine		0	
	Lors du traitement l'animal est hébergé avec une partie de son groupe social et des interactions sociales positives sont présentes		1	

	Isolement sociale	Lors du traitement l'animal est hébergé en isolement social mais dans une pièce qui contient potentiellement d'autres individus dont les interactions sociales à distance sont possibles : 2	2
		Lors du traitement l'animal est hébergé en isolement social totale ou avec une partie de son groupe social mais sans l'existence des interactions sociales positives et un isolement spatial évident.	3
	Problèmes du SNC	Paralyse	0
		Nystagmus	0,5
		Manque coordination	0
		Perte équilibre	0,5
Tremblements	0,5		

\* ajouter +0,5 à le score pour chaque comportement observé

#### Effets cumulatifs

Nombre de fois que l'animal à été traité des mêmes symptômes (\* ajouter +1 à chaque traitement répété)

Nombre de fois que l'animal à été traité pour maladie ou blessure (\* ajouter +0,5 à chaque traitement )

Temps cumulé d'isolement par traitement	< 30 jours	0
	< 90 jours	1
	< 180 jours	2
	> 180 jours	3

#### Perspectives

Probabilité de guérir la maladie	Existence d'un traitement effectif à 80-100 %	0
	Existence d'un traitement effectif à 50-80 %	1
	Existence d'un traitement effectif < à 50%	2
	Existence d'un traitement effectif à <20 %	3
Probabilité de traiter la symptomatologie	Les symptômes disparaît avec le traitement	0
	Quelques symptômes légères persiste après traitement	1
	Une bonne partie de symptômes persistent après traitement	2
Effort nécessaire pour arriver à terme avec le traitement	La plus part des symptômes persistent après traitement	3
	Le traitement peut être mis en place sans contraintes majeures pour l'animal ou l'équipe de soigneurs	0
	Le traitement peut être mis en place sans contraintes majeures pour l'animal ou l'équipe de soigneurs mais c'est un traitement chronique	1
	Le traitement implique l'isolement quotidien de l'animal ou d'autres manipulations importantes (<30')	2
Intérêt scientifique et/ou reproductive de garder l'animale en vie	Le traitement implique des grandes contraintes pour l'équipe de soigneurs (>30') ou l'isolement de l'animal pour des longues périodes (>180 jours)	3
	L'individu fait partie d'un étude scientifique en interne	0
	L'individu fait partie du projet reproduction de la SdP	1
	L'individu fait partie du potentiel reproductif de la SdP (actuellement non en reproduction)	2
	L'individu ne peux plus se reproduire et l'intérêt scientifique est très réduit	3

\*Pour que la SBEA-SdP recommande l'euthanasie de un animal le bilan de l'état générale de l'animal après traitement doit être ou neutre ou négatif.

Figure 31 : Grid score utilisé pour les décisions d'euthanasie.

## 2.2 Evaluation du protocole de gestion

De manière générale les traitements mis en place correspondent à ce que l'on retrouve dans la littérature : essai de probiotiques chez les autres espèces (*Lactoacillus*), antibiotiques tels que la tylosine (Blackwood *et al.*, 2008), le métronidazole (Reinhardt *et al.*, 1987), les immunomodulateurs (Jergens *et al.*, 2010; Lecoindre *et al.*, 2010) et les traitements symptomatiques tels que la sélamectine et l'oméprazole ainsi que les antiparasitaires comme le fenbendazole. Les compléments alimentaires et la phytothérapie sont utilisés en traitement de support. Malheureusement ils n'ont pas montré d'efficacité sur les cas cliniques de la station.

Les analyses diagnostiques réalisées sont assez proches de ce qui est évoqué dans les parties précédentes afin d'exclure les causes de diarrhées classiques. Ainsi, la recherche de bactéries et parasites est très proche des critères d'inclusions retrouvés dans la littérature à savoir *Yersinia*, *Shighella*, *Camylobacter*, *Giardia* et *Cryptosporidium* (Sestak *et al.*, 2003). Il pourrait également être intéressant de rechercher les bactéries des genres *Prevotella* et *Helicobacter* ainsi que les *trichomonas* qui sont évoqués dans les parties précédentes (Andrade *et al.*, 2007; Fox *et al.*, 2007; Laing *et al.*, 2018; Westreich *et al.*, 2019). La biochimie et la numération de formule sanguine permettent d'exclure les cas d'insuffisance rénale, hépatique, de pancréatite et de mieux caractériser l'état pathologique : hypocobalaminémie, désordre électrolytique, leucocytose ou leucopénie éventuelles. La recherche d'anticorps anti-endomysium et anti-gliadine permet également d'exclure une maladie cœliaque potentielle.

Ainsi, ce protocole apparaît comme complet et en accord avec la plupart des connaissances actuelles. Cependant, certains éléments ne peuvent être réalisés de manière aussi précise que ce qui est décrit. En pratique, les traitements 1 et 2 ne sont pas appliqués dans leur intégralité en raison du nombre de médicaments à administrer et de la faible observance que cela implique. Le traitement réalisé en loge, en première intention, est souvent à base de Smecta, le fenbendazole n'ayant été administré que sur les derniers cas de diarrhées chroniques. Dans les cas cliniques qui seront détaillés ci-après, la tylosine est régulièrement administrée sur une période supérieure à quinze jours, sans utiliser les anti-infectieux proposés dans le traitement numéro deux. Cependant, si la tylosine est parfois efficace, les récives

sont fréquentes et les animaux traités avec cet antibiotique nécessitent plusieurs phases de traitement. La prednisolone est peu utilisée en pratique ou alors en complément de la tylosine. Les analyses ne sont pas toutes réalisées systématiquement. Ainsi, les taux de CRP, folate, B12, TLI, anticorps anti-gliadine et anti-endomysium n'ont été mesurés que sur quelques cas, et l'analyse d'urine n'est quasiment jamais réalisée lors de bilan de diarrhée. Les biopsies et l'endoscopie nécessitent du temps et du personnel, c'est pourquoi elles ne sont réalisées que sur des cas d'évolution avancée.

### III. Etude des cas cliniques de la station

#### 3.1 Critères d'inclusions

Tous les traitements et interventions vétérinaires sont répertoriés dans une base de données où chaque animal voit sa fiche mise à jour à chacune des interventions, des déplacements, des analyses et des traitements et soins réalisés. A partir de cette base de données, les cas sélectionnés comme ayant présenté de la diarrhée chronique idiopathique ont connu un ou plusieurs épisodes de diarrhée de plus d'une semaine ne rétrocedant pas à un traitement symptomatique et sans diagnostic établi d'une autre cause de diarrhée. Ainsi les cas d'insuffisances rénales ou hépatiques primaires et franches sont écartés, il en est de même pour les cas de parasitisme persistant ou de diabète. Certains macaques ont connu un épisode de diarrhée résolu après un traitement symptomatique au Smecta (diosmectite) ou au Panacur (fenbendazole) et ne sont donc pas comptés comme des individus en diarrhée chronique. Cependant, ces derniers ont tous été comptabilisés comme ayant connu un épisode de diarrhée nécessitant un traitement vétérinaire. Cela afin de faire un parallèle avec les chiffres de la littérature et de pouvoir dresser un bilan de cette affection au sein de la station de primatologie.

### 3.2 Bilan de 2006 à 2018

De 2006 à 2018, 18,81 % des macaques ont présenté des signes de diarrhée nécessitant une prise en charge thérapeutique. Parmi eux, 34,15 % sont considérés comme atteints de diarrhées chroniques idiopathiques, ce qui représente 6,42 % des macaques rhésus. En terme de mortalité, il est difficile d'évaluer si la DCI est la seule cause du décès ou de l'euthanasie. En effet, l'état clinique de l'animal entraîne un affaiblissement général et une insuffisance rénale secondaire à la déshydratation. Cependant, la clinique, les analyses et les signes lésionnels à l'autopsie permettent de supposer fortement que la diarrhée chronique dont souffrait l'animal est responsable de son décès. Toujours est-il que sur les 14 cas sélectionnés comme DCI, tous sont décédés ou ont été euthanasiés (euthanasie pour 50 % d'entre eux) pour des raisons éthiques.

Il est intéressant de noter que l'incidence des DCI, soit 6,42 %, est semblable à ce que l'on retrouve dans la littérature. Il en est de même pour le nombre de DCI parmi les patients atteints de diarrhée, soit 34,15 % à la SdP, 25 % pour Ardeshir *et al.*, (2013), 41 % pour Prongay, Park and Murphy, (2013) et 49% pour Elmore *et al.*, (1992).

### 3.3 Bilan de l'année 2018

Un bilan a également été réalisé pour l'année 2018 car les interventions vétérinaires effectuées sur la station ont été plus souvent enregistrées et de manière plus standardisée que les années précédentes. De plus, la mise en place des protocoles de diarrhée V01 et V02 a permis un suivi plus précis des cas de diarrhées chroniques. Le nombre de cas répertoriés a donc augmenté ces dernières années, à la suite des changements de procédures et d'organisation de la station devenue plus interventionniste.

Ainsi, en 2018, 25,81 % des macaques ont présenté des signes de diarrhée nécessitant une prise en charge thérapeutique. Parmi eux, 50 % sont comptabilisés comme DCI ce qui donne une incidence annuelle de DCI de 12,90 %. Sur les individus en DCI, la mortalité observée, décès et euthanasie confondus, est de 100 %.

Comme attendu, ces chiffres sont plus élevés que le bilan global précédent. Ils expliquent également l'importance de cette pathologie au sein de la station et les enjeux sur lesquels repose cette étude.

### 3.4 Caractéristiques des cas cliniques de diarrhées chroniques

Les 14 cas cliniques retenus sont des macaques rhésus mâles (n=6) et femelles (n=8), âgés de 1 à 15 ans, pour une moyenne d'âge de 6,57 ans. Deux d'entre eux ont connu plusieurs épisodes bien distincts de DC, ce qui donne une moyenne d'âge par épisode de 6,28 ans. La plupart d'entre eux sont d'origine chinoise et proviennent du même élevage, ou bien sont les descendants de cette importation. Un lien génétique entre certains individus peut alors être supposé. En effet, trois des quatorze individus ont le même père parmi les onze individus restant, deux sont les parents d'un troisième. Par ailleurs, les parents ne sont pas connus pour quatre autres individus, mais les animaux initialement importés sont potentiellement affiliés. Une prédisposition apparaît alors possible, ce qui est en accord avec une étude décrite en deuxième partie (Kanthaswamy *et al.*, 2014). La durée d'évolution clinique par épisode, ou jusqu'au décès de l'animal, est en moyenne de 95,22 jours avec une valeur basse à 13 jours et une valeur haute à plus de 272 jours.

Tous les individus présentés ici ont subi une diarrhée gradée à 6/7 ou 7/7 selon le score Bristol. 85,71 % d'entre eux étaient sévèrement déshydratés, ce qui a entraîné des signes d'atteinte rénale secondaire pour 78,57 % d'entre eux. L'amaigrissement est également un signe clinique classique de DCI. On observe une diminution d'en moyenne 33,37 % du poids en période d'évolution de la maladie avec une valeur basse de 7 % et une valeur haute de 53,51 %. L'appétit reste cependant conservé pour l'ensemble des cas et diminue en fin d'évolution lorsque l'affaiblissement de l'animal devient trop important. Une hypoalbuminémie est observée pour 42,86 % des individus, une atteinte pancréatique pour 50 %, et une atteinte hépatique, notamment avec des valeurs de PAL et GGT augmentées, pour 64,29 % des cas. Cependant, ces paramètres augmentés sont souvent observés en fin ou en début d'évolution avant traitement, c'est-à-dire en période critique. En général, ces valeurs ne sortent pas des valeurs usuelles lorsque les analyses sont répétées. L'hypovitaminose b12 a été observée sur un individu, mais l'analyse n'a été réalisée

que sur cinq d'entre eux. De l'alopecie a été observée sur 35.71% des macaques en DCI, cependant, et même si cela est décrit dans la littérature, ce signe n'est pas pathognomique et reste souvent observé chez cette espèce en captivité. Les déséquilibres de flore avec une prolifération de *candida* sont également observés lors de l'analyse des selles. Toutes ces données sont regroupées dans un fichier Excel présenté figure 32. Le bilan des analyses réalisées sur chacun des cas est présenté figure 33. Les analyses réalisées ainsi que leurs répétabilités étant très variables d'un individu à l'autre, les données chiffrées ne sont présentes qu'à titre informatif sans avoir de réelle valeur statistique.

Légende:		D- Diarrhée	DC- Diarrhée chronique	Mt- Mort	absence de donnée													
<b>Bilan de toute la base de données : naissance de 1991-2018</b>																		
	Total	Toutes D	% D / tous	Nombre de DC	% DC / tot	% DC / D	Nombre de M (décès+eutha)	% M / DC	% M / tot	% M / D								
Tous	218	41	18,81	14	6,42	34,15	12	85,71428571	5,50	29,27								
Mâles	89	13	14,61	6	6,74	46,15	6	100	6,74	46,15								
Femelles	129	28	21,71	8	6,20	28,57	6	75	4,65	21,43								
<b>Bilan 2018</b>																		
	Total	Toutes D	%	Nombre de DC	% DC / tot	% DC / D	Nombre de M (décès+eutha)	% M / DC	% M / tot	% M / D								
Tous	62	16	25,81	8	12,90	50	6	75	9,68	37,50								
Mâles	24	8	33,33	4	16,67	50	3	75	12,50	37,50								
Femelles	38	8	21,05	4	10,53	50	3	75	7,89	37,50								
<b>Bilan de toutes les DC</b>																		
Noms	Tatouage	Provenance	Sexe	Age DC (ans)	Date début	Date fin	Durée (jours)/Épisode	Eutha suite D	Décès suite DC	Atopécie	IR	Hypob12	Perte poids %	IH	Deshy	Amylase	Hypoalb	Eosinophiles
Igor	056 058 C	Chine descendance	M	5	23/04/2018	03/12/2018	224	1	0	0	1	1	47,95	1	1	0	0	1
Jerónimo	33 025	Chine	M	15	06/03/2018	03/12/2018	272	1	0	0	1	0	38,10	1	1	0	0	0
Vivi	40 394	Chine	F	14	15/02/2018	29/07/2018	164	1	0	0	1	1	48,99	0	1	0	1	0
Granny	P9121 C	Indienne Marseille	F	5	24/06/2016	19/07/2016	25	0	1	1	0	0	26,82	0	0	0	0	0
				7	29/07/2018	23/08/2018	25						44,51					
El nino	033 156 H	Chine descendance	M	1	09/10/2018	21/12/2018	73	1	0	0	1	0	13,51	1	1	1	0	1
Ultime	37 052	Chine	F	15	25/10/2018	03/12/2018	39	1	0	0	0	0	41,71	0	0	1	0	0
				9	12/03/2014	22/07/2014	132	1	0	0	1	0	36,00	0	1	0	0	0
Helmut	040 138 E	Chine descendance	M	5	25/05/2017	04/02/2018	255	0	1	1	1	1	24,22	1	1	1	1	0
Igji	056 044 B	Chine descendance	F	2	01/07/2015	31/07/2015	30	0	1	0	0	0	45,00	1	1	0	1	0
Inna	045 078 C	Chine descendance	F	3	04/02/2016	12/04/2016	68	1	0	1	1	1	7,00	0	1	1	1	1
Isaac	037 052 F	Chine descendance	M	2	15/07/2015	29/09/2015	76	0	1	1	1	1	41,94	1	1	1	0	0
				4	12/07/2017	25/07/2017	53,51						11,23					
				5	23/04/2018	07/05/2018	14						53,51					
				5	20/06/2018	19/07/2018	29											
Iznogoud	056 134 D	Chine descendance	M	3	24/03/2016	25/10/2016	215	0	1	1	1	1	35,64	1	1	0	1	0
Maé	ZP17	Etats Unis	F	2	03/10/2018	25/10/2018	22	0	1	0	1	0	21,95	1	1	1	0	0
Ulrix	33 302	Chine	F	11	07/03/2014	14/04/2014	38	0	1	0	1	1	29,20	1	1	1	1	0
<b>Statistiques globales</b>																		
Age moyen/ épisode		Durée DC moyenne/ep		% Eutha	% Décès	% Cut	% IR	% b12	oyenne %poi	% IH	% Desh	%Pancreas	% Hypoalb					
6,28		97,47		50,00	50,00	35,71	78,57	14,29	33,37	64,29	85,71	50,00	42,86					
Age moyen/1er épisode		Mortalité tot (%)																
6,57		100,00																

Figure 32 : Caractéristiques des cas cliniques de DCI à la station de primatologie.

Nom	Date	Bilan absorption : folate b12 Tli	Paramètres rénaux : urée, créat	Paramètres hépatiques : PAL, ASAT, ALAT GGT	Paramètres pancréatiques : Amylase	Protéine C réactive CRP	Coproculture/ coprologie	NF et autres
Igor	04/05/18	B12 - Tli +	Urée + léger Créat + léger	PAL +	ok	+	Absence de pathogènes	NF RAS
	25/06/18	B12 - Tli +	RAS	PAL +	RAS	-	Absence de pathogènes	NF RAS
	01/08/18	B12 : RAS Reste non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	candida	NF non faite
	27/08/18	TLi + B12, folate RAS	Urée+	RAS	RAS	RAS	Candida Flore appauvrie	Glucose + Ca +
	10/09/18	Non fait	RAS	PAL ++	RAS	Non fait	Non fait	RAS
	01/10/18	Non fait	RAS	PAL ++	RAS	Non fait	Non fait	NF légère leucopénie
	08/10/18	Non fait	RAS	PAL ++	RAS	Non fait	Non fait	Ca +
Jéronimo	25/11/14	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	NF RAS
	08/04/15	Non fait	Créat +	RAS	RAS	Non fait	Non fait	P + NF RAS
	01/07/15	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	alb - NF RAS
	06/06/18	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	salmonella	NF RAS
	25/06/18	B12 RAS Folate RAS TLI non fait	RAS	RAS	RAS	RAS	Candida	NF RAS
	27/08/18	B12 RAS Folate RAS Tli +	RAS	PAL +	RAS	Non fait	RAS	NF RAS
Vivi	08/04/15	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	NF RAS
	01/07/15	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	NF RAS
	12/04/18	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	Ca - alb - NF RAS
	26/07/18	B12 RAS Tli + Folate +	Urée + Créat+	RAS	RAS	+		Ca+ NF RAS
Gra nny	24/06/16	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	NF RAS
El nino	09/10/18	B12 + Folate RAS	Urée +	RAS	Amylase +	Non fait	colonies de staph =déséquilibre Urine : E coli	Urine nitrite+ sang+ troubles du 1.03 NF GB + P+
	15/10/18	Non fait	Urée +	RAS	RAS	Non fait	Non fait	NF RAS

	23/10/18	Non fait	RAS	PAL ++	RAS	Non fait	Non fait	NF leucocytose	
Uline	08/04/15	Non fait	RAS	RAS	Amylase +	Non fait	Non fait	NF leucocytose légère	
Alice	19/03/14	Non fait	Urée +	RAS	RAS	Non fait	Non fait	RAS	
	17/04/14	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	Lymphocytose	
Helmout	30/05/17	Non fait	RAS	PAL ++	RAS	Non fait	Non fait	P + Alb - (perte diarr) NF deshy	
	31/05/17	Non fait	RAS	PAL ++	RAS	Non fait	Absence de pathogène bactério + parasito	P + Ca - alb - NF deshy	
	04/06/17	Non fait	RAS	PAL ++ ASAT +	RAS	Non fait	Non fait	NF deshy Ca norme haute Alb -	
	06/06/17	Non fait	RAS	PAL ++ ASAT +	RAS	Non fait	Non fait	P + Alb -	
	09/06/17	Non fait	RAS	PAL ++ ASAT+	Amylase ++ aggravation	Non fait	Non fait	Glucose - P + Alb-	
	12/06/17	Non fait	RAS	PAL ++	Amylase +	Non fait	RAS	NF RAS alb -	
	28/06/17	Non fait	Urée RAS Créat ++ Aggravation	PAL ++	RAS	Non fait	Non fait	alb - P + NF RAS	
	26/07/17	Non fait	RAS	PAL indosable Reste ok	RAS	Non fait	Corpo : Absence parasite	Nf deshy Alb -	
	26/07/10 autres	Dosage anti-endomysium IgA et Ig G <1/5 ; anti gliadine IgA>0.2 IgG 12 (<15) Biopsie : lymphocytes, plasmocyte, ulcérations, érosions, prolifération de l'épithélium des cryptes : MICI → Colite lymphoplasmocytaire avec érosions et ulcérations							
Idji	01/07	Non fait	Urée RAS	PAL ++	RAS	Non fait	Non fait	alb - NF RAS	
	15/07	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Absence de pathogène		
Inna		Non fait	Urée +	ASAT norme haute	Amylase +	Non fait	Non fait	NF deshy Alb -	
Isaac	12/07/17	Non fait	Urée RAS Creat +	RAS	RAS	Non fait	Absence de pathogène Flore riche	NF deshy P +	
		Dosage anti-endomysium : absence de maladie cœliaque Anti-gliadine non fait Biopsie colon : inflammation idiopathique du colon							
	20/06/18	Non fait	Créat+ Urée +	Chol+	Amylase +	Non fait	absence de pathogènes	Glu + P + Alb + Ca + NF RAS	
		TSH T4 T3 : dans les normes Viro + EBV négatif pour les autres							
22/06/18	Non fait	Urée ++ Créat + amélioration	ASAT + Chol +	Amylase +	Non fait	Non fait	Ca + Glu + Urine pot+		

								hb+ ph5
	26/06/18	Non fait	Urée +	Chol +	Amylase +	Non fait	Flore déséquilibrée Présence Candida	NF leucopénie Alb norme haute Ca +
	18/07/18	Non fait	Urée +	GGT+	RAS	Non fait	Non fait	RAS
Iznogoud	19/04/16	Non fait	RAS	RAS	RAS	Non fait	Non fait	Alb - NF RAS
	25/04/16	Non fait	Urée +	PAL ++ Chol+	RAS	Non fait	Non fait	NF RAS Glucose+ P+
	25/05/16	Non fait	Urée +	PAL ++ Chole +	RAS	Non fait	RAS	NF leucocytose P+
	26/05/16	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Présence Campylo- bacter	
	26/09/16	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Présence Candida rares Flore riche	
Maé	04/10/18	B12 RAS Tli - Folate RAS	Urée +	RAS	RAS	Non fait	Déséquilibre Présence candida Reste ok	NF RAS Ca
	16/10/18	Non fait	Urée + Créat++	PAL+	RAS	Non fait	Non fait	NF leucocytose deshy P +
	18/10/18	Non fait	Urée ++ Créat ++	ASAT+ Chol +	Amylase +	Non fait	Non fait	NF RAS P +
	20/10/18	Non fait	Urée + Créat RAS amélioration	Asat + Reste RAS	RAS	Non fait	Non fait	NF RAS Ca +
	22/10/18	Non fait	Urée + Créat RAS amélioration	ASAT+ ALAT + Reste RAS	RAS	Non fait	Non fait	NF légère Leucopénie
	24/10/18	Non fait	Urée + Créat RAS	ASAT + ALAT + Reste RAS	RAS	Non fait	Non fait	Herpes B – NF deshy Leucopénie légère
Ulrix	18/03/14	Non fait	Urée+ Creat+	RAS	Amylase +	Non fait	Non fait	Ca + Ck+ Pt +
	10/04/14	Non fait	RAS	ASAT+	Amylase +	Non fait	Non fait	Ca - Alb -
	11/04/14	Non fait	Urée +	ASAT +	Amylase ++	Non fait	Non fait	
	12/04/14	Non fait	Urée +	ASAT ++ ALAT +	Amylase + mais amélioration	Non fait	Non fait	

Figure 33 : Bilan des analyses des cas cliniques de DCI à la station de primatologie. + : valeur supérieure à la valeur de référence haute, - : valeur inférieure à la valeur de référence basse, RAS : Rien à signaler, Ok : pas d'anomalie, valeur dans les normes, Créat : créatinine, indos : indosable, Chol : cholestérol, deshy : deshydratation.

Les paramètres biochimiques évaluables au laboratoire de la station ainsi que les valeurs de référence utilisées pour les macaques rhésus sont présentés tableau 10, avec les normes de numération de formule sanguine. La numération de formule est également réalisable à la SdP. Pour toutes autres analyses qu'elles soient biochimiques, histologiques, ou coprologiques, les prélèvements sont envoyés à des laboratoires extérieurs notamment ORBIO et VET DIAGNOSTICS. Quelques-unes des valeurs de références utilisées en primatologie sont répertoriées tableau 11. L'interprétation combinée de la folatémie et cobalaminémie est également présentée tableau 12.

Tableau 10 : Valeurs de référence des paramètres biochimiques et de numération de formule du macaque rhésus à la station de primatologie.

