




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/> 25833

**To cite this version:**

Simon, Mélanie . *L'anxiété chez le chien, les répercussions sur le microbiote intestinal : intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 102 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)

# L'ANXIÉTÉ CHEZ LE CHIEN, LES REPERCUSSIONS SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL : INTÉRÊT DE L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

*par*

**Mélanie SIMON**

Née, le 25 Février 1994 à Bruges (33)

---

**Directeur de thèse : Mme Annabelle MEYNADIER**

---

**JURY**

PRESIDENT :

**Mme Barbara BOURNET**

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**Mme Annabelle MEYNADIER**

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Mme Séverine BOULLIER**

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

**Mr Christian DIAZ**

Docteur Vétérinaire



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

**Directeur** : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

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

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- 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*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- 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*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

**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*  
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. **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**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*  
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 réglementées*  
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

#### **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS**

M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*  
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*  
Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*  
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

#### **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*

Mise à jour au 01/11/2019

## **Remerciements**

### **A Madame la Professeure Barbara Bournet**

Professeur de gastro-entérologie et pancréatologie à l'hôpital Rangueil de Toulouse

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

Sincères remerciements.

### **A Madame la Professeure Séverine Boullier**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, immunologie générale et médicale

Qui a aimablement accepté de faire partie de mon jury de thèse,

Mes chaleureux remerciements.

### **A Madame le Docteur Annabelle Meynadier**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
Alimentation

Qui m'a confié ce sujet et guidé tout au long de l'élaboration de cette thèse,

Pour son soutien, sa disponibilité, ses conseils et sa confiance,

Toute ma reconnaissance.

### **A Monsieur Rodolphe Rabot**

Manager au sein de la société Phileo Lesaffre Animal Care,

Qui m'a accompagné dans ce projet et fourni les probiotiques Actisaf,

Pour son aide et ses conseils,

Sincères remerciements.

### **A Monsieur le Docteur Christian Diaz**

Docteur vétérinaire comportementaliste,

Qui m'a accompagné dans l'élaboration du questionnaire,

Pour son aide,

Sincères remerciements.

# Table des matières

---

Table des figures .....	11
Table des tableaux .....	11
Introduction .....	12
Partie 1 : L'anxiété chez le chien .....	13
I. Définition .....	13
II. Les différents types cliniques de l'anxiété .....	15
A. Différents types d'anxiété .....	16
B. Relation entre les différents types d'anxiété .....	17
III. Facteurs comportementaux et environnementaux influençant l'anxiété chez le chien .....	17
A. Facteurs prédisposants .....	17
a. Facteurs liés à la génétique .....	18
b. Facteurs liés à une expérience récente .....	18
c. Facteurs liés à l'environnement .....	19
i. Lieu de vie à la naissance .....	19
ii. Sensibilisation au bruit .....	19
d. Facteurs liés à l'attachement et la sociabilisation .....	20
B. Facteurs déclenchants .....	22
a. Situations nouvelles et inévitables pour l'individu .....	22
b. Situations de communications inadaptées .....	23
c. Changements biologiques .....	23
i. L'hypothyroïdie canine .....	24
ii. Le syndrome de Cushing .....	25
IV. Mécanismes neurobiologiques de l'anxiété .....	25
A. Le cerveau .....	28
a. L'hypothalamus .....	28
b. Le système limbique .....	29
c. Les voies du système monoaminergique .....	29
d. La formation réticulée .....	29
B. Glucocorticoïdes et catécholamines .....	31
C. Acide gamma amino butyrique (GABA) .....	35
D. Sérotonine .....	36
V. Manifestations cliniques de l'anxiété pathologique .....	37
A. Signes neurovégétatifs .....	39
a. Faisant intervenir les structures noradrénergiques .....	39
b. Faisant intervenir les structures dopaminergiques .....	39

c.	Symptômes faisant intervenir plusieurs types de structures .....	40
B.	Signes comportementaux .....	40
a.	Activités productives .....	40
i.	Hypervigilance .....	40
ii.	Agression par peur.....	41
iii.	Agression par irritation.....	41
iv.	Les stéréotypies .....	41
b.	Les activités substitutives .....	41
i.	Boulimie ou anorexie/dysorexie.....	42
ii.	Potomanie, polyurie-polydipsie.....	42
c.	Activités déficitaires .....	42
i.	Anomalies du comportement exploratoire .....	43
ii.	Sommeil perturbé .....	43
d.	Les signes de somatisation .....	43
i.	Affections dermatologiques.....	43
iii.	Affections digestives .....	44
C.	Evolution des états anxieux .....	44
a.	Etat dépressif .....	44
b.	Etat dysthymique .....	44
VII.	Prises en charge thérapeutique de l'anxiété les plus couramment utilisées .....	45
A.	Chimiothérapie .....	45
a.	Les benzodiazépines .....	46
b.	Les psychotropes modulateurs du système noradrénergique.....	47
i.	Les bêta-bloquants.....	47
ii.	Les alpha 2 -agonistes .....	47
c.	Les psychotropes modulateurs du système dopaminergique .....	48
i.	Les neuroleptiques.....	48
ii.	Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B).....	49
d.	Les inhibiteurs de recapture des monoamines .....	50
i.	Les inhibiteurs sélectifs de recaptages de la sérotonine (ISRS) .....	50
ii.	La clomipramine.....	50
iii.	La miansérine .....	50
B.	Phéromonothérapie .....	51
C.	Utilisation des probiotiques .....	51
D.	Thérapie comportementale .....	53



Partie 2 : le microbiote intestinal du chien, les effets des probiotiques.....	54
I. Caractérisation du microbiote digestif chez le chien.....	55
A. Définitions .....	55
a. Microbiote .....	55
b. Microbiome .....	55
c. Phylotypes .....	55
d. Archées.....	55
e. Prébiotiques .....	56
f. Probiotiques.....	56
B. Rappels de la physiologie du tractus digestifs .....	57
a. Anatomie .....	57
b. Histologie .....	58
c. Physiologie .....	61
C. Description des micro-organismes présents dans le tractus digestif du chien .....	62
a. Méthode d'identification des micro-organismes .....	62
i. Méthode par comptage manuel .....	62
ii. Culture bactérienne.....	62
iii. Techniques moléculaires .....	63
b. Dénombrement .....	63
c. Description des micro-organismes présents .....	64
D. Répartition selon la portion du tube digestif.....	65
a. L'estomac .....	65
b. Duodénum et jéjunum .....	66
c. Iléon et côlon .....	66
E. Interactions entre les micro-organismes du microbiote et l'hôte.....	67
a. Synthèses vitaminiques.....	67
b. Production d'acides gras à chaîne courte.....	67
c. Action sur le catabolisme des acides biliaires .....	69
d. Productions de métabolites bénéfiques et toxiques .....	69
e. Maturation du système immunitaire .....	70
II. Régulation, altération et facteurs influençant le microbiote intestinal .....	71
A. Mécanismes de régulations du microbiote tout au long du tube digestif.....	71
a. Sécrétions digestives.....	71
b. Particularités structurales de l'intestin.....	72
c. Péristaltisme intestinal.....	73

B.	Facteurs influençant le microbiote intestinal .....	73
a.	Effet de l'alimentation .....	73
b.	Effet de l'âge .....	73
c.	Prise de médicaments .....	74
C.	Altérations : situations pathologiques .....	74
a.	Défaut de sécrétion digestives .....	74
b.	Entéropathie chronique .....	75
c.	Anxiété et stress .....	75
d.	Entérites aiguës .....	76
e.	Maladies métaboliques .....	76
f.	Cancers digestifs .....	76
III.	Utilisation des probiotiques en médecine vétérinaire chez le chien .....	77
A.	Les différentes bactéries utilisées comme probiotiques .....	77
a.	<i>Lactobacillus</i> .....	77
b.	<i>Bifidobacterium</i> .....	77
c.	<i>Enterococcus</i> .....	77
B.	<i>Saccharomyces</i> : une levure utilisée comme probiotique .....	78
a.	Description .....	78
b.	Mode d'action .....	78
B.	Utilisation des probiotiques chez le chien .....	79
a.	Quantité à prescrire .....	79
b.	Influence du conditionnement sur leur efficacité .....	79
c.	Innocuité .....	81
	Partie 3 : Etude de l'effet de l'administration de probiotiques sur l'anxiété du chien .....	82
I.	Matériels et méthodes .....	82
A.	Sélection des chiens de l'étude .....	82
B.	Choix du probiotique utilisé .....	83
C.	Vermifugation des individus avant le début de l'étude .....	83
D.	Protocole de l'étude .....	84
E.	Analyse du microbiote .....	84
F.	Analyse bio-informatique et statistique .....	85
a.	Analyse bio-informatique : l'outil FROGS (Find Rapidly OTUs with Galaxy Solution) .....	85
b.	Analyse statistique des données .....	87

II. Résultats .....	87
A. Evolution du score ETEC .....	87
B. Evolution du poids des chiens .....	88
C. Evolution du microbiote fécal.....	89
D. Relation entre le microbiote et le score ETEC.....	89
III. Discussion.....	89
A. Effet de la méthode utilisée sur les résultats obtenus.....	89
B. Effet des probiotiques sur l'anxiété chez le chien.....	90
Conclusion.....	92
Bibliographie.....	94
Annexe 1 : Grille ETEC : Evaluation des Troubles Emotionnels du Chien.....	102

## Table des figures

---

Figure 1 - Schéma présentant l'effet d'une diminution du taux de T4 libre sur l'anxiété chez le chien	24
Figure 2 - Effet du syndrome de Cushing sur la production de cortisol.....	25
Figure 3 - Illustration de la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.....	26
Figure 4 - Mécanisme de régulation présynaptique et postsynaptique.....	27
Figure 5 - Représentation schématique de l'organisation des structures impliquées dans l'intégration et l'induction des états anxieux .....	30
Figure 6 - Mécanisme de régulation de l'axe corticotrope.....	32
Figure 7 - Illustration des projections dopaminergiques dans le cerveau [66].....	33
Figure 8 - Représentation de l'effet des différents récepteurs aux catécholamines.....	34
Figure 9 - Effet des benzodiazépines sur le récepteur au GABA.....	35
Figure 10 - Illustration des projections sérotoninergiques dans le cerveau [66].....	36
Figure 11 : Photographie du tube digestif du chien [36].....	58
Figure 12 : Illustration de l'organisation cellulaire de l'estomac [36].....	59
Figure 13 : Illustration d'une villosité de l'intestin grêle [67].....	60
Figure 14 - Chimères obtenu par PCR [70].....	85
Figure 15 - Etapes de l'outil FROGS pour nettoyer un séquençage et obtenir des OTUs [70].....	86
Figure 16 - Histogramme présentant les moyennes des score ETEC des chiens recevant le placebo et l'Actisaf lors des trois contrôles réalisés durant l'étude.....	88
Figure 17 - Evolution du poids des deux groupes de chiens durant l'étude.....	89

## Table des tableaux

---

Tableau 1 - Les différentes manifestations cliniques de l'anxiété.....	16
Tableau 2 - Troubles observés lors d'anxiété pouvant également être imputable à des troubles organiques, des examens complémentaires permettent d'écarter ces atteintes organiques et pourvoir diagnostiquer l'anxiété par exclusion.....	38
Tableau 3 - Différences entre le microbiote du chien et le microbiote de l'Homme .....	65
Tableau 4 - Exemple de composition de probiotiques commercialisés en médecine vétérinaire.....	80

# Introduction

Le stress et la peur ont été très largement étudié chez le chien. Cependant, l'anxiété est étudiée depuis une vingtaine d'années seulement. De plus, l'effet des probiotiques est très largement étudié pour leurs effets sur diverses maladies (système immunitaires, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, anxiété, ...).

L'objectif de cette thèse est premièrement de définir les différents types d'anxiété, mais aussi et surtout de comprendre comment l'anxiété peut également entraver le bien-être des animaux. Pour cela l'étiologie, la neurobiologie et la clinique de l'anxiété seront abordés ainsi que les principaux traitements de l'anxiété utilisé à ce jour chez le chien.

Puis, nous présenterons le microbiote du chien et les différentes interactions entre les micro-organismes du microbiote et l'hôte. Ceci nous permettra de mettre en évidence certains changements chez l'hôte lors d'altération de ce microbiote. Nous essaierons donc de montrer un lien causal entre une altération du microbiote et l'anxiété chez le chien.

De plus, cette thèse comprend une partie expérimentale visant à montrer un effet de l'administration de probiotiques chez des chiens anxieux. En effet, aucune étude n'a pour le moment été réalisée chez le chien afin de prouver un effet bénéfique de l'administration des probiotiques sur l'anxiété.

# Partie 1 : L'anxiété chez le chien

## I. Définition

---

Il est important de bien comprendre et reconnaître l'anxiété ainsi que de la différencier d'un stress afin de pouvoir étudier l'effet des probiotiques sur l'état anxieux d'un chien.

La peur, le stress et l'anxiété sont des réactions à un danger, à un événement inhabituel et donc suscitent la mise en place d'une réponse appropriée chez l'individu.

Les avis divergents en ce qui concerne ces trois émotions, certains auteurs décrivent ces trois émotions comme similaires et d'autres les décrivent comme très différentes.

Selon différents auteurs, l'anxiété est décrite comme un état réactionnel, caractérisée par l'augmentation de la probabilité de déclenchement de réactions émotionnelles analogues à celle de la peur. Elle s'accompagne souvent de manifestations somatiques (digestives, cutanées, cardiovasculaire, respiratoires, etc), en réponse à toute variation du milieu interne ou externe (danger inconnu, frustration, situation d'échec, nouveauté) [4].

Cependant le stress et la peur sont décrits comme une réaction aiguë de l'individu face à un danger extérieur imminent. L'anxiété quant à elle, fait appel à des aspects cognitifs et à un danger que l'individu anticipe selon les expériences vécues [7].

Cet état a beaucoup été décrit chez l'homme mais très peu chez l'animal. Néanmoins, l'étude de l'état anxieux chez le chien et surtout les répercussions sur son organisme et les moyens d'y remédier est de plus en plus étudié de nos jours.

En effet, l'anxiété est un état à la fois physiologique, psychologique et comportemental que l'on retrouve chez l'homme mais aussi chez les animaux. Cet état est induit par une menace qu'elle soit réelle ou potentielle. On observe alors une hypervigilance, une activation des systèmes autonomes et neuroendocriniens avec des schémas comportementaux spécifiques. Tout ceci permettant une adaptation à la situation [7].

Cependant, aucune étude ne prouve que l'état anxieux de l'animal est similaire à celui de l'homme [4]. Selon le vécu de l'animal (sociabilisation, découverte de différents milieux), il va appréhender avec plus ou moins de craintes les événements du futur. A la différence de l'animal, l'homme peut par la parole partager et analyser ses émotions afin d'anticiper le futur. Ainsi, son état d'anxiété ne dépend pas exclusivement de son passé. Chez l'animal, nous pouvons identifier et analyser les émotions seulement par le biais d'expressions comportementales et de marqueurs neurobiologiques dont l'anxiété.

Si l'anxiété est une réaction naturelle, elle peut devenir pathologique si elle ne permet plus une adaptation face à des événements nouveaux et/ou stressant. Les changements comportementaux et neurobiologiques sont excessifs et deviennent alors néfastes pour l'individu. Cet état pathologique d'anxiété peut être expliqué par des facteurs prédisposants durant la phase de développement ou pendant les étapes de la vie [7].

Cependant, l'utilisation des benzodiazépines comme traitement de l'anxiété permet d'obtenir des résultats similaires chez l'homme et le chien. Ce qui confirme à nouveau que l'on peut parler d'anxiété chez le chien [4].

Historiquement, Pavlov a été le premier à analyser les troubles comportementaux liés à la peur chez le chien. En effet, suite à une inondation dans la ville de Leningrad, il a observé des troubles chez les chiens. En laboratoire, Pavlov a refait une simulation d'inondation, ce qui lui a permis d'observer précisément ces troubles.

Il a remarqué différentes phases chez ces animaux (excitation, vocalises, ...) traduisant un stress. Tous les individus n'ont pas présenté ces comportements. Il en conclut donc que la personnalité d'un individu influence sa réaction à une expérience traumatique. De plus, il observa que si l'individu est capable de passer d'une phase d'excitation à une phase calme, il est capable de gérer plus aisément son stress qu'un individu présentant uniquement des phases d'excitation. Il supposa donc l'intervention de neurotransmetteurs comme l'adrénaline [7].

Aujourd'hui, la théorie de Pavlov n'est plus d'actualité mais il est maintenant reconnu que l'anxiété est associée à certains caractères génétiques. En effet, ils interviennent dans la perception et la réponse biologique au stress. Ils peuvent être innés ou acquis pendant le développement ou l'expérience passée [7].

En effet, l'augmentation de l'anxiété chez l'animal peut être attribuée à deux facteurs : une prédisposition génétique (expression de gènes impliqués dans les mécanismes neurobiologiques responsables de la peur et de l'anxiété), et l'influence de facteurs environnementaux.

Ces facteurs exogènes interagissent avec l'expression des gènes durant le début du développement et déterminent les propriétés fonctionnelles neuronales et biochimiques des systèmes de réactions aux événements anxiogènes. Ces facteurs peuvent aussi moduler ses processus avec une adaptation progressive et donc être responsable d'adaptation plus aisée à l'âge adulte. En effet, un chiot qui évolue dans un milieu stimulant et varié va développer des mécanismes d'adaptation comportementale et biochimique qui lui permettront ainsi, à l'âge adulte de s'adapter à des situations nouvelles ou stressantes. A l'inverse du chiot qui évolue dans un milieu peu enrichi et varié ne va pas développer ces différents mécanismes, il sera donc à l'âge adulte prédisposé à développer un état anxieux [7].

Ces facteurs prédisposants innés ou acquis déterminent différents types d'individus et jouent un rôle important pour la vulnérabilité de l'individu à l'anxiété pathologique [7].