PAL (U/L)	10 - 503	Calcium (mg/L)	71 – 102
GGT (U/L)	9 - 64	Albumine (g/L)	22 – 48
ASAT (U/L)	5 – 55	Cholestérol (g/L)	0,5 – 1,8
ALAT (U/L)	5 – 74	CK (U/L)	50 – 993
Amylase (U/L)	54 – 435	Créatinine (mg/L)	2,7 – 12,9
Urée (g/L)	0,00 – 0,60	Bilirubine (mg/L)	0,6 – 6,4
Glucose (g/L)	0,30 – 1,70	Protéines T (g/L)	51 – 93
Phosphore (mg/L)	19 – 79	Globulines (g/L)	18 – 51
Hématocrite (%)	30,1-53,6	ALB/GLOB	0,5 – 2,0
Hémoglobine (g/dL)	9,8-15,2	TCMH (pg)	17,7-30,9
VGM (fl)	60,8-77,8	CCMH (g/dL)	26,3-39,8
Neutrophiles %	35,8-88,4	Leucocytes (10 <sup>9</sup> /L)	4,80-17,90
Monocytes %	2.5-7.6	Basophiles %	0
Eosinophiles % (10 <sup>9</sup> /L)	0,00-0,90 0,00-0,10	Lymphocytes %	6.7-53.2
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /L)	124-605		

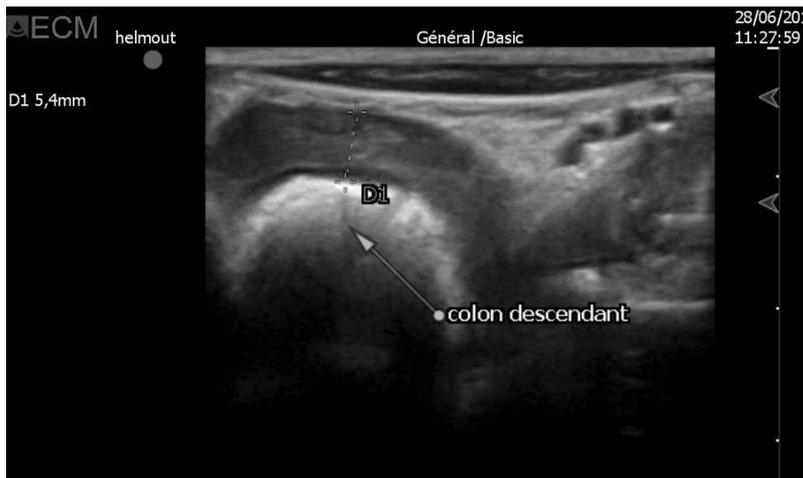
Tableau 11 : Valeurs de référence des autres paramètres chez le macaque (ou les carnivores domestiques) (REN *et al.*, 1988; Jinbo *et al.*, 1999; Magden *et al.*, 2015).

Folate	4-13 ng/ml (CN) 10-18 ng/ml (CT)	Tli	4-35 ng/ml (CN) <5 IPE >35 pancréatite
Vitamine b12	200-1600 ng/l (CT)	Sodium	139-155 mmol/l
CRP	0-8,3 mg/l (macaque) <25-30 mg/l (CN)	Potassium	2,3-7,5 mmol/l
Chlore	92-114 mEq/l		

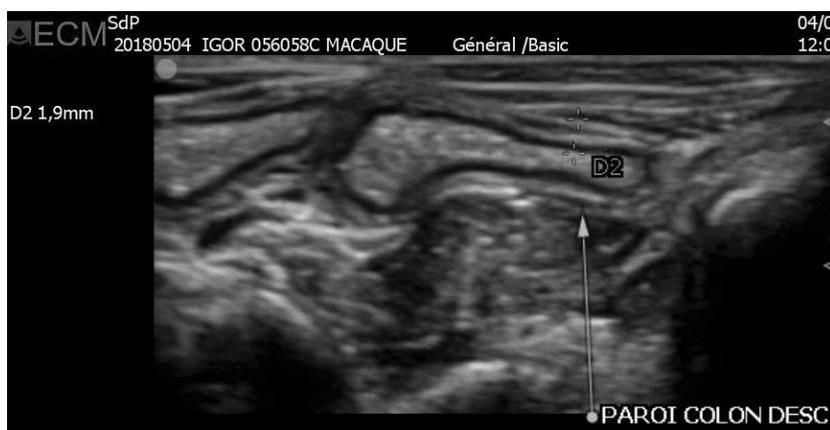
Tableau 12 : L'interprétation combinée de la folatémie et cobalaminémie (Simpson, 2008)

		Cobalaminémie		
		Elevée	Normale	Sub-normale
Folatémie	Elevée	Augmentation du nombre de bactérie en région proximale de l'intestin grêle	Augmentation du nombre de bactérie en région proximale de l'intestin grêle	Maladie de l'iléon Mesure des TLI pour exclure une IPE
	Normale	Aucune signification clinique	Ne permet pas d'exclure une maladie de l'intestin grêle	Maladie de l'iléon Mesure des TLI pour exclure une IPE
	Sub-normale	Maladie affectant la région proximale de l'intestin Lymphome, ECI ou maladie fongique	Maladie affectant la région proximale de l'intestin Lymphome, ECI ou maladie fongique	Maladie de la muqueuse diffuse Lymphome, ECI ou maladie fongique

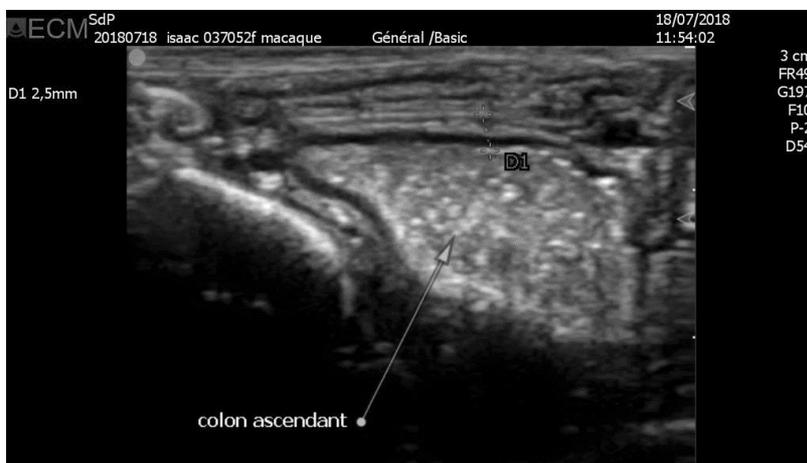
A l'échographie, on trouve une augmentation de taille de la paroi digestive notamment colique supérieure à 2 mm (valeur haute utilisée en médecine humaine et présentée en deuxième partie), avec un contenu liquidien. On observe également une hypertrophie des nœuds lymphatiques mésentériques. Certaines échographies typiques des cas de DCI sont présentées figure 34.



Helmout colon descendant : paroi colique = 5,4 mm.



Igor colon descendant : contenu liquidien paroi colique = 1,9 mm

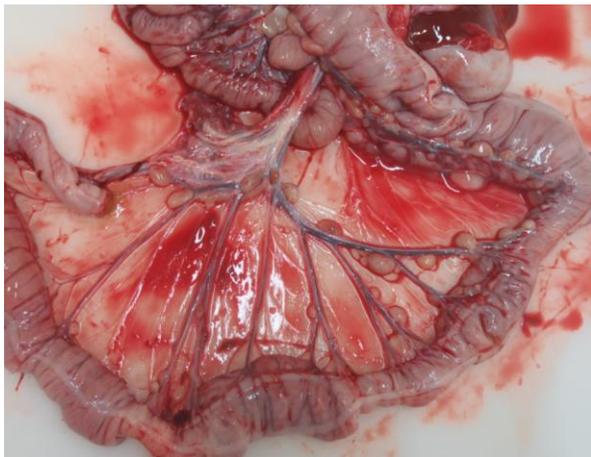


Isaac colon ascendant : contenu liquidien paroi colique = 2,5 mm

Figure 34 : Anomalies échographiques classiques des DCI à la station de primatologie.

A l'autopsie, les lésions observées sont similaires. On retrouve un contenu colique liquidien, des ulcères digestifs, des lésions nummulaires congestionnées de la muqueuse colique souvent hypertrophiée, ainsi qu'une hypertrophie des nœuds lymphatiques mésentériques. Ces lésions ne sont pas toujours visibles à l'autopsie,

cependant l'histologie réalisée sur les prélèvements de muqueuses gastrique, intestinale et colique, révèle des lésions très similaires pour chacun des cas, compatibles avec ce qui est décrit dans la littérature et exposées en deuxième partie. On retrouve une entéocolite, gastrite et/ou typhocolite lymphoplasmocytaire parfois éosinophile marquée, associée à une hyperplasie du GALT. Des abcès des cryptes sont parfois mis en évidence avec une congestion multicentrique modérée à marquée. Il est intéressant de noter que lorsque des prélèvements histologiques sont réalisés, soit pour 6/14 des cas, des éosinophiles sont mis en évidence dans la *lamina propria* pour 30 % des cas et ce malgré l'absence d'éléments parasitaires. Une néphrite interstitielle chronique, ainsi qu'une dégénérescence lipidique hépatique, toutes deux minimales à modérées, sont présentes dans certains cas et sont considérées comme secondaires à la déshydratation chronique et au syndrome de malabsorption. Des photos de lésions classiques de DCI à la station et visibles à l'autopsie sont présentées figure 35.



Iznogoud : Hypertrophie de nœuds lymphatiques mésentériques



Helmout : ulcère en partie jéjunale distale, congestion de la muqueuse

Figure 35 : Lésions classiques de DCI à la station de primatologie.

Le protocole 2, présenté précédemment, a été réalisé pour deux des cas présentés : Igor et Jérónimo. Le traitement 1 (Smecta, Lopéramide, et flore équilibrée) n'a donné lieu à aucune amélioration notable chez les deux individus. Le cas d'Igor, détaillé et classique des cas de DCI sur la station de primatologie, est présenté ci-après.

Igor, un macaque rhésus mâle de 5 ans a présenté une diarrhée de grade 7 et une perte de poids progressive évoluant depuis deux à trois semaines. Le protocole V02 est alors réalisé et il reçoit un premier traitement à base de smecta et lopéramide sans amélioration clinique. Les analyses, révèlent une hypovitaminose b12 et une augmentation des CRP et de la TLI, compatible avec une entérite avec potentiellement une pancréatite associée. La biochimie de base met en évidence des PAL élevées qui ont persisté au cours du temps, et une très légère hyperurémie qui s'est résolue par la suite. Les examens des selles montrent une flore déséquilibrée et une absence d'éléments pathogènes. A l'échographie, la paroi du colon descendant mesure 2 mm, celle de l'intestin grêle 1,9 mm et celle du colon ascendant 1,6 mm. Cette présentation clinique est classique et le diagnostic de DCI est alors posé. Les deuxièmes et troisièmes traitements anti-infectieux ne montrent aucune amélioration clinique, et un traitement, à base de prednisolone 5 mg SID PO, est alors mis en place. Les biopsies coliques, réalisées au même moment reviennent en faveur d'une colite lymphoplasmocytaire et éosinophilique diffuse et modérée. Un traitement à base de tylosine et de corticostéroïdes, puis de tylosine seule, a alors été suivi avec une relative efficacité sur la consistance des selles pour lesquelles les grades tournaient autour de 4/7, 5/7 et 6/7. Finalement, Igor a été euthanasié pour mauvais état général, cachexie sévère, et déshydratation. L'histologie post-mortem est revenue en faveur d'une entérocolite lymphoplasmocytaire marquée, avec une hyperplasie du GALT, une gastrite lymphoplasmocytaire et éosinophilique transmurale marquée et une néphrite interstitielle lymphoplasmocytaire chronique minime.

C'est dans ce contexte que l'étude des diarrhées chroniques idiopathiques sur la station a été envisagée afin de caractériser les difficultés rencontrées avec cette pathologie et d'en proposer une approche adaptée.

#### IV. Elaboration d'un nouveau protocole de gestion

A partir des connaissances bibliographiques actuelles, de l'évaluation des protocoles mis en place et de l'étude des cas cliniques que la station ai connu, un nouveau protocole a été mis en place. Ce dernier tente de répondre aux contraintes présentes dans les protocoles précédents, notamment l'observance et le nombre de traitement. Ainsi, le traitement est simplifié pour n'aller qu'à l'essentiel et l'antibiothérapie est modifiée pour correspondre aux derniers résultats bibliographiques. La réalisation des analyses est proposée précocement afin d'optimiser la prise en charge.

La première étape du protocole reste une analyse de selles et un traitement symptomatique afin d'exclure une indiscretion alimentaire, du parasitisme ou une période de stress.

Si cela ne suffit pas, des analyses plus poussées sont réalisées dans le but d'exclure les causes classiques de diarrhées présentées en première partie. La liste complète et détaillée des analyses réalisées est présentée dans les encarts du protocole V03. Une seconde analyse des selles, une numération de formule sanguine, ainsi qu'une biochimie complète sont réalisées et permettent d'exclure les principales causes classiques de diarrhée (parasitisme, bactéries ou éléments fongique pathogènes, insuffisance rénale, hépatique, pancréatique, diabète et désordre endocrinien). Le dosage des TLI est réalisé afin d'exclure une insuffisance exocrine du pancréas qui pourrait également être corrélée avec des désordres de concentration des vitamines b12 et folate. La CRP est également mesurée afin de faire un suivi de l'état inflammatoire comme recommandé chez les carnivores domestiques. Ces analyses permettent également de caractériser la pathologie en cours et d'orienter le diagnostic de DCI. Les anomalies pouvant être rencontrées ne sont cependant pas pathognomiques des DCI. On peut ainsi observer des augmentations ou diminutions de folate et vitamine B12 pouvant orienter vers un syndrome de malabsorption, une prolifération bactérienne, ou une maladie diffuse intestinale. Les protéines C réactives (CRP) peuvent être augmentées et signaler un phénomène inflammatoire en cours. Une éosinophilie peut également être présente dans certains cas de DCI, éventuellement accompagnée d'une leucocytose ou leucopénie. Le dosage des anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et transglutaminase, est également réalisé systématiquement afin d'exclure une maladie coeliaque qui, comme expliqué en

deuxième partie, peut souvent être associée à des signes évocateurs de DCI. L'échographie et les biopsies sous coloscopie sont proposées de façon plus systématique afin de mettre en évidence les lésions classiquement rencontrées de façon précoce et de pouvoir rapidement diagnostiquer une DCI afin d'initier les traitements proposés.

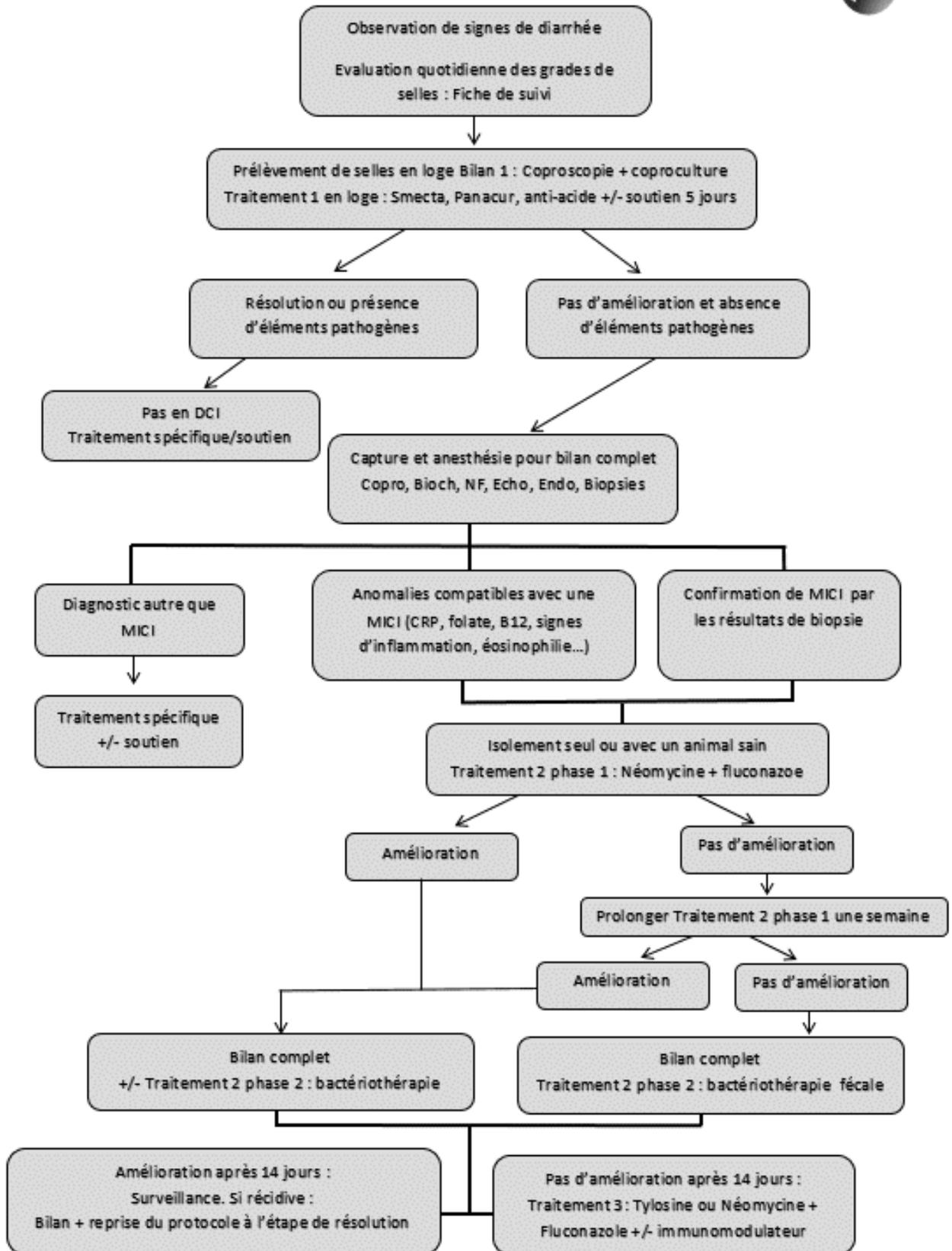
Le traitement mis à l'épreuve ici comprend deux phases reposant sur deux études distinctes. La première phase est composée d'un antibiotique : la néomycine à une dose de 50 mg/kg BID et d'un anti-fongique : le fluconazole à 2,5 mg/kg BID, sur une durée de 14 jours (d'après l'étude de Taylor et al. 2018). La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides couramment utilisé lors d'infections intestinales et oculaires notamment pour son activité contre les *Campylobacter*, *enterobacter*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Staphylococcus* et *Escherichia coli*. Très peu absorbée par la muqueuse intestinale, elle est à 90 % éliminée dans les fèces. La vancomycine, également utilisée dans cette étude, étant un antibiotique critique, elle n'est pas utilisée ici en première intention. Ce traitement antibiotique et anti fongique a montré une efficacité clinique de plus de 90 jours après 14 jours de traitement (Taylor *et al.*, 2018). Ceci est intéressant si l'on considère les récurrences observées avec la tylosine dans la littérature et à la SdP. La deuxième phase du traitement consiste à réaliser une bactériothérapie fécale à partir d'un donneur sain selon l'étude de Ferrecchia et al (2013). La flore digestive réensemencée engendre alors une amélioration clinique sous 14 jours, et est effective durant 60 jours. L'idée de ces deux types de traitements combinés, repose sur une intention de résolution de la dysbiose intestinale. Ainsi, en combinant une antibiothérapie, un antifongique, puis une bactériothérapie fécale, on peut espérer réduire les bactéries proliférant à la suite du cercle inflammatoire, puis en réensemencant la flore intestinale avec un donneur sain, retrouver un équilibre du microbiome intestinal.

Dans l'hypothèse d'une amélioration avec la première phase de traitement, une prolongation d'une semaine est proposée et repose sur la variabilité individuelle. Le traitement n'ayant été testé que sur une période de 14 jours, il se pourrait que certains individus nécessitent une durée de traitement plus importante. Si aucune amélioration n'est observée après la prolongation de la première phase, la bactériothérapie est tout de même à réaliser, et ce dans l'idée d'une restauration du

microbiote intestinal nécessitant les deux phases de traitement combinées. Si malgré tout, un échec de traitement global est observé, la reprise d'une antibiothérapie combinée à un immunomodulateur peut alors être envisagée. Quoi qu'il en soit, le bilan complet est répété après la première phase de traitement afin de faire le point sur l'évolution clinique de la pathologie.

Le protocole V03 proposé à l'issue de la thèse est présenté figure 36. Une procédure a également été mise en place pour uniformiser les prises de données, la réalisation des bilans et la prise en charge thérapeutique. Ceci est nécessaire pour s'assurer que toutes les hypothèses diagnostiques ont été explorées, et que le diagnostic de DCI est standardisé. Cette procédure est présentée figure 37. Elle est une aide concrète à la réalisation du protocole par les vétérinaires et les animaliers de la station.

# Protocole diarrhée chronique V03



**Traitement 1:**

Smecta ¼ sachet BID  
Fenbendazole 50mg/kg SID  
5 jours

**Traitement 2:**

- Phase 1 : Néomycine 50mg/kg,  
Fluconazole 2.5mg/kg  
PO BID 14 jours voir procédure  
- Phase 2 : Bactériothérapie  
Voir procédure

**Traitement 3 :**

Tylosine 20mg/kg IM SID 14 jours  
Immunomodulateur : Prednisolone 8mg/5kg PO SID

**Traitement de soutien :**

Smecta, lopéramide, flore équilibre,  
phytothérapie...

**Bilan 1 :**

- Coproscopie : parasitologie
- Coproculture (bactériologique et fongique)

**Bilan complet (voir procédure) :**

- Examen clinique
- Coproscopie + Coproculture
- Analyse d'urine (prélèvement par cystocynthèse sous échographie) : bandelette + DU
- Biochimie 18 paramètres au labo + Orbio : TLI, ionogramme, CRP, folate, b12, AC antigliadine, endomysium et transglutaminase
- NF Labo+ Orbio
- Echographie
- Endoscopie + biopsies coliques

Figure 36 : Protocole V03 de gestion des diarrhées chroniques à la station de primatologie.

## Bilan diarrhée chronique



Nom :	Tatouage :	Puce :	Date :
-------	------------	--------	--------

Examen clinique :

Prélèvement selles :

Prélèvement sang veine fémorale : 1 tube EDTA, 2 tubes héparinés, 2 tubes secs

Prélèvement urine : par cystocynthèse sous échographie

Echographie :

Estomac :

Intestin grêle

Colon ascendant:

Colon descendant :

Autres (NL, anomalies particulières) :

Mesures paroi digestive :

Colon descendant =

Colon ascendant =

Caecum =

Intestin grêle =

Autres :

Endoscopie :

Photos zones saines

Photos lésions

Vidéo à reculons

Biopsies zone saines + lésions dans un pot de Formol Vetdiag

Commentaire/observations :

## Analyses



Sang : 2 tubes héparinés, 2 tube secs, 1 tube EDTA

Selles : 1 pot/tube sec +/-coton tige

Biopsie : 1 pot formol

Urine : 1 seringue

### A faire au Labo de la Station :

#### Sang :

Biochimie : sur 1 tube hépariné après centrifugation **garder le reste du tube pour envoi !**

Résultats à imprimer

NFS : sur 1 tube EDTA **garder le tube pour envoi !**

Résultats à imprimer

#### Urine :

Bandelette urinaire :

Densité urinaire au réfractomètre du=

### A envoyer :

#### ORBIO

Sang : 1 Tube EDTA (même si NFS déjà fait à la station), 2 tubes secs, 2 tubes héparinés (dont celui de la bioch de la station)

##### Analyses à demander :

- NFS
- CRP, folate (b9), b12, TLI, ionogramme.
- Dosage anti corps : AC anti- endomysium IgA et IgG + AC anti-gliadine IgA et IgG+ transglutaminase

Selles : Coproculture + parasitologie

Vetdiagnostic : 1 pot de formol → Biopsies muqueuse colique

## Traitement des diarrhées chroniques



### 1ère phase : Antibiothérapie

- Néomycine 50mg/kg s BID PO 14 j : Diarcap 16 gélules de 100 000UI néomycine sous forme de sulfate de néomycine
- Fluconazole 2.5mg/kg BID PO14 j : Mylan gélules de 50, 100 et 200mg

Néomycine : 50mg/kg correspond à 71.4mg/kg de sulfate de néomycine (Bimeda Neomed : produit de la publi) qui correspond à 54 000UI/kg de sulfate de néomycine (convertisseur pharmatols)

1 gélule Diarcap= 100 000 UI de sulfate de néomycine.

1 g de poudre Néomycine 50 Cophavet=500 000 UI

- Fluconazole nécessaire pour le poids de l'animal : \_\_\_\_\_ mg / traitement
- Sulfate de néomycine nécessaire pour le poids de l'animal : \_\_\_\_\_mg de sulfate de néomycine/ traitement  
Soit \_\_\_\_\_ UI / traitement, donc \_\_\_\_\_ gélules / traitement  
Ou \_\_\_\_\_ mg de poudre Néomycine Cophavet/ traitement

- Peser la quantité de fluconazole et la mettre dans un tube sec ou microtube
- Rajouter le contenu du nombre de gélule ou la quantité pesée de poudre nécessaire dans le même pot.
- ➔ Un pot= un traitement, deux pots nécessaires par jour pendant 14 jours.
  - ⇒ Administrer deux traitements par jour : un le plus tôt possible le matin et un deuxième le plus tard possible. Ajouter quelques gouttes d'eau pour obtenir une pâte épaisse et la mettre dans un fruit ou fruit sec.
  - ⇒ Suivi des grades des selles quotidien.

### 2ème phase : Bactériothérapie fécale

#### Choix du donneur :

- Pas de traitement antibiotique depuis 6 semaines.
- Coproculture et parasitologie préalable

#### La veille :

- Administrer un antiacide (famotidine dans la publication) pour favoriser un environnement réceptif.
- Mettre l'animal à jeun pour éviter les vomissements.

#### Préparation de la solution :

- Récupérer 25-30g de selles le jour même de l'administration.
- Mélanger dans 50mL de NaCl 0.9% pendant 2-4 minutes. (Blender utilisé dans la publication)
- Filtrer le mélange à l'aide d'une compresse et récupérer 25mL de Filtrat dans une seringue.

#### Administration :

Sous anesthésie générale, avec intubation trachéale (administration d'un anti-vomitif éventuel : Emeprid injectable 15 à 30 minute avant administration).

- Mettre l'animal en position assise
- Placer la sonde oesophagienne.
- Administrer 10 mL de NaCl →Attendre un peu, auscultation.
- Administrer les 25 mL de filtrat **lentement**.
- Administrer 10 mL de NaCl pour flusher la sonde.
- Retirer la sonde oesophagienne et laisser l'animal **10 min en position assise**.



## V. Essai clinique

Deux cas de diarrhées chroniques idiopathiques chez les macaques rhésus de la station se sont déclarés en avril 2019, permettant de tester le nouveau protocole et les traitements proposés. Il s'agit de Mathieu, un mâle de 3 ans, sans antécédents de diarrhée préalable et de Hop, un mâle de 7 ans, ayant déjà connu des phases de diarrhées intermittentes. La consistance des selles de chacun des individus a été évaluée chaque jour selon les grades présentés précédemment. Le suivi clinique a été réalisé par le même opérateur, en début de matinée, avant le nettoyage des loges, permettant ainsi une évaluation quotidienne de l'ensemble des selles émises sur 24h. Le suivi et les résultats de ces deux cas cliniques sont présentés ci-après.

### 5.1 Cas de Mathieu

#### 5.1.1 Anamnèse, commémoratifs et premières analyses

Mathieu (ZP16) fait partie d'un lot de jeunes macaques rhésus déplacés dans un autre laboratoire entre le 1<sup>er</sup> mars et le 5 avril 2019. Le 27 mars, les vétérinaires de ce laboratoire ont observé de la diarrhée et une distension abdominale sur cet individu. Un prélèvement de selles a alors été réalisé pour analyse et Mathieu a été mis sous Panacur (fenbendazole) à 50 mg/kg/j et Lopéral (lopéramide) 0,04 mg/kg/j jusqu'au 02 avril, soit pendant 6 jours durant lesquels il n'a été constaté aucune amélioration de la consistance des selles. L'état général, l'appétit et la prise de boisson ont été conservés. Les résultats de l'analyse de selles ont révélé un déséquilibre de la flore intestinale et une absence d'éléments pathogènes bactériens, parasitaires ou fongiques. Ils sont présentés en annexe 5.

Mathieu revient à la station de primatologie le 5 avril. A son arrivée, il est hébergé en loge avec le reste du groupe, les grades des selles sont alors difficilement évaluables mais son arrière train est souillé, et les selles collées indiquent une diarrhée de grade 6/7. Après cinq jours d'adaptation à son nouvel environnement, le 10 avril il est séparé du reste du groupe pour la praticité de l'étude. Il est alors hébergé avec un autre mâle du même âge.

### 5.1.2 Réalisation du premier bilan complet : diagnostic de DCI

Après une période d'adaptation à ces nouvelles conditions d'hébergement, le premier bilan complet du protocole V03 (figure 35) est réalisé selon la procédure de gestion (figure 36). La fiche d'intervention regroupant les manipulations réalisées ainsi que certains résultats, est présentée annexe 6. L'anesthésie est réalisée avec du Domitor® (médétomidine) (40 µg/kg) et de la Kétamine® 1000 (kétamine) (4 mg/kg) en intramusculaire administrés en cage d'isolement. Le relais est assuré avec une anesthésie volatile au sévoflurane à 4 % après intubation trachéale, accompagnée d'O<sub>2</sub> à 1,5 L/min. Il est important de noter qu'un prolapsus rectal a eu lieu au début de l'anesthésie, mais a pu être résolu manuellement et sans difficulté particulière. La surveillance anesthésique est réalisée à partir des paramètres suivants : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> et température rectale à partir d'un moniteur NIHON KOHDEN ®. Aucun incident anesthésique ne s'est produit au cours de la procédure. L'échographie est réalisée avec un appareil Exagyn® et l'endoscopie avec un appareil Karl STORZ®. Le bilan biochimique est réalisé à la station sur un appareil Melet Scholesing ®.

L'examen clinique montre un animal en bon état général de 3,850 kg, avec une palpation abdominale souple et la présence de liquide dans les anses intestinales.

L'analyse urinaire n'a révélé aucune anomalie à la bandelette, bien que la densité urinaire soit faible : Du = 1,00.

Les résultats des analyses sanguines et coprologiques, dont les prélèvements ont été réalisés au cours du bilan, sont présentés annexe 7 et 8. La biochimie sanguine montre des GGT dans les normes hautes et une forte augmentation des PAL. Cette indication de cholestase avait déjà été observée dans la moitié des cas cliniques de DCI de la station (soit 7/14 cas). Plus généralement, 64,29 % des cas ont connu des paramètres hépatiques en dehors des valeurs usuelles. Ici, aucun des autres paramètres n'indiquent une cytolyse ou une insuffisance hépatique. Une des hypothèses étiologiques est la présence d'une entérite, à l'origine d'une cholestase post-hépatique. Les autres paramètres (voir liste tableau 10) sont dans les normes. La numération de formule sanguine révèle une éosinophilie. Le bilan d'absorption donne des valeurs de folate et vitamine b12 dans les normes, démontrant une

absence d'atteinte de l'intestin grêle ou de l'absorption qui s'y déroule. Le dosage des TLI n'a malheureusement pas pu être réalisé en raison d'un problème logistique du laboratoire. Les CRP sont également dans les valeurs usuelles. Les dosages d'anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et transglutaminase ne sont pas en faveur d'une maladie cœliaque. Cette dernière est donc écartée. La coproculture indique un déséquilibre de la flore digestive classique en l'absence de souches pathogènes spécifiques, notamment les *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Yersinia sp* et *Campylobacter sp*. La parasitologie n'a révélé aucun œuf, kyste et forme végétative de parasite à l'examen direct et après enrichissement.

L'échographie révèle un contenu stomacal liquidien et aérique (figure 38), et la présence de liquide en petite quantité dans l'intestin grêle (figure 39). Une intussusception colique est observée (figure 40), et n'est plus visible après résolution par insufflation d'air à l'endoscopie. La paroi colique est mesurée à deux niveaux différents à 1,2 et 1,9 mm et n'est donc pas hypertrophiée (figure 41). Les autres organes ne présentent pas d'anomalie particulière à l'échographie.

L'endoscopie a révélé une lésion colique hémorragique (figure 42). Trois biopsies ont été réalisées dont une de la lésion visible. Les résultats histologiques sont présentés annexe 9 et sont en faveur d'une colite lymphoplasmocytaire chronique modérée, multifocalement érosive et suppurée. Le chorion est infiltré de lymphocytes et plasmocytes associés à quelques neutrophiles et éosinophiles. Une hyperplasie des cryptes est également mise en évidence. Ce bilan lésionnel est proche de ce que l'on retrouve dans la littérature. Il est compatible avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'une colite idiopathique chronique.

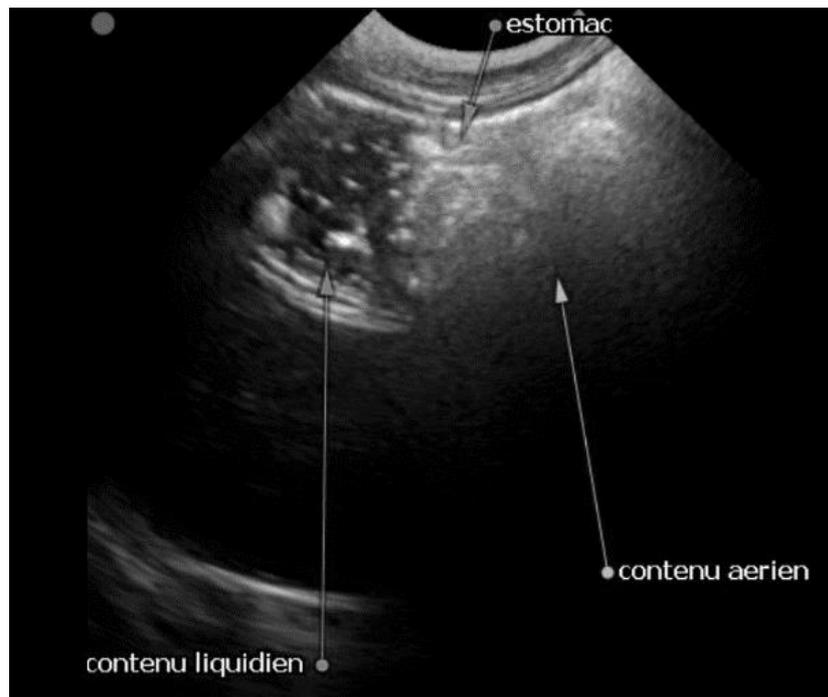


Figure 38 : Image échographique de l'estomac, réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

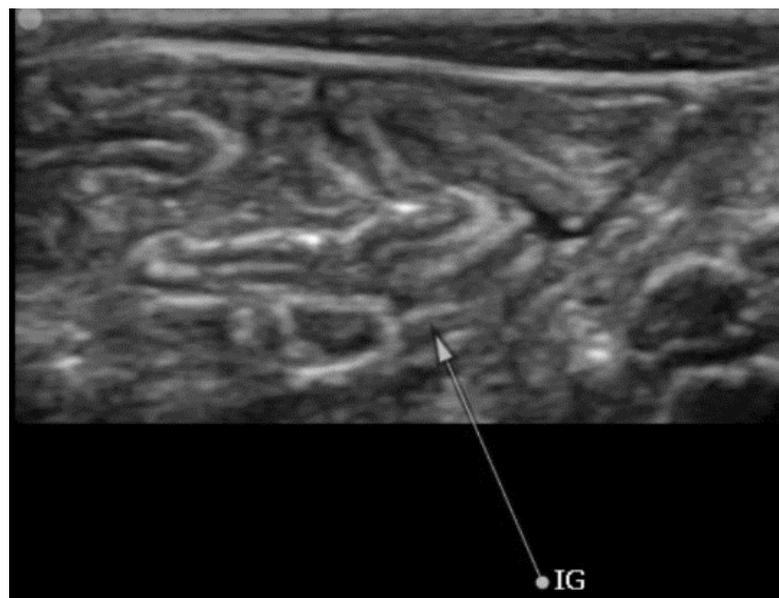


Figure 39 : Image échographique de l'intestin grêle, réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

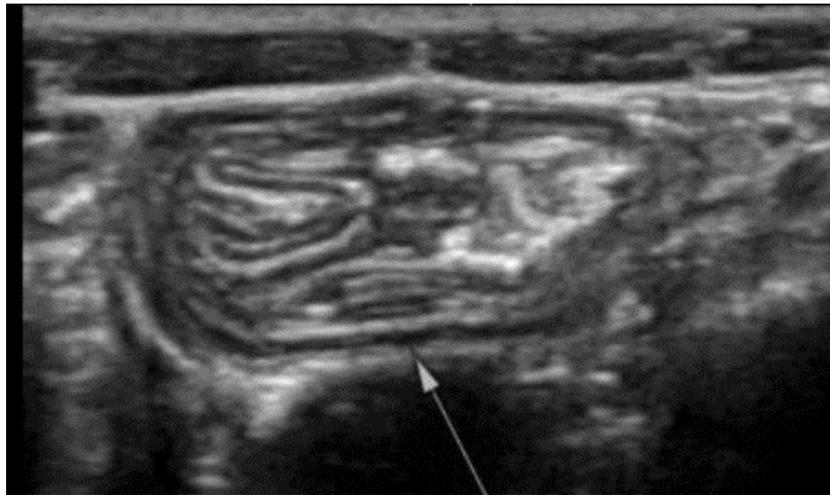


Figure 40 : Image échographique de l'intussusception colique, réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

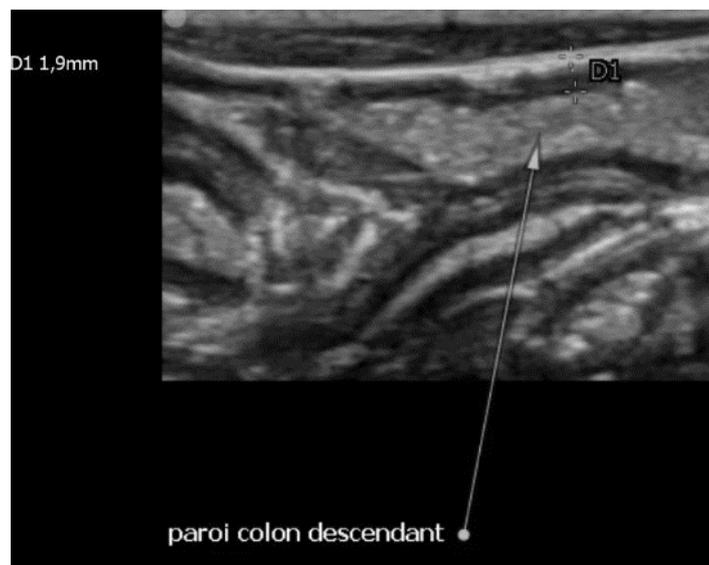


Figure 41 : Images échographiques du colon, réalisées lors du premier bilan de Mathieu (Ici, les flèches n'indiquent pas la paroi colique et font référence aux mesures de D1 et D2)



Figure 42 : Image coloscopique de la lésion de la muqueuse colique, réalisée lors du premier bilan de Mathieu.

Ce bilan est caractérisé par une absence générale d'anomalies franches. Les examens complémentaires n'ont pu donner un diagnostic précis d'une pathologie qui expliquerait la diarrhée chronique de Mathieu. Le bilan inflammatoire n'est pas contradictoire avec une pathologie de type DCI, de plus, les résultats des biopsies sont en faveur d'une MICI. Par conséquent, le diagnostic de DCI est alors posé et le traitement 2 est initié.

### 5.1.3 Réalisation de la première phase du traitement 2 et suivi clinique

La consistance et l'aspect des selles ont été observés tous les jours selon la fiche de suivi présentée dans la procédure. Ce suivi a été réalisé en amont, durant et après les phases de traitement. La première phase de traitement à la néomycine et au fluconazole, commencée le 15 avril, a malheureusement dû être interrompue en raison d'une rupture de stock des fournisseurs. Le traitement a ensuite été repris pour 14 jours consécutifs, du 24 avril au 8 mai, à un rythme de deux administrations par jour aux alentours de 8h et 18h. Les modalités de préparation et de distribution

du traitement sont présentées dans le protocole V03, ainsi que dans la procédure de gestion des diarrhées chroniques, figures 36 et 37.

L'évolution des grades des selles de Mathieu tout au long du protocole est présentée figure 43. On remarque qu'une amélioration de la consistance des selles fait suite à la première phase de traitement. Si des selles de grades 5/7 et 6/7 sont encore observées de manière alternative après la fin de la première phase, elles sont en bien moindre fréquence et quantité. De plus, aucunes selles de grade 7 n'ont été observées après le 7<sup>ème</sup> jour de traitement. L'amélioration de la consistance des selles s'est poursuivie jusqu'à la réalisation de la bactériothérapie, soit deux semaines après la fin de la phase 1. Le grade 3 n'a cependant jamais été atteint, et la consistance des selles est redevenue aléatoire 7 jours après la fin du traitement ce qui a motivé la réalisation d'une bactériothérapie. L'état général de Mathieu est resté bon tout au long du protocole.

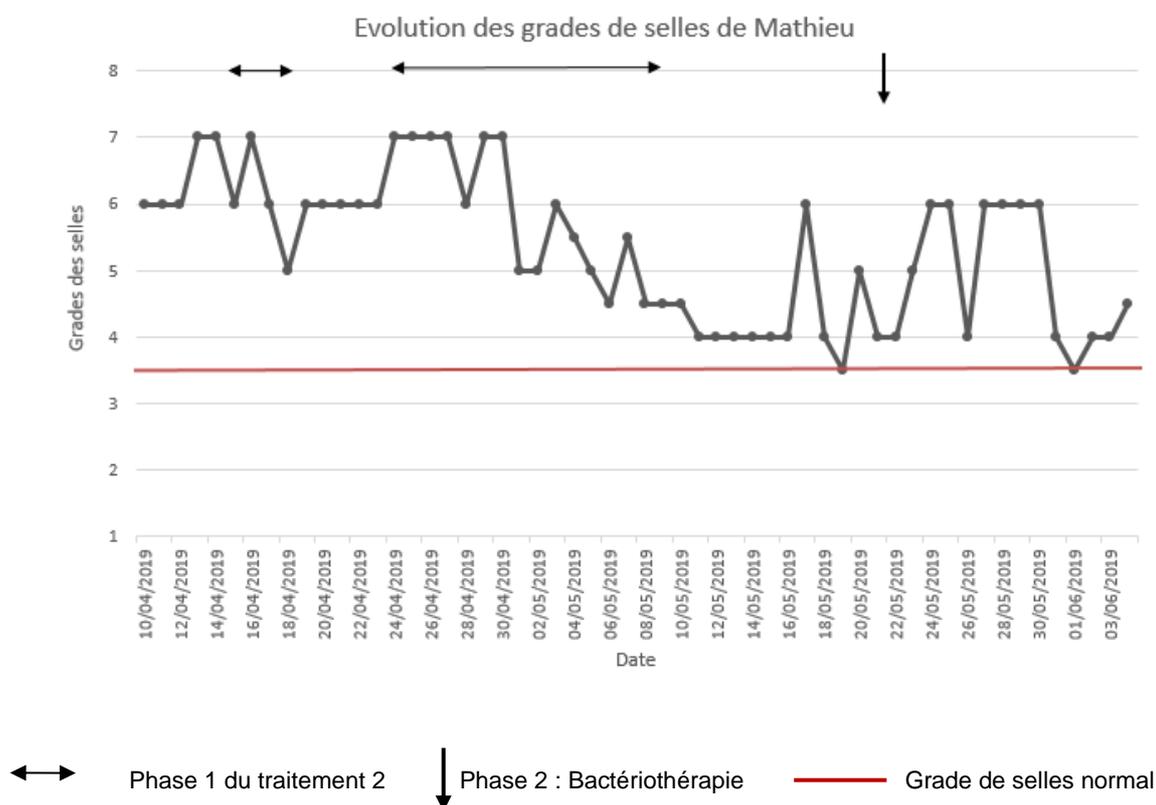


Figure 43 : Evolution des grades des selles de Mathieu au cours du protocole. Lorsque les selles présentes sont de grades différents (selles d'un grade intermédiaire entre 3 et 4 ou présence simultanée de selles de grade 3 et 6 avec un individu seul en loge à ce moment-là), c'est la moyenne des grades observés qui est reportée sur le graphique.

#### 5.1.4 Réalisation du second bilan complet

Le 15 mai 2019, soit une semaine après la fin de la première phase de traitement, Mathieu est anesthésié pour la réalisation d'un second bilan selon la procédure du décrite figure 36. La fiche d'intervention regroupant les manipulations réalisées ainsi que certains résultats, est présentée annexe 10. L'anesthésie est réalisée avec du Domitor® (médétomidine) (40 µg/kg) et de la Kétamine® 1000 (kétamine) (kétamine 4 mg/kg) en intramusculaire administrés en cage d'isolement. Le relais est assuré avec une anesthésie volatile au sévoflurane à 6 % après intubation trachéale, accompagnée d'O<sub>2</sub> à 1,5 L/min. La surveillance anesthésique est réalisée de la même façon que pour le premier bilan et aucun incident anesthésique ne s'est produit au cours de la procédure.

L'examen clinique montre un animal en bon état général avec une prise de poids par rapport au premier bilan prétraitement (il pèse 4,25 kg au second bilan) la palpation abdominale est souple et non liquidienne.

L'analyse urinaire n'a révélé aucune anomalie à la bandelette, bien que la densité urinaire soit toujours faible : Du = 1,005.

Les résultats des analyses sanguines et coprologiques, dont les prélèvements ont été réalisés au cours du bilan, sont présentés annexe 11 et 12. La biochimie sanguine montre des concentrations GGT et de PAL augmentées, comme c'était déjà le cas dans le premier bilan. Ces paramètres, signes d'une cholestase, sont fréquemment observés dans les cas cliniques de DCI à la station, sans pour autant être spécifiques ou associés à d'autres anomalies diagnostiques, comme expliqué dans le premier bilan. Le glucose est dans les normes hautes sur le bilan biochimique. La glycémie a donc été vérifiée à l'aide d'un glucomètre. La valeur, alors de 1,06 g/L, est dans les normes. Les autres paramètres sont aussi dans les valeurs usuelles. La numération de formule sanguine révèle une amélioration de l'éosinophilie mise en évidence lors du premier bilan avec une valeur dans les normes hautes. Le bilan d'absorption donne des valeurs de folates dans les normes et la vitamine b12 est au-dessus des valeurs usuelles ce qui peut témoigner d'une dérégulation de flore ou d'une ECI cependant la valeur normale des folates ne permet pas une signification clinique précise. La CRP, déjà dans les normes lors du

premier bilan, est diminuée par rapport à ce dernier. La coproculture indique un déséquilibre de la flore digestive toujours présent et une absence de souches pathogènes. La parasitologie n'a révélé aucun œuf, kyste et forme végétative de parasite à l'examen direct et après enrichissement.

L'échographie révèle un contenu des anses intestinales légèrement liquidien (figure 44). La paroi colique est mesurée à deux niveaux différents à 1,4 et 1,8 mm et n'est donc pas hypertrophiée (figure 45). Ces mesures ne diffèrent pas des valeurs obtenues lors du premier bilan. Les autres organes ne présentent pas d'anomalie particulière à l'échographie.

L'endoscopie n'a révélé aucune lésion visible (figure 46) et trois biopsies ont été réalisées. Les résultats histologiques sont présentés annexe 13 et montrent une légère amélioration par rapport aux prélèvements du premier bilan. En effet, après comparaison, le laboratoire indique que les lésions sont légèrement moins sévères, sans ulcération, ni suppuration, malgré une composante lymphoplasmocytaire toujours bien présente.



Figure 44 : Image échographique de l'intestin grêle, réalisée lors du second bilan de Mathieu.