## II. Les différents types cliniques de l'anxiété

L'anxiété pathologique se manifeste sous trois formes cliniques différentes. Elles sont classées selon la présence ou non d'agression par peur et irritation, des manifestations neurovégétatives (tachycardie, tachypnée, vomissements, diarrhée, etc) et l'association d'inhibition/activation de comportements de substitution (fréquemment ces comportements sont la boulimie, la potomanie ou le léchage excessif). L'importance de ces symptômes est à prendre en compte pour évaluer l'invalidation de l'individu. On va donc distinguer, en fonction de la durée des crises anxieuses, trois catégories.



## A. Différents types d'anxiété

On différencie donc trois types d'anxiétés représentées sur le tableau 1 ci-dessous [14] :

- L'anxiété paroxystique : elle se caractérise par des crises brutales et de courtes durées avec exclusivement des manifestations neurovégétatives très marquées.
- L'anxiété intermittente : les crises sont plus longues et entre coupées de période de rémission. Lors des crises, les agressions par peur ou irritation prédominent associées à quelques phases de manifestations neurovégétatives.
- L'anxiété permanente : elle se caractérise par un état inadapté de façon continue avec de graves symptômes. Pour ce type d'anxiété, on retrouve aucune agression, les manifestations neurovégétatives sont rares mais les comportements de substitutions sont nombreux.

Type d'anxiété	Rythme d'expression	Manifestations neurovégétatives	Agressions par peur et irritation	Inhibition / activation de comportements de substitution
Anxiété paroxystique	Par crise	Nombreuses	Absente	Absente
Anxiété intermittente	Par période	Peu nombreuse	Nombreuses	Absente
Anxiété permanente	En continu	Rare	Absente	Nombreuses

Tableau 1 - Les différentes manifestations cliniques de l'anxiété

## B. Relation entre les différents types d'anxiété

Il est rapporté que, dans plus de 67 % des cas, l'anxiété intermittente qui n'est pas traitée évolue vers de l'anxiété permanente. Dans 14 % des cas, l'individu montre des comportements d'agressivité exacerbée. Ainsi, certains propriétaires sont amenés à demander l'euthanasie de leur chien car celui-ci devient trop dangereux pour son entourage. En revanche, il n'a pas été montré de lien entre l'anxiété paroxystique et les autres types d'anxiété. Ce type d'anxiété est très stable dans le temps et évolue peu. Une étude a montré une tendance à la dépression après 6 ans [14, 15].

Nous venons de détailler les différents types d'anxiétés, nous allons maintenant étudier les différents facteurs qui interviennent tout au long de la vie de l'animal et peuvent générer une prédisposition à l'anxiété.

## III. Facteurs comportementaux et environnementaux influençant l'anxiété chez le chien

---

Différents facteurs sont susceptibles d'influencer l'état anxieux chez le chien, on distingue des facteurs « prédisposants » qui font appel au passé de l'animal et des facteurs « déclencheurs » que l'on peut assimiler à des situations de stress. Ces facteurs sont à l'origine de l'anxiété et sont susceptibles d'empêcher l'organisme de s'adapter à certaines situations ce qui aboutit à une anxiété pathologique chez certains individus [6].

### A. Facteurs prédisposants

Comme nous l'avons abordé dans la définition de l'anxiété, le ressenti de l'animal peut être diminué ou accentué en fonction de l'expérience de l'animal, que cette expérience soit lointaine, récente ou lors du développement.

#### a. Facteurs liés à la génétique

La génétique joue un rôle important dans la perception et la réponse biologique au stress. Il faut prendre en compte la génétique propre à la race de l'animal qui prédispose également certains individus à développer un état anxieux. Pour cela, plusieurs études ont été réalisées et ont permis de montrer que certaines races (caniche nain, setter irlandais et doberman) étaient significativement plus représentées dans le cas de l'anxiété paroxystique par exemple [14, 15].

Cette analyse a été comparée à la répartition de chaque race dans la population canine en France (à l'aide des chiffres de la Société Centrale Canine). Ce qui permet de s'affranchir de variations dû aux races plus ou moins répandues en France. D'après ces études, il ne semble pas y avoir de différence de prévalence en fonction du sexe de l'individu. En revanche, il a été montré que certains facteurs prédisposaient les individus à développer une anxiété pathologique : par exemples, le rang hiérarchique au sein du groupe ou la précocité de l'apparition du trouble. Ces facteurs seront détaillés dans une prochaine partie [14, 15].

#### b. Facteurs liés à une expérience récente

Certains chercheurs ont soumis des chiens à un stress correspondant à une restriction d'espace puis ils ont étudié les modifications du comportement. Ils ont évalué l'intensité du stress à l'aide du dosage du cortisol sanguin. L'étude est composée de deux groupes de chiens, le premier groupe de chien subit un temps clément et le second groupe un temps pluvieux avant de subir le stress de restriction spatiale. Les auteurs définissent le temps pluvieux comme un premier facteur de stress et la restriction spatiale comme le second facteur de stress. D'après les résultats de cette étude, un stress récent (le temps pluvieux ici) semble entraîner une atténuation du second stress (la restriction spatiale ici). Ainsi, le groupe de chien ayant subi les deux stress présente un état d'anxiété moins important que le groupe ayant subi un seul stress.

Donc, l'expérience d'un stress antérieur semble atténuer le ressenti chez les chiens et donc diminuer l'état anxieux du chien [10].

### c. Facteurs liés à l'environnement

Certains facteurs environnementaux intervenant dans le développement du chiot ont un rôle crucial dans l'équilibre comportemental du chien adulte.

#### i. Lieu de vie à la naissance

Il a été montré que si le lieu de naissance et le lieu de vie une fois adulte présente des différences très importante (par exemple le milieu urbain et le milieu rural), des problèmes comportementaux chez l'individu adulte sont plus fréquents. En effet, moins le lieu de naissance sera riche, stimulant et diversifié plus le risque d'apparition de troubles anxieux sera important à l'âge adulte. Ceci s'explique par le phénomène de privation sensorielle. En effet, il est rapporté que tout ce que l'individu n'aura pas vu chiot pourra être une source d'anxiété une fois adulte. Il est donc important de familiariser le chiot à toutes les circonstances auxquelles il pourra être confronté une fois adulte [2].

#### ii. Sensibilisation au bruit

Une étude réalisée en Finlande, a montré que les chiens qui sont peu sensibilisés aux bruits d'intensité plus ou moins fortes présentent plus de risques de développer des états anxieux [2].

Pour cela, les auteurs ont recueilli des données auprès de plus de trois mille propriétaires de chiens sous forme de questionnaire afin d'étudier précisément le mode de vie du chien. Celui-ci permet tout d'abord de décrire précisément l'environnement de vie du chien comprenant son lieu de vie, les interactions avec des congénères ou des adultes. D'autre part de décrire ses réactions face à différents bruits d'intensité et de tonalités différentes. Puis de décrire la fréquence des sorties du chien dans la journée et dans quels milieux (citadin, rural, en groupe canins) [2].

Il s'est avéré que la prévalence d'anxiété chez le chien était plus importante chez les chiens mal sociabilisés avec leur environnement, leurs congénères et/ou l'homme que les animaux sociabilisés. De plus, cette étude montre que lorsque les chiens sont peu sortis dans la journée et dans des environnements peu variés, ils sont moins bien sensibilisés aux bruits [2].

#### d. Facteurs liés à l'attachement et la sociabilisation

Le jeune chiot s'attache aux êtres qui l'entourent. L'attachement est un comportement instinctif et indispensable au développement sensoriel, moteur, cognitif et relationnel du chiot. Il permet au chiot d'établir des relations affectueuses qui permettent de l'apaiser. [14].

Le lien d'attachement est appris dès la naissance par la mère. Les chiots détectent les phéromones émises par cette dernière grâce à l'olfaction pendant l'allaitement. La phéromone responsable de l'attachement est l'apaisine. L'olfaction est donc le premier système de communication entre la mère et les chiots. Le chiot devient dépendant de la mère qui lui apporte un apaisement et des soins [2, 14]. Progressivement, la mère diminue l'attention qu'elle porte aux chiots pour finir par se contenter d'une simple surveillance à distance. Puis quand l'œstrus suivant approche, son comportement de protection diminue à nouveau et la mère montre alors des comportements de plus en plus agressifs vis-à-vis des chiots. Ainsi les chiots vont s'éloigner de leur mère et vont donc découvrir d'autres individus et explorer leur environnement. C'est la sociabilisation avec son milieu de vie qui commence [13, 17].

L'attachement présente des conséquences directes et indirectes qui vont dépendre de sa qualité. En effet, il permet au chiot d'établir des relations affectueuses qui sont recherchées chez un animal de compagnie. Un chiot qui n'a pas connu un attachement apaisant avec sa mère rencontrera des difficultés à établir un lien harmonieux et apaisant avec ses propriétaires [14].

Il permet aussi l'apprentissage de la communication sociale, en effet une partie de l'apprentissage se réalise par imitation. Il a été montré que les chiots élevés par une mère dominante ont une plus forte probabilité de devenir dominants à leur tour [14].

Enfin, l'attachement permet également de découvrir le milieu avec la mère comme repère, il s'agit de l'exploration dite « en étoile » du chiot. Il a été montré que plus l'attachement avec la mère est important plus l'exploration sera vaste [14].

De part ces trois conséquences de l'attachement, il est aisé de comprendre que l'attachement du chiot avec la mère constitue un équilibre pour le chiot et le rendra capable de s'adapter plus facilement à des milieux différents [14].

Par opposition, si la mère éduque mal ses chiots, ces derniers peuvent présenter des difficultés d'adaptation à de nouveaux milieux. Une étude a montré que lors d'attachement insuffisant entre la mère et le chiot, les capacités du chiot à s'adapter à différents milieux sont diminuées. Ce déficit prédispose donc le chiot à l'anxiété pathologique à l'âge adulte. Ce déficit d'attachement de la mère au chiot a été décrit chez des chiennes qui ont créé un hyperattachement avec leurs maîtres et qui ont tendance à délaisser leurs chiots. L'homme peut aussi être responsable de ce déficit d'attachement s'il sépare les petits de la mère trop tôt. La durée de la sociabilisation réalisée par la mère est donc réduite [13].

A l'inverse, un lien d'hyperattachement entre la mère et les chiots, empêche le chiot de devenir autonome, il reste dépendant de la mère et il interagit moins avec son milieu. Ceci est peu fréquent entre la mère et son petit mais se retrouve très souvent au début de l'adoption entre le chiot et ses maîtres. Certains maîtres surprotègent le chiot, et ne laissent pas le chiot découvrir et interagir normalement avec son milieu. Le chiot a donc comme seul repère son maître. Cet hyperattachement est important au début de l'adoption afin de créer une relation de confiance entre le maître et le chiot mais il est important de rapidement le moduler afin que le chiot soit autonome. Si ce lien d'hyperattachement perdure il peut rapidement être responsable d'anxiété pathologique à l'âge adulte [13].

Comme nous venons de l'aborder, l'attachement du chiot envers sa mère, un groupe de personne et son propriétaire est un comportement instinctif et essentiel à son développement. Néanmoins, nous allons maintenant voir que cela peut devenir pathologique lorsque cet attachement est excessif. On parle alors, d'anxiété de séparation.

Le comportement d'attachement est important chez le chien car il permet de maintenir le contact social. Le chien est un animal qui vit en groupe et a donc besoin d'être attaché à un groupe de personnes. Lorsque l'individu est séparé du groupe, il est fréquent que cette séparation provoque un stress et induise un comportement d'adaptation chez l'individu. Ce comportement, permet à l'individu de combler ce manque. Parfois ce comportement devient excessif, il est alors pathologique. Il s'agit de l'anxiété de séparation. Ceci est courant lorsque les propriétaires forment un hyperattachement avec leur chien. Le trouble du comportement du chien se traduit par des destructions, des aboiements, de la malpropreté, une anorexie, de la salivation, des tentatives de fugue, des automutilations et des désordres digestifs comme de la diarrhée. L'anxiété de séparation est un problème fréquent chez les chiens de compagnie. En effet, il représente entre 5 à 21% des patients reçus en consultation de comportement.

Il est également rapporté que le pourcentage augmente chez les chiens âgés à raison de 29 à 50%. Ceci s'explique par des changements cognitifs liés au vieillissement cérébral. Le chien perd ses repères dans la maison et son cycle du sommeil est perturbé, ce qui provoque chez certains individus une anxiété [12].

## B. Facteurs déclenchants

Dans cette partie, nous allons détailler quelques stimuli stressants. En effet, face à ces stimuli, le chien doit s'adapter ou tenter d'y échapper. Lors d'anxiété pathologique, ces comportements d'adaptation sont excessifs.

### a. Situations nouvelles et inévitables pour l'individu

Il s'agit de situations ou d'objets que le chien ne connaît pas et dont il n'a pas été habitué durant la période de socialisation. Il va donc caractériser ces éléments comme dangereux.

Dans les différentes études, ces situations inévitables sont le plus souvent une agression, une punition, une hospitalisation, un transport, un stimulus effrayant (bruit, prédateur, effet de surprise). De même, un environnement inadapté peut être classé dans cette catégorie [18, 20, 22].

Si l'animal n'est pas habitué aux nouveautés, il ne pourra pas s'adapter aisément et mettra en place une réaction d'anxiété le temps de parvenir à faire face à ce changement. Ce processus peut être accéléré grâce à un apprentissage. Il peut s'agir de l'introduction d'un nouvel objet dans l'environnement ou d'un déménagement par exemple [18, 22].

Par ailleurs, l'anxiété peut être déclenchée par une accumulation de petits stimuli ayant des points communs. En effet, lors d'une peur sur un stimulus particulier si ce dernier devient trop fréquent une phobie se met en place sur tous les stimuli apparentés au premier et une anxiété se développe [19, 22].

De plus, la frustration est le ressenti de l'animal qui souhaite réaliser un acte ou un comportement mais n'y parvient pas. Ce sentiment apparaît par exemple chez le chien lorsqu'il sent de la nourriture mais qu'il ne peut l'atteindre [22, 23].

On retrouve également la frustration chez le chien lorsqu'une situation agréable n'est plus présente. Par exemple, la séparation avec les propriétaires ou la mère. C'est aussi le cas lors d'un mauvais agencement du milieu de vie, une restriction d'espace, un manque de stimulations, la privation de contact agréable, lors d'absence de lieu de cachette. Ce sentiment peut également aboutir à une anxiété [23].

#### b. Situations de communications inadaptées

La communication entre le propriétaire et le chien peut devenir anxiogène si celle-ci n'est pas adaptée. Des rituels s'installent entre l'animal et l'homme. Un rituel modifié peut devenir anxiogène pour l'animal comme lors d'une communication incohérente comme lorsqu'un propriétaire est agacé et ordonne au chien de retourner à son panier alors qu'en temps normal cet ordre est demandé avec une intonation normale. L'animal ne comprend pas et peut développer une anxiété face aux sauts d'humeur de son propriétaire. Il est de même lors de punitions, si le propriétaire poursuit les sanctions alors que l'animal montre des gestes de soumission. Face à cette incompréhension, le chien développe une anxiété [20, 23].

#### c. Changements biologiques

Certaines maladies peuvent créer de l'anxiété chez le chien. La cécité ou la surdité rendent incapable l'individu d'appréhender son milieu. Ce dernier développe donc un état d'anxiété qui peut devenir pathologique. Ceci a également été décrit lors de troubles neurologiques ou moteurs, lors de paralysies ou suite à l'amputation d'un membre par exemple. En effet, l'individu n'appréhende plus de la même façon son milieu, la fuite est plus compliquée et peut donc provoquer de l'anxiété [4].

Certains troubles endocriniens peuvent induire directement un état anxieux. C'est le cas de l'hypothyroïdie canine et du syndrome de Cushing par exemple [4, 7, 15].



i. L'hypothyroïdie canine

Il existe des relations entre les hormones thyroïdiennes et les réponses émotionnelles. Lors d'hypothyroïdie, ces relations sont altérées et peuvent donc être responsable d'état anxieux.