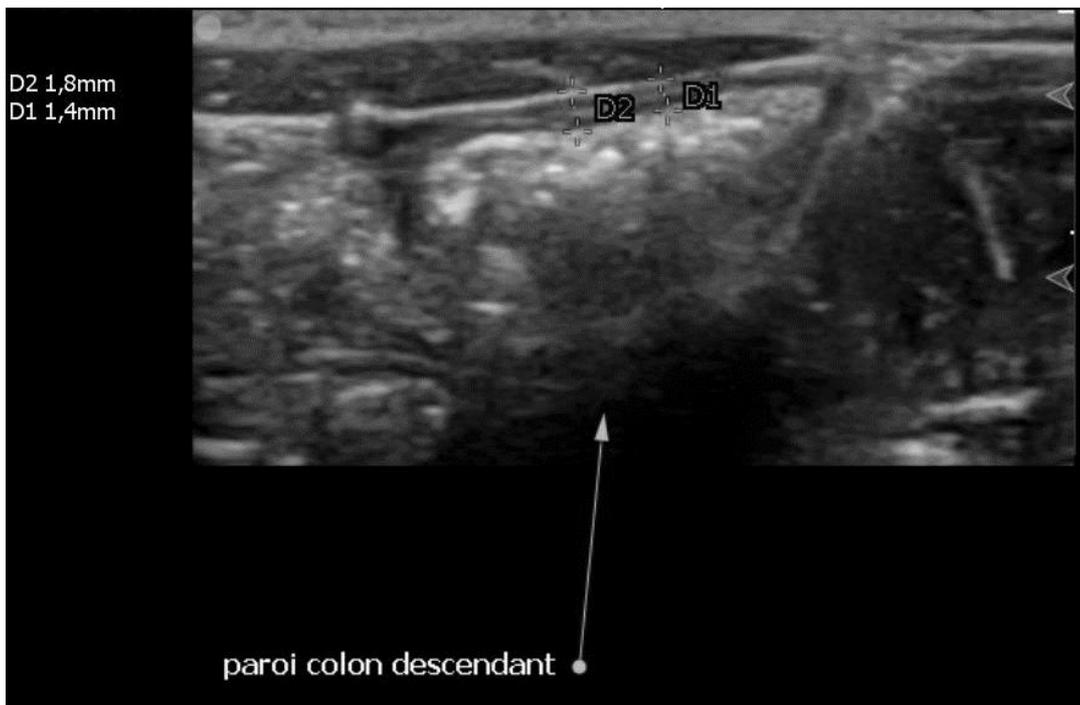


Figure 45 : Images échographiques du colon, réalisées lors du second bilan de Mathieu (Ici, la flèche n'indique pas la paroi colique et fait référence aux mesures de D1 et D2)

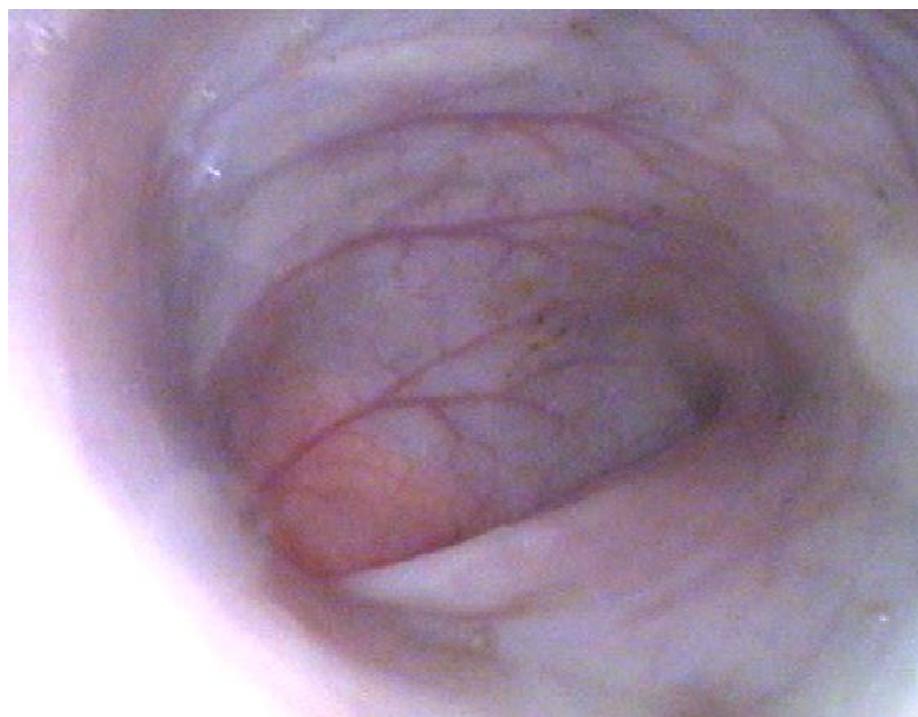


Figure 46 : Image coloscopique de la muqueuse colique, réalisée lors du second bilan de Mathieu.

### 5.1.5 Réalisation de la deuxième phase du traitement 2 et suivi clinique

La 2<sup>ème</sup> phase de traitement, à savoir la bactériothérapie, est réalisée le 21 mai soit deux semaines après la fin de la première phase. Ce délai entre les deux phases de traitement est arbitraire, car aucune donnée bibliographique n'est disponible à ce sujet. Elle permet d'évaluer l'efficacité du traitement à la néomycine et au fluconazole, avant la bactériothérapie. La néomycine n'étant que très peu absorbée par la muqueuse intestinale, il est peu probable qu'un résidu antibiotique soit présent dans le tractus digestif après deux semaines sans traitement, et puisse altérer la flore.

La bactériothérapie est réalisée selon la procédure précédemment présentée. Le donneur utilisé est le même que pour Hop, il s'agit de Spock (033 301), un macaque rhésus mâle de 15 ans dont les conditions d'hébergement et d'alimentation sont identiques à celles des receveurs. Le donneur n'a aucun antécédent connu de diarrhée et n'a jamais reçu de traitement antibiotique. Une analyse des selles de Spock a été réalisée au préalable de la bactériothérapie afin de s'assurer de l'absence d'éléments pathogènes bactériens, mycosiques et parasitaires. Le donneur est isolé la veille de la procédure et les selles, émises environ une heure avant la réalisation de la bactériothérapie, sont récoltées. Le filtrat obtenu lors de la préparation est administré à l'aide d'une sonde gastrique RUSCH ERUPLAST® LEVIN Ch 14, directement dans l'estomac du receveur. L'individu recevant la bactériothérapie a été mis à jeun depuis la veille et a reçu une injection d'Emeprid® (métoclopramide 0,5 mg/kg) environ 15 minutes avant le début de la bactériothérapie, afin d'éviter une régurgitation. La procédure est réalisée sous anesthésie générale (même protocole anesthésique que pour les bilans) avec la mise en place d'une intubation trachéale pour protéger les voies aériennes. Par mesure de sécurité, un endoscope a été utilisé pour s'assurer que la sonde gastrique était bien introduite dans l'œsophage. 10 mL de NaCl 0,9 % sont administrés dans la sonde avant et après le filtrat de bactériothérapie. L'individu est maintenu en position assise durant l'administration et pendant les 10 minutes qui suivent, comme décrit dans l'article sur lequel se base cette étape du traitement (Ferrecchia and Hobbs, 2013). Aucun incident anesthésique n'a eu lieu et aucune régurgitation n'a été

observée pendant et après la procédure. Une numération de formule est réalisée à titre indicatif afin de vérifier l'éosinophilie, et révèle une absence d'éosinophile.

L'évolution des grades de selles au cours des deux semaines qui ont suivi la bactériothérapie est présentée figure 42. Mathieu a continué à présenter des selles de consistance diarrhéique de manière alternative lors de la première semaine suivant la phase 2. Cette alternance s'est réglée au cours de la deuxième semaine, avec des selles autour du grade 4/7.

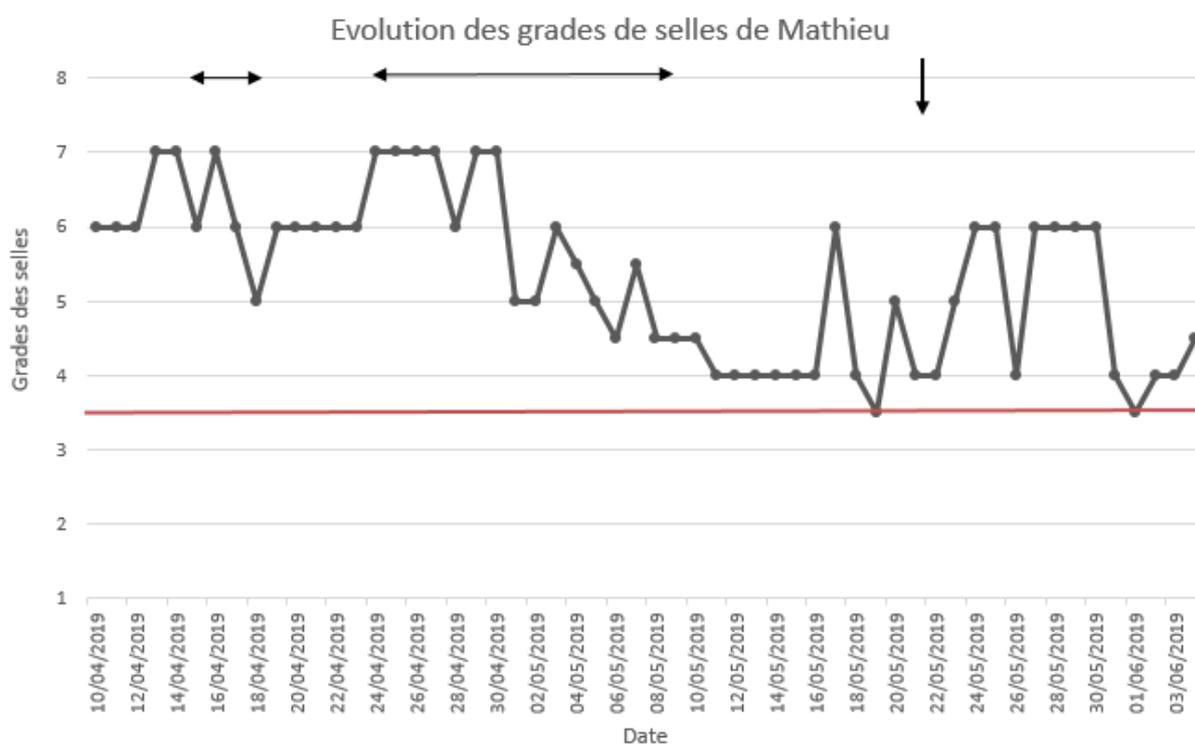


Figure 43: Evolution des grades de selles de Mathieu au cours du protocole. Lorsque les selles présentes sont de grades différents (selles d'un grade intermédiaire entre 3 et 4 ou présence simultanée de selles de grade 3 et 6 avec un individu seul en loge à ce moment-là), c'est la moyenne des grades observés qui est reportée sur le graphique.

### 5.1.6 Conclusion du cas de Mathieu

Le premier bilan aboutit à un diagnostic de diarrhée chronique idiopathique avec des lésions histologiques caractéristiques. La densité urinaire, observée comme basse dans les deux bilans, n'a pu être rattachée à une pathologie bien définie. Cependant, la possibilité d'une potomanie ou d'un diabète insipide n'a pu être explorée, et il serait intéressant d'investiguer davantage cette anomalie.

Une amélioration clinique a été observée après à la première phase de traitement. Elle est entre autres objectivée par une prise de poids et une régulation de la consistance des selles. Le bilan hebdomadaire de l'évolution de l'ensemble des grades de selles au cours du protocole est présenté figure 47. On peut y observer une amélioration notable des grades de selles entre les semaines précédant les périodes de phase 1 et les semaines qui suivent cette phase de traitement. Le grade 3 n'est pour autant jamais atteint pour Mathieu, et la consistance des selles reste intermittente entre des stades de selles molles et des stades proche de la normalité ce qui a motivé la réalisation de la bactériothérapie. Après à la réalisation de la phase 2, la consistance des selles a continué d'être intermittente entre les grades 4 et 6/7 durant environ 7 jours, puis s'est stabilisée autour du grade 4.

L'éosinophilie, présente lors du premier bilan, s'est résolue après la première phase de traitement. Au second bilan, soit une semaine après la fin de la première phase, on la retrouve dans les normes hautes. Puis, elle se résout complètement lors de la réalisation de la phase 2, soit deux semaines après la fin de la première phase (figure 48). Malgré une diminution observée après les deux bilans, la CRP est restée dans les normes depuis le début du protocole (figure 49). Ces deux éléments témoignent de la diminution du processus inflammatoire initialement mis en évidence. Les épaisseurs de muqueuses coliques mesurées lors des deux bilans sont sensiblement les mêmes se trouvent dans les valeurs usuelles (figure 50). Une légère amélioration des lésions histologiques est également observée.

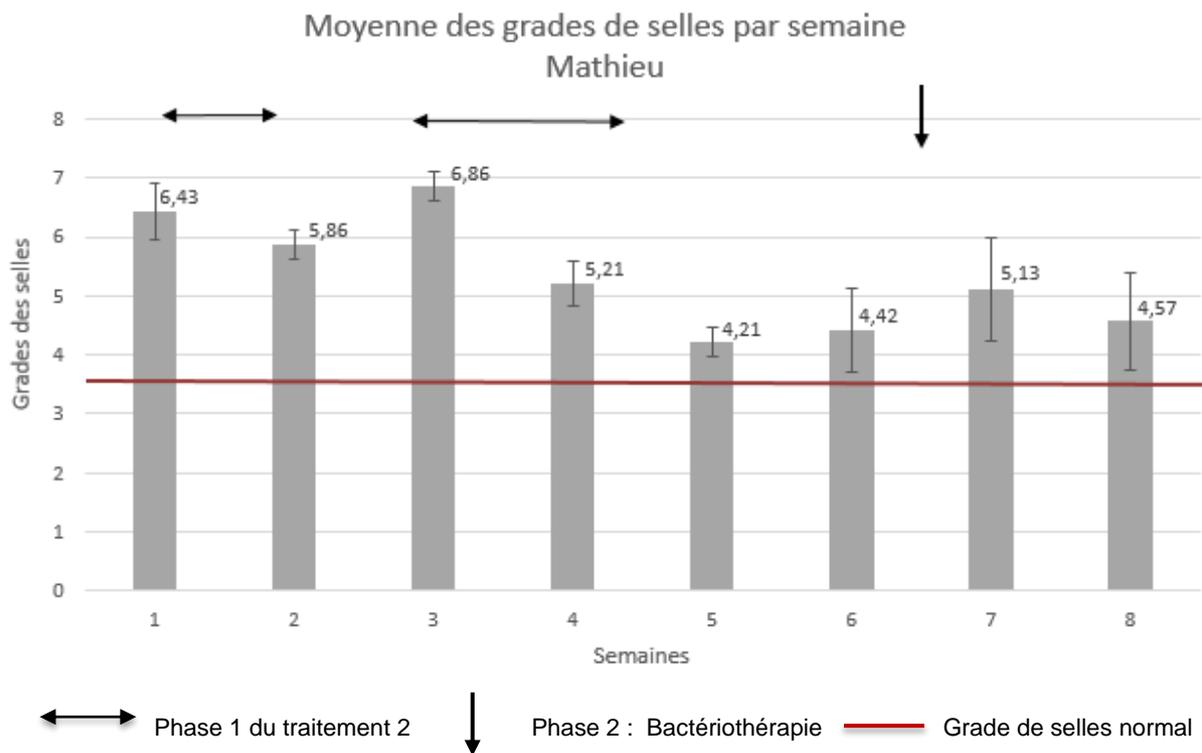


Figure 47 : Bilan de l'évolution des grades de selles de Mathieu (les barres d'erreur correspondent à l'écart type à la moyenne).

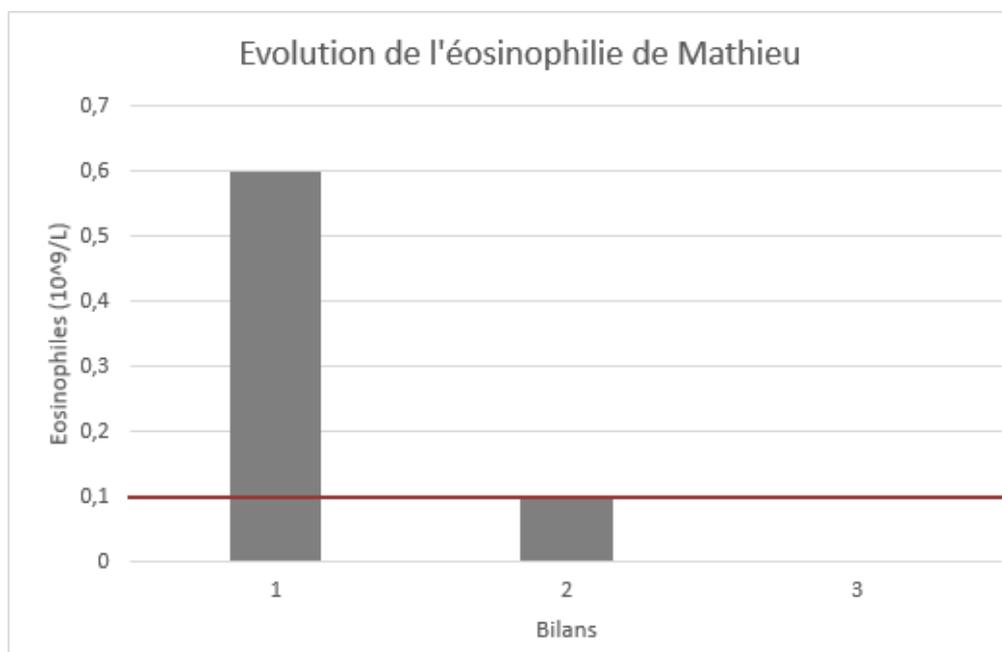


Figure 48 : Comparaison des valeurs d'éosinophiles de Mathieu, mesurées lors des deux bilans. La ligne représente la valeur normale haute d'éosinophile. Le bilan 3 correspond à la numération de formule réalisée lors de la bactériothérapie.

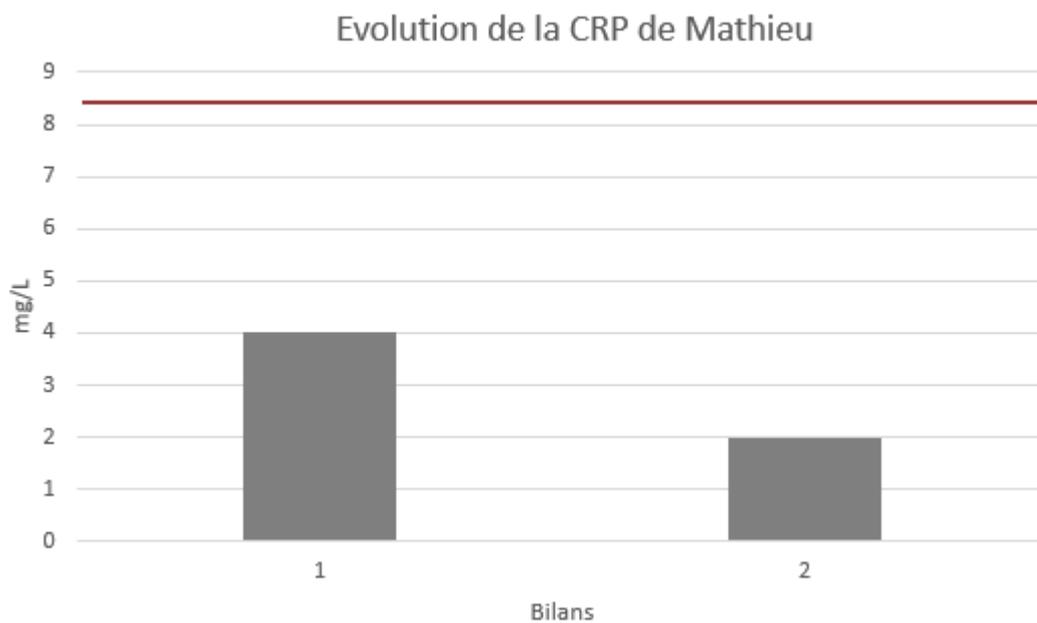


Figure 49 : Comparaison des valeurs de CRP de Mathieu, mesurées lors des deux bilans. La ligne représente la norme haute.

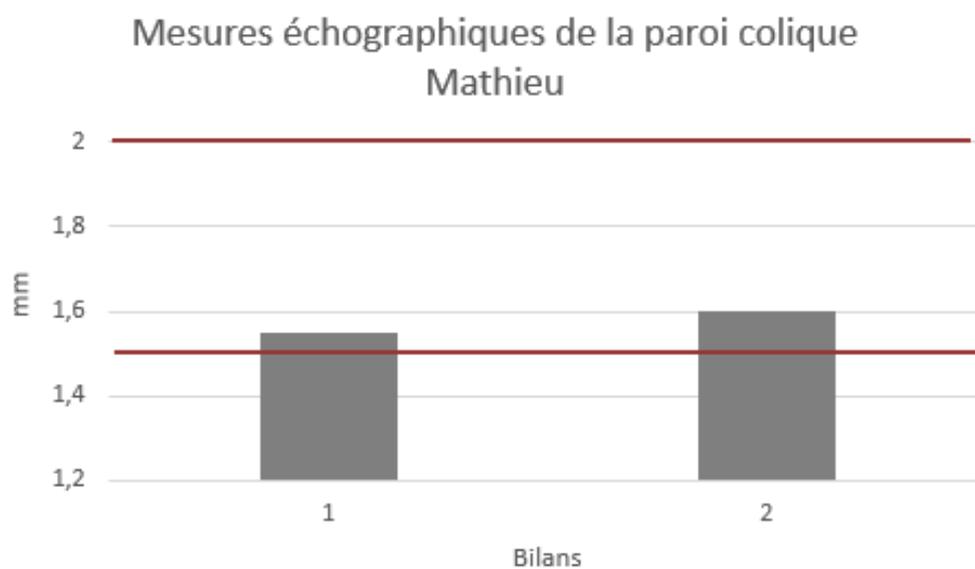


Figure 50 : Comparaison des mesures échographiques de la paroi colique de Mathieu réalisées lors des deux bilans. Les lignes représentent les normes échographiques d'épaisseur de la muqueuse colique utilisées en médecine humaine.

## 5.2 Cas de Hop

### 5.2.1 Anamnèse, commémoratifs et premières analyses

Au mois de janvier 2019, Hop (033 156 F) a présenté une diarrhée intermittente avec des selles de grade 7/7 ponctuellement observées. Une analyse coprologique est alors réalisée. Aucun élément pathogène n'est retrouvé, seul un déséquilibre de la flore est mis en évidence. Ces résultats sont présentés annexe 14.

La diarrhée de Hop s'est ensuite stabilisée. Courant mars 2019, elle reprend de façon modérée, puis s'aggrave début avril, avec des selles de grade 7/7 observées quotidiennement. Le Bilan 2 est alors réalisé le 17 avril 2019.

### 5.2.2 Réalisation du premier bilan complet : diagnostic de DCI

Le premier bilan complet du protocole V03 (figure 36) est effectué le 17 avril selon la procédure de gestion (figure 37). La fiche d'intervention regroupant les manipulations réalisées et certains résultats, est présentée annexe 15. L'anesthésie est réalisée avec du Domitor® (médétomidine) (40 µg/kg) et de la Kétamine® 1000 (kétamine) (4 mg/kg) en intramusculaire, administrés en cage d'isolement. Le relais est assuré avec une anesthésie volatile au sévoflurane à 4 % après intubation trachéale, accompagnée d'O<sub>2</sub> à 1,5 L/min. La surveillance anesthésique est réalisée à partir des paramètres suivants : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> et température rectale à partir d'un moniteur NIHON KOHDEN ®. Aucun incident anesthésique ne s'est produit au cours de la procédure. L'échographie est réalisée avec un appareil Exagyn® et l'endoscopie avec un appareil Karl STORZ®. Le bilan biochimique, réalisé à la station, est effectué sur un appareil Melet Scholesing ®.

L'examen clinique montre un animal cachectique et déshydraté, de 8,750 kg, avec une palpation abdominale souple et liquidienne à la palpation. En trois mois, Hop a subi un amaigrissement de 30%.

L'analyse urinaire n'a pu être réalisée en raison de l'absence d'urine dans la vessie au moment de l'intervention.

Les résultats des analyses sanguines et coprologiques, dont les prélèvements ont été réalisés au cours du bilan, sont présentés annexes 16 et 17. La biochimie sanguine montre une créatinine légèrement haute, ce qui est compatible avec un début de souffrance rénale secondaire à la déshydratation, comme il a déjà été observé sur les autres cas cliniques. Les autres paramètres se trouvent dans les valeurs usuelles (tableau 10). La numération de formule sanguine révèle une éosinophilie, plus marquée que dans le cas de Mathieu, mais sans leucocytose associée. Le bilan d'absorption donne des valeurs de folates dans les normes et la vitamine b12 au-dessus des valeurs usuelles, ce qui peut témoigner d'une dérégulation de la flore ou d'une ECI. Cependant, la valeur normale des folates ne permet pas d'obtenir une signification clinique précise (tableau 12). Le dosage des TLI n'a malheureusement pas pu être réalisé en raison d'un problème logistique du laboratoire. Les CRP sont légèrement augmentées, ce qui peut témoigner de la présence d'un processus inflammatoire en cours. Les dosages d'anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et transglutaminase ne sont pas en faveur d'une maladie cœliaque. Cette dernière est donc écartée. La coproculture n'indique pas de déséquilibre de la flore digestive et montre une absence de souches pathogènes spécifiques, notamment les *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Yersinia sp* et *Campylobacter sp*. La parasitologie n'a révélé aucun œuf, kyste et forme végétative de parasite à l'examen direct et après enrichissement.

L'échographie révèle un contenu stomacal aérique, et une présence de liquide en petite quantité dans l'intestin grêle (figure 51), dont la paroi hypertrophiée mesure 1,8 mm. La paroi colique est mesurée à deux niveaux différents à 2 mm et 3,8 mm ce qui révèle une hypertrophie (figure 52). La paroi du cæcum est mesurée à 1,2 mm (figure 53). Une structure, semblant correspondre à un nœud lymphatique mésentérique hypertrophié, est également identifiée (figure 54). Les autres organes ne présentent pas d'anomalie particulière à l'échographie.

L'endoscopie révèle une lésion colique congestive au niveau du colon sigmoïde (figure 55). Trois biopsies sont réalisées dont une de la lésion visible. Les résultats histologiques sont présentés annexe 18 et sont en faveur d'une colite lymphoplasmocytaire et éosinophilique chronique diffuse modérée. Le chorion est modérément infiltré par des lymphocytes et des plasmocytes retrouvés parfois

migrant entre les entérocytes. Des polynucléaires éosinophiles sont également présents. Ce bilan lésionnel est proche de ce que l'on retrouve dans la littérature et, pour le laboratoire Vetdiagnostic, il est compatible avec une colite chronique idiopathique.

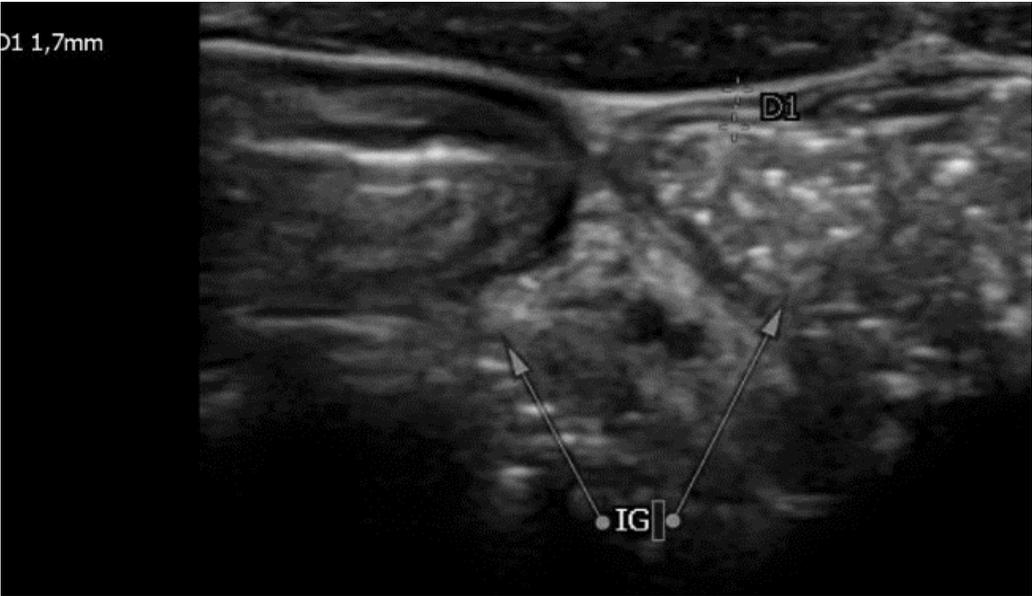
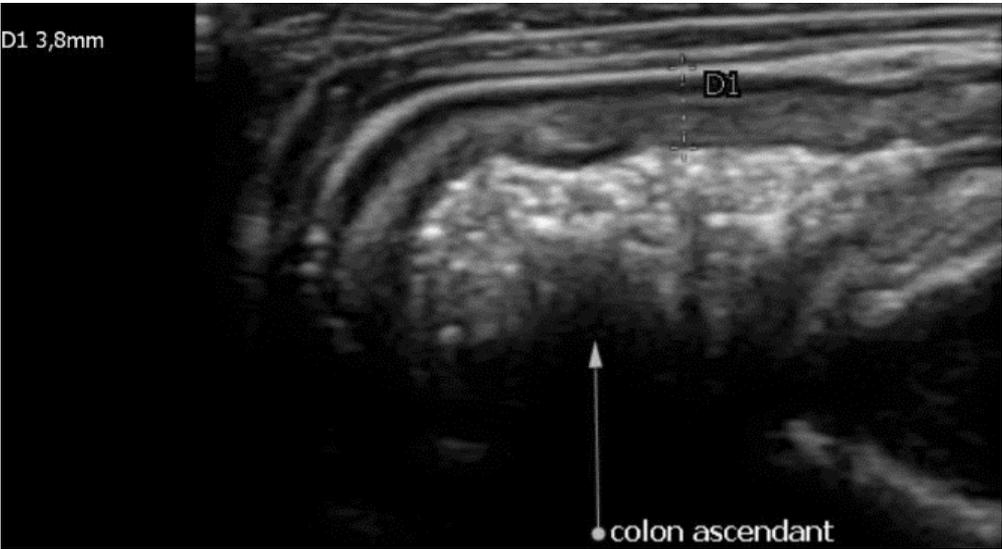


Figure 51 : Image échographique de l'intestin grêle, réalisée lors du premier bilan de Hop.



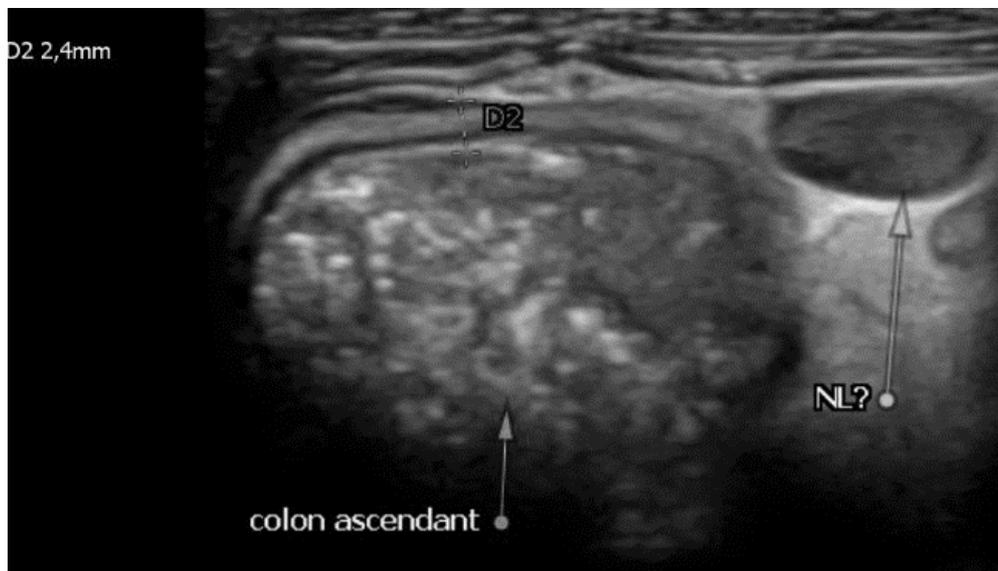


Figure 52 : Images échographiques du colon, réalisées lors du premier bilan de Hop.  
(Pour les deux premières images, les flèches n'indiquent pas la paroi colique et font référence aux mesures de D1 et D2)



Figure 53 : Image échographique du cæcum, réalisée lors du premier bilan de Hop.

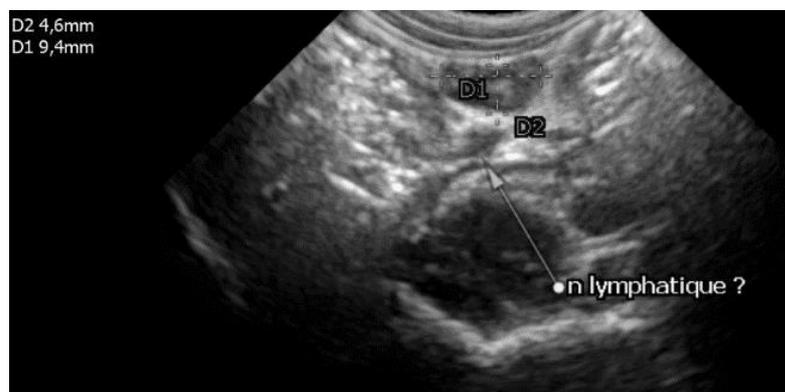


Figure 54 : Image échographique d'un nœud lymphatique mésentérique hypertrophié, réalisée lors du premier bilan de Hop.



Figure 55 : Image coloscopique de la lésion de la muqueuse colique, réalisée lors du premier bilan de Hop.

Ce bilan est caractérisé par une absence générale d'anomalies franches. Les examens complémentaires n'ont pu donner un diagnostic précis d'une pathologie qui expliquerait la diarrhée chronique de Hop. Le bilan inflammatoire n'est pas contradictoire avec une pathologie de type DCI. De plus, les résultats des biopsies sont en faveur d'une MICI. Par conséquent, le diagnostic de DCI est alors posé et le traitement 2 est initié.

### 5.2.3 Réalisation de la première phase du traitement 2 et suivi clinique

La consistance et l'aspect des selles ont été observés quotidiennement, selon la fiche de suivi présentée dans la procédure. Ce suivi a été réalisé en amont, durant et après les phases de traitement. La première phase de traitement à la néomycine et au fluconazole a été réalisée du 24 avril au 8 mai au même moment que pour Mathieu, à un rythme de deux administrations par jour, aux alentours de 8h et 18h. Les modalités de préparation et de distribution du traitement sont présentées dans le protocole V03, ainsi que dans la procédure de gestion des diarrhées chroniques figures 36 et 37.

L'évolution des grades des selles de Hop tout au long du protocole est présentée figure 56. On remarque qu'une amélioration de la consistance des selles fait suite à la première phase de traitement. Si des selles de grade 5/7 et 6/7 sont encore observées de manière alternative lors de la deuxième semaine de traitement, elles sont en bien moindre fréquence et quantité, comparé à ce qui était observé avant le début de la phase 1. De plus, aucunes selles de grade 7 ne sont observées après le 7<sup>ème</sup> jour de traitement. L'amélioration de la consistance des selles s'est poursuivie jusqu'à la réalisation de la bactériothérapie, soit deux semaines après la fin de la phase 1. Des selles de consistance normale (grade3) sont observées ponctuellement. Cependant, des grades intermédiaires (4 et 4.5) sont encore présents deux semaines après la fin de la première phase, motivant la réalisation de la bactériothérapie. L'état général de Hop est resté bon tout au long du protocole, l'alopécie ne s'est cependant pas améliorée.

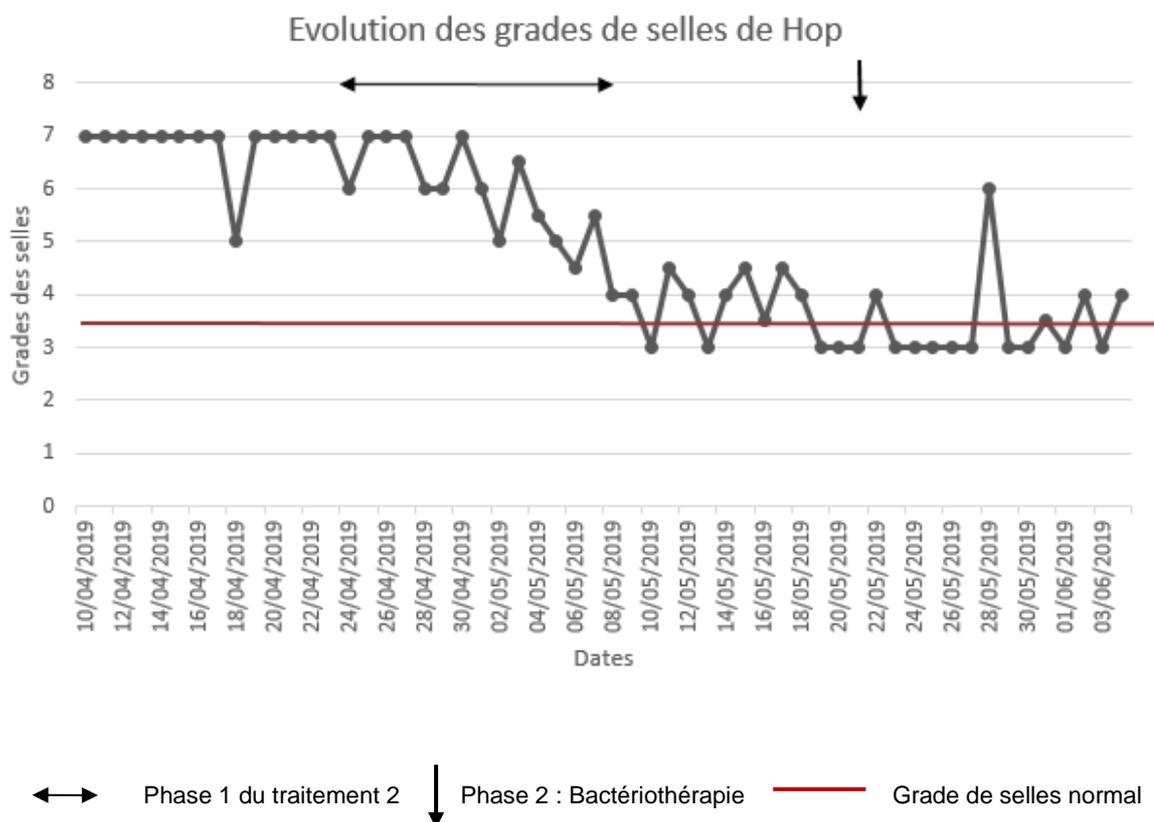


Figure 56 : Evolution des grades des selles de Hop au cours du protocole. Lorsque les selles présentes sont de grades différents (selles d'un grade intermédiaire entre 3 et 4 ou présence simultanée de selles de grade 3 et 6 avec un individu seul en loge à ce moment-là), c'est la moyenne des grades observés qui est reportée sur le graphique.

#### 5.2.4 Réalisation du second bilan complet

Le 15 mai 2019, soit une semaine après la fin de la première phase de traitement, Hop est anesthésié pour la réalisation du second bilan, selon la procédure décrite figure 37. La fiche d'intervention regroupant les manipulations réalisées ainsi que certains résultats, est présentée annexe 19. L'anesthésie est réalisée avec du Domitor® (médétomidine) (40 µg/kg) et de la Kétamine® 1000 (kétamine) (4 mg/kg) en intramusculaire, administrés en cage d'isolement. Le relais est assuré avec une anesthésie volatile au sévoflurane à 6 %, après intubation trachéale, accompagnée d'O<sub>2</sub> à 1,5 L/min. La surveillance anesthésique est réalisée de la même façon que pour le premier bilan et aucun incident anesthésique ne s'est produit au cours de la procédure.

L'examen clinique montre un animal toujours maigre et alopecique mais une prise de poids de 10% est objectivée (il pèse 9,65 kg au second bilan). La palpation abdominale est souple et non liquidienne.

Les résultats des analyses sanguines et coprologiques, dont les prélèvements ont été réalisés au cours du bilan, sont présentés annexes 20 et 21. La biochimie sanguine montre une créatinine revenue dans les normes. Ce qui vient appuyer l'hypothèse d'un début de souffrance rénale secondaire à une déshydratation en début d'évolution mais qui a été résolue. L'amylase est au-dessus des valeurs usuelles, cependant, si l'on se réfère aux études menées sur le chien, elle est peu spécifique d'une pancréatite. Son interprétation seule n'est donc pas vraiment fiable. Les CK sont élevées, ce qui est compatible avec la fonte musculaire de l'animal. Les autres paramètres biochimiques sont dans les normes. La numération de formule sanguine révèle une éosinophilie. Cependant, si la valeur reste au-dessus des valeurs usuelles, elle est bien moins importante que celle observée lors du premier bilan. Le bilan d'absorption donne des valeurs de folates dans les normes et de vitamine b12 au-dessus des valeurs usuelles, ce qui peut témoigner d'une dérégulation de la flore ou d'une ECI. Cependant la valeur normale des folates ne permet pas d'obtenir une signification clinique précise (tableau 12). La CRP est revenue dans les valeurs usuelles, ce qui témoigne d'une diminution de l'inflammation. La coproculture n'indique pas de déséquilibre de la flore digestive et montre une absence de souches pathogènes. La parasitologie indique la possible présence de structure dégradée d'œufs de Taenidae en faible quantité, sans que le laboratoire ne puisse affirmer avec certitude qu'il s'agisse bien d'éléments parasitaires.

L'échographie révèle une présence de liquide dans l'intestin grêle en moindre quantité et un contenu colique hétérogène, de consistance bien moins liquide qu'au premier bilan (figure 57). La paroi colique est mesurée à deux niveaux différents à 1,7 mm et 1,5 mm pour le colon descendant (figure 58) et 1,5 mm pour le colon ascendant (figure 59). Ces valeurs témoignent d'une amélioration par rapport au premier bilan, pour lequel la paroi était hypertrophiée et mesurait 2 mm et 3,8 mm. Les autres organes ne présentent pas d'anomalie particulière à l'échographie.

L'endoscopie ne révèle aucune lésion colique et les selles visibles ne sont pas liquides (figure 60). Trois biopsies sont réalisées. Les résultats histologiques sont présentés annexe 22. Elles montrent des lésions similaires à celles observées sur les prélèvements réalisés lors du premier bilan, à savoir la présence d'une colite lymphoplasmocytaire chronique diffuse et modérée.



Figure 57 : Image échographique de l'intestin grêle, réalisée lors du second bilan de Hop.



Figure 58 : Image échographique du colon descendant, réalisée lors du second bilan de Hop.



Figure 59 : Image échographique du colon ascendant, réalisée lors du second bilan de Hop.

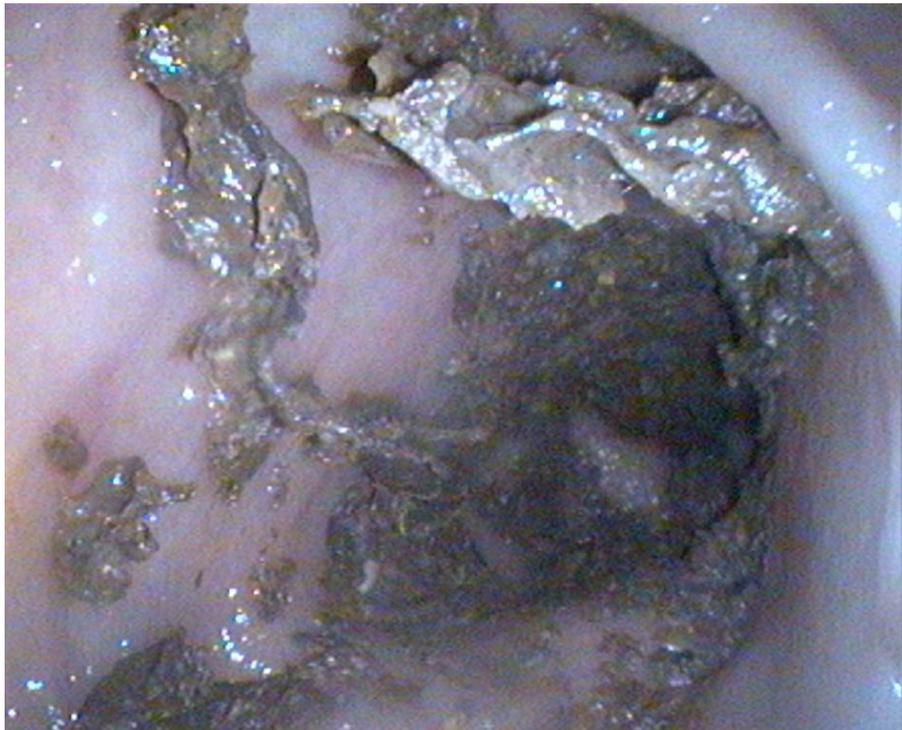


Figure 60 : Image coloscopique de la muqueuse colique, réalisée lors du second bilan de Hop.

### 5.2.5 Réalisation de la deuxième phase du traitement 2 et suivi clinique

La 2<sup>ème</sup> phase de traitement à savoir la bactériothérapie est réalisée le 21 mai, soit deux semaines après la fin de la première phase, en même temps que pour Mathieu.

Elle est effectuée selon la procédure précédemment présentée. Le donneur utilisé et le déroulement de la procédure sont identiques à ce qui est détaillé pour Mathieu. Aucun incident anesthésique n'a eu lieu et aucune régurgitation n'a été observée pendant et après la procédure. Une numération de formule est réalisée à titre indicatif afin de vérifier l'éosinophilie, qui est alors de  $0,2 \times 10^9/L$ .

L'évolution des grades de selles au cours des deux semaines qui ont suivi la bactériothérapie est présentée figure 56. Une stabilisation est observée chez Hop à la suite de la bactériothérapie. Une valeur de grade 6/7 est enregistrée 7 jours après la bactériothérapie, mais cette observation n'a pas été répétée. Il est possible qu'un stress (capture d'individus environnants) ou qu'une indiscretion alimentaire minime ait eu lieu, sans que cela puisse être affirmé avec certitude.

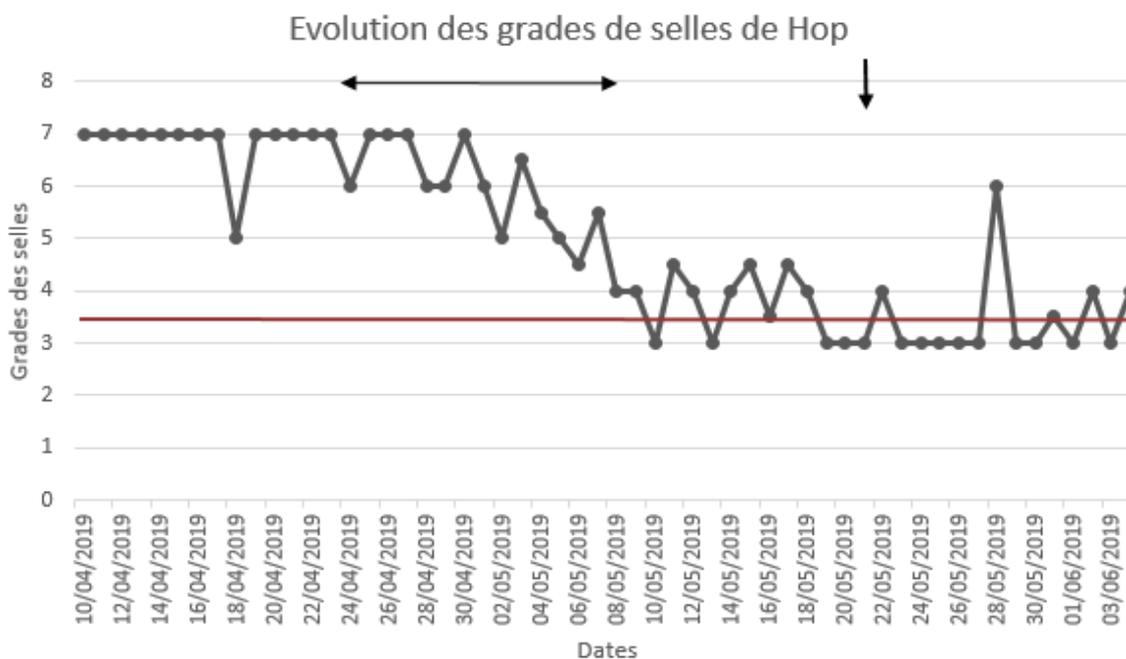


Figure 56 : Evolution des grades de selles de Hop au cours du protocole. Lorsque les selles présentes sont de grades différents (selles d'un grade intermédiaire entre 3 et 4 ou présence simultanée de selles de grade 3 et 6 avec un individu seul en loge à ce moment-là), c'est la moyenne des grades observés qui est reportée sur le graphique.

### 5.2.6 Conclusion du cas de Hop

Le premier bilan aboutit à un diagnostic de diarrhée chronique idiopathique avec des lésions histologiques caractéristiques. Une amélioration clinique a été observée après la première phase de traitement. Elle est objectivée entre autres par une prise de poids de 10 % et une régulation de la consistance des selles. Le bilan hebdomadaire de l'évolution de l'ensemble des grades de selles au cours du protocole est présenté figure 61. On peut y observer une amélioration notable des grades de selles à partir de la deuxième semaine de traitement. Le grade de selles 3 n'est cependant atteint que pour certaines valeurs. A la suite de la bactériothérapie, la consistance des selles s'est stabilisée autour des grades 3 et 4/7, excepté pour une valeur de grade de selles, observée à 6/7 en fin de première semaine post bactériothérapie.

Après la première phase de traitement, la créatinine s'est normalisée. L'éosinophilie, présente lors du premier bilan, s'est remarquablement améliorée. Bien que cette forte diminution soit le signe d'une résolution en cours, la valeur mesurée ne rentre pas pour autant dans les valeurs usuelles. La mesure réalisée lors de la phase 2, soit deux semaines après la fin de la première phase, a montré une valeur similaire à celle du second bilan (figure 62). La valeur de la CRP a également diminué jusqu'à revenir dans les normes (figure 63). Ces deux éléments témoignent de la diminution du processus inflammatoire initialement mis en évidence. Une diminution de l'épaisseur de la muqueuse colique est observée entre les bilans 1 et 2 (figure 64). Les mesures de paroi du colon ascendant et descendant sont ainsi revenues dans les valeurs usuelles. Cependant, le nombre de mesures effectuées ne permet pas de conclure à un résultat significatif. Les lésions histologiques sont toujours présentes deux semaines après la fin de la première phase.