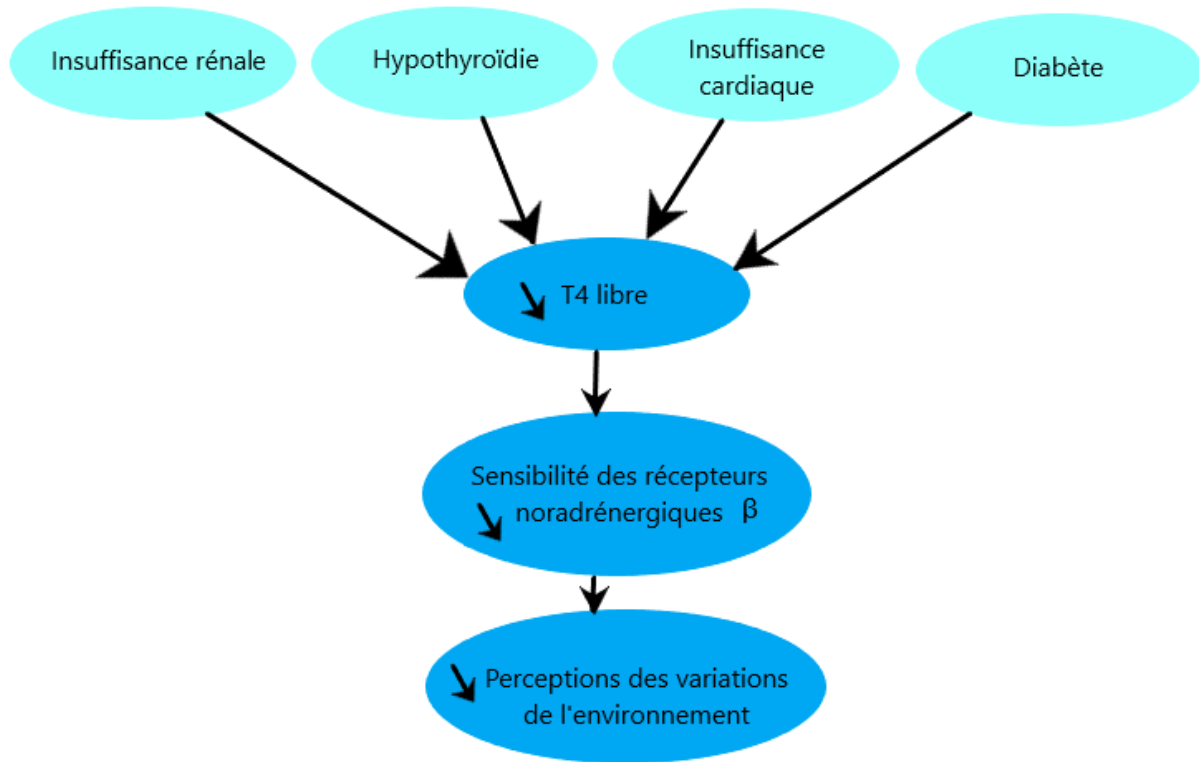


Figure 1 - Schéma présentant l'effet d'une diminution du taux de T4 libre sur l'anxiété chez le chien

En effet, comme illustré sur la figure 1 ci-dessus, lors d'hypothyroïdie, il y a une diminution du taux de T4 libre, ce qui provoque une diminution de la sensibilité des récepteurs noradrénergiques bêta et donc une diminution de la perception des variations de l'environnement. Chez le chien âgé, cette hormone est moins disponible, ce qui provoque des troubles similaires à l'anxiété. Ainsi toutes les pathologies comme le diabète, les insuffisances cardiaques ou rénales peuvent affecter la fonction thyroïdienne et donc diminuer le taux de T4 libre et provoquer de l'anxiété chez l'individu [15].

## ii. Le syndrome de Cushing

De nombreuses études ont montré le rôle important du cortisol dans les états de stress ou d'anxiété chez le chien. Comme illustré sur la figure 2 ci-dessous, le syndrome de Cushing qui correspond à un hyperadrénocorticisme provoque donc une augmentation du taux de cortisol sanguin ce qui modifie le comportement de l'individu.

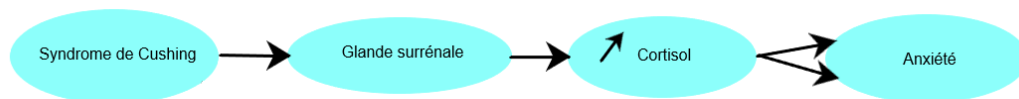


Figure 2 - Effet du syndrome de Cushing sur la production de cortisol

Il a été décrit chez des chiens atteints de ce syndrome des troubles comportementaux comme des épisodes de « déménagement » (le chien déplace divers objets d'une pièce à une autre), des séquences agressives par irritation et des épisodes boulimiques [4, 7].

Pour conclure, nous pouvons remarquer qu'en cas de diagnostic d'anxiété, il faut envisager une endocrinopathie sous-jacente afin de mettre en place le traitement adapté. Il convient de suspecter une endocrinopathie lors de symptômes organiques (augmentation de la prise de boisson, changement du pelage par exemple) ou une réponse atypique aux psychotropes. Il faut également s'assurer que l'individu ne présente pas un hypercorticisme iatrogène dû à la prise de corticoïdes.

## IV. Mécanismes neurobiologiques de l'anxiété

Le chien possède un système neuroendocrinien lui permettant de s'adapter à son environnement et aux diverses situations. Si un ou plusieurs de ces mécanismes neurobiologiques est altéré, alors un état pathologique d'anxiété se met en place se traduisant par des réponses comportementales inappropriées.

Comme illustré sur la figure 3 ci-dessous, les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs dans la fente synaptique des cellules nerveuses. Les plus connus sont la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Ces neurotransmetteurs interviennent dans le fonctionnement normal des neurones responsable de la neurotransmission permettant au chien de percevoir et interagir avec son environnement. Mais, ils peuvent aussi, lorsqu'ils sont en quantité anormalement importante ou au contraire insuffisante être responsable de l'anxiété.

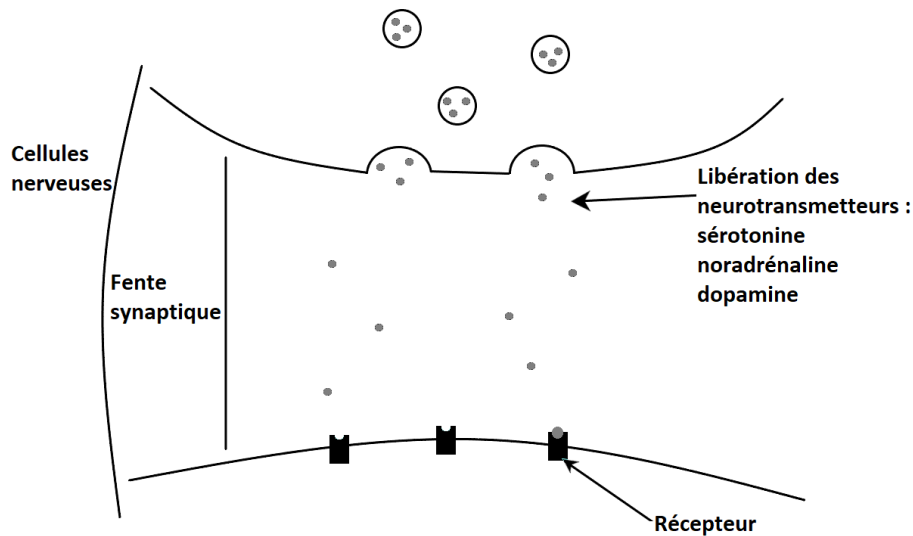


Figure 3 - Illustration de la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique

Au sein de cette fente synaptique, des mécanismes de régulations interviennent afin de réguler l'information. Ces régulations interviennent avant et après la synapse comme illustré sur la figure 4 ci-dessous. Il s'agit de rétrocontrôle positif ou négatif. Mais aussi grâce à la présence de divers récepteurs présentant différentes affinités et l'inactivation de certains récepteurs.

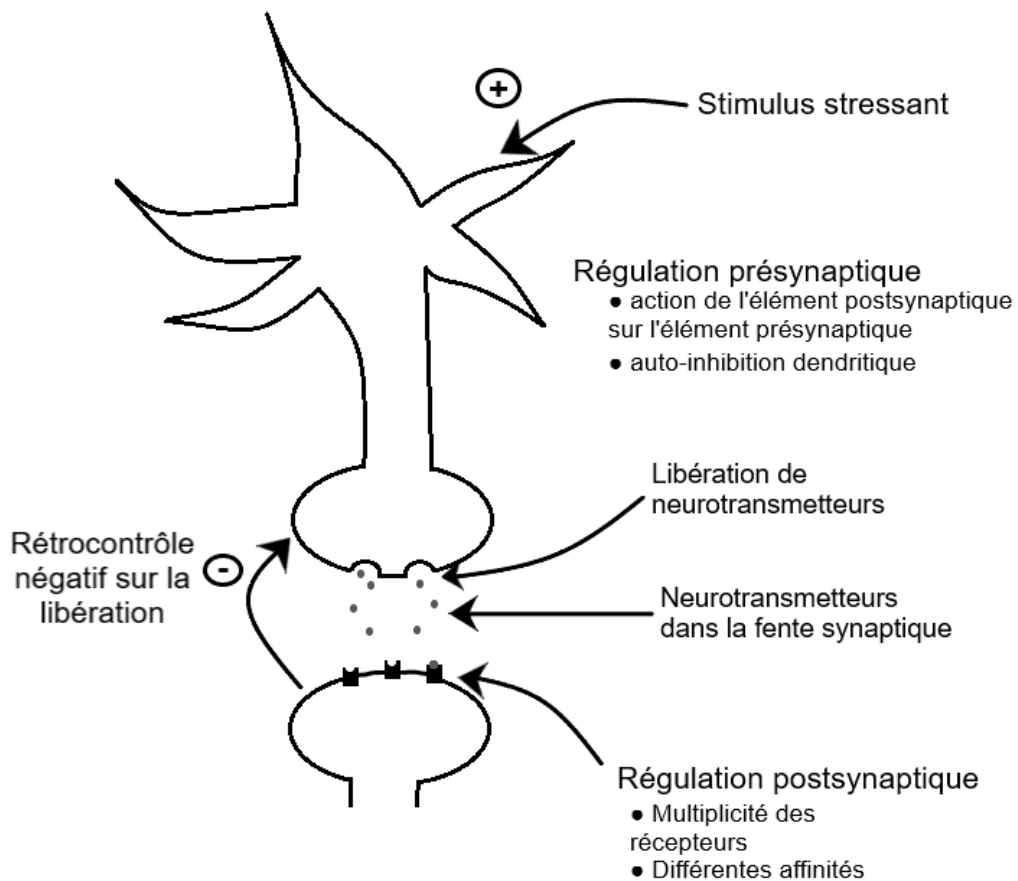


Figure 4 - Mécanisme de régulation présynaptique et postsynaptique

Sachant que les comportements du chien proviennent d'une commande cérébrale, il est supposé que les troubles présentés chez le chien anxieux proviennent d'un désordre de circulation et d'analyse de l'information au sein du cerveau. En effet, il a été prouvé que le système nerveux central est le support biologique de la relation et l'interaction de l'animal avec son environnement. De nombreuses études ont donc été réalisées afin d'étudier la neurobiologie et la transmission des informations afin de trouver un lien causal entre les comportements pathologiques et les perturbations biologiques [24, 25].

L'utilisation de psychotrope va agir sur les récepteurs des neurotransmetteurs et interagissent avec les mécanismes de neurotransmission. Il s'agit des mécanismes de stockage, de synthèse, de libération, de recapture et de dégradation des neurotransmetteurs.

Il existe une diversité importante des informations nerveuses et hormonales qui peuvent s'expliquer par de multiples médiateurs ainsi que la présence de plusieurs types de récepteurs pour chacun de ces médiateurs. En plus des neurotransmetteurs permettant l'acheminement de l'information, il existe des neuromodulateurs capables de moduler l'information et donc modifier l'action du neurotransmetteur initial en agissant directement localement. Ces neuromodulateurs peuvent cumuler plusieurs fonctions comme la noradrénaline par exemple. De plus, il est possible que les neurotransmetteurs et neuromodulateurs soient transmis simultanément dans la même synapse. En plus de ces types de molécules, les hormones interviennent également dans la transmission et modulation de l'information sous l'influence du système nerveux [24].

Cette neurotransmission est donc complexe et fait intervenir différents mécanismes régulateurs : inactivation, rétrocontrôle direct présynaptique, régulation postsynaptique. Toutes ces molécules sont responsables de la propagation et de la transmission de l'influx nerveux au cerveau permettant une réponse comportementale. Cette réponse sera adaptée seulement si la neurotransmission n'est pas perturbée lors de son émission ou de sa régulation [24].

## A. Le cerveau

Nous allons maintenant présenter les quatre parties du cerveau responsables de l'état anxieux mais qui permettent également de moduler cet état.

### a. L'hypothalamus

Il permet de réguler les processus végétatifs, autonomes et la plupart des messages endocriniens. Il joue donc un rôle important dans l'élaboration de divers comportements et fonctions comme l'agression, l'alimentation, la défense, la thermorégulation et la reproduction. Il établit une sorte de message qui sera ensuite mis en place par les hormones, le système végétatif et le système nerveux somatique. Il est donc responsable de l'activation et l'inhibition des organes périphériques [8, 9, 24, 25].

## b. Le système limbique

Il intervient principalement dans la régulation des émotions. Il contient une partie corticale qui comprend l'hippocampe et le gyrus cingulaire impliqués dans les émotions liées à la séparation avec d'autres individus et une zone subcorticale qui comprend le noyau thalamique antérieur et l'amygdale qui sont impliqués dans l'analyse sensorielle des stimuli et leur signification affective. Ces connections sont donc responsables de l'émission des émotions. Cependant, elles ne sont à ce jour que partiellement connues. Par ailleurs, il a été montré que l'hippocampe joue un rôle dans la prévision et la comparaison entre ce qu'attend l'individu et ce qu'il se passe réellement. Il est responsable de l'hypervigilance chez le chien lorsque la situation est aversive.

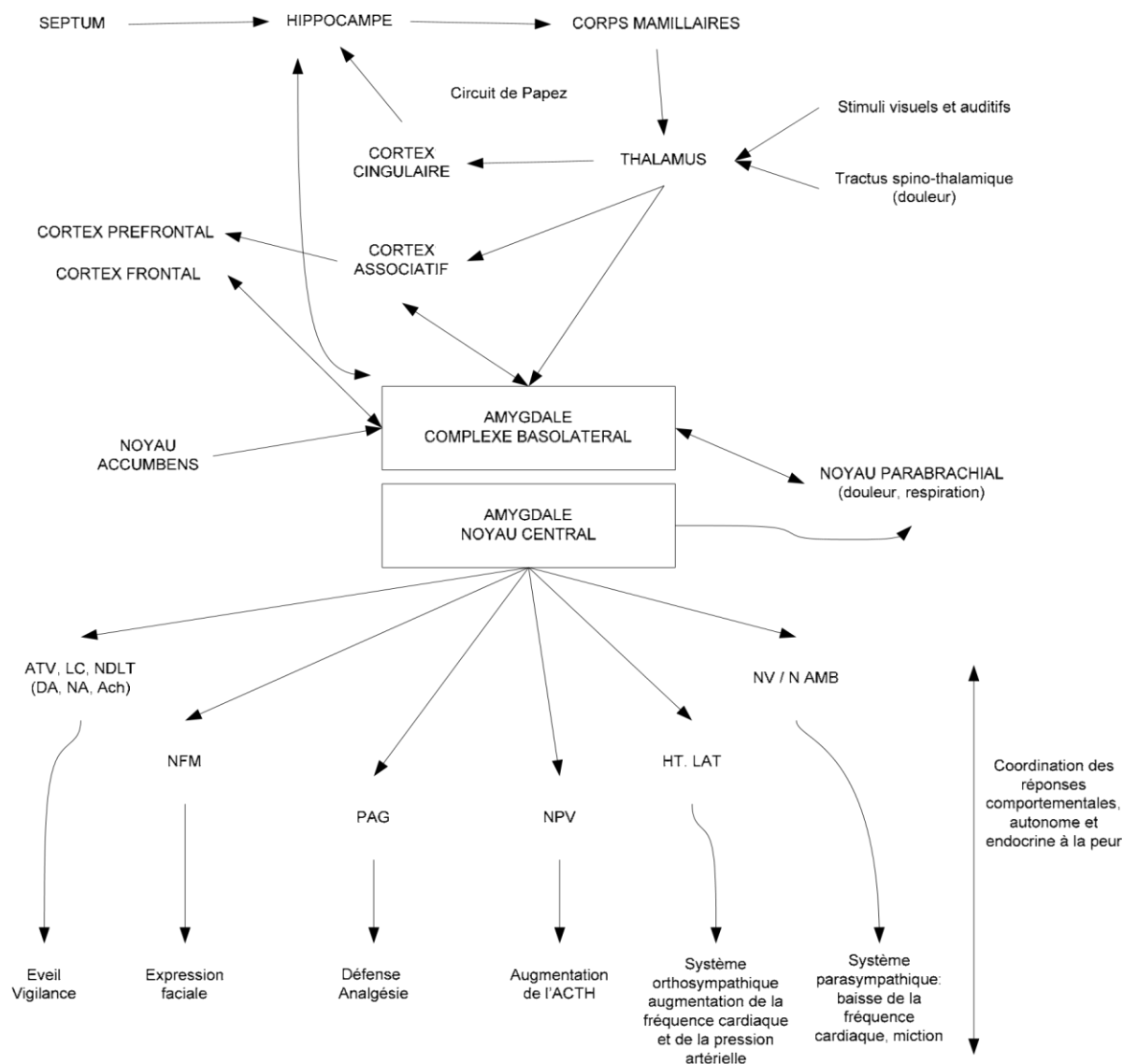
En effet, l'amygdale est impliquée dans la coordination des réponses nerveuses et viscérales dans une situation aversive ou de stress. Une étude a montré que lors d'amygdalectomies bilatérales l'expression de la peur était significativement diminuée. Et inversement lors de stimulation de l'amygdale, la vigilance et l'attention sont augmentés. Ce qui prouve son rôle important dans le contrôle du comportement [8, 9, 24].

## c. Les voies du système monoaminergique

Ces différentes voies de régulation jouent un rôle important dans l'expression des comportements.

## d. La formation réticulée

Elle fait partie du mésencéphale, elle reçoit les informations des organes sens, des voies afférentes de la moelle épinière et des ganglions de la base, son rôle est très important au niveau de la vigilance et de l'éveil.



**Abréviations:**

- ATV: aire ventro-tegmentale
- LC: *locus coeruleus*
- NDLT: noyau dorsolatéral segmental
- NFM: noyau facial moteur
- PAG: matière grise périaqueducule
- NPV: noyau paraventriculaire
- HT. LAT.: hypothalamus latéral
- NV / N AMB: noyau du vague / noyau ambigu
- DA: dopamine
- NA: noradrénaline
- Ach: acétylcholine

**Figure 5 - Représentation schématique de l'organisation des structures impliquées dans l'intégration et l'induction des états anxieux**

Nous venons de rappeler les différentes zones du cerveau comme représenté sur la figure 5 ci-dessus permettant l'intégration et le traitement de l'information afin d'aboutir à des émotions. Nous allons maintenant présenter les différents médiateurs intervenants et pouvant être à l'origine de l'anxiété [24].