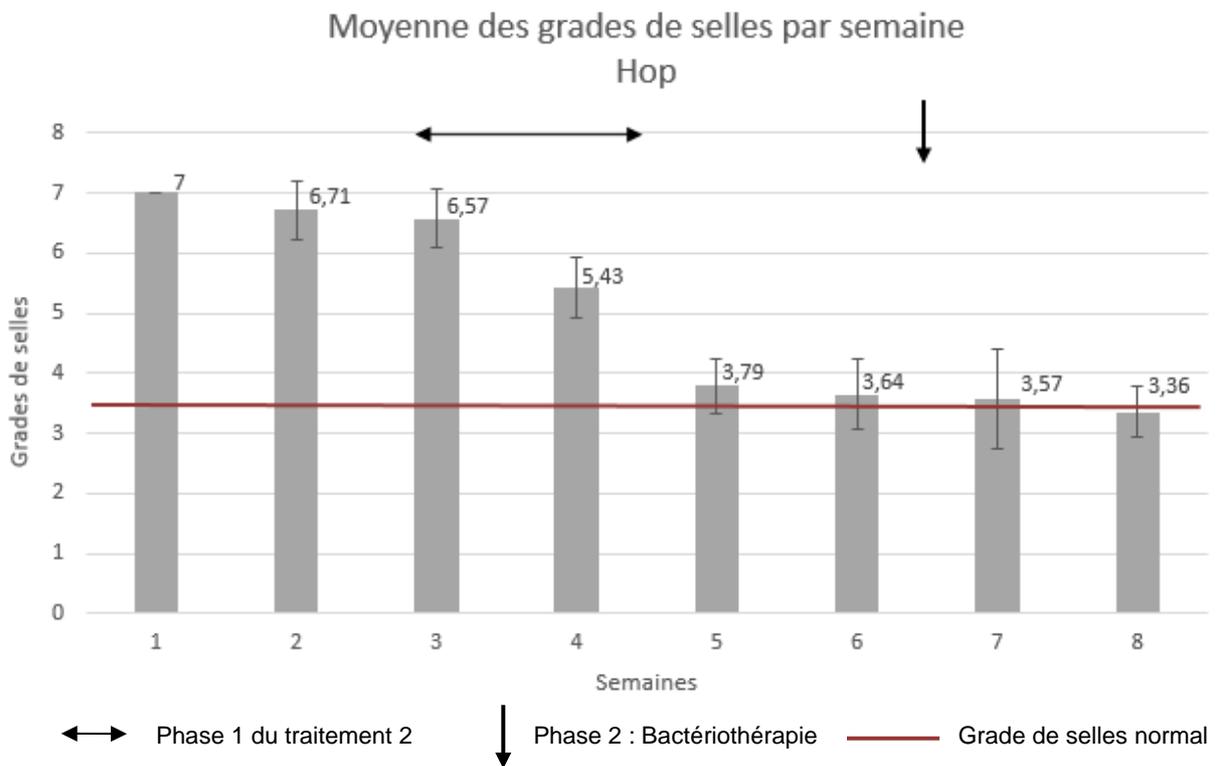


Figure 61 : Bilan de l'évolution des grades de selles de Hop (les barres d'erreur correspondent à l'écart type à la moyenne).

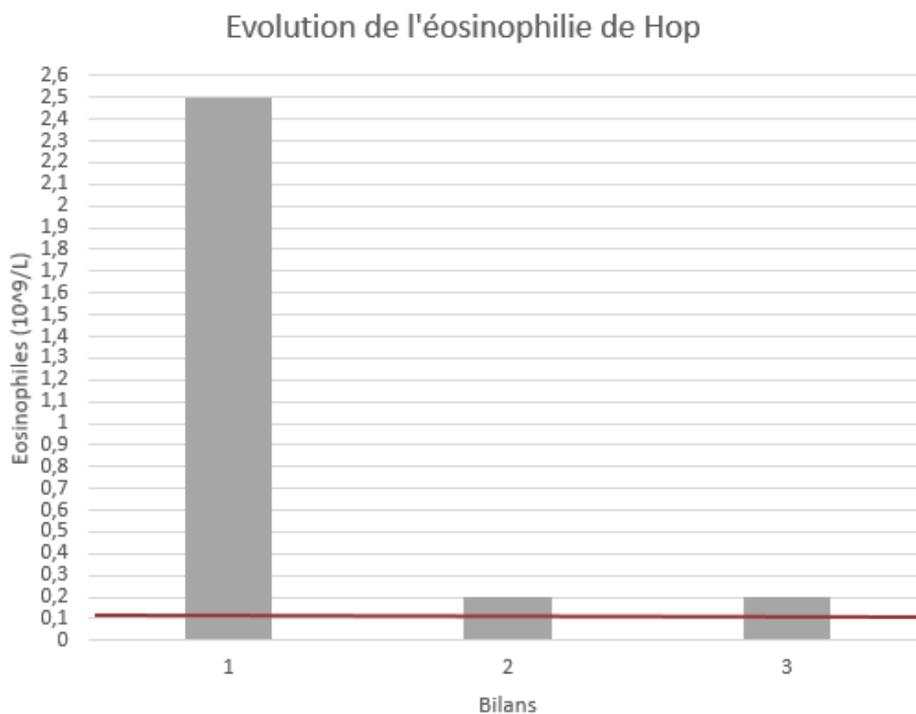


Figure 62 : Comparaison des valeurs d'éosinophiles de Hop, mesurées lors des deux bilans. La ligne représente la valeur normale haute d'éosinophile. Le bilan 3 correspond à la numération de formule réalisée lors de la bactériothérapie.

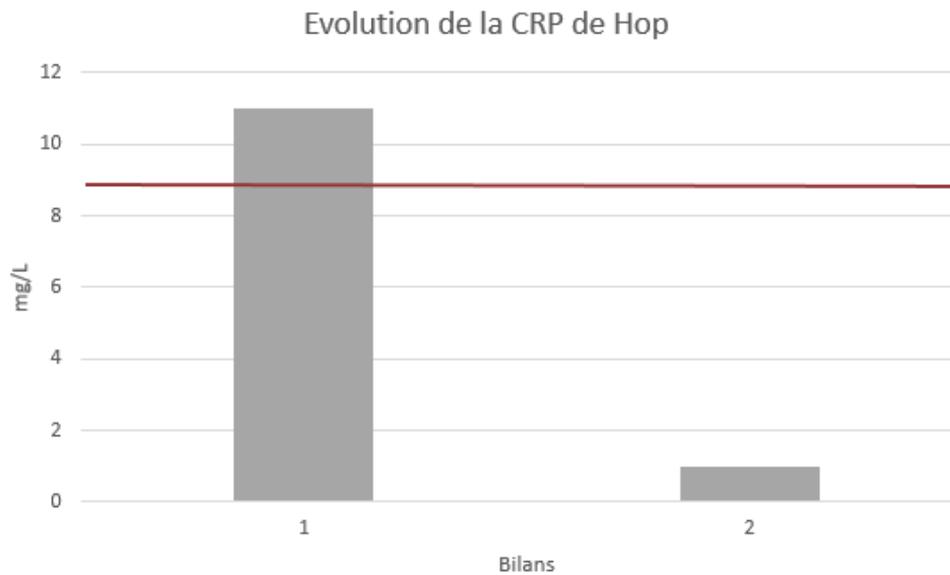


Figure 63 : Comparaison des valeurs de CRP de Hop, mesurées lors des deux bilans. La ligne représente la norme haute.

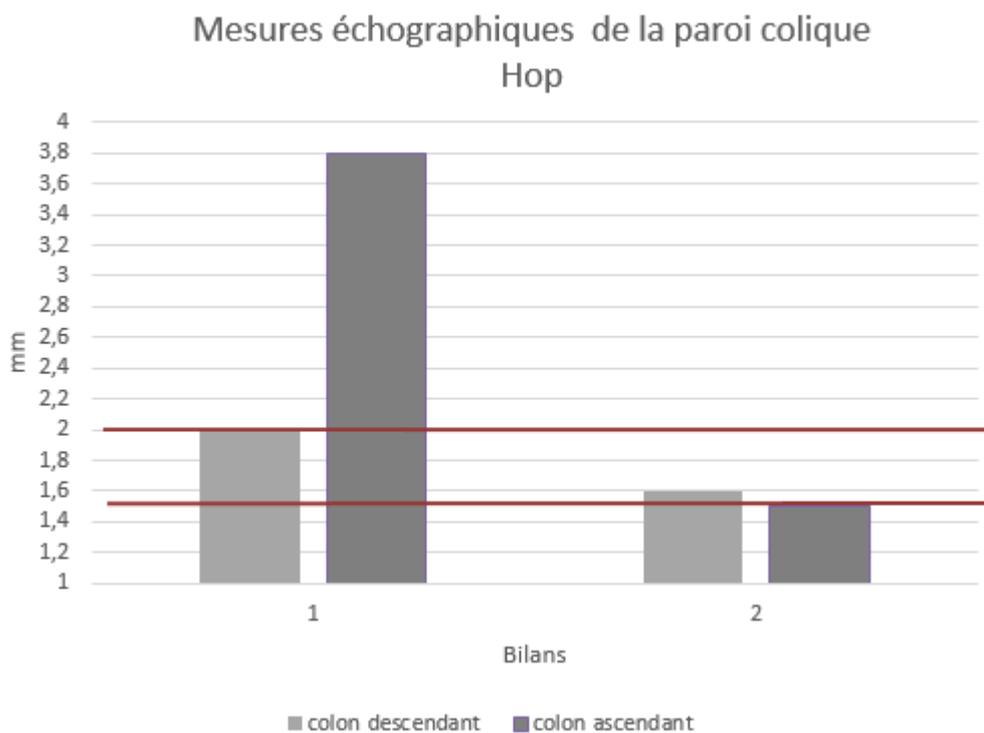


Figure 64 : Comparaison des mesures échographiques de la paroi colique de hop réalisées lors des deux bilans. Les lignes représentent les normes échographiques d'épaisseur de la muqueuse colique utilisées en médecine humaine.

### 5.3 Discussion autour des essais cliniques

Une amélioration de la consistance des selles a été observée chez les deux individus à partir de 7 jours de traitement à la néomycine et au fluconazole. Cette amélioration clinique s'est poursuivie sur les semaines qui ont suivi, plus marquée chez Hop. Une prise de poids a également été observée, notamment chez Hop qui avait connu un amaigrissement de 30 % en trois mois, avant le traitement, et dont le poids a ensuite augmenté de 10 % en un mois. L'éosinophilie présente avant la première phase de traitement s'est améliorée, et s'est même résolue pour l'un des deux individus. Les mesures des muqueuses coliques étant trop peu nombreuses, il est difficile d'interpréter correctement la diminution de cette valeur, même si cette observation va dans le sens d'une résolution. Les valeurs de CRP des deux individus ont également diminué, témoignant une amélioration du phénomène inflammatoire. Dans le cas de Mathieu, une légère amélioration des lésions coliques a été mise en évidence à l'histologie. Les résultats obtenus avec le traitement à la néomycine et au fluconazole apparaissent prometteurs, et ce malgré l'absence de la composante à base de vancomycine décrite dans l'article sur lequel se base le traitement (Taylor *et al.*, 2018).

La bactériothérapie fécale s'est déroulée sans incident. La consistance des selles, observée à la suite de cette deuxième phase de traitement, s'est stabilisée pour Hop qui a globalement présenté des selles de grade normal durant les deux semaines qui ont suivi. Pour Mathieu, en revanche, l'alternance de selles molles a continué durant la première semaine suivant la bactériothérapie. La consistance des selles s'est ensuite stabilisée autour du grade 4,5/7 lors de la dernière semaine de suivi. Il semblerait que si cette étape a pu réguler et prolonger l'amélioration clinique de Hop, elle n'a permis qu'une stabilisation frustrée et tardive pour Mathieu. Un suivi à plus long terme permettra de voir si la stabilisation des deux individus est durable. Une amélioration clinique a été observée pour les individus en DCI, avant, et après administration de flore saine, seulement deux semaines après cette procédure déjà testée dans la littérature (Ferrecchia and Hobbs, 2013). Il est donc possible que le nouvel équilibre microbien nécessite plus de temps pour s'établir.

Il faut garder à l'esprit que cet essai clinique n'a pu être réalisé que sur deux individus. Les résultats obtenus ne sont donc statistiquement interprétables.

Néanmoins, les améliorations observées encouragent à reproduire ce protocole sur les prochains individus diagnostiqués en DCI, afin d'obtenir plus de données, et de fournir des résultats plus pertinents. D'autre part, ce protocole est basé sur une combinaison de traitements. Il serait donc intéressant d'étudier la durée de l'amélioration clinique faisant suite au traitement à la néomycine et au fluconazole seuls, sans la bactériothérapie, car cela n'a jamais été testé dans la littérature.

Une des difficultés rencontrées lors de la réalisation du protocole fut l'observance du traitement durant les premiers jours de distribution de la phase 1. En effet, les individus étaient méfiants, et quelques jours ont été nécessaires pour qu'une observance de 100 % devienne possible. Les différentes façons de distribuer le traitement, notamment les changements de fruits et fruits secs, opérés pendant les premiers jours pour tromper la méfiance des individus, peuvent créer un biais dans les résultats observés. Aucun nouvel aliment n'a pour autant été introduit. De plus, la distribution quotidienne de fruit, réalisée lors du nourrissage, était composée de fruits variables d'un jour à l'autre. Ceci peut avoir pour effet une modification de la consistance des selles secondaire à une variation alimentaire.



## CONCLUSION

La diarrhée chronique idiopathique du macaque rhesus s'inscrit dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Elle est qualifiée de diarrhée modérée à sévère, persistante et ne rétrocedant pas aux traitements habituels. Cette affection est caractérisée par une inflammation dont les facteurs sont non spécifiques, et par des lésions de type colite lymphoplasmocytaire. Les causes sont multiples et difficiles à mettre en évidence. Une dysbiose intestinale est mise en jeu, favorisant, provoquant et/ou entretenant le phénomène inflammatoire. Des bactéries de type *Prevotella* et/ou *Campylobacter* ont été montrées comme plus abondantes, alors que les Christensenellaceae sont moins abondantes chez les macaques rhesus en DCI que chez les individus sains. Cependant, ce sont des dérégulations fines des populations microbiennes qui sont mises en jeu et aucune étiologie franche n'a pu être détectée. Une prédisposition génétique apparaît comme indéniable, bien qu'aucun gène particulier n'ait encore pu être déterminé comme responsable. Les récentes avancées présentées dans la littérature ont montré une efficacité variable des antibiotiques comme la tylosine ou la néomycine combinée à la vancomycine et au fluconazole, des pré-biotiques, de la bactériothérapie fécale, de la noix de coco, de la thérapie helminthique et des inhibiteurs de l'oxyde nitrique synthase. La limite de ces traitements se trouve dans les fréquentes récurrences observées, parfois plusieurs mois après leur administration. Certains d'entre eux restent néanmoins prometteurs.

L'étude des cas cliniques de la station de primatologie a révélé un profil classique des individus en DCI, sans pour autant pouvoir le caractériser de spécifique. Les données relevées sont compatibles avec ce que l'on retrouve dans la littérature. Elles ont permis la mise en place d'un protocole de gestion des cas de DCI, dans lequel la combinaison d'un traitement à base de néomycine et de fluconazole, suivi d'une bactériothérapie fécale, a été mise à l'essai sur deux cas cliniques. Les résultats de cet essai thérapeutique ont montré une amélioration clinique notable, et une normalisation de la consistance des selles ainsi que des différents marqueurs.

Toutefois, ce protocole nécessite d'être répété sur d'autres cas de diarrhées chroniques idiopathiques afin d'obtenir des données statistiques pertinentes. D'autre

part, pour interpréter plus précisément les résultats obtenus lors de la combinaison avec la bactériothérapie fécale, il serait souhaitable de réaliser une étude à long terme du traitement à la néomycine et au fluconazole seuls, sans vancomycine ni bactériothérapie.

## ANNEXES



### RYTHME DE NETTOYAGE DES ANIMALERIES MACAQUES



	Extérieur	Intérieur (+ couloir)	Infirmérie				
Eau seule	3x/semaine	2x/semaine	Tous les jours + WE				
Mousse	1x/semaine	1x/semaine en été 2x/semaine en hiver	1 à 2x/semaine				
Détartrage	1x/an	3-4x/an	Chaque fois qu'elle est vidée				
<b>Recommandation de planning</b>							
Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Week-end		
- Eau extérieur - Eau intérieur - Eau infirmerie	- Mousse intérieur - Mousse infirmerie	- Mousse extérieur - Eau infirmerie	- Eau ou mousse intérieur en fonction des loges - Eau infirmerie	- Eau extérieur - Eau intérieur - Eau infirmerie	- Eau infirmerie		
		Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Week-end
Ext	Eau	X				X	
	Mousse			X			
Int	Eau	X			X	X	
	Mousse		X		X		
Infirmérie	Eau	X		X	X	X	X
	Mousse		X				

Annexe 1 : Rythme de nettoyage du bâtiment macaque.

Fruits et légumes de base	Fruits et légumes variables selon arrivage et saison
Banane Pomme Carotte	Fraise Fenouil Tomate Kiwi Chou-fleur Pastèque melon Pêche poire concombre courgette Blette poireau Litchi

Annexe 2 : Liste des fruits et légumes utilisés pour l'alimentation des macaques.

### Composition Nutritive/kg

ACIDES AMINÉS	TOTAL *
Lysine	mg 5 500
Méthionine	mg 3 500
Arginine	mg 8 600
Cystéine	mg 3 500
Lysine	mg 4 000
Glycine	mg 14 000

ACIDES GRAS	TOTAL *
Acide palmitique	mg 13 100
Acide palmitoléique	mg 900
Acide stéarique	mg 5 600
Acide oléique	mg 21 000
Acide linoléique	mg 17 200
Acide linoléique	mg 1 500

MINÉRAUX	TOTAL*
P	mg 8 000
Ca	mg 8 300
Na	mg 1 800
K	mg 5 400
Mg	mg 1 500
Mn	mg 50
Fe	mg 100
Cu	mg 10
Zn	mg 100

VITAMINES	TOTAL*
Vitamine A	UI 8 500
Vitamine D3	UI 1 500
Vitamine B1	mg 4
Vitamine B2	mg 6
Vitamine B5	mg 20
Vitamine B6	mg 3
Vitamine B12	mg 0,04
Vitamine E	UI 140
Vitamine K3	mg 2
Vitamine C	mg 370
Niacine	mg 20
Ac.Folic	mg 0,5
Biotine	mg 0,10
Choline	mg 1 600

### Technologie des Pellets

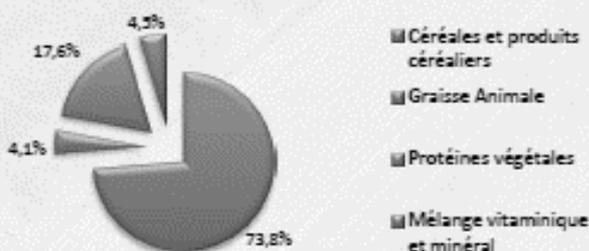
	Moyenne*
Diamètre	mm 17,8
Résistance à l'écrasement	kg/cm <sup>2</sup> 19,7
Résistance à l'abrasion	% 98,3
Masse spécifique	g/l 300
Poids	g 4,24
Longueur	mm 35,3



### Composition

Blé, maïs, gluten de maïs, tourteau d'extraction de soja, son de blé, saindoux, minéraux, vitamines.

#### Composition Centésimale en %



#### Composition Nutritive en %



Valeur Energétique**	Kcal/kg	Mj/kg	% Protéines	% Lipides	% Carbohydrates
ME primate	3 624	15,18	21,0	20,6	58,5

\*\* Information du calcul de l'Energie:  
<http://www.safe-diets.com/fr/services-et-d/energie-aliments/>

Glucides E.N.A. dont		
- Amidon	(en %)	43
- Sucres totaux	(en %)	3

\* Les valeurs sont données à titre d'information, il s'agit de moyennes calculées sur valeurs brutes du produit. Elles sont indicatives et n'ont pas de valeur contractuelle. Elles sont soumises à des variations liées aux conditions de production, stockage et de méthodes analytiques. Une analyse peut être réalisée sur demande.

Glucides E.N.A. : Extrait non azoté, valeur calculée.

### Composition Nutritive/kg

ACIDES AMINÉS		TOTAL *
Arginine	mg	11 500
Cystéine	mg	3 300
Lysine	mg	9 000
Méthionine	mg	2 700
Tryptophane	mg	2 200
Glycine	mg	5 800

ACIDES GRAS		TOTAL *
Acide palmitique	mg	4000
Acide palmitoléique	mg	Traces
Acide stéarique	mg	1800
Acide oléique	mg	22000
Acide linoléique	mg	31000
Acide linoléique	mg	Traces

MINÉRAUX		TOTAL*
P	mg	8 800
Ca	mg	8 800
Na	mg	2 400
K	mg	7 900
Mg	mg	1 500
Mn	mg	80
Fe	mg	230
Cu	mg	20
Zn	mg	50
Cl	mg	3 200

VITAMINES		TOTAL*
Vitamine A	UI	12 400
Vitamine D3	UI	1 700
Vitamine B1	mg	19
Vitamine B2	mg	20
Vitamine B5	mg	110
Vitamine B6	mg	12
Vitamine B12	mg	0,04
Vitamine C	mg	810
Vitamine E	UI	220
Vitamine K3	mg	20
Niacine	mg	120
Ac.Folic	mg	4,8
Biotine	mg	0,3
Choline	mg	1 400

### Technologie des Pellets

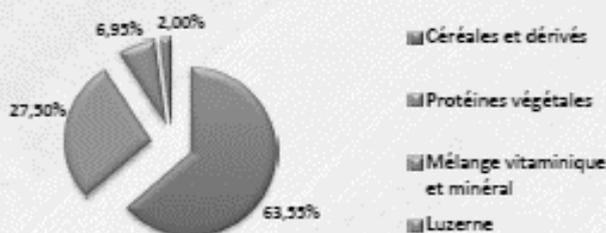
		Moyenne*
Diamètre	mm	11,08
Résistance à l'écrasement	kg/cm <sup>2</sup>	9,1
Résistance à l'abrasion	%	97,4
Masse spécifique	g/l	854
Poids	g	1,851
Longueur	mm	17,95



### Composition

Blé pré-gélatinisé, graines de soja extrudées, dextrose, gousses de caroube séchées traitées par ionisation, concentré protéique de soja, levure de bière, luzerne déshydratée, phosphate bicalcique, pré-mélange de vitamines, pré-mélange de minéraux, carbonate de calcium.

### Composition Centésimale en %



### Composition Nutritive en %



Valeur Energétique**	Kcal/kg	Mj/kg	% Protéines	% Lipides	% Carbohydrates
ME primate	3 450	14,48	21,4	18,0	61,7

\*\* Information du calcul de l'Energie:  
<http://www.safe-diets.com/fr/services-et-offres/produit-alimentaire/>

Glucides E.N.A. dont		
- Amidon	(en %)	33,7
- Sucres totaux	(en %)	9,9

\* Les valeurs sont données à titre d'information, il s'agit de moyennes calculées sur valeurs brutes du produit. Elles sont indicatives et n'ont pas de valeur contractuelle. Elles sont soumises à des variations liées aux conditions de production, stockage et de méthodes analytiques. Une analyse peut être réalisée sur demande.

Glucides E.N.A. : Extrait non acoté, valeur calculée

Mise à jour le 10 Novembre 2017

T: +33(0)3 86 53 76 90 • Fax: +33(0)3 86 53 35 96 • info@safe-diets.com

**Dossier : 008320 01**

**Date de prélèvement : 27/03/2019**

**Date de réception : 28/03/2019**

**Référence :**

**Page : 1/2**

**Espèce : Macaque**

**Identification : ZP16**

**Race :**

**Âge : 2 an(s)**

**Sexe : Mâle**

### Bactériologie

Germe(s) pathogène(s)	Absence de souches pathogènes notamment Pseudomonas sp, Staphylococcus aureus, Salmonella sp, Shigella sp, Yersinia sp et Campylobacter sp. Déséquilibre de la flore en faveur des coques à gram positif.
Agent(s) mycosique(s)	Absence d'agents mycosiques

### Examen direct

#### Digestibilité

- Graisses	Absence
- Grains d'amidon	Absence
- Fibres musculaires	Nombreuses

### Parasitologie

Giardia spp <i>Méthode : Immunoblot</i> <i>L'excrétion parasitaire peut être intermittente</i>	Négatif
Examen direct	Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné
Examen après enrichissement <i>L'excrétion parasitaire peut être intermittente</i>	Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné

### Parasitologie

Cryptosporidium spp <i>Méthode : Test Ag</i>	Négatif
---	---------

### Commentaires (exemplaire vétérinaire)

Flore digestive déséquilibrée; en l'absence d'isolement d'agent pathogène spécifique. Une cause sous-jacente est en général présente.  
A confronter à l'ensemble du bilan biologique  
Bien confraternellement

Annexe 5 : Résultats de la première analyse coprologique de Mathieu (Compte rendu du laboratoire Orbio).

## Bilan diarrhée Macaques Projet Camille

Cas : Mathieu

ZP16

Date : 10/04/19

**Examen clinique :**

BS2 poids : 3.85 kg

Muqueuses roses - TRC<2s.

Dents ok - Extrémités ok. Palpation abdominale souple. Légère sensation liquidienne à la palpation.

Présence de selles liquides en petite quantité.

Anesth : 0.2ml médétomidine, 0.2 ml kétamine IM

SEVO 4% O2 1.5L/min

**Prélèvement selles :** un pot

**Prélèvement sang** veine fémorale : 1 tube EDTA, 2 tubes héparinés 2 tubes secs

**Prélèvement urine** : par cystocynthèse aiguille bleu seringue de 2.5mL

**Echographie :**

Image estomac : présence d'air et contenu liquidien

Image intestin grêle : Images du grêle visible : présence de liquide en petite quantité dans la lumière intestinale.

Image colon : intussusception du rectum (remis en place lors de l'endoscopie) Paroi colique non hypertrophiée (1.9 et 1.2 mm).

Autres : Rein foie ras

**Endoscopie :**

Photos zones saines. Photos lésion. Vidéo à reculons

Biopsies 2 zone saines + 1 lésion dans formol

Remise en place du rectum par insufflation d'air. La muqueuse rectale + colique (sigmoïde + descendant) est normale. Une seule lésion hémorragique visualisée au niveau du colon sigmoïde.

Annexe 6 : Fiche d'intervention du premier bilan de Mathieu.

Tests	Résultats	Valeurs de référence
PAL	:> 600 U/l	DILUER-REPETER -P
GGT	:+ 66 U/l	9 - 64
ASAT (GOT)	: 23 U/l	5 - 55
ALAT (GPT)	: 13 U/l	5 - 74
AMYLASE	: 246 U/l	54 - 435
UREE	: 0,36 g/l	0,00 - 0,60
GLUCOSE	: 1,25 g/l	0,30 - 1,70
PHOSPHORE	:+ 81 mg/l	19 - 79
CALCIUM	: 83 mg/l	71 - 102
ALBUMINE	: 35 g/l	22 - 48
CHOLESTEROL	: 0,9 g/l	0,5 - 1,8
ACIDE URIQUE	:< 10 mg/l	
CK	: 182 U/l	50 - 993
CREATININE	: 6,0 mg/l	2,7 - 12,9
BILIRUBINE T.	: 2,3 mg/l	0,6 - 6,4
PROTEINES T.	: 64 g/l	51 - 93
GLOBULINES	: 30 g/l	18 - 51
ALB/GLOB	: 1,2	0,5 - 2,0
UREE/CREA	: 60,00	

**Dossier : 009919 01**

Date de prélèvement : 10/04/2019

Date de réception : 12/04/2019

Référence :

Page : 1/3

Espèce : Macaque

Identification : ZP16

Race :

Âge :

Sexe :

Méthode : Impédance

**Hématologie**

**Numération globulaire**

- Hématies	5.68 (10 <sup>12</sup> /L)
- Hémoglobine	11.7 (g/dL)
- Hématocrite	37.3 (%)
- VGM	66 (fl)
- TCMH	20.6 (pg)
- CCMH	31.3 (g/dL)
- Leucocytes	7 (10 <sup>9</sup> /L)

**Formule Leucocytaire**

- Polynucléaires neutrophiles	4 (10 <sup>9</sup> /L) 57.8 (%)
- Polynucléaires éosinophiles	0.6 (10 <sup>9</sup> /L) 8.7 (%)
- Polynucléaires basophiles	0 (10 <sup>9</sup> /L) 0 (%)
- Lymphocytes	1.9 (10 <sup>9</sup> /L) 27.4 (%)
- Monocytes	0.4 (10 <sup>9</sup> /L) 6.1 (%)

Plaquettes 498 (10<sup>9</sup>/L)

## Biochimie

Folates 11.8 (ng/mL)

Méthode : Chimiluminescence sur Immulite 2000 XPI

Valeurs usuelles : chien : 4-13 ng/mL - chat : 10-18 ng/mL

> 13 ng/mL chez le chien ou > 18 ng/mL chez le chat : possibilité de prolifération microbienne anormale au niveau de l'intestin grêle proximal (dysbiose bactérienne).

### Vitamines

- Vitamine B12 821 (ng/L)

Méthode : Immunochimiluminescence sur Immulite 2000 XPI

< 250 ng/L : malabsorption ou carence d'apport (rare)

Protéines totales 67 (g/L)

Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400

### Ionogramme

- Sodium 148 (mmol/L)

Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400

- Potassium 3.8 (mmol/L)

Méthode : Potentiométrie sur Spotchem EL SE-1520

- Réserves Alcalines 24.9 (mmol/L)

Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400

- Chlore 109 (mmol/L)

Méthode : Potentiométrie sur Spotchem EL SE-1520

## Divers

Analyse diverse CRP: 4 mg/L

## Divers

Analyse diverse Anticorps anti-endomysium IgA: probable déficit en IgA  
Anticorps anti-gliadine déaminée IgA: probable déficit en IgA  
Anticorps anti-gliadine déaminée IgG: <0.4U/mL (V.U.<13.5)

Analyse diverse Anticorps anti-transglutaminase IgA: probable déficit en IgA  
Anticorps anti-transglutaminase IgG: <0.8 U/mL (V.U.<13.5)

Annexe 7 : Résultats des analyses sanguines du premier bilan de Mathieu (17 paramètres réalisés sur l'analyseur biochimique Melet Scholesing de la station et compte rendu du laboratoire Orbio pour les autres analyses).

### Bactériologie

Agent(s) mycosique(s) Absence d'agents mycosiques

### Bactériologie

Germe(s) pathogène(s) Absence de souches pathogènes notamment Pseudomonas sp, Staphylococcus aureus, Salmonella sp, Shigella sp, Yersinia sp et Campylobacter sp. Déséquilibre de la flore en faveur des coques à gram positif.

### Parasitologie

Examen direct Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné

Examen après enrichissement Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné

*L'excrétion parasitaire peut être intermittente*

### Commentaires (exemplaire vétérinaire)

La coproculture indique un déséquilibre de la flore digestive classique, en l'absence d'isolement de souches pathogènes spécifiques

Annexe 8 : Résultats d'analyses coprologiques du premier bilan de Mathieu (Compte rendu du laboratoire Orbio).

Propriétaire : CNRS - Station Primatologie  
Animal : ZP 16, Primate, Macaque rhésus, Male, 3 ans

UPS 846 - RD 56  
13790 Rousset sur Arc

Prélèvement(s) : 3 biopsies du colon  
Date de réception du prélèvement : 12/04/2019

#### Examen

Les biopsies sont de bonne qualité et présentent des modifications similaires. Le chorion est modérément infiltré par des lymphocytes et plasmocytes associés à des polynucléaires neutrophiles viables et dégénérés dans des zones sous tendant des érosions superficielles. Quelques polynucléaires éosinophiles sont présents en profondeur. Les cryptes sont hyperplasique et sécrétantes, sans modification architecturale.

#### Conclusion

**Colite lymphoplasmocytaire chronique modérée, multifocalement érosive et suppurée, 3 biopsies**

#### Commentaire (Exemplaire vétérinaire)

Les lésions sont compatibles avec une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Un colite idiopathique chronique d'étiologie inconnue a été décrite chez les macaques avec diarrhée et cachexie associée. Il s'agissait de macaques de moins de trois ans, comme ici.

Les principaux diagnostics différentiels sont une entérite parasitaire, virale ou bactérienne chronique. A corréler aux examens complémentaires éventuels.

Annexe 9 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du premier bilan de Mathieu (Compte rendu du laboratoire Vetdiagnostics).

## Bilan diarrhée chronique



Nom : Mathieu	Tatouage : ZP16	Puce :	Date : 15/05/19
---------------	-----------------	--------	-----------------

**Examen clinique :**

Poids : 4,25 kg, score corporel 3/5, muqueuses : roses, TRC <2s, extrémités, dents et pelage: sans anomalie. NL : RAS

Palpation abdominale : absence de liquide dans les anses intestinale.

Anesth : 0.3mL domitor ; 0.3mL kétamine

Sevoflurane 6 %, O2 1.5L/min

**Prélèvement selles :** un pot

**Prélèvement sang** veine fémorale : 1 tube EDTA, 2 tubes héparinés, 2 tubes secs

**Prélèvement urine** : par cystocynthèse : urine claire translucide.

**Echographie :**

Estomac :

Intestin grêle : présence de liquide en très faible quantité

Colon ascendant:

Colon descendant : pas de liquide

Autres (NL, anomalies particulières) : RAS

**Mesures paroi digestive :**

Colon descendant =1.4mm 1.8mm

**Endoscopie :**

Photos zones saine

Vidéo à reculons

Biopsies zone saines

**Commentaire/observations :**

Pas de lésions visibles

3 biopsies réalisées

Annexe 10 : Fiche d'intervention du second bilan de Mathieu.

TYPE COURONNE : VET-16      N° LOT : 1  
 BANQUE : M. rhesus  
 DOSSIER : 20190516-002  
 PATIENT : MATHIEU ZP16  
 REMARQUE :

Tests	Résultats	Valeurs de référence
PAL	:> 600 U/l	DILUER-REPETER -P
GGT	:+ 76 U/l	9 - 64
ASAT (GOT)	: 29 U/l	5 - 55
ALAT (GPT)	: 20 U/l	5 - 74
AMYLASE	: 263 U/l	54 - 435
UREE	: 0,47 g/l	0,00 - 0,60
GLUCOSE	:+ 1,73 g/l	0,30 - 1,70
PHOSPHORE	:+ 111 mg/l	19 - 79
CALCIUM	: 99 mg/l	71 - 102
ALBUMINE	: 37 g/l	22 - 48
CHOLESTEROL	: 1,0 g/l	0,5 - 1,8
ACIDE URIQUE	:< 10 mg/l	
CK	: 261 U/l	50 - 993
CREATININE	: 6,7 mg/l	2,7 - 12,9
BILIRUBINE T.	: 2,3 mg/l	0,6 - 6,4
PROTEINES T.	: 55 g/l	51 - 93
GLOBULINES	: 18 g/l	18 - 51
ALB/GLOB	:+ 2,0	0,5 - 2,0
UREE/CREA	: 70,15	

**Dossier : 012732 01**

Date de prélèvement : 15/05/2019

Date de réception : 16/05/2019

Référence :

Espèce : Macaque

Identification : MATHIEU

Race :

Âge : 3 an(s)

*Méthode : Impédance***Hématologie****Numération globulaire**

- Hématies	5.78 (10 <sup>12</sup> /L)
- Hémoglobine	12.4 (g/dL)
- Hématocrite	39.4 (%)
- VGM	68 (fl)
- TCMH	21.4 (pg)
- CCMH	31.4 (g/dL)
- Leucocytes	6.1 (10 <sup>9</sup> /L)

**Formule Leucocytaire**

- Polynucléaires éosinophiles	0.1 (10 <sup>9</sup> /L) 1 (%)
- Polynucléaires basophiles	0 (10 <sup>9</sup> /L) 0 (%)
- Lymphocytes	2.9 (10 <sup>9</sup> /L) 47 (%)
- Monocytes	0.2 (10 <sup>9</sup> /L) 3 (%)

Plaquettes 442 (10<sup>9</sup>/L)

**Folates** 8.7 (ng/mL)  
*Méthode : Chimiluminescence sur Immulite 2000 XPI*  
*Valeurs usuelles : chien : 4-13 ng/mL - chat : 10-18 ng/mL*  
*> 13 ng/mL chez le chien ou > 18 ng/mL chez le chat : possibilité de prolifération microbienne anormale au niveau de l'intestin grêle proximal (dysbiose bactérienne).*

**Vitamines**

- Vitamine B12 >1000 (ng/L)

*Méthode : Immunochimiluminescence sur Immulite 2000 XPI*  
*< 280 ng/L : malabsorption ou carence d'apport (rare)*

**Protéines totales** 56.5 (g/L)

*Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400*

**Ionogramme**

- Sodium 148 (mmol/L)

*Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400*

- Potassium 2.9 (mmol/L)

*Méthode : Potentiométrie sur Spotchem EL SE-1520*

- Réserves Alcalines 26.39 (mmol/L)

*Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400*

- Chlore 116 (mmol/L)

*Méthode : Potentiométrie sur Spotchem EL SE-1520*

**Protéine C réactive** 2 (mg/L)

*Méthode : ELISA*

Annexe 11: Résultats des analyses sanguines du second bilan de Mathieu (17 paramètres réalisés sur l'analyseur biochimique Melet Scholesing de la station et compte rendu du laboratoire Orbio pour les autres analyses).

<b>Bactériologie</b>	
Agent(s) mycosique(s)	Absence d'agents mycosiques
Germe(s) pathogène(s)	Absence de souches pathogènes notamment Pseudomonas sp, Staphylococcus aureus, Salmonella sp, Shigella sp, Yersinia sp et Campylobacter sp. Déséquilibre de la flore en faveur des coques à gram positif.
<b>Parasitologie</b>	
Examen direct	Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné
Examen après enrichissement	Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné
<i>L'excrétion parasitaire peut être intermittente</i>	

Annexe 12 : Résultats d'analyses coprologiques du second bilan de Mathieu (Compte rendu du laboratoire Orbio).



## Analyse n° V19-04618

Propriétaire : CNRS - Station Primatologie  
Animal : Mathieu ZP16, Primate, Macaque rhésus, Male, 3 ans

**Drs LACOSTE/BOITELLE**  
**CNRS - Station Primatologie**  
**UPS 846 - RD 56**  
**13790 Rousset sur Arc**

Prélèvement(s) : 3 biopsies du colon  
Date de réception du prélèvement : 16/05/2019

### Examen

Les biopsies sont de bonne qualité et présentent des modifications similaires. Le chorion est modérément oedémateux et infiltré par des lymphocytes et plasmocytes associés à quelques polynucléaires neutrophiles. Les cryptes sont hyperplasiques et sécrétantes, et une transcytose lymphocytaire minime est notée.

### Conclusion

**Colite lymphoplasmocytaire chronique modérée, 3 biopsies**

### Commentaire (Exemplaire vétérinaire)

Les lésions sont légèrement moins sévères que celles observées précédemment, sans ulcération ou suppuration. La composante lymphoplasmocytaire reste bien présente.  
A corréler à l'évolution des lésions.

Annexe 13 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du second bilan de Mathieu  
(Compte rendu du laboratoire Vetdiagnostic).

Espèce : Macaque rhesus

Identification : HOP - 033156F SELLES

Race :

Âge :

Sexe : Mâle

### Bactériologie

Agent(s) mycosique(s)

Présence de quelques colonies d'Aspergillus sp

Germe(s) pathogène(s)

Absence de souches pathogènes notamment  
Pseudomonas sp, Staphylococcus aureus, Salmonella  
sp, Shigella sp, Yersinia sp et Campylobacter sp.

### Parasitologie

Examen direct

Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives  
de parasites dans l'échantillon examiné

Examen après enrichissement

Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives  
de parasites dans l'échantillon examiné

*L'excrétion parasitaire peut être intermittente*

### Commentaires (exemplaire vétérinaire)

Dysbiose intestinale, comme en témoigne la présence de Mycètes dans les selles

Bien cordialement

Annexe 14 : Résultats de la première analyse coprologique de Hop (Compte rendu du laboratoire  
Orbio).

## Bilan diarrhée Macaques Projet Camille

Cas : HOP                      033 156 F                      puce : 955000003506181  
date : 17/04/19

Examen clinique :

Dents ok - Extrémités ok. Palpation abdominale souple - sensation liquidienne à la palpation.

Présence de selles liquides.

BS1. Cachexie alopecie diffuse anus souillé poids 8.75kg

Anesth : 0.5ml médétomidine, 0.5mL kétamine IM

SEVO 4% O2 1.5L/min 0.5mL antisedan (atipamézole)

Prélèvement selles : un tube sec

Prélèvement sang veine fémorale : 1 tube EDTA, 2 tubes héparinés, 2 tubes secs

Prélèvement urine : non fait → vessie non visible à l'échographie

Echographie :

Estomac : contenu aérique

Intestin grêle : liquide en petite quantité paroi 1.8mm

Colon : contenu pâteux et liquidien, paroi descendant no hypertrophié : 2mm, ascendant hypertrophié 3.8mm

Caecum : contenu liquidien en mouvement (vidéo) Paroi caecum 1.2 mm

Autres :

- Structure hypoéchogène par rapport à la paroi digestive, de forme ronde, le long du colon ascendant, caudalement au foie (cadran hypochondre droit) : taille 4.6 x 9.4 mm NL **mésentérique hypertrophié?**

- Rein foie : ras

Endoscopie :

La muqueuse rectale + colique (sigmoïde + descendant) est normale. Une seule lésion congestive visualisée au niveau du colon sigmoïde

Photos zones saines, Photos lésions, Vidéo à reculons

Biopsies 2 zone saines + 1 lésions dans formol

Annexe 15 : Fiche d'intervention du premier bilan de Hop.

DOSSIER : 20190417-001  
 PATIENT : HOP 033156F  
 REMARQUE : suivi diarrhée

Tests	Résultats	Valeurs de référence
PAL :	236 U/l	10 - 503
GGT :	41 U/l	9 - 64
ASAT (GOT) :	16 U/l	5 - 55
ALAT (GPT) :	6 U/l	5 - 74
AMYLASE :	180 U/l	54 - 435
UREE :	0,39 g/l	0,00 - 0,60
GLUCOSE :	1,09 g/l	0,30 - 1,70
PHOSPHORE :	60 mg/l	19 - 79
CALCIUM :	83 mg/l	71 - 102
ALBUMINE :	30 g/l	22 - 48
CHOLESTEROL :	0,7 g/l	0,5 - 1,8
ACIDE URIQUE :<	10 mg/l	
CK :	61 U/l	50 - 993
CREATININE :+ :	14,4 mg/l	2,7 - 12,9
BILIRUBINE T.:	2,9 mg/l	0,6 - 6,4
PROTEINES T. :	66 g/l	51 - 93
GLOBULINES :	36 g/l	18 - 51
ALB/GLOB :	0,8	0,5 - 2,0
UREE/CREA :	27,08	

## Biochimie

Folates 9.17 (ng/mL)

*Méthode : Chimiluminescence sur Immulite 2000 XPI*

*Valeurs usuelles : chien : 4-13 ng/mL - chat : 10-18 ng/mL*

*> 13 ng/mL chez le chien ou > 18 ng/mL chez le chat : possibilité de prolifération microbienne anormale au niveau de l'intestin grêle proximal (dysbiose bactérienne).*

### Vitamines

- Vitamine B12 1677 (ng/L)

*Méthode : Immunochimiluminescence sur Immulite 2000 XPI*

*< 280 ng/L : malabsorption ou carence d'apport (rare)*

Protéines totales 65.7 (g/L)

*Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400*

### Ionogramme

- Sodium 145 (mmol/L)

*Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400*

- Potassium 5.7 (mmol/L)

*Méthode : Potentiométrie sur Spotchem EL SE-1520*

- Réserves Alcalines 21.08 (mmol/L)

*Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400*

- Chlore 103 (mmol/L)

*Méthode : Potentiométrie sur Spotchem EL SE-1520*

*Méthode : Impédance*

## Hématologie

### Numération globulaire

- Hématies 5.36 ( $10^{12}/L$ )

- Hémoglobine 13.2 (g/dL)

- Hématocrite 37.5 (%)

- VGM 70 (fl)

- TCMH 24.6 (pg)

- CCMH 35.2 (g/dL)

- Leucocytes 6.5 ( $10^9/L$ )

### Formule Leucocytaire

- Polynucléaires neutrophiles 2.9 ( $10^9/L$ )

44.6 (%)

- Polynucléaires éosinophiles 2.5 ( $10^9/L$ )

38.7 (%)

- Polynucléaires basophiles 0 ( $10^9/L$ )

0 (%)

- Lymphocytes 0.9 ( $10^9/L$ )

13.3 (%)

- Monocytes 0.2 ( $10^9/L$ )

3.4 (%)

Plaquettes 522 ( $10^9/L$ )

---

**Dossier : 010506 02**

Date de prélèvement : 17/04/2019

Date de réception : 19/04/2019

Référence :

Page : 1/1

---

Espèce : Singes

Identification : 156F

Race :

Âge :

Sexe :

---

**Divers**

Analyse diverse

CRP: 11mg/L

Analyse diverse

Anticorps anti-endomysium IgA: suspicion de déficit en IgA

Anticorps anti-gliadine: suspicion de déficit en IgA

Anticorps anti-gliadine (IgG): 4.4U/mL

Anticorps anti-transglutaminase (IgA): suspicion de déficit en IgA

Anticorps anti-transglutaminase (IgG): &lt;0.8 U/mL

Annexe 16 : Résultats des analyses sanguines du premier bilan de Hop (17 paramètres réalisés sur l'analyseur biochimique Melet Scholesing de la station et compte rendu du laboratoire Orbio pour les autres analyses).

**Bactériologie**

Agent(s) mycosique(s)

Absence d'agents mycosiques

**Bactériologie**

Germe(s) pathogène(s)

Absence de souches pathogènes notamment Pseudomonas sp, Staphylococcus aureus, Salmonella sp, Shigella sp, Yersinia sp et Campylobacter sp.  
Absence de déséquilibre de la flore.**Parasitologie**

Examen direct

Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné

Examen après enrichissement

Absence d'oeufs, de kystes et de formes végétatives de parasites dans l'échantillon examiné

*L'excrétion parasitaire peut être intermittente*

Annexe 17 : Résultats d'analyses coprologiques du premier bilan de Hop (Compte rendu du laboratoire Orbio).

Propriétaire : CNRS - Station Primatologie  
Animal : HOP 033156F, Primate, Macaque rhésus, Male, 7 ans

**UPS 846 - RD 5b**  
**13790 Rousset sur Arc**

Prélèvement(s) : 3 biopsies coliques  
Date de réception du prélèvement : 19/04/2019

#### Examen

L'épithélium de revêtement apparaît alésionnel.

Le chorion est modérément infiltré par des lymphocytes et plasmocytes retrouvés parfois migrant entre les entérocytes. Des polynucléaires éosinophiles sont également présents.

Absence d'agent pathogène.

#### Conclusion

**Colite lymphoplasmocytaire et éosinophilique chronique diffuse modérée**

#### Commentaire (Exemplaire vétérinaire)

Les lésions observées sont d'origine inconnue. La présence d'éosinophiles incite à rechercher une atteinte parasitaire en priorité. Aucun élément parasitaire n'est présent sur les sections examinées.

En l'absence d'identification de parasite, une colite chronique idiopathique sera à rechercher. C'est une entité fréquemment décrite chez les macaques en captivité et des facteurs environnementaux et infectieux (*Helicobacter sp*) seraient impliqués dans le développement de cette affection (*Novel Helicobacter species isolated from rhesus monkeys with chronic idiopathic colitis. Fox JG et al. J Med Microbiol. 2001 May;50(5):421-9.*)

A corréliser aux données épidémiologiques et résultats d'autres tests complémentaires (parasitologie en particulier).

Annexe 18 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du premier bilan de Hop  
(Compte rendu du laboratoire Vetdiagnostic).

## Bilan diarrhée chronique



<b>Nom : Hop</b>	<b>Tatouage : 156 F</b>	<b>Puce :</b>	<b>Date : 15/05/19</b>
------------------	-------------------------	---------------	------------------------

**Examen clinique :**

Poids : 9.65 kg, score corporel 1/5, muqueuses : roses, TRC <2s, extrémités, dents: sans anomalie. Alopecie tronculaire, NL : RAS

Palpation abdominale : absence de liquide dans les anses intestinale.

Anesth : 0.6 mL domitor ; 0.6 mL kétamine

Sevoflurane 6 %, O2 1.5L/min

**Prélèvement selles :** un pot

**Prélèvement sang** veine fémorale : 1 tube EDTA, 2 tubes héparinés, 2 tubes secs

**Prélèvement urine :** par cystocynthèse : urine claire translucide.

**Echographie :**

Estomac :

Intestin grêle : présence de liquide en très faible quantité

Colon ascendant:

Colon descendant : contenu pâteux

Autres (NL, anomalies particulières) : RAS

**Mesures paroi digestive :**

Colon descendant =1.7mm ; 1.5mm

Colon ascendant= 1.5mm

**Endoscopie :**

Photos zones saine

Vidéo à reculons

Biopsies zone saines

**Commentaire/observations :**

Pas de lésions visibles

3 biopsies réalisées

Annexe 19 : Fiche d'intervention du second bilan de Hop.