## B. Glucocorticoïdes et catécholamines

Lors d'un évènement stressant, le système orthosympathique et l'axe hypothalamo-hypophysaire sont activés simultanément. En effet, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est responsable de la production de cortisol par l'intermédiaire de la corticotrophin releasing hormone CRH et l'adrenocorticotropin hormone ACTH.

Plusieurs études ont démontré l'implication de cet axe dans l'anxiété. Premièrement, chez les animaux ayant mis en place des stéréotypies, il a été montré que la concentration en cortisol plasmatique était diminuée par rapport à un stress aigu [27]. Puis, il a été montré que chez des souris transgéniques surexprimant la CRH présentent un comportement exploratoire diminué, elles sont incapables de suivre un apprentissage et développent de nombreux comportements de stress. On retrouve les mêmes résultats que lorsque l'on administre l'hormone CRH chez un animal [29].

Les glucocorticoïdes responsables des comportements de stress ont aussi d'autres conséquences néfastes sur l'organisme comme les ulcères gastriques et des colites.

Lors d'un premier épisode stressant, les corticoïdes sont produits à une concentration basse. Ils sont à l'origine de la réaction d'alerte par leur action sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes. Ensuite, la concentration en glucocorticoïdes augmente, ils vont agir sur d'autres récepteurs, les récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui est à l'origine de l'expérience acquise et détecté comme un stress. Les corticoïdes produits lors d'un stress sont donc responsables de la mémorisation de ces épisodes stressants et donc provoque par la suite le sentiment de peur chez l'individu [26, 29].

Cet axe hypothalamo-hypophysaire présente diverses voies de régulation essentielles au bon fonctionnement représentées sur la figure 6 ci-dessous. Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH et ACTH, les catécholamines stimulent l'activité de l'axe et à l'inverse la dopamine freine la sécrétion de CRH et ACTH.



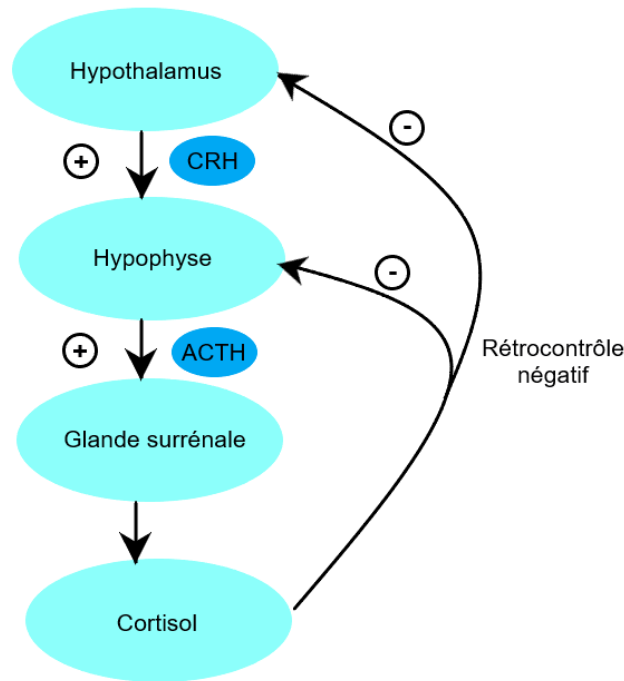


Figure 6 - Mécanisme de régulation de l'axe corticotrope

Tous les auteurs semblent persuadés de l'existence d'un lien entre la sécrétion de glucocorticoïdes et les états anxieux, mais le rôle précis et le mécanisme d'action des glucocorticoïdes n'a pas été entièrement élucidé.

En plus de cet axe, lors d'un stress le système orthosympathique est activé. Il est responsable de la production de catécholamines qui va permettre à l'individu d'attaquer ou de fuir. La formation réticulée stimule le système orthosympathique suite à un stimulus stressant. Ceci est responsable d'une augmentation du niveau de vigilance, d'une tachycardie et d'une augmentation de l'apport d'oxygène au cœur. Dans les états anxieux, on aurait un maintien de l'activation de ce système orthosympathique [26].

La noradrénaline est principalement libérée au niveau du cerveau et par les fibres nerveuses du système orthosympathique. Elle intervient comme médiateur dans de nombreuses terminaisons nerveuses dont la plupart se trouvent dans le locus coeruleus. Cette stimulation provoque chez l'animal un comportement analogue à celui de la peur (tachycardie, tachypnée, hyperagitation, sudation, ptialisme). De plus, il existe également des projections noradrénergiques dans la région cortico-limbiques, responsable de la mémorisation des épisodes stressants. Elle est donc impliquée dans l'anxiété [26].

La dopamine intervient dans diverses fonctions importantes telles que le comportement, la cognition, la motivation, les récompenses, le sommeil et la mémorisation. Les corps cellulaires dopaminergiques sont situés dans le mésencéphale et irradient jusqu'au cortex frontal et l'amygdale d'une part et les structures limbiques d'autre part, comme représenté sur la figure 7 ci-dessous [24, 25].

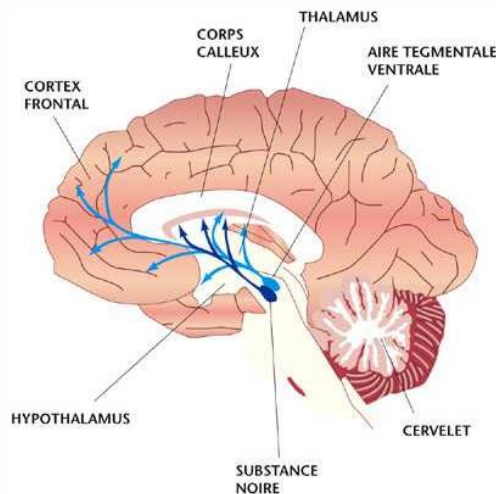


Figure 7 - Illustration des projections dopaminergiques dans le cerveau [66]

Toutes les relations entre l'anxiété et la dopamine ne sont pas élucidées mais certaines informations laissent suspecter un rôle majeur.

En effet, la dopamine joue un rôle dans l'humeur et permet une réponse appropriée aux stress. Ainsi, une expérience réalisée chez les rats a montré qu'une diminution de la dopamine dans le cortex préfrontal induit une hyperactivité noradrénergique. Par ailleurs, chez les hommes parkinsoniens, on observe une perturbation dopaminergique lors d'émotions anormales dont l'anxiété. Ainsi, la phobie sociale rencontrée chez ces patients semble être liée à une diminution de la transmission dopaminergique et de l'activation des récepteurs. L'étude des benzodiazépines a montré une action réversible sur les voies dopaminergiques lors d'un stress ou d'une peur. De plus, la dopamine exerce une inhibition sur la sécrétion d'ACTH et freine donc la libération de cortisol [11, 24].

Différents récepteurs des catécholamines sont impliqués dans l'apparition ou la disparition de l'anxiété comme représenté sur la figure 8 ci-dessous. Premièrement, les récepteurs alpha 1 qui sont activés dans l'amygdale et impliqué dans l'induction de l'anxiété par des situations stressantes répétées. Puis, les récepteurs alpha 2 qui sont occupés par la noradrénaline. Ils permettent donc d'inhiber la libération supplémentaire de noradrénaline. Il paraît donc évident que l'utilisation d'alpha 2 agoniste permet de diminuer le tonus noradrénergique en augmentant le rétrocontrôle et donc permet une action anxiolytique. Enfin, les récepteurs beta dont leur stimulation induit des effets analogues à la peur par la stimulation du système adrénergique. Les beta bloquants sont donc utilisés dans le traitement de l'anxiété [24, 11].

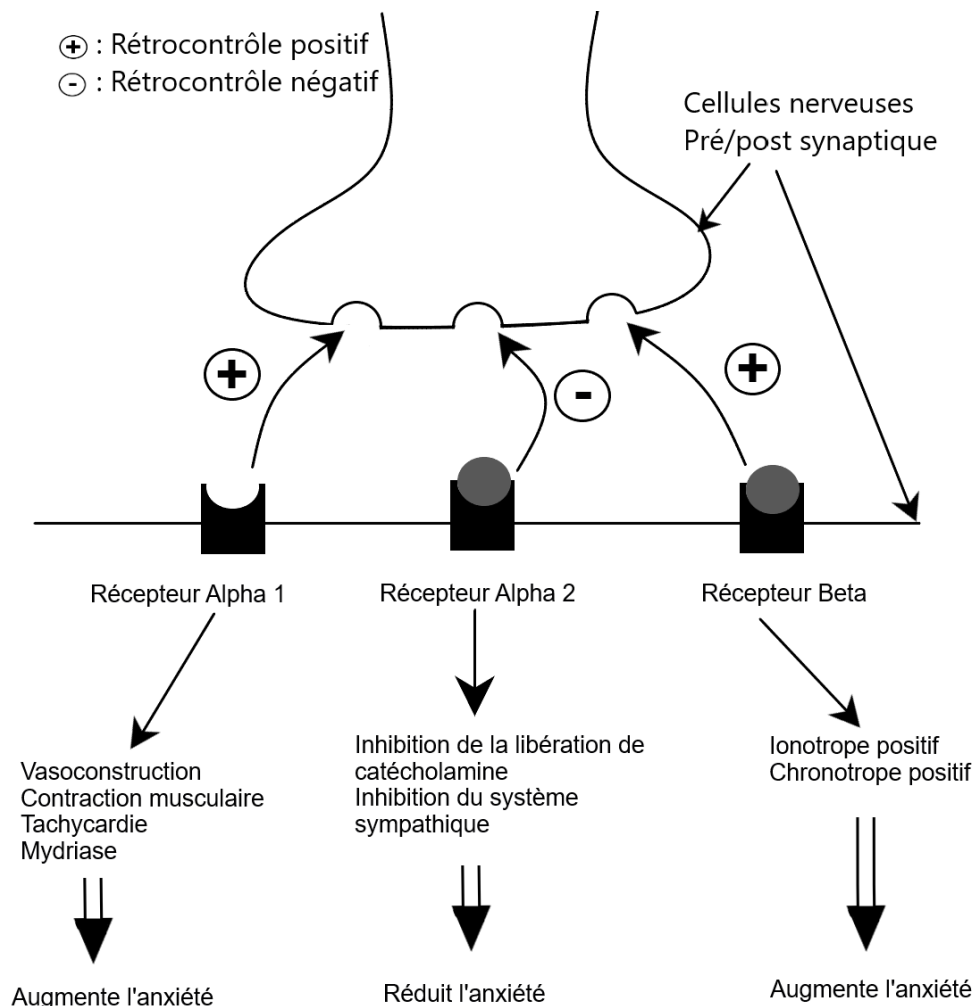


Figure 8 - Représentation de l'effet des différents récepteurs aux catécholamines

## C. Acide gamma amino butyrique (GABA)

Le GABA est un neurotransmetteur dont le rôle est l'inhibition de certains messages. Cette molécule présente de multiples actions et se retrouve notamment dans la motricité extra-pyramidale, les sensations et les fonctions cognitives [24, 26, 11].

Le GABA possède des propriétés anxiolytiques puisqu'il agit sur la sécrétion de noradrénaline, de sérotonine, de dopamine et de CRH notamment. En effet, une étude sur des souris a mis en évidence des signes d'anxiété exacerbé chez ces animaux dont le gène permettant la synthèse du GABA a été inactivé [24].

La découverte du rôle du GABA dans l'anxiété a été étudié lors d'expériences prouvant l'action des benzodiazépines. Comme illustré sur la figure 9 ci-dessous, les récepteurs A du GABA sont une cible des benzodiazépines. La fixation des benzodiazépines sur ce récepteur augmente l'effet inhibiteur du GABA sur le système nerveux central, ce qui lui confère un effet anxiolytique. Ceci explique l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété.

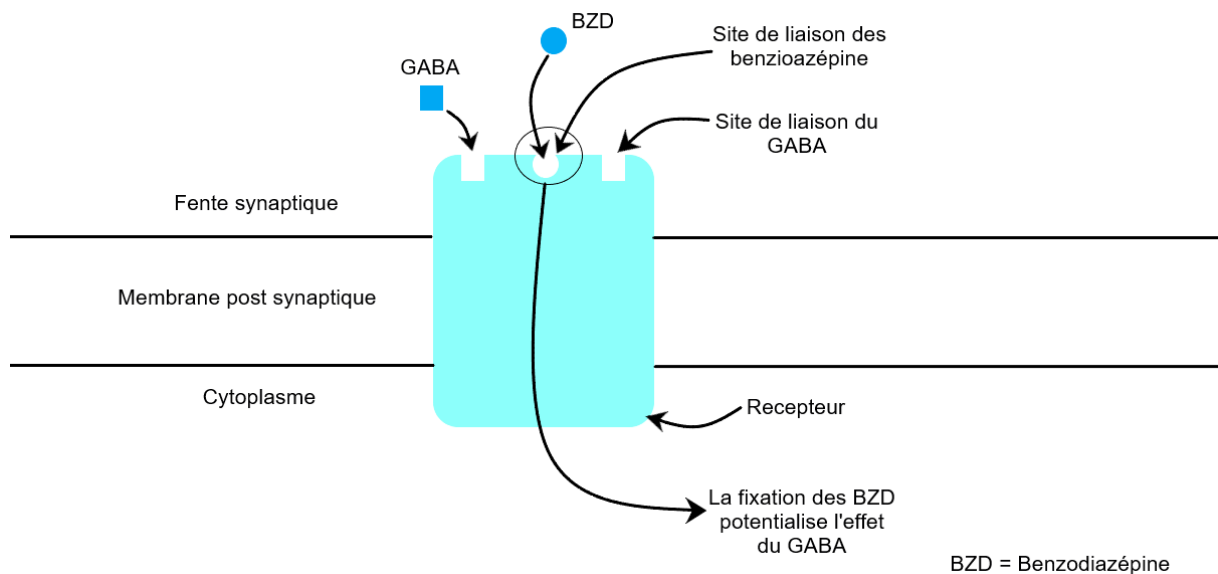


Figure 9 - Effet des benzodiazépines sur le récepteur au GABA

## D. Sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur synthétisé par certains neurones et agit sur le cerveau en neutralisant une partie des effets de la dopamine. La quasi-totalité des neurones sérotoninergiques se trouve dans la partie médiane du tronc cérébral, appelé aussi noyaux de raphés. Leurs projections se répartissent dans toutes les zones du cerveau, comme représenté sur la figure 10 ci-dessous.

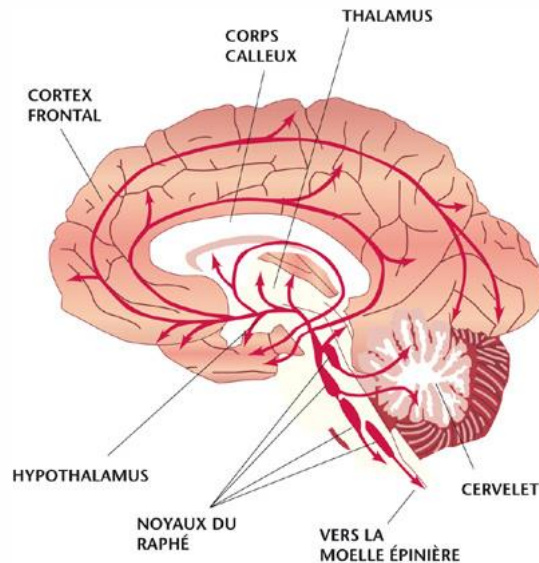


Figure 10 - Illustration des projections sérotoninergiques dans le cerveau [66]

Les neurones sérotoninergiques inhibent les neurones dopaminergiques. Ce qui entraîne une diminution des comportements exploratoire et une agressivité [24].

L'implication du système sérotoninergique dans les états anxieux est complexe. En effet, différents récepteurs possédant des rôles différents existent. Une expérience réalisée chez des souris dont le gène exprimant le récepteurs 5HT1A a été inactivé. Ce récepteur est responsable des comportements présents lors d'anxiété. Il s'est avéré que ces souris présenteraient des comportements de stress plus important que chez les souris possédant ce récepteur.

La buspirone est un agoniste du récepteur 5HT<sub>1A</sub>, permet d'antagoniser le récepteur et limiter les états anxieux, cette molécule est donc utilisée dans le traitement de l'anxiété [24].

Il semblerait que la sérotonine possède des actions positives mais également biphasique dans l'anxiété. En effet, lors du traitement par inhibition de recapture qui est utilisé dans les formes d'anxiété chez l'homme, on retrouve dans un premier temps une action anxiogène de la sérotonine par stimulation des récepteur 5HT puis une action anxiolytique suite à une désensibilisation de ces récepteurs [24].

Il est donc compliqué d'établir une relation de causalité entre l'anxiété et le système sérotoninergique [11, 24, 25].

## V. Manifestations cliniques de l'anxiété pathologique

Cette partie a pour but de présenter les différents signes cliniques de l'anxiété afin d'orienter le vétérinaire praticien vers son diagnostic. Ces signes peuvent être observés au moment d'une consultation mais aussi rapportés par les propriétaires. Il faut d'abord exclure les causes organiques pouvant être responsables des diverses manifestations décrites et toujours inclure dans le diagnostic différentiel un trouble comportemental. Le tableau 2 ci-dessous répertorie les atteintes organiques pouvant être à l'origine de ces troubles ainsi que les différents examens à réaliser afin de les exclure avant de s'orienter vers un trouble comportemental.

<b>Troubles observés</b>	<b>Atteintes organiques responsables</b>	<b>Examens à réaliser afin d'exclure les atteintes organiques</b>
Tachycardie/tachypnée	Insuffisance cardiaque Hyperthyroïdie Hyperthermie Hypoxie Hypotension Anémie Atteinte pulmonaire	Auscultation, ECG, échocardiographie Dosage sanguin de T4 et TSH Couleur des muqueuses, mesure de la SpO2 Mesure de la pression artérielle Hématologie
Diarrhée	Intolérance alimentaire Maladie inflammatoire chronique de l'intestin Obstruction partielle Hépatopathie Insuffisance rénale	Radiographie, échographie abdominale Bilan sanguin biochimique
Polyuro_polydipsie	Insuffisance rénale Diabète Syndrome de Cushing Hyperthyroïdie Insuffisance hépatique Hypercalcémie	Bilan sanguin : ionogramme, biochimie, hématologie Analyse d'urine Dosage sanguin de T4 et TSH Stimulation à l'ACTH Analyse d'urine
Ptyalisme	Intoxication	
Atopie	Allergie Parasitisme (gale, pulicose,..)	Etude de la prédisposition raciale Prélèvement dermatologique Diagnostic thérapeutique

**Tableau 2 - Troubles observés lors d'anxiété pouvant également être imputable à des troubles organiques, des examens complémentaires permettent d'écarter ces atteintes organiques et pouvoir diagnostiquer l'anxiété par exclusion**

Parmi les multiples manifestations présentées ci-après, il est possible que seulement quelques-unes soient observées chez un patient et parfois de façon discrète.

Il est important de savoir diagnostiquer l'anxiété afin de pouvoir mettre en place le traitement adapté.

## A. Signes neurovégétatifs

Il s'agit de l'ensemble des symptômes déclenchés lors d'un stress. La cause est la décharge d'adrénaline dans l'organisme de l'individu déclenché par ce stress.

### a. Faisant intervenir les structures noradrénergiques

Tachycardie et tachypnée : ce sont les deux symptômes fréquemment rencontrés lors d'anxiétés paroxystiques, ils sont rarement rencontrés dans le cas de l'anxiété intermittente. Chez les petites races, on rencontre surtout la tachypnée (par exemple le Yorkshire terrier) et moins souvent une tachycardie. Lors de « crises » d'anxiété importante avec présence simultanée de tachycardie et tachypnée certains chiens vont jusqu'à la syncope.

Mictions et défécations émotionnelles : il est fréquent d'observer ces symptômes en consultation, mais ces symptômes sont à prendre en compte seulement si les propriétaires rapportent que ce comportement est quasi quotidien chez eux. On retrouve ces symptômes lors des états d'anxiétés intermittentes ou phobiques et classiquement lors d'anxiétés de séparation. Ces mictions sont toujours en petits volumes voire quelques gouttes. Les fèces sont sous forme de petites selles molles à glaireuses, les dépôts sont multiples et réalisés au cours d'un déplacement, les postérieurs légèrement fléchis, les oreilles rabattues.

### b. Faisant intervenir les structures dopaminergiques

Diarrhée : il s'agit d'une diarrhée du gros intestin que se caractérise donc par la présence de mucus et une augmentation de la fréquence et du volume des selles. On parle aussi de « côlon irritable ». Il s'agit d'un symptôme fréquemment rencontré lors d'anxiété intermittente. Les études épidémiologiques révèlent une prévalence augmentée chez certaines races comme les molossoïdes et les bergers.

De plus, une étude a révélé une influence de l'anxiété dans l'apparition de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). En effet, un questionnaire permettant de quantifier l'état émotionnel du chien (grille ETEC : Evaluation des Troubles Emotionnels du Chien) a été utilisé dans cette étude. Le score obtenu chez les animaux atteints de MICI est plus élevé que chez les animaux sains. Ceci suggère qu'une prise en charge comportementale serait nécessaire afin de traiter ces MICI idiopathiques. En outre, certains chiens de l'étude n'ont pas montré d'amélioration à la suite d'un traitement diététique et médicamenteux.



Les auteurs de l'étude ont donc conclu qu'une dysbiose du tractus intestinal est probablement à l'origine d'un dérèglement de l'axe corticotrope, du tonus neurovégétatif et/ou des bactéries commensales liées à un état d'anxiété [16].

Dyspepsie : elle se traduit par des vomissements, des bâillements ou des éructations. Il est généralement possible d'observer des bâillements durant la consultation. Ces symptômes sont également fréquemment rencontrés lors d'anxiété intermittente.

### c. Symptômes faisant intervenir plusieurs types de structures

Enurésie et/ou encoprésie : cela se traduit par des déjections sur le lieu de couchage, symptôme associé à une anxiété permanente ou un état pré-dépressif à dépressif.

#### Sudation des coussinets

Ptyalisme : Il s'agit d'une hypersalivation, ce symptôme est fréquemment observé lors de phobies (en transport par exemple). La prévalence de ce symptôme est augmentée chez certaines races comme les setters, épagneuls bretons, les cockers ou les beaucerons.

## B. Signes comportementaux

### a. Activités productives

Lors d'anxiété, certains comportements anormaux se mettent en place afin d'aboutir à un apaisement. Les comportements sont exagérés par rapport à la séquence comportementale normale. Ce qui provoque une réponse d'alerte et de défense [15].

#### i. Hypervigilance

L'animal devient très sensible vis-à-vis de l'environnement et présente des phases d'observations anormalement prolongées ce qui réduit la durée globale du sommeil [15].

## ii. Agression par peur

Ce type d'agression a lieu lorsque l'individu se retrouve dans une situation où il lui est impossible de fuir. Dans ce type d'agression il n'y a pas de signaux d'intimidation préalable à la morsure. On observe directement une tachycardie, une tachypnée et une mydriase. De plus, l'individu ne contrôle généralement pas la morsure, les blessures sont toujours importantes. Si ce type d'agression se répète, on se trouve dans le cas d'une anxiété intermittente [15].

## iii. Agression par irritation

Il s'agit d'une agression déclenchée par une douleur ou une situation très inconfortable pour l'individu (frustration, persistance d'un contact physique). Ce type d'agression est précédé de signaux d'apaisement. Il s'agit de rictus (clignement des paupières, détournement du regard, léchage des babines par exemple) qui ont pour but de demander un arrêt de contact à l'individu [15].

## iv. Les stéréotypies

Il s'agit d'un acte ou d'un ensemble d'actes exécutés de façons répétitives. Les stéréotypies peuvent intervenir à n'importe quel moment, même en l'absence de stimulation. Il peut s'agir de sautilllement, claquements de mâchoires, balancements. Ces stéréotypies sont surtout rapportées lors de troubles thymiques. Les stéréotypies se rencontrent essentiellement lors de dysthymies et plus rarement dans des cas de dépression [15].

### b. Les activités substitutives

Il s'agit d'actes qui apaisent les émotions de l'individu. En effet, ces actes sont autocentrés et sont donc sources de plaisirs et d'apaisement par la libération d'endorphines qu'ils génèrent. Chez les chiens anxieux, trois types d'activités substitutives sont largement rapportés et sont même souvent le motif de consultation. Il s'agit de la boulimie, de la potomanie et des activités somesthésiques. Ces activités sont des comportements de l'animal dirigés vers son propre corps, il peut s'agir de tournis ou de léchage cutané intempestif provoquant des troubles dermatologiques [15].

i. Boulimie ou anorexie/dysorexie

Dans les cas les plus graves de dépressions aiguës, la prise de nourriture peut être inhibée, on parle alors d'anorexie. A l'inverse, la boulimie d'origine émotionnelle est également rapportée lors d'anxiétés permanentes ou lors des états dépressifs chronique. L'alternance entre boulimie et anorexie est une manifestation de troubles thymique. Les troubles thymiques correspondent à des troubles de l'humeur qui varie dans les temps, il s'agit donc de trouble bipolaire qui alterne entre des phases normales et des phases de dépression. Cette affection est donc à différencier de l'anxiété qui ne présente pas de modification bipolaire [15].

ii. Potomanie, polyurie-polydipsie

La potomanie est un signe d'anxiété, il s'agit soit d'une activité de substitution soit d'un rituel. Dans le premier cas, il s'agit de chiens qui vont ingérer de grands volumes d'eau et sont en recherche permanente d'eau (le chien qui boit dans les toilettes, dans les flaques...). Cette ingestion d'eau déclenche un apaisement chez le chien. Dans le second cas, la prise de boisson est toujours précédée d'un élément déclencheur, par exemple l'absence des maîtres, une punition, ... [15].

c. Activités déficitaires

Il s'agit d'activités que le chien ne parvient pas à réaliser de façon complète et efficace lorsqu'il est atteint d'anxiété pathologique.

i. Anomalies du comportement exploratoire

On peut remarquer un rythme d'exploration haché avec un chien qui avance par intermittence, s'arrête parfois et reste plusieurs minutes immobiles. Ces séquences se répètent au fur et à mesure que le chien s'approche de l'objet à découvrir et s'arrête une dernière fois avant de réaliser l'acte consommatoire, c'est-à-dire toucher l'objet, le saisir ou le manger. Durant cette phase, le chien présente des postures ou mimiques voire des vocalises émotionnelles. Parfois, au contraire le chien ne présente aucune expression, c'est ce que l'on appelle la posture d'expectative. Ces séquences d'exploration avec des temps de pauses répétées sont caractéristiques du chien présentant une anxiété permanente [15].

ii. Sommeil perturbé

On peut observer des hypersomnies, des insomnies ou hyposomnies.

d. Les signes de somatisation

Il s'agit de troubles organiques dont l'origine est tout ou en partie psychique. Les troubles anxieux sont connus pour en être la cause, seule ou associées à certaines maladies cutanées, cardiaques ou digestives.

i. Affections dermatologiques

Il s'agit des plaies de léchage mais également d'arrachage de poils ou d'automutilation. Il a été démontré que l'anxiété est un facteur aggravant de la dermatite atopique (maladie inflammatoire chronique de la peau d'origine allergique). Par exemple, le granulome de léchage est une dermatose auto infligée qui va évoluer avec le temps, elle commence par une alopecie localisée qui progresse pour donner une lichénification puis une hyperpigmentation puis des lésions ulcératives. Ce type de lésion se retrouve principalement sur la face dorsale du carpe du jarret ou sur les flancs.

### iii. Affections digestives

Lors d'un stress aigu mais également lors d'anxiété, on observe du ptyalisme avec une prévalence plus élevée chez certaines races comme le Beauceron, le Cocker ou les Setter.

De plus, on observe également une accélération du transit digestif associé à de la diarrhée et une vidange des glandes annales. Ce dysfonctionnement colique peut être assimilé à l'affection de « côlon irritable » chez l'homme. Cependant, une hypothèse psychosomatique chez le chien n'est pas admise par tous les auteurs.

Comme expliqué dans le paragraphe précédent, les récepteurs dopaminergiques sont également responsables de troubles digestifs lors de l'anxiété. En effet, l'activation des récepteurs dopaminergique présent au niveau de l'estomac provoquent une hyperactivité gastrique, ce qui est responsable d'ulcère gastrique mais également de reflux gastro-œsophagien. Ces récepteurs semblent être également impliqué lors de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

## C. Evolution des états anxieux

### a. Etat dépressif

Il s'agit d'une perte totale de l'organisme à s'adapter aux variations de son environnement. Cet état est caractérisé par une diminution de la réceptivité aux stimuli, hyper attachement ainsi que des troubles du sommeil [15].

### b. Etat dysthymique

Il s'agit de trouble de l'humeur caractérisé par des fluctuations imprévisibles caractérisées par de l'impulsivité, des troubles du sommeil et des troubles du comportements alimentaires allant de la boulimie à l'anorexie [15].

## VII. Prises en charge thérapeutique de l'anxiété les plus couramment utilisées

---

Une fois l'anxiété diagnostiquée grâce aux troubles observés comme répertoriés dans le tableau 1 et décrit dans la partie précédente, il est important de savoir la traiter. Nous allons détailler dans cette partie les différents traitements disponibles à ce jour et les plus utilisés selon les types d'anxiété. Cette thérapie repose sur trois prises en charge à savoir la chimiothérapie, la thérapie comportementale et la phéromonothérapie.

### A. Chimiothérapie

Le vétérinaire praticien possède un large choix de molécules. Certaines sont des médicaments vétérinaires et d'autres sont des spécialités de médecine humaine. Ces différentes molécules seront détaillées ci-dessous ainsi que leurs différentes actions.

Il est important de rappeler qu'il n'est pas conseillé de choisir un psychotrope en fonction de la maladie diagnostiquée mais plutôt en fonction des symptômes que l'on souhaite cibler. Il faudra également tenir compte des effets secondaires et bien étudier la balance bénéfices-risques avant de prescrire ce type de traitement. En général, la durée minimale de prescription d'un psychotrope est de six semaines. La durée du traitement dépend de l'âge, du trouble observé et de l'évolution de l'animal sous traitement. De plus, il faudra être vigilant quant à l'association de certaines molécules et prévoir un sevrage avant l'arrêt du traitement lors de l'utilisation de certaines molécules [22].

Comme pour toute thérapie, il est important d'informer le propriétaire de la durée du traitement, des effets secondaires et du budget financier à prévoir afin de pouvoir obtenir une observance optimale [22, 25].

### a. Les benzodiazépines

Ces molécules permettent d'obtenir des réactions beaucoup moins exacerbées lors de stimuli stressants. En effet, elles agissent sur le système limbique et le cortex frontal comme anxiolytiques et sédatifs par fixation sur les récepteurs R1 et myorelaxant par fixation sur les récepteurs R2. En effet, elles facilitent la transmission du GABA et augmentent donc son action d'inhibition. Elles possèdent également une action antagoniste sur les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique qui sont responsables de l'anxiété chez le chien [22, 25].

Premièrement, elles possèdent un effet anxiolytique ainsi qu'un effet amnésiant. Elles diminuent les réponses émotionnelles liées à la peur, aux frustrations mais également aux situations nouvelles. Elles vont inhiber les comportements adaptifs habituels qui sont exacerbés chez le chien anxieux, ce qui permet à l'animal de retrouver une stratégie d'adaptation convenable. Cependant, ce mécanisme d'action présente également un danger chez les chiens présentant des comportements d'agression par position hiérarchique. En effet, les agressions par peur pourront être contrôlées mais les agressions par positionnement hiérarchique seront augmentées. Dans ce cas, le chien présente un danger pour son entourage à ne pas négliger [22, 25].

Deuxièmement, elles possèdent un effet sédatif lorsqu'elles sont utilisées à une dose plus élevée que pour l'effet anxiolytique. On observe alors une diminution de la vigilance, une augmentation du temps de sommeil. Les réponses acquises par apprentissage peuvent alors disparaître.

Cette catégorie de molécules est donc utilisée dans le traitement de l'anxiété dans différents cas. Chez les chiens atteints d'anxiété avec des insomnies caractérisées par des réveils soudains, des tremblements et des hurlements au cours de la nuit. Elle est aussi utilisée chez les chiens présentant des granulomes de léchages très inflammatoires ou présentant des phobies post-traumatiques ou présentant de forte inhibition pouvant aboutir à l'anorexie [22, 25].

Les molécules les plus utilisées chez le chien sont le diazépam, lorazepam, le clorazepate et l'alprazolam.

Ces molécules sont très souvent utilisées dans les pays anglo-saxons mais plus rarement en France car les effets secondaires sont importants. En effet, leur administration sur une longue période entraîne une dépendance et certains auteurs ont décrit chez le rat la mise en place de comportements paradoxaux et une désinhibition pouvant être à l'origine d'agressions hiérarchiques ou territoriales. De plus, leur effet amnésiant ne permet pas de mettre en place une thérapie comportementale [22].

#### b. Les psychotropes modulateurs du système noradrénergique

Ces molécules vont agir sur le système noradrénergique et vont donc moduler les troubles organiques (tachycardie, tachypnée ...) et les troubles comportementaux (évitements, hypervigilance, hyperesthésie) mis en place lors d'un stimulus stressant.

##### i. Les bêta-bloquants

Ils vont agir comme des analogues des catécholamines et vont donc prendre la place de ces médiateurs sur les récepteurs bêta. Ils sont essentiellement indiqués lors d'états anxieux caractérisés par des phobies simples ou complexes, lors d'anxiétés paroxystiques ou intermittentes.

La molécule la plus utilisée est le propranolol chez le chien. Ces molécules sont également peu utilisées de par leurs effets secondaires.

En effet, elles possèdent un effet hypotenseur et bradycardisant responsable de l'effet sédatif et sont contre-indiqués chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque, une hypothyroïdie, une insuffisance hépatique ou rénale [14, 15, 22].

##### ii. Les alpha 2 -agonistes

Ils sont connus pour leurs propriétés analgésiques mais sont également responsables de la diminution de la libération de noradrénaline dans la fente synaptique par stimulation des récepteurs alpha 2 présynaptiques.



Leurs principaux effets sont cardiovasculaires (hypotension, bradycardie), respiratoires (diminution de la ventilation) et digestifs (baisse de la motricité intestinale). Mais ils ont aussi des effets endocriniens par inhibition de la libération d'ACTH et donc de cortisol. Mais encore, les effets interviennent sur le système nerveux central avec une action sédatrice et anxiolytique par diminution de la transmission synaptique de noradrénaline. Ainsi, cela diminue donc la tachycardie, la mydriase, la sudation et les tremblements. Enfin, une action d'inhibition sur le système dopaminergique ce qui entraîne une diminution de l'anticipation comportementale.

Leur indication est identique que les bêta bloquants lors d'anxiétés paroxystiques et intermittentes mais avec une action plus importante lors de troubles digestifs. Ils sont également à privilégier lors de dermatites de léchage, lors de phobies, d'hypervigilance et d'impulsivité. Ils sont également bénéfiques lors de troubles du sommeil.

La molécule la plus couramment utilisée est la clonidine. Les effets indésirables sont l'hypotension et l'effet sédatif. Ils sont contre-indiqués lors d'insuffisances cardiaques [14, 15].

### c. Les psychotropes modulateurs du système dopaminergique

Le système dopaminergique contrôle les comportements d'anticipations et d'agressions ainsi que les manifestations de la peur et les expressions digestives.

#### i. Les neuroleptiques

Cette classe regroupe plusieurs familles de molécules avec des effets thérapeutiques différents. Nous allons décrire les différentes classes et les effets recherchés.

Tout d'abord, les neuroleptiques sédatifs, les phénothiazines vont bloquer les récepteurs alpha-adrénergiques et histaminiques. Ils provoquent un état d'indifférence sensorielle et motrice lors d'administration à faible dose et une somnolence à forte dose. Ils sont utilisés lors des états phobiques et hyperesthésiques. La molécule la plus utilisée est l'acépromazine, cependant il est préférable d'utiliser les bêta-bloquants. Par ailleurs, leur utilisation est recommandée lors de crises de panique ponctuelle, lors de changements d'environnement brutal ou lors de transport.

Les neuroleptiques anti-productifs sont utilisés dans de troubles essentiellement productifs soit à dominantes noradrénergiques (hyperesthésie, tachycardie, insomnie) ou lors de comportements d'agression par peur. Les molécules les plus utilisées seront la chlorpromazine, la thioridazine ou la proppériciazine qui sont également des phénothiazines. De plus, les butyphérones sont efficaces lors de troubles productifs mais cette fois à dominante dopaminergiques, c'est-à-dire lors d'agressions par peur, lors de comportement exploratoire exacerbés, lors d'agitation, lors de diminution du temps de sommeil ou lors de diarrhée. Les molécules alors utilisées sont l'halopéridol, la pipampérone et la rispéridone.

Enfin, les neuroleptiques anti-déficitaires possèdent la particularité d'avoir des effets opposés selon la dose administrée : un effet anti déficitaire à faible dose et un effet anti productifs à forte dose. Cependant, certaines molécules comme le pimozide ne pourront être utilisées qu'à faible dose compte tenu des effets secondaires. Ils sont utilisés lors de troubles déficitaires à dominante dopaminergique (comportement exploratoire peu développé, capacité cognitives faibles, comportement alimentaire inhibé). Ils vont donc permettre de réamorcer ces comportements. Les molécules les plus utilisées dans ce cas sont le sulpuride, l'amisulpuride, le sutopride et le pimozide. Ils sont également utilisés lors de troubles productifs avec essentiellement des comportements d'agression par peur ou par irritation et lors de troubles digestifs. On utilise alors le tiapride ou le sulpuride [14, 15].

## ii. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B)

Ils appartiennent à la famille des antidépresseurs et la molécule utilisée en médecine vétérinaire est la sélégiline. Ils inhibent les enzymes qui catabolisent la dopamine. Cela va donc augmenter la concentration en dopamine dans la fente synaptique. Ainsi, la sélégiline va moduler l'humeur. Elle permet une reprise des activités motrices volontaires, de récupérer des autocontrôles, de réguler le sommeil et de retrouver des capacités d'apprentissage. Elle ne présente pas d'effets secondaires et de désinhibition, ce qui fait d'elle la molécule de première intention dans beaucoup d'affections comportementales. Elle est donc utilisée lors de troubles anxieux avec stéréotypies (permet la restitution du signal d'arrêt), lors d'anxiétés permanentes (action anti-productive des réactions émotionnelles) et lors d'anxiétés de séparation (action sur l'hypervigilance, l'anticipation) [14, 15, 22].

#### d. Les inhibiteurs de recapture des monoamines

##### i. Les inhibiteurs sélectifs de recaptages de la sérotonine (ISRS)

Ces molécules entraînent une inhibition de la recapture de sérotonine et donc une augmentation de celle-ci dans la fente synaptique. Cela induit une baisse de la synthèse et du renouvellement de sérotonine. On observe dans les dix à quinze premiers jours une instabilité émotionnelle puis une stabilisation. Il est donc important de prévenir le propriétaire qu'une aggravation de l'anxiété pendant les quinze premiers jours est possible [14, 22].

Les ISRS permettent donc de diminuer les comportements productifs, de diminuer l'impulsivité, de réguler le sommeil et rétablir les contacts sociaux. Ils sont donc indiqués lors d'anxiété permanentes avec activités substitutives, lors de syndrome de privation et lors d'agressions. La molécule la plus utilisée est la fluoxétine [14, 15, 22].

##### ii. La clomipramine

Cette molécule possède une action d'inhibition à la fois sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle a donc un intérêt lors d'hypersensibilité sérotoninergique (trouble du sommeil, impulsivité, activité de substitution) et lors d'hypersensibilité noradrénergique (hypervigilance, tremblements, tachypnée, tachycardie) [14, 22].

Elle est donc indiquée lors d'anxiétés permanentes et particulièrement lors de mictions émotionnelles et lors d'anxiété de séparation. Elle est cependant contre indiquée lors d'insuffisances cardiaques, hépatiques ou rénales et chez les patients épiléptogènes [14, 15, 12].

##### iii. La miansérine

Cette molécule est un inhibiteur de recapture de la noradrénaline et possède également une action bêta-bloquante et antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>2C</sub> postsynaptique. Elle stimule donc la vigilance, facilite le comportement exploratoire, régule le sommeil et stimule la reprise de l'appétit.

Il s'agit donc du traitement lors d'activités déficitaires marquées ou lors d'états proche de la dépression. Cependant, cette forte activité de stimulation de la vigilance peut être à l'origine de morsure, elle est donc contre-indiquée chez les animaux ayant des signes potentiels d'agression par peur ou irritation [14, 15, 22].

## B. Phéromonothérapie

Les phéromones sont des substances sécrétées dans le milieu extérieur par un individu et reçues par un autre individu de la même espèce et pouvant induire une réaction spécifique chez ce second individu.

Chez le chien, les apaisines sont des phéromones impliquées dans la relation entre la mère et le jeune. Elles ont un rôle dans l'apaisement des réactions de peur, facilitent la découverte du milieu et la sociabilisation. Elles sont synthétisées chimiquement et portent le nom de Dog Apaising Pheromon que l'on retrouve sous forme de diffuseur ou de collier.

L'utilisation de ces phéromones est donc indiquée lors d'évènements stressants, de nouveaux environnements, lors de troubles anxieux. Elles peuvent être utilisées en association avec une thérapie comportementale et avec un psychotrope [17, 55].

## C. Utilisation des probiotiques

Les probiotiques ont suscité un intérêt de recherche intensive au cours des dernières années comme un nouveau mode de traitement de différentes maladies y compris les troubles psychologiques. En effet, comme nous venons de le décrire, la chimiothérapie présente de nombreux effets secondaires et ne permet pas de traiter de façon complète l'anxiété. Des thérapies alternatives sont donc recherchées. La tendance actuelle tente de prouver un lien entre le cerveau et un deuxième cerveau qui serait le microbiote intestinal. De plus, comme nous le décrirons dans la seconde partie, les effets secondaires des probiotiques sont très rares. Néanmoins, le potentiel anxiolytique des probiotiques restes incertains [56, 57, 58].

En effet, nous le détaillerons plus précisément dans la seconde partie, le microbiote communique avec le système nerveux central par l'intermédiaire d'un ensemble de neurones, de métabolites produits, et des voies immunitaires. Certains parlent donc d'axe « cerveau - microbiote intestinal ». Chez l'homme, une dysbiose est associée à de nombreux types de maladies physiques, mentales, allant du syndrome du côlon irritable à la dépression [56, 57, 58].

Chez l'homme, des études rétrospectives ont mis en évidence que chez des patients ayant présentés des troubles digestifs pouvant être provoqués par l'administration d'antibiotiques, le risque de développer des troubles d'anxiété dans les années qui suivent est augmenté [56].

De plus, des troubles gastro-intestinaux causés par des pathogènes peuvent provoquer l'anxiété. Une étude a été réalisée avec des souris infectées par un agent pathogène d'origine alimentaire (*Campylobacter jejuni*). Cela a permis de montrer une augmentation des comportements d'anxiété par rapport au souris saines [62]. Ces troubles du comportement présent chez les souris infectées ont été observé avant même la mise en place d'une réponse immunitaire. Ainsi, cette étude laisse supposer que les micro-organismes puissent interagir avec l'hôte par l'intermédiaire de voies neuronales [60, 62].

La façon la plus courante de traiter les dysbioses est l'administration de probiotiques. Plusieurs études ont déjà démontré une réduction des symptômes lors de syndromes du côlon irritable et de colite ulcéreuse par l'administration des probiotiques chez l'homme. En effet, l'utilisation de probiotique permet de rétablir un microbiote équilibré [56].

Les études récentes tentent de démontrer des effets psychotropes des probiotiques. Une étude réalisée avec des rats a mis en évidence une diminution des comportements induits par stress aigu ou chronique lors d'administration précoce de probiotiques [63].

Les probiotiques semblent être capables de réduire l'anxiété chez le rat. Cependant, l'impact des probiotiques sur l'anxiété chez l'homme est moins certaine. De même, aucune étude n'a été réalisé chez le chien pour le moment [59, 63].

Chez l'homme, des études rétrospectives et en double aveugle ont été réalisées et les résultats diffèrent selon les auteurs. Certains auteurs mettent en évidence une amélioration significative des symptômes de l'anxiété entre les groupes placebo et les groupes recevant les probiotiques. D'autres ne mettent pas en évidence cette différence. Cette différence peut s'expliquer par différents biais propres à l'étude. À savoir une petite taille d'échantillon comprenant une hétérogénéité, des souches différentes, des posologies différentes, une durée d'administration variable ainsi que des grilles d'évaluation de l'anxiété différentes [59, 63].

## D. Thérapie comportementale

Dans cette partie, nous n'allons pas aborder toutes les thérapies comportementales mais nous allons rappeler les principes généraux.

En effet, l'anxiété est une maladie faisant intervenir de multiples facteurs, il est essentiel de traiter, pas seulement, les conséquences mais l'individu.

Il faudra alors prendre en compte les différents niveaux diagnostiqués, la volonté du propriétaire, la simplicité de la thérapie et fixer un objectif en accord avec les propriétaires.

On peut alors mettre en place une thérapie comportementale stricto sensu fondée sur l'apprentissage de nouveaux comportements. Elle utilise le conditionnement opérant à la base de l'apprentissage par essais et erreurs : l'animal apprend à faire un lien entre son comportement et un événement de l'environnement. Il existe également la thérapie « cognitives » qui est basée sur le fait que l'individu traite les informations de l'environnement de manière anormale. Elle consiste donc à modifier ses perceptions. Puis, il existe les thérapies appelées stratégiques qui ont pour but d'améliorer la communication et les relations avec le propriétaire [14, 15].

Nous venons de présenter les différents types d'anxiétés présents chez le chien ainsi que les différents mécanismes neurobiologiques responsables des troubles observés. Nous avons également présenté le principal traitement de l'anxiété utilisé à ce jour chez le chien et donc améliorer son bien-être. Nous allons maintenant décrire le microbiote du chien. Nous verrons également les différentes interactions entre les micro-organismes du microbiote et l'hôte, les répercussions chez l'hôte d'une altération du microbiote. Ce qui nous amènera à aborder l'intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique de l'anxiété chez le chien.

# Partie 2 : le microbiote intestinal du chien, les effets des probiotiques

Cette seconde partie a pour but de décrire le microbiote du chien sain ainsi que l'interaction avec l'hôte mais également les facteurs pouvant influencer le microbiote. Nous aborderons également les principaux probiotiques utilisés en médecine vétérinaire et leurs effets prouvés chez les carnivores domestiques et chez l'homme sur le microbiote.

Les micro-organismes présents dans le tube digestif du chien sont très diversifiés et jouent un rôle majeur au sein de l'organisme [30, 31].

L'efficacité de ces micro-organismes a été prouvée dans de multiples études, essentiellement pour leur rôle dans la fonction digestive, la réponse immunitaire, inflammatoire et métabolique de l'organisme [30, 31].

Si de nombreuses études ont été réalisées chez l'homme, certains résultats peuvent être extrapolés aux carnivores domestiques. Néanmoins ; il existe des spécificités propres à chaque espèce qui nécessitent d'être étudiées [30, 31].

Depuis une dizaine d'années, le microbiote des carnivores domestiques est étudié au vu des résultats en médecine humaine et des produits à visée thérapeutique sont commercialisés spécifiquement pour eux.

Dans une première partie nous allons décrire la nature des micro-organismes présents chez le chien ainsi que leur rôle au sein de l'organisme. Dans un second temps nous aborderons les mécanismes de régulation du microbiote et les troubles que peuvent entraîner une altération. Puis nous finirons par présenter les principaux probiotiques utilisés en médecine vétérinaire ainsi que leurs effets sur le système digestif.

# I. Caractérisation du microbiote digestif chez le chien

## A. Définitions

### a. Microbiote

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes) dits commensaux qui vivent dans un environnement spécifique.

Dans l'organisme, il existe différents microbiotes, au niveau de la peau, de la bouche, de l'intestin... Le microbiote intestinal semble le plus important d'entre eux de par sa richesse en micro-organismes. En effet, chez l'homme, on compte  $10^{12}$  à  $10^{14}$  micro-organismes soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent le corps humain soit un poids de 2 kg de biomasse brute [30, 31, 34] !

### b. Microbiome

Le microbiome représente l'ensemble des micro-organismes vivants dans un milieu spécifique [32].

### c. Phylotypes

On définit un micro-organisme par ses liens phylogénétiques avec d'autres micro-organismes. Il s'agit du degré de similitude entre les différents micro-organismes. C'est ce qui permet de les regrouper par familles, genres, espèces et souches [43].

### d. Archées

Ce sont des organismes cellulaires procaryotes que l'on retrouve le plus souvent dans des milieux de vies extrêmes comme le fond des océans, dans des lacs mais aussi dans le tube digestif des animaux. Ils sont caractérisés par des lipides membranaires particuliers et la forme spécifique de leur ribosome [43].



#### e. Prébiotiques

Il s'agit de substances alimentaires (le plus souvent des polysaccharides) qui permettent de nourrir un groupe particulier de micro-organismes vivant dans l'intestin. Ils permettent de stimuler la croissance des bactéries dont les effets positifs sont recherchés. Les bactéries néfastes se retrouvent alors en minorités.

Par exemple, l'oligofructose se retrouve naturellement dans le blé, il sera donc présent dans l'alimentation des carnivores [30, 31].

#### f. Probiotiques

Les premières informations concernant les probiotiques datent d'un siècle. En effet, Elie Metchnikoff (scientifique russe professeur à l'institut Pasteur à Paris) a supposé que les bactéries lactiques possèdent des effets bénéfiques sur la santé et apportent une plus grande longévité. En effet, il a montré qu'une « auto intoxication » avec des bactéries lactiques pouvaient modifier le microbiote intestinal au détriment de bactéries néfastes qui se retrouvent en minorités. Ainsi, il a remarqué un vieillissement réduit chez les Bulgares. A l'époque, seulement les Bulgares mangent des yaourts quasi quotidiennement. Il émet donc l'hypothèse que les bacilles lactiques présents dans le yaourt ont des effets bénéfiques sur le microbiote. Il développe donc un régime spécifique à base de lait fermenté avec une bactérie qu'il appela « Bacille bulgare » [31].

En 1899, Henri Tissier (pédiatre à l'institut Pasteur) fut le premier à isoler une *Bifidobacterium* dans les selles d'un nourrisson nourri au sein. Il a donc postulé que cette bifidobactérie pouvait remplacer la bactérie protéolytique responsable de la diarrhée du nourrisson. Il recommanda donc l'administration de cette bactérie au nourrisson et enfant souffrant de diarrhée. En effet, lors de diarrhée chez le nourrisson, le microbiote est rapidement altéré. L'administration de cette *Bifidobacterium* permet donc de rétablir en partie le microbiote. Elle participe donc à la guérison du nourrisson [31].

Une seconde étude a été réalisée en 1917 par le professeur allemand Alfred Nissle qui isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale qui a survécu à une épidémie sévère de shigellose. Il s'agissait de la première bactérie probiotique non lactique identifiée. Elle a servi de probiotique au moment de la guerre pour traiter les troubles digestifs des soldats. Cette étude a permis de montrer que différentes familles de bactéries possèdent des effets bénéfiques sur le microbiote [31].

Le terme de « probiotique » fut introduit pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell. Ils ont défini les probiotiques comme des facteurs dérivés de micro-organismes stimulants la croissance des autres organismes, par opposition aux antibiotiques. Puis, en 1989, Roy Fuller a ajouté une précision sur la nécessité de la viabilité des probiotiques et a précisé l'effet bénéfique des probiotiques sur l'hôte [31, 33].

Nous pouvons donc définir les probiotiques comme des micro-organismes vivants pouvant être ingérés et possédant des effets bénéfiques sur la santé. Les espèces de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *E.coli* et *Bacillus* sont les plus communément utilisées [31, 35].

## B. Rappels de la physiologie du tractus digestifs

Cette partie a pour but de rappeler l'anatomie ainsi que les particularités propres à chaque portion du tube digestif. Ainsi, nous pourrions comprendre par la suite dans quels endroits de l'intestin les probiotiques sont le plus efficace. Nous pourrions mieux appréhender les conditions permettant d'optimiser leurs actions.

### a. Anatomie

Le bol alimentaire ingéré transite dans l'œsophage puis passe le cardia pour arriver dans l'estomac. Chez le chien, la taille de l'estomac présente de grandes variations en fonction du régime alimentaire et de la race (entre 0,5 à 7 litres). Sa capacité de distension est très importante. Le pylore fait la jonction entre l'estomac et le duodénum puis se présente la courbure duodéno-jéjunale. Cette anse est toujours fixe et dans la même position dans l'abdomen. Quelques centimètres après cette courbure, se trouve l'abouchement des conduits pancréatiques et hépatiques par lesquels les sécrétions se déversent dans l'intestin.

Ces sécrétions contiennent le suc pancréatique riche en bicarbonate et des enzymes comme l'amylase, la lipase et de la bile qui participe à la digestion. Le jéjunum représente la plus grande partie de l'intestin grêle. La dernière portion de l'intestin grêle est l'iléon qui se termine par la valvule iléo-caecale qui fait la jonction entre l'intestin grêle et le gros intestin. Le caecum est réduit chez le chien et forme une spirale de 5 à 6 cm, séparé du colon par la papille caecocolique. Le tube digestif se termine par le côlon puis le rectum. Les portions du tube digestif que l'on vient de décrire sont représentées sur la figure 11 ci-dessous [35].

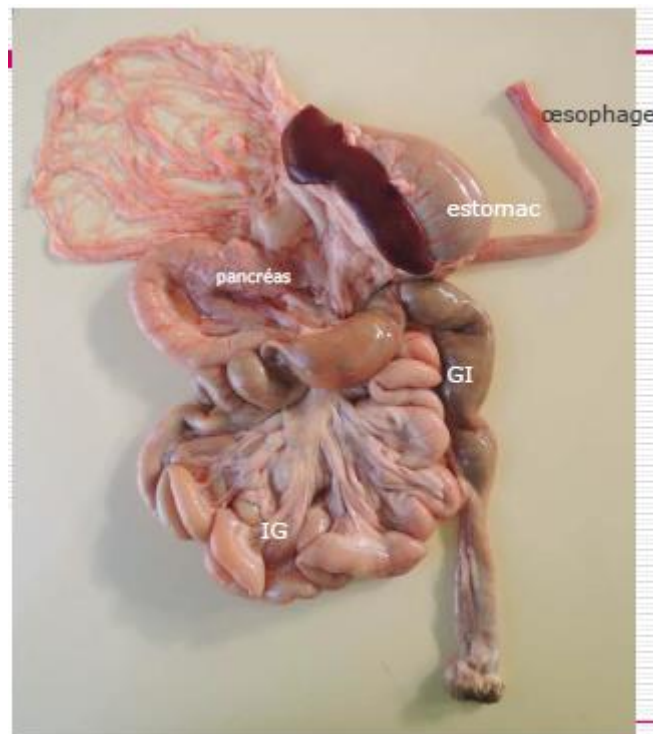


Figure 11 : Photographie du tube digestif du chien [36]

## b. Histologie

L'ensemble du tube digestif s'organise en 4 tuniques : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et l'adventice ou séreuse.

La muqueuse de l'estomac forme des invaginations à l'origine de cryptes dans lesquelles se trouvent différentes glandes. La nature de ces dernières varie selon la portion de l'estomac (cardiale, fondique ou pylorique). Dans la zone cardiale et pylorique se trouvent les cellules mucipares et les cellules argentochromaffines. Dans la zone fondique, se trouvent les cellules mucipares, argentochromaffines, principale et bordante. Au sein de la muqueuse, on retrouve également des points lymphoïdes qui regroupent de nombreuses cellules immunitaires.

Les cellules mucipares participent à la synthèse de mucus en sécrétant de la mucine. Les cellules principales sécrètent des enzymes protéolytiques comme la pepsine. Et les cellules bordantes sont responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique. L'organisation de ces cellules est représentée sur la figure 12 ci-dessous [35, 36].

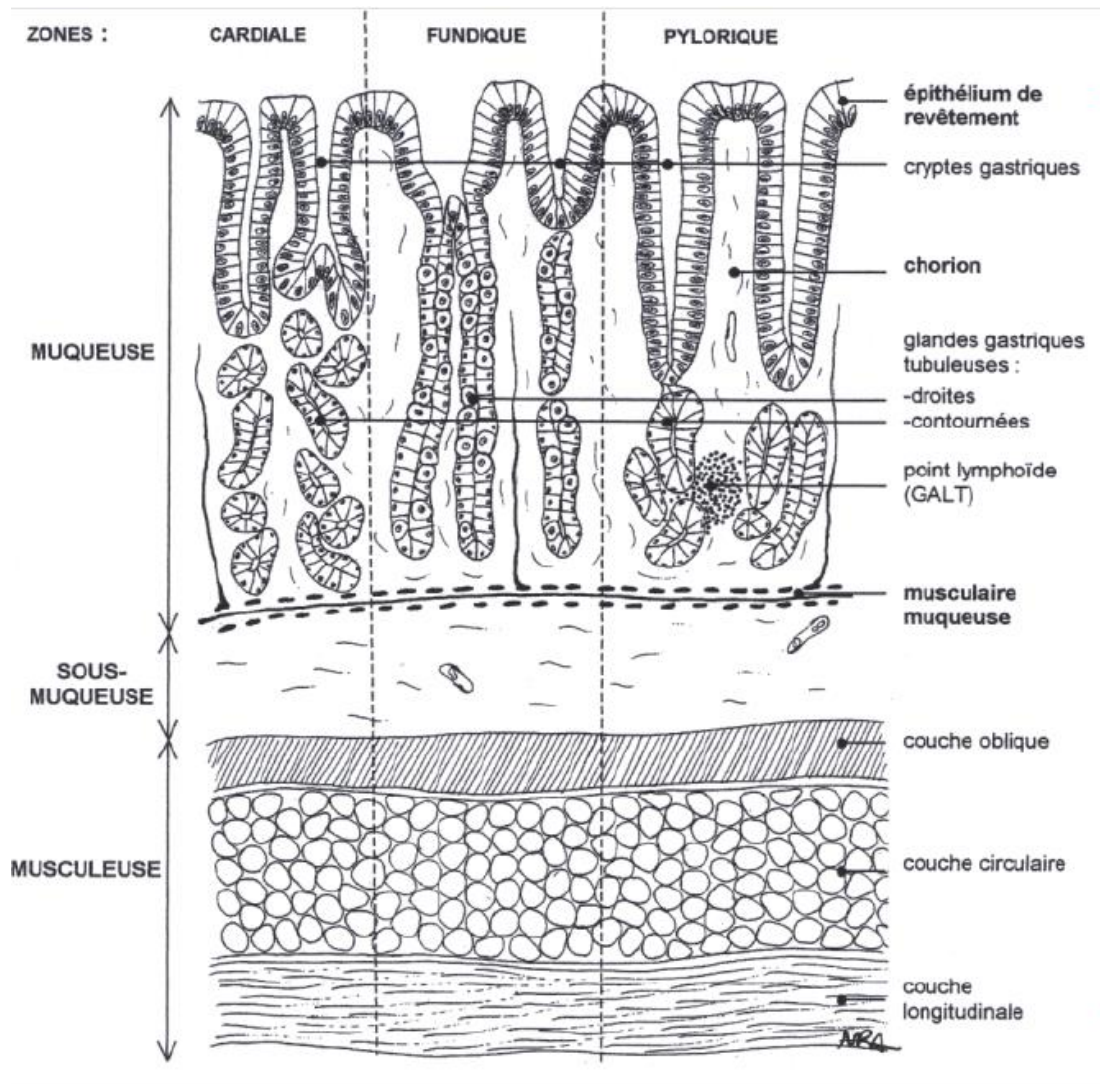


Figure 12 : Illustration de l'organisation cellulaire de l'estomac [36]

En ce qui concerne la muqueuse de l'intestin grêle, elle s'organise en deux parties : les villosités orientées vers la lumière intestinale et les glandes de Lieberkühn du côté de la couche musculaire comme représentée sur la figure 13 ci-dessous. Les glandes de Lieberkühn sécrètent diverses enzymes comme la sucrase et la maltase et participe à la digestion et au processus d'absorption des nutriments [35, 36].

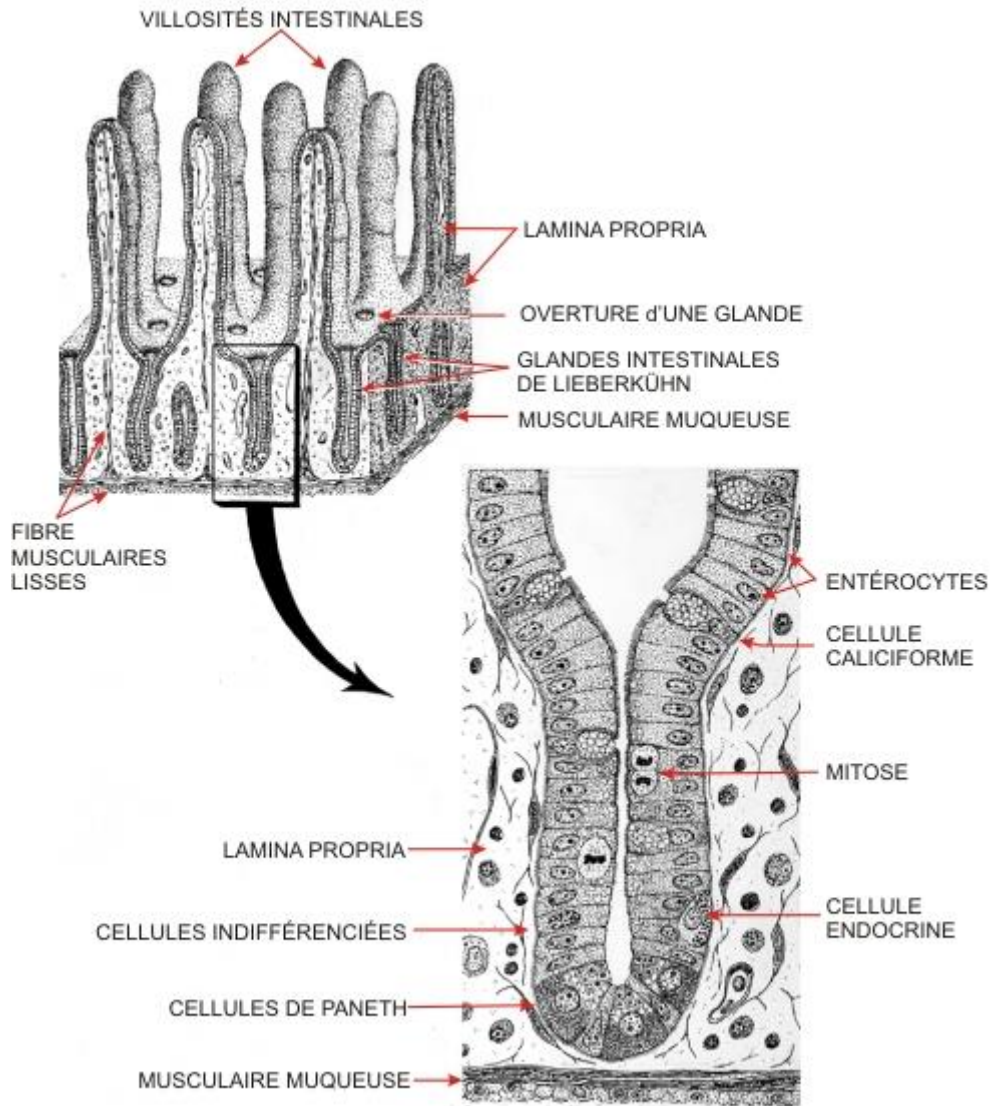


Figure 13 : Illustration d'une villosité de l'intestin grêle [67]

L'épithélium de revêtement est un épithélium prismatique simple composé de quatre types cellulaires : les entérocytes, les cellules caliciformes, les cellules neuroendocrines et les cellules M. Les cellules M font partie du tissu lymphoïde associé au tube digestif et aux muqueuses, elle initie la réponse du système immunitaire. Les cellules neuroendocrines produisent des peptides et des hormones gastro-intestinales permettant d'initier un message localement lors de détection de substance nocives. Les entérocytes sont présents dans l'épithélium en grand nombre, ils assurent une barrière. De plus, ils sécrètent la lactase qui permet d'hydrolyser le lactose. Les cellules caliciformes également appelées cellules mucipares participent à la formation du mucus en sécrétant de la mucine [35, 36].

Entre la lame basale de l'épithélium et la seconde couche cellulaire formée par la musculaire muqueuse se trouve la lamina propria (ou chorion) que l'on peut voir sur la figure ci-dessus. Il s'agit d'un tissu de soutien contenant de nombreux types cellulaires à différents niveaux de différenciation et riche en cellules immunitaires comme des lymphocytes B et T, des macrophages, des cellules dendritiques, des éosinophiles et des mastocytes [35, 36].

Au niveau de l'intestin grêle, du duodénum à l'iléon, se trouvent des follicules lymphoïdes en forme de plaques appelées « plaques de Peyer » au nombre d'une vingtaine chez le chien, qui appartiennent au système immunitaire de l'intestin : le GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) [35, 36].

La muqueuse colique possède une organisation très proche de celle de l'intestin grêle mais sans villosité et avec des plis longitudinaux. Les cellules caliciformes y sont très nombreuses et le tissu lymphoïde très développé (sous la forme de plaque de Peyer ou de nodules isolés) [35, 36].

### c. Physiologie

Le pH du contenu digestif varie selon la portion concernée. Dans l'estomac, la synthèse d'acide chlorhydrique produite par les cellules bordantes (pariétales) est à l'origine d'un pH gastrique inférieur à 2 chez le chien. Ce pH très acide permet une stérilisation partielle du bol alimentaire et constitue une problématique importante dans l'efficacité de l'administration de probiotique. Les cellules mucipares sécrètent le mucus et des bicarbonates qui protègent l'épithélium, les cellules argentochromaffines sécrètent plus d'une vingtaine de peptides comme la gastrine ou somatostatine qui permettent la digestion des protéines [35, 36].

Le rôle de l'intestin grêle est de brasser le contenu digestif afin de le digérer et d'absorber les nutriments au niveau de la bordure en brosse des entérocytes. Le suc intestinal présente un pH plus alcalin compris entre 7,5 et 8. Ces variations de pH s'expliquent par les sécrétions différentes des cellules de chaque portion de l'intestin. Cette variation du pH modifie donc le microbiote et la croissance des bactéries présentes dans l'intestin. Plusieurs cellules sont impliquées dans la digestion. Les entérocytes (environ 80% des cellules épithéliales) permettent aussi l'absorption intestinale. Les cellules productrices de mucus sont les cellules caliciformes ou mucipares. Elles protègent l'épithélium des bactéries et des variations de pH.



Les cellules neuroendocrines sont responsables de la sécrétion de médiateurs locaux (sérotonine, substance P, neurotensine, sécrétine...) et expriment des marqueurs de différenciation neuronale ainsi que des protéines de structure qui contrôlent la différenciation des neurones. Enfin les cellules M sont impliquées dans l'immunité digestive [35, 36].

Le rôle du gros intestin est la sécrétion de mucus et la réabsorption/absorption d'eau et de vitamines produites par le microbiote essentiellement. Les bactéries présentes vont transformer les aliments non digérés en selles [36].

## C. Description des micro-organismes présents dans le tractus digestif du chien

### a. Méthode d'identification des micro-organismes

#### i. Méthode par comptage manuel

Cette méthode permet seulement de dénombrer les bactéries mais ne permet pas de les identifier, ni de dissocier les bactéries vivantes ou mortes. Cependant, il est possible d'utiliser l'hybridation in situ en fluorescence pour marquer spécifiquement une bactérie. Celle-ci devient fluorescente. Son dénombrement est alors possible [37, 39].

#### ii. Culture bactérienne

Dans de nombreuses études, cette technique est utilisée pour l'étude des bactéries. Elle permet d'identifier et de dénombrer les bactéries prédominantes du microbiote fécal. Cependant, dans le microbiote intestinal, de nombreuses bactéries sont anaérobies en particulier dans le gros intestin. Elles ne pourront être dénombrées car les méthodes de prélèvement ne respectent pas des conditions anaérobies et ne permettent donc pas la survie de ces bactéries. De plus, beaucoup de bactéries nécessitent des interactions avec l'hôte ou d'autres micro-organismes pour se développer. Donc cette méthode aussi ne permet pas leur survie. Leur dénombrement est donc également impossible avec cette méthode. Des études ont donc montré que cette méthode permet seulement d'identifier et de dénombrer 5% des bactéries présentes dans le microbiote intestinal [37, 39].

### iii. Techniques moléculaires

Comme nous venons de le voir, les cultures bactériennes sous-estiment grandement la diversité du microbiote intestinale, nous allons maintenant expliquer le gold standard pour étudier ce microbiote.

Elles permettent l'identification des micro-organismes en détectant des portions de gène. Les gènes codant pour l'ARN ribosomal 16S et 18S sont utilisés pour identifier les bactéries. Ce gène est présent avec une portion identique à toutes les bactéries et des régions variable selon le genre, ce qui permet de les différencier. La Polymerase Chain Reaction (PCR) permet de générer en peu de temps un grand nombre de copies d'une séquence propre à une bactérie. Cette méthode permet d'obtenir une empreinte moléculaire représentative de la population bactérienne présente dans un échantillon [37, 38, 39].

L'avantage de cette méthode est qu'elle identifie des bactéries vivantes ou mortes. Les conditions de prélèvement influencent moins le résultat comme pour la méthode de culture.

Les limites de cette méthode est qu'elle diffère d'une étude à l'autre. En effet, selon les procédés d'extraction de l'ADN (différentes solutions de lyse, différentes températures de lyse...), selon les amorces utilisées. Par exemple, certaines amorces couramment utilisées vont sous-estimer la présence de bactéries avec une teneur importante en guanine et cytosine correspondant au groupe des Bifidobactérium. C'est pour cela que certains auteurs utilisent des amorces spécifiques à ce groupe de bactéries [39].

De plus, certaines bactéries échappent à l'identification si leur proportion est très faible dans l'échantillon. Pour remédier à ce biais, il est possible d'utiliser des amorces plus spécifiques afin de détecter plus précisément ces bactéries en minorité [39].

### b. Dénombrement

Les deux méthodes de quantification les plus utilisées sont la PCR quantitative en temps réel et la méthode d'hybridation in situ en fluorescence (FISH). La méthode FISH est la plus précise dans la quantification des groupes bactériens car elle permet le dénombrement direct des bactéries marquées par fluorescence [39].



Les résultats obtenus par ces méthodes peuvent cependant être biaisés. Selon le procédé d'extraction de l'ADN dans l'échantillon et les amorces utilisées en PCR certains groupes peuvent être sous-estimés et selon la structure de leur génome d'autres peuvent être surestimés. Il est donc essentiel de standardiser ces méthodes et de les appliquer dans chacune des études afin de pouvoir comparer les résultats obtenus [39].

### c. Description des micro-organismes présents

Il a été prouvé chez l'Homme que la colonisation du tube digestif se fait lors de l'accouchement par voie vaginale ou par voie cutanée lors de césarienne. On peut donc supposer que le mécanisme est identique chez le chien [39].

La diversité et la quantité des micro-organismes augmentent de façon progressive de l'estomac au gros intestin. Le microbiote intestinal varie en quantité et diversité selon les individus et leur mode de vie [39].

Les phyla les plus rencontrées dans les fèces du chien sont les *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*. Chez l'homme, les trois phyla majoritaires sont les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes* et les *Actinobacteria*. Le microbiote du chien présente plus de *Proteobacteria* que celui de l'Homme. Cette différence peut s'expliquer par le régime alimentaire carnivore du chien. Les espèces et les souches varient d'un individu à l'autre, ainsi chaque individu possède un microbiote qui lui est propre [39].

Le tableau 3 ci-après, représente l'abondance relatives des différentes phyla présentent chez l'Homme et le chien.

<b>Phylum et concentration approximative par gramme de selles</b>	<b>Homme</b>	<b>Chien</b>
<i>Bacteroidetes</i>	30-40 %	30 - 40 %
<i>Proteobacteria</i>	1-2%	10%
<i>Firmicutes</i>	60-80%	70 - 80 %
<i>Actinobacteria</i>	1-5 %	2 %
<i>Ascomyta</i>	< 1 %	3%

**Tableau 3 - Différences entre le microbiote du chien et le microbiote de l'Homme**

#### D. Répartition selon la portion du tube digestif

Dans cette partie, nous allons voir que selon le segment du tube digestif, les populations bactériennes varient et le nombre de micro-organismes augmente tout au long du tractus digestif.

##### a. L'estomac

L'acidité présente dans l'estomac rend la survie des micro-organismes difficile ce qui explique qu'on les retrouve en faible quantité : entre  $10^1$  et  $10^6$  bactéries par millilitres (UFC/ml). L'espèce la plus représentée est *Helicobacter heilmanii*. Cette bactérie parvient à survivre car elle adhère à la surface de la muqueuse ou colonise les glandes gastriques et les cellules pariétales. Les autres genres retrouvés sont *Lactobacillus*, *Streptococcus spp.* et *Clostridia spp.*. Ce sont des bactéries résistantes au pH bas [39, 68, 69].

## b. Duodénum et jéjunum

La quantité retrouvée est variable selon certaines conditions que l'on détaillera par la suite mais en moyenne on retrouve  $10^5$  bactéries/ml de contenu. Certaines études montrent que lors de maladies digestives, on retrouve des quantités plus importantes de micro-organismes dans cette portion. Cependant, une autre étude a montré que chez des chiens sains on pouvait retrouver jusqu'à  $10^9$  bactéries/ml. Il existe donc de grande variabilité en fonction des individus [37, 39, 43].

Les espèces rencontrées chez le chien sont à 50% des bactéries appartenant au phylum des *Firmicutes*. Il s'agit de nombreuses bactéries bénéfiques pour l'hôte car elles permettent la synthèse d'acides gras à chaînes courtes qui sont le propionate, l'acétate et le butyrate. On rencontre également des levures qui adhèrent à la surface de la muqueuse telle que *Saccharomyces* qui est la plus fréquemment rencontrée [37, 39, 43, 68, 69].

## c. Iléon et côlon

Le microbiote de l'iléon est très proche de celui du côlon. La population bactérienne est d'environ  $10^7$  bactéries/ml dans l'iléon et de  $10^9$  à  $10^{11}$  bactéries/ml dans le colon [37, 39, 43].

Les bactéries présentes sont en majorité des bactéries anaérobies. On retrouve dans le colon un grand nombre de bactéries associées à la muqueuse. Les phyla les plus représentées sont les *Firmicutes*, les *Bacterioidetes*, les *Fusobacteria*, les *Proteobacteria* et les *Actinobacteria*. Au sein des *Firmicutes*, les Clostridiales sont majoritaires, elles permettent la synthèse des acides gras à chaînes courtes. Le colon est la portion du tube digestif qui possède le microbiote le plus diversifié et le plus abondant. De nombreuses études ont été réalisées à partir de fèces et les résultats obtenus sont très différents car il existe une grande variabilité selon l'individu, les conditions de vie et les techniques d'identification utilisées. On ne peut donc conclure précisément sur le contenu et la quantité de micro-organisme présent dans les fèces [39, 68, 69].

Les champignons présents majoritairement dans les fèces du chien sont *Ascomycota*, *Basidiomycota*, *Glomeromycota* et *Zygomycota*. Les saccharomycètes sont les levures majoritairement identifiées. Cependant, les études ont montré qu'elles adhèrent à la muqueuse intestinale et sont donc rarement détectées dans les fèces. Il n'existe donc pas encore de données précises décrivant la quantité d'espèces fongiques présentes dans le microbiote gastro-intestinal. Les seules données actuelles sont chez l'homme est estimée à l'aide de la méthode FISH une population fongique inférieure à 0.3% dans le microbiote fécal [39, 43, 68, 69].

## E. Interactions entre les micro-organismes du microbiote et l'hôte

### a. Synthèses vitaminiques

Certaines bactéries du microbiote intestinal synthétisent différentes vitamines comme la vitamine K, la thiamine (B1), la riboflavine (B2), la biotine (B8), l'acide folique (B9) et la cobalamine (B12). Il a été prouvé chez l'Homme qu'une altération du microbiote peut entraîner des carences partielles en vitamines B dont la B6 est impliquée dans la synthèse des amines biogènes, mais aussi la vitamine K [44, 45].

### b. Production d'acides gras à chaîne courte

L'hôte n'est pas capable de digérer tous les éléments du bol alimentaire. Les bactéries interviennent notamment pour fermenter les glucides fermentescibles comme les grands polysaccharides (cellulose, lignine, pectine) ou les oligosaccharides (inuline, lactulose, fructo-oligosaccharides). Les produits de cette fermentation sont des acides gras à chaîne courte qui sont le propionate, l'acétate et le butyrate. Les bifidobactéries, les lactobacilles et les firmicutes sont les principales bactéries permettant de fermenter ces glucides. Elles sont donc responsables de la production d'acides gras à chaîne courte [43].

Par ailleurs, il existe aussi un métabolisme anaérobie des peptides réalisé essentiellement par les genres *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus* et *Clostridium*. Ce métabolisme aboutit également à la production d'acides gras à chaîne courte et à des substances toxiques pour l'hôte comme l'ammoniaque ou les phénols [43, 38].

Ces acides gras produits ont un rôle essentiel pour l'hôte. Ils favorisent notamment l'absorption de certains nutriments et des ions en particulier le fer, le calcium et le magnésium. Ils ont un rôle trophique pour les cellules de la muqueuse intestinale.

L'acétate et le propionate peuvent passer dans le sang. Le propionate sera métabolisé par le foie et l'acétate par les muscles afin de produire l'énergie à l'organisme. Le butyrate est une source d'énergie pour les colonocytes, il est donc totalement absorbé par l'épithélium du colon.

De plus, une étude a montré que ces trois acides gras stimulent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales du tube digestif. En effet, une étude a été réalisée avec deux groupes de rats. L'un vivant dans un environnement stérile a permis de montrer que le taux de renouvellement des cryptes était diminué. L'architecture de l'épithélium modifié notamment avec un amincissement de la lamina propria et la taille des villosités étaient réduites par rapport aux rats vivants dans un environnement non stérile [44].

Par ailleurs, des études *in vitro* ont démontré que le butyrate inhibe la prolifération cellulaire anarchique et stimule la différenciation dans les lignées de cellules épithéliales d'origine néoplasique. Il est également à l'origine d'une réduction des lésions oxydatives de l'ADN cellulaire et de l'induction de l'apoptose des cellules dont l'ADN est lésé. Il permettrait donc de réduire les lignées cellulaires néoplasiques [44].

Enfin, il a été prouvé lors d'une infection par une souche pathogène *Escherichia coli*, que la production d'acétate par le microbiote et notamment les *Bifidobacterium* est à l'origine d'une réponse anti inflammatoire et anti apoptotique chez les cellules de l'épithélium de la muqueuse intestinale ainsi que de la réduction de la perméabilité digestive et donc de la diminution du passage systémique d'endotoxines [47].

Ces acides gras permettent également d'inhiber la prolifération de micro-organismes pathogènes en modifiant le pH colique et la motilité intestinale. En effet, des études *in vivo* ont montré qu'ils agissent sur les muscles lisses longitudinaux du côlon chez le chien [40].

### c. Action sur le catabolisme des acides biliaires

Le microbiote intestinal permet d'augmenter l'élimination des acides biliaires par les fèces. Le propionate produit par les bactéries se fixe aux acides biliaires et forme ainsi un complexe insoluble éliminé par les fèces.

De même, les 5% de sels biliaires qui parviennent au côlon peuvent être déconjugués en acides biliaires secondaires qui ont tendance à précipiter et sont donc peu réabsorbés. Cette déconjugaison entraîne la libération de taurine qui facilite l'absorption digestive des lipides dans le gros intestin et joue un rôle important dans le métabolisme hépatique [40, 46].

### d. Productions de métabolites bénéfiques et toxiques

Certaines bactéries utilisent les peptides et les protéines comme source d'énergie. C'est le cas notamment de *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Escherichia* et *Fusobacterium*. Elles produisent également des acides gras à chaînes courtes mais aussi des produits de dégradation potentiellement toxiques lorsqu'ils sont produits en quantité trop importante comme l'ammoniaque, des amines, des phénols, des thiols. En effet, l'ammoniaque, les amines, les phénols et les thiols seront toxiques pour la muqueuse intestinale et seront cancérigènes. Elles produisent également des indoles qui auront des effets bénéfiques en renforçant l'épithélium intestinal, en diminuant l'attachement des *E.coli* à l'épithélium et en possédant un effet anti-inflammatoire par activation des cytokines [44, 46].

D'autres genres de bactéries fermentent les glucides pour produire de l'énergie. Elles vont donc former des produits de dégradation comme le lactate, le succinate ou le formate qui sont des acides gras à chaînes courtes. Ce qui produit également des gaz, notamment le dioxyde de carbone, l'hydrogène et le sulfate. Le lactate sera utilisé comme source d'énergie pour l'hôte et l'hydrogène sera utilisé par les archées. La prise en charge de l'hydrogène par les archées est essentielle car l'hydrogène présent en quantité trop importante inhibe l'activité des autres bactéries et diminue donc la formation des acides gras à chaînes courtes. Un déséquilibre entre les archées méthanogènes et les bactéries entraîne donc une augmentation de sulfite d'hydrogène qui est un composé nocif pour les cellules épithéliales [39].

Il est donc préférable pour l'organisme de l'hôte de privilégier les espèces comme *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces* qui produisent des composés bénéfiques plutôt que les groupes protéolytiques comme *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Escherichia* qui produisent majoritairement des composés toxiques. C'est donc le but recherché lors d'administration de probiotique [39, 46].

#### e. Maturation du système immunitaire

Une étude réalisée avec des chiens élevés dans un milieu stérile a montré que ces derniers présentent un tissu lymphoïde sous développé et donc des concentrations en immunoglobuline diminuées. Ces chiens présentent donc rapidement des signes de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). De même, une autre étude réalisée avec des rats élevés dans un environnement stérile a montré une diminution importante du nombre de plaques de Peyer et de follicules lymphoïdes par rapport aux rats élevés dans des conditions non stérile. Le microbiote permet donc la maturation du système immunitaire durant les premiers mois de vie. En effet, il permet à l'organisme de tolérer les bactéries commensales et les antigènes alimentaires. L'organisme ne développe donc pas de réponses immunitaires envers ces bactéries commensales et les antigènes présent dans l'alimentation [38].

Nous venons de décrire les conditions de survie des bactéries tout au long du tube digestif, l'interaction entre les bactéries glycolytique et protéolytiques et leurs produits de dégradation. Un équilibre entre ces deux flores est essentiel afin de ne pas altérer le microbiote, comme nous le verrons dans la partie suivante.

## II. Régulation, altération et facteurs influençant le microbiote intestinal

Nous venons de montrer que le microbiote est propre à chaque individu en quantité et avec des proportions différentes en micro-organismes. Cependant, le tube digestif est soumis en permanence à l'introduction d'autres micro-organismes via l'alimentation et l'environnement. Nous allons donc maintenant expliquer les facteurs de variations de ce microbiote ainsi que sa régulation afin de maintenir un équilibre et garantir la santé de l'hôte.

### A. Mécanismes de régulations du microbiote tout au long du tube digestif

#### a. Sécrétions digestives

Les bactéries sont ingérées avec l'alimentation. L'estomac est donc le premier compartiment où arrive le bol alimentaire. C'est donc à ce niveau que la plupart des bactéries seront détruites. En effet, l'estomac produit de l'acide chlorhydrique qui provoque une acidification importante et rend la survie d'un nombre important de bactéries impossible. En effet, une étude a montré une pullulation bactérienne dans l'intestin grêle chez des chiens présentant une achlorhydrie et donc un pH gastrique trop alcalin de 7 [40]. De même, une autre étude a été réalisée avec 8 chiens recevant de l'oméprazole. Ce dernier va inhiber la pompe à protons et donc inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. Cette étude a mis en évidence des modifications qualitatives et quantitatives importante du microbiote de l'intestin grêle. Cependant, aucun trouble digestif n'a été observé, ce qui laisse supposer que le déséquilibre entre les populations bactériennes n'était pas majeur ou qu'une dysbiose présente seulement au niveau du grêle n'a pas de conséquences importantes [43].

Le bol alimentaire va ensuite subir l'action des sécrétions pancréatiques et biliaires. Les sucs pancréatiques contiennent des substances antimicrobiennes notamment un petit peptide appelé facteur antimicrobien qui va détruire certaines bactéries. Une étude réalisée chez des chiens souffrant d'insuffisance pancréatique exocrine a montré une quantité plus élevée de bactérie dans son duodénum. Une autre étude a consisté à réaliser une ligature du canal pancréatique chez des chiens sains. Elle a permis de montrer une augmentation de la population bactérienne. Cependant, l'aspect qualitatif n'était pas modifié et reste propre à chaque individu.



Le suc pancréatique contient également des bicarbonates permettant d'alcaliniser le duodénum, ce qui permet donc aux bactéries de survivre [43].

De plus, tout au long du tube digestif, les bactéries du bol alimentaire se retrouvent au contact du mucus produits par les cellules mucipares. Ce mucus crée une barrière physique et chimique. En effet, il contient de la mucine et des composés glycoconjugués qui vont permettre aux bactéries de se fixer. Cela empêche ainsi l'adhésion des bactéries pathogènes. Le mucus contient aussi des substances antimicrobiennes comme les immunoglobulines, la lactoferrine et le lysozyme capable de reconnaître et détruire les bactéries pathogènes comme *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* ou *Candida albicans*. Ce qui explique qu'une altération de ce mucus provoque des maladies digestives avec notamment des translocations bactériennes par augmentation de la perméabilité [40, 44, 46].

#### b. Particularités structurales de l'intestin

La forme du tube digestif permet de maintenir un microbiote différent selon la localisation. En effet, la valvule iléo-caecale joue un rôle très important afin de séparer le microbiote de l'intestin grêle et celui du gros intestin. La croissance bactérienne est très importante dans le colon et cette valvule permet d'empêcher une colonisation rétrograde vers l'intestin grêle.

De plus, le tube digestif présente une immunité particulière qui s'organise avec les GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Il s'agit d'un tissu lymphoïde réparti tout le long du tube digestif notamment à proximité des plaques de Peyer. Ce tissu possède une structure bien particulière qui va pouvoir reconnaître les bactéries pathogènes à l'aide de récepteurs spécifiques et les détruire. Cette structure reconnaît les bactéries commensales du microbiote et les conserve. Ceci permet donc de réguler le microbiote et de préserver les micro-organismes utiles pour l'hôte. Une population bactérienne est donc présente en permanence et colonise le milieu rendant plus difficile le développement des bactéries pathogènes. Celles-ci doivent ainsi rentrer en compétition avec les bactéries commensales pour avoir accès aux nutriments et se développer. Ainsi, les jeunes chiens dont la colonisation du tube digestif est incomplète sont plus sensibles au développement des bactéries pathogènes et notamment à une colonisation par *Campylobacter jejuni* notamment [38].

### c. Péristaltisme intestinal

Enfin, le péristaltisme intestinal joue également un rôle important en limitant l'attachement des bactéries pathogènes et donc leur multiplication. Une étude a montré que lors d'une altération du péristaltisme les autres mécanismes étaient insuffisants et la croissance bactérienne est augmentée. Par exemple, lors d'une intervention chirurgicale, un arrêt du péristaltisme est souvent remarqué. Ce qui provoque une augmentation de la densité bactérienne pouvant devenir pathologique si le péristaltisme ne se rétablit pas rapidement [38].

## B. Facteurs influençant le microbiote intestinal

### a. Effet de l'alimentation

Chez le chien, le principal facteur est la quantité et la qualité des protéines présentes dans la ration alimentaire. En effet, lorsque les protéines sont peu digestibles ou présentes en trop grande quantité, une proportion importante se retrouve dans le colon. Les bactéries protéolytiques sont favorisées et on retrouve en particulier une grande quantité de *Clostridium perfringens* [39].

Par ailleurs, le taux de fibre