TYPE COURONNE : VET-16 N° LOT : 1  
 BANQUE : M. rhesus

DOSSIER : 20190516-003  
 PATIENT : HOP 303156F  
 REMARQUE :

Tests	Résultats	Valeurs de référence
PAL	: 177 U/l	10 - 503
GGT	: 57 U/l	9 - 64
ASAT (GOT)	: 35 U/l	5 - 55
ALAT (GPT)	:< 5 U/l	
AMYLASE	:+ 470 U/l	54 - 435
UREE	: 0,32 g/l	0,00 - 0,60
GLUCOSE	: 0,90 g/l	0,30 - 1,70
PHOSPHORE	: 63 mg/l	19 - 79
CALCIUM	: 93 mg/l	71 - 102
ALBUMINE	: 31 g/l	22 - 48
CHOLESTEROL	: 0,9 g/l	0,5 - 1,8
ACIDE URIQUE	:< 10 mg/l	
CK	:+ 1260 U/l	50 - 993
CREATININE	: 9,8 mg/l	2,7 - 12,9
BILIRUBINE T.	: 2,3 mg/l	0,6 - 6,4
PROTEINES T.	: 58 g/l	51 - 93
GLOBULINES	: 28 g/l	18 - 51
ALB/GLOB	: 1,1	0,5 - 2,0
UREE/CREA	: 32,65	

**Dossier : 012725 01**

Date de prélèvement : 15/05/2019

Date de réception : 16/05/2019

Référence :

Espèce : Macaque rhesus

Identification : HOP - 033156F

Race :

Âge : 3 an(s)

*Méthode : Impédance***Hématologie****Numération globulaire**

- Hématies	4.19 (10 <sup>12</sup> /L)
- Hémoglobine	10.1 (g/dL)
- Hématocrite	30.6 (%)
- VGM	73 (fl)
- TCMH	24.2 (pg)
- CCMH	33.1 (g/dL)
- Leucocytes	6.7 (10 <sup>9</sup> /L)

**Formule Leucocytaire**

- Polynucléaires neutrophiles	2.7 (10 <sup>9</sup> /L) 41 (%)
- Polynucléaires éosinophiles	0.2 (10 <sup>9</sup> /L) 3 (%)
- Polynucléaires basophiles	0 (10 <sup>9</sup> /L) 0 (%)
- Lymphocytes	3.4 (10 <sup>9</sup> /L) 51 (%)
- Monocytes	0.3 (10 <sup>9</sup> /L) 5 (%)

Plaquettes 388 (10<sup>9</sup>/L)

## Vitamines

- Vitamine B12 >1000 (ng/L)

Méthode : Immunochimiluminescence sur Immulite 2000 XPI

< 280 ng/L : malabsorption ou carence d'apport (rare)

Protéines totales 60.4 (g/L)

Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400

## Ionogramme

- Sodium 144 (mmol/L)

Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400

- Potassium 4.4 (mmol/L)

Méthode : Potentiométrie sur Spotchem EL SE-1520

- Réserves Alcalines 33.13 (mmol/L)

Méthode : Colorimétrie sur ABX Pentra 400

- Chlore 109 (mmol/L)

Méthode : Potentiometrie sur Spotchem EL SE-1520

Protéine C réactive 1 (mg/L)

Méthode : ELISA

Annexe 20 : Résultats des analyses sanguines du second bilan de Hop (17 paramètres réalisés sur l'analyseur biochimique Melet Scholesing de la station et compte rendu du laboratoire Orbio pour les autres analyses).

### Bactériologie

Germe(s) pathogène(s) Absence de souches pathogènes notamment Pseudomonas sp, Staphylococcus aureus, Salmonella sp, Shigella sp, Yersinia sp et Campylobacter sp.  
Absence de déséquilibre de la flore.

Agent(s) mycosique(s) Absence d'agents mycosiques

### Parasitologie

Examen direct Très rares oeufs de Taenidae (sous réserves, structure dégradée)

Examen après enrichissement Très rares oeufs de Taenidae (sous réserves, structure dégradée)

*L'excrétion parasitaire peut être intermittente*

Annexe 21: Résultats d'analyses coprologiques du second bilan de Hop (Compte rendu du laboratoire Orbio).



**VET DIAGNOSTICS**

Laboratoire d'anatomie pathologique vétérinaire

## Analyse n° V19-04619

Propriétaire : CNRS - Station Primatologie  
Animal : Hop 033156F, Primate, Macaque rhésus, Male, 7 ans

**Drs LACOSTE/BOITELLE**  
**CNRS - Station Primatologie**  
**UPS 846 - RD 56**  
**13790 Rousset sur Arc**

Prélèvement(s) : 3 biopsies coliques  
Date de réception du prélèvement : 16/05/2019

### Examen

Les biopsies sont de qualité adéquate et présentent des lésions similaires. Le chorion est modérément infiltré par des lymphocytes et plasmocytes retrouvés parfois migrant entre les entérocytes. Des polynucléaires éosinophiles sont également présents. Un oedème modéré est associé. Les cryptes sont d'aspect normal.

### Conclusion

**Colite lymphoplasmocytaire et éosinophilique chronique diffuse modérée, 3 biopsies**

### Commentaire (Exemplaire vétérinaire)

Les lésions sont similaires à celles préalablement observées chez cet animal.

Annexe 22 : Résultat histologique des biopsies réalisées lors du second bilan de Hop  
(Compte rendu du laboratoire Vetdiagnostic).

## BIBLIOGRAPHIE

Adler, R. R. *et al.* (1988) 'Chronic Colitis , Juvenile *Macaca mulatta*'.

Allenspach, K. *et al.* (2004) 'Evaluation of assays for perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies and antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in dogs with inflammatory bowel disease.', *American journal of veterinary research*, 65(9), pp. 1279–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478778> (Accessed: 8 April 2019).

Allenspach, K. *et al.* (2006) 'Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease.', *Journal of veterinary internal medicine*, 20(2), pp. 239–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16594578> (Accessed: 8 April 2019).

Allenspach, K. (2007) 'Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome.', *Journal of veterinary internal medicine*, 21(4), pp. 700–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17708389> (Accessed: 3 April 2019).

Allenspach, K. (2011) 'Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine.', *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 41(2), pp. 345–60. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.01.004.

Allenspach, K. (2015) 'Diagnosis of Small Intestinal Disorders in Dogs and Cats', *Clinics in Laboratory Medicine*. Elsevier Inc, 35(3), pp. 521–534. doi: 10.1016/j.cll.2015.05.003.

Andrade, M. C. R. *et al.* (2007) 'Circulation of *Campylobacter* spp. in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) held in captivity: A longitudinal study', *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 102(1), pp. 53–57. doi: 10.1590/S0074-02762007000100008.

Ardeshir, A. *et al.* (2013) 'Idiopathic Microscopic Colitis of Rhesus Macaques: Quantitative Assessment of Colonic Mucosa', *The Anatomical Record*, 296(8), pp. 1169–1179. doi: 10.1002/ar.22727.

Ardeshir, A. *et al.* (2014) 'Inulin Treatment Leads to Changes in Intestinal Microbiota

and Resolution of Idiopathic Chronic Diarrhea in Rhesus Macaques', *Annals of the American Thoracic Society*. doi: 10.1513/annalsats.201306-208mg.

Atkinson, N. S. S. *et al.* (2017) 'How to perform gastrointestinal ultrasound: Anatomy and normal findings.', *World journal of gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc, 23(38), pp. 6931–6941. doi: 10.3748/wjg.v23.i38.6931.

Balseiro *et al.* (2018) 'Chronic regional intestinal inflammatory disease: a trans-species slow infection?', *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. Elsevier, 62(December 2018), pp. 88–100. doi: 10.1016/J.CIMID.2018.12.001.

Benkhadra, F. and Humbel, R.-L. (2008) 'Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)', *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. Elsevier Masson, 23(4), pp. 202–211. doi: 10.1016/J.IMMBIO.2008.07.007.

Berghoff, N. and Steiner, J. M. (2011) 'Laboratory Tests for the Diagnosis and Management of Chronic Canine and Feline Enteropathies', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. Elsevier Ltd, 41(2), pp. 311–328. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.01.001.

Bethune, M. T. *et al.* (2008) 'A Non-Human Primate Model for Gluten Sensitivity', *PLoS ONE*, 3(2). doi: 10.1371/journal.pone.0001614.

Blackwood, R. S. *et al.* (2008) 'Effects of the macrolide drug tylosin on chronic diarrhea in rhesus macaques (*Macaca mulatta*)', *Comparative Medicine*.

Brady, A. G. and Carville, A. A. L. (2012) *Digestive System Diseases of Nonhuman Primates*. Second Edi, *Nonhuman Primates in Biomedical Research*. Second Edi. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-381366-4.00012-2.

Broadhurst, M. J. *et al.* (2012) 'Therapeutic Helminth Infection of Macaques with Idiopathic Chronic Diarrhea Alters the Inflammatory Signature and Mucosal Microbiota of the Colon', *PLoS Pathogens*, 8(11). doi: 10.1371/journal.ppat.1003000.

Calle, P. P. and Joslin, J. O. (2015) *New world and old world monkeys*, *Fowler's Zoo*

*and Wild Animal Medicine*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-1-4557-7397-8.00037-2.

Cerquetella, M. *et al.* (2010) 'Inflammatory bowel disease in the dog: Differences and similarities with humans', *World Journal of Gastroenterology*, 16(9), pp. 1050–1056. doi: 10.3748/wjg.v16.i9.1050.

Chan, P. K. S. *et al.* (2018) 'Diversity of macaque microbiota compared to the human counterparts', *Scientific Reports*. doi: 10.1038/s41598-018-33950-6.

Day, M. J. *et al.* (2008) 'Histopathological Standards for the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation in Endoscopic Biopsy Samples from the Dog and Cat: A Report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group', *Journal of Comparative Pathology*, 138(SUPPL. 1), pp. 1–43. doi: 10.1016/j.jcpa.2008.01.001.

Elmore, D. B. *et al.* (1992) 'Diarrhea rates and risk factors for developing chronic diarrhea in infant and juvenile rhesus monkeys.', *Laboratory animal science*, 42(4), pp. 356–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1434494> (Accessed: 14 March 2019).

Engel, M. A. and Neurath, M. F. (2010) 'New pathophysiological insights and modern treatment of IBD', *Journal of Gastroenterology*, 45(6), pp. 571–583. doi: 10.1007/s00535-010-0219-3.

Espinosa, E. and Chillet, P. (2006) *Immunologie*. Ellipses. Available at: <https://books.google.fr/books/about/Immunologie.html?id=nsjLAAAACAAJ> (Accessed: 5 June 2019).

Ferrecchia, C. E. and Hobbs, T. R. (2013) 'Efficacy of oral fecal bacteriotherapy in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with chronic diarrhea', *Comparative Medicine*, 63(1), pp. 71–75.

Fox, J. G. *et al.* (2007) 'Isolation and characterization of a novel helicobacter species, "Helicobacter macacae" from rhesus monkeys with and without chronic idiopathic colitis', *Journal of Clinical Microbiology*, 45(12), pp. 4061–4063. doi: 10.1128/JCM.01100-07.

Gelberg, H. B. (2016) *Alimentary System and the Peritoneum, Omentum, Mesentery, and Peritoneal Cavity*. Sixth Edit, *Pathologic Basis of Veterinary Disease Expert Consult*. Sixth Edit. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-323-35775-3.00007-2.

Gottlieb, D. H. *et al.* (2018) 'Personality, environmental stressors, and diarrhea in *Rhesus macaques*: An interactionist perspective', *American Journal of Primatology*, 80(12), p. e22908. doi: 10.1002/ajp.22908.

Groves, C. (2005) 'The Taxonomy of Primates in the Laboratory Context', in *The Laboratory Primate*. Academic Press, pp. 3–15. doi: 10.1016/B978-012080261-6/50001-5.

Haertel, A. J. *et al.* (2018) 'Standard growth and diarrhea-associated growth faltering in captive infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*)', *American Journal of Primatology*. doi: 10.1002/ajp.22923.

Hardman, J. G. *et al.* (1998) *Goodman & Gilman, les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. McGraw-Hill International.

Hird, D. W., Anderson, J. H. and Bielitzki, J. T. (1984) 'Diarrhea in nonhuman primates: a survey of primate colonies for incidence rates and clinical opinion.', *Laboratory animal science*, 34(5), pp. 465–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6513506> (Accessed: 20 February 2019).

Howell, S. *et al.* (2012) 'A bio-behavioral study of chronic idiopathic colitis in the rhesus macaque (*Macaca mulatta*)', *Applied Animal Behaviour Science*. Elsevier B.V., 138(1–2), pp. 208–220. doi: 10.1016/j.applanim.2012.01.003.

Izzi *et al.* (2015) 'Serum Cobalamin (Vitamin B12 ) Concentrations in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*) and Pigtailed Macaques (*Macaca nemestrina*) with Chronic Idiopathic Diarrhea'. Available at: [sci-hub.tw/10.0000/ncbi.nlm.nih.gov/PMC49](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114441/).

J.B. (1984) 'Bergey's manual of systematic bacteriology', *Annales de l'Institut Pasteur / Microbiologie*. Elsevier Masson. doi: 10.1016/S0769-2609(84)80051-4.

Jergens *et al.* (2010) 'Comparison of oral prednisone and prednisone combined with

metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial.', *Journal of veterinary internal medicine*, 24(2), pp. 269–77. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0447.x.

Jergens, A. E. *et al.* (2003) 'A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease.', *Journal of veterinary internal medicine*, 17(3), pp. 291–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12774968> (Accessed: 3 April 2019).

Jinbo, T. *et al.* (1999) 'Concentrations of C-reactive protein in normal monkeys (*Macaca irus*) and in monkeys inoculated with *Bordetella bronchiseptica* R-5 and measles virus.', *Veterinary research communications*, 23(5), pp. 265–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493113> (Accessed: 6 May 2019).

Johnson-delaney, C. A. and Abvp-avian, D. (2009) 'Parasites of Captive Nonhuman Primates', *Veterinary Clinics of NA: Exotic Pet*. Elsevier Ltd, 12(3), pp. 563–581. doi: 10.1016/j.cvex.2009.07.002.

Kanthaswamy, S. *et al.* (2014) 'Familial aggregation of chronic diarrhea disease (CDD) in rhesus macaques (*Macaca mulatta*)', *American Journal of Primatology*, 76(3), pp. 262–270. doi: 10.1002/ajp.22230.

Kapusinszky, B. *et al.* (2017) 'Case-Control Comparison of Enteric Viromes in Captive Rhesus Macaques with Acute or Idiopathic Chronic Diarrhea', *Journal of Virology*. doi: 10.1128/JVI.00952-17.

Laing, S. T. *et al.* (2018) 'Idiopathic Colitis in Rhesus Macaques Is Associated With Dysbiosis, Abundant Enterochromaffin Cells and Altered T-Cell Cytokine Expression', *Veterinary Pathology*, 55(5), pp. 741–752. doi: 10.1177/0300985818780449.

Laporte (1999) 'Topographie et coupes anatomiques du macaques cynolmalus appliquées à l'imagerie scanner et IRM', *Thèse vétérinaire*.

Lecoindre, P. *et al.* (2010) 'Gastro-entérologie du chien et du chat (Version 1.0 française) par Patrick Lecoindre ; Patrick Baudin, conception ; F. Kalfon, S. Dardill, graphisme'. Available at: <https://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb38464930s> (Accessed: 8 April 2019).

Lewis, S. J. and Heaton, K. W. (1997) 'Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(9), pp. 920–924. doi: 10.3109/00365529709011203.

Magden, E. R. *et al.* (2015) *Chapter 17. Nonhuman Primates*. Third Edit, *Laboratory Animal Medicine*. Third Edit. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-409527-4.00017-1.

Marks, Laflamme and Mcaloose (2002) 'Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolyzed protein for dogs with inflammatory bowel disease.', *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine*, 3(2), pp. 109–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750741> (Accessed: 8 April 2019).

Matricon, J. (2010) 'Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin', *Medecine/Sciences*. doi: 10.1051/medsci/2010264405.

Mazumdar, K. *et al.* (2010) 'Visualization of transepithelial passage of the immunogenic 33-residue peptide from  $\alpha$ -2 gliadin in gluten-sensitive macaques', *PLoS ONE*, 5(4). doi: 10.1371/journal.pone.0010228.

Moeller, A. H. *et al.* (2013) 'Brief report Relevant catalyst and co-catalyst for PEC water splitting Yannick Gaudy', *Genome Research*, 23, pp. 1715–1720. doi: 10.1101/gr.154773.113.23.

Mohan, M. *et al.* (2016) 'Dietary Gluten-Induced Gut Dysbiosis Is Accompanied by Selective Upregulation of microRNAs with Intestinal Tight Junction and Bacteria-Binding Motifs in Rhesus Macaque Model of Celiac Disease', *Nutrients*. doi: 10.3390/nu8110684.

Mokhtar, D. (2017) *The Digestive System, Fish Histology*. doi: 10.1201/9781315205779-9.

Nose, O. *et al.* (2007) 'chap 9 : Sense Organs and Viscera', in *Primate Anatomy (Third Edition)*, pp. 391–505. doi: 10.1016/B978-0-12-372576-9.50011-5.

Power, M. L., Toddes, B. and Koutsos, L. (2012) *Nutrient Requirements and Dietary Husbandry Principles for Captive Nonhuman Primates*. Second Edi, *Nonhuman*

*Primates in Biomedical Research*. Second Edi. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-381365-7.00010-8.

Price, E. C. (2004) 'National Research Council. Nutrient Requirements of Nonhuman Primates, 2nd revised edition', *British Journal of Nutrition*, 91(01), p. 169. doi: 10.1079/BJN20031008.

Prongay, K., Park, B. and Murphy, S. J. (2013) 'Risk factor analysis may provide clues to diarrhea prevention in outdoor-housed rhesus macaques (*Macaca mulatta*)', *American Journal of Primatology*. doi: 10.1002/ajp.22150.

Reinhardt, V. *et al.* (1987) 'Treatment of nonspecific diarrhea with metronidazole in rhesus macaques.', *Journal of medical primatology*, 16(5), pp. 311–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3694666> (Accessed: 25 March 2019).

REN, S. G. *et al.* (1988) 'Dose-Response Relationship Between Thyroid Hormone and Growth Velocity in *Cynomolgus* Monkeys', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 66(5), pp. 1010–1013. doi: 10.1210/jcem-66-5-1010.

Ribbons *et al.* (1997) 'The effect of inhibitors of inducible nitric oxide synthase on chronic colitis in the rhesus monkey', *J Pharmacol Exp Ther*, 280(2), pp. 1008–1015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023318>.

Ribbons, K. A. *et al.* (1995) 'Potential role of nitric oxide in a model of chronic colitis in rhesus macaques', 108, pp. 705–711.

Rice, K. A. *et al.* (2013) 'Diagnosis of Amyloidosis and Differentiation from Chronic, Idiopathic Enterocolitis in Rhesus (*Macaca mulatta*) and Pig-Tailed (*M. nemestrina*) Macaques', *Comparative Medicine*, 63(3), pp. 262–271.

Rossi, G. *et al.* (2014) 'Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0094699.

Schneider, N. J. *et al.* (1954) 'ENTERIC BACTERIOLOGICAL STUDIES IN A Annals

New York Academy of Sciences', pp. 935–941.

Sestak, K. *et al.* (2003) 'Infectious Agent and Immune Response Characteristics of Chronic Enterocolitis in Captive Rhesus Macaques Infectious Agent and Immune Response Characteristics of Chronic Enterocolitis in Captive Rhesus Macaques', *Infection and Immunity*, 71(7), pp. 4079–4086. doi: 10.1128/IAI.71.7.4079.

Sestak, K. *et al.* (2015) 'The effects of reduced gluten barley diet on humoral and cell-mediated systemic immune responses of gluten-sensitive rhesus macaques', *Nutrients*. doi: 10.3390/nu7031657.

Sestak, K. *et al.* (2016) 'Supplementation of reduced gluten barley diet with oral prolyl endopeptidase effectively abrogates enteropathy-associated changes in gluten-sensitive macaques', *Nutrients*. doi: 10.3390/nu8070401.

Simpson, J. W. (2008) 'J.M. Steiner (Ed.), Small Animal Gastroenterology, Schlutersche Verlagsgesellschaft GmbH, 2008, ISBN 9783899930276, 366 pp; £88 (hard).', *The Veterinary Journal*. W.B. Saunders, 178(2), pp. 302–303. doi: 10.1016/J.TVJL.2008.07.015.

Smith, D. G. (2012) *Taxonomy of Nonhuman Primates Used in Biomedical Research*. Second Edi, *Nonhuman Primates in Biomedical Research*. Second Edi. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-381365-7.00003-0.

Strait, K., Else, J. G. and Eberhard, M. L. (2012) *Parasitic Diseases of Nonhuman Primates*. Second Edi, *Nonhuman Primates in Biomedical Research*. Second Edi. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-381366-4.00004-3.

Taylor, J. M. *et al.* (2018) 'Evaluation of a therapy for Idiopathic Chronic Enterocolitis in rhesus macaques ( *Macaca mulatta* ) and linked microbial community correlates', *PeerJ*, 6, p. e4612. doi: 10.7717/peerj.4612.

Turner, J. R. (2009) 'Intestinal mucosal barrier function in health and disease', *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group, 9(11), pp. 799–809. doi: 10.1038/nri2653.

Turnquist, J. E. and Minugh-purvis, N. (2012) *Chapter 4 - Functional Morphology*.

Second Edi, *Nonhuman Primates in Biomedical Research*. Second Edi. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-381365-7.00004-2.

Veazey, R. S. *et al.* (1997) 'Characterization of gut-associated lymphoid tissue (GALT) of normal rhesus macaques', *Clinical Immunology and Immunopathology*, 82(3), pp. 230–242. doi: 10.1006/clin.1996.4318.

Vitolins, M. Z. *et al.* (2018) 'Gut Microbiome Composition in Non-human Primates Consuming a Western or Mediterranean Diet', *Frontiers in Nutrition*. doi: 10.3389/fnut.2018.00028.

Wang, K.-Y. *et al.* (2019) 'Rotavirus is associated with decompensated diarrhea among young rhesus macaques ( *Macaca mulatta* )', *American Journal of Primatology*, 81(1), p. e22948. doi: 10.1002/ajp.22948.

Westermarck, E. (2016) 'Chronic Diarrhea in Dogs: What Do We Actually Know About It?', *Topics in Companion Animal Medicine*. Elsevier, 31(2), pp. 78–84. doi: 10.1053/j.tcam.2016.03.001.

Westreich, S. T. *et al.* (2019) 'Fecal metatranscriptomics of macaques with idiopathic chronic diarrhea reveals altered mucin degradation and fucose utilization', *Microbiome*. *Microbiome*, 7(1), p. 41. doi: 10.1186/s40168-019-0664-z.

Wilk, J. L. *et al.* (2008) 'Evaluation of the use of coconut to treat chronic diarrhea in rhesus macaques (*Macaca mulatta*)'. doi: 10.1111/j.1600-0684.2008.00313.x.

Yasuda, K. *et al.* (2015) 'Biogeography of the intestinal mucosal and luminal microbiome in the rhesus macaque', *Cell Host and Microbe*. Elsevier Inc., 17(3), pp. 385–391. doi: 10.1016/j.chom.2015.01.015.

Zhao, G. *et al.* (2019) 'Virome biogeography in the lower gastrointestinal tract of rhesus macaques with chronic diarrhea', *Virology*. Elsevier Inc., 527(May 2018), pp. 77–88. doi: 10.1016/j.virol.2018.10.001.



**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, Giovanni MOGICATO, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Camille SANDOR** intitulée « **Les diarrhées chroniques chez les primates non humains : Étude de cas de diarrhées idiopathiques chez le macaque rhésus (Macaca mulatta)** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 17 mai 2019  
Professeur Giovanni MOGICATO  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Gérard CAMPISTRON



Vu :  
La Direction de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*par délégation,*

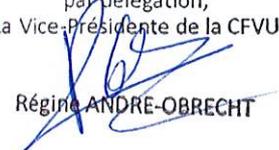
**Caroline LACROUX**  
Directrice de l'enseignement  
et de la vie étudiante



Vu et autorisation de l'impression :  
Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation,  
La Vice-Présidente de la CFVU

*Régine ANDRE-OBRECHT*





## **Les diarrhées chroniques chez les primates non humains : Étude de cas de diarrhées chroniques idiopathiques chez le macaque rhesus (*Macaca mulatta*)**

**NOM et Prénom :** SANDOR Camille

### **Résumé :**

La Diarrhée Chronique Idiopathique (DCI), est une affection commune à plusieurs espèces dont l'Homme. Elle se caractérise par une diarrhée modérée à sévère persistante et ne rétrocedant pas aux traitements habituels. Les enjeux de cette affection chez les primates non humains concernent avant tout le macaque rhesus en captivité chez qui la mortalité est importante. La compréhension des mécanismes caractérisant la DCI n'est pas aisée et les possibilités thérapeutiques sont limitées, c'est pourquoi cette affection est récemment au cœur d'un grand nombre de sujets d'étude en primatologie. Cette étude a pour but de dresser un bilan bibliographique des connaissances actuelles sur le sujet et de proposer un protocole de gestion des DCI adapté à la station de primatologie du CNRS. Ce protocole a été réalisé sur deux cas cliniques, et a donné lieu à une amélioration clinique suite à un traitement au fluconazole et néomycine suivi d'une bactériothérapie fécale. Ces résultats incitent à des études complémentaires.

Mots clefs : DIARRHEE / COLITE / MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN / PRIMATE / MACAQUE RHESUS.

### **Chronic diarrhea in nonhuman primates: A case study of idiopathic chronic diarrhea in rhesus macaque (*Macaca mulatta*)**

**LAST NAME and First name:** SANDOR Camille

### **Summary:**

Idiopathic Chronic Diarrhea (ICD) affects many species including humans. It is characterized by moderate to severe diarrhea that is persistent and does not resolve under usual treatments. The stakes of this disease in nonhuman primates mainly concern the rhesus macaque in captivity in whom mortality is important. The understanding of the mechanisms characterizing the ICD is not easy and the therapeutic possibilities are limited. This is why this disease has largely been studied in recent primatology researches. The purpose of this study is to provide a bibliographic review of current knowledge on the subject and to suggest an ICD management protocol adapted to the CNRS primatology station. The implementation of this protocol was carried out on two clinical cases, and showed a clinical improvement following treatment with fluconazole and neomycin followed by fecal bacterial therapy. These results encourage further studies.

Keywords: DIARRHEA / COLITIS / INFLAMMATORY BOWEL DISEASES / PRIMATE / MACAQUE RHESUS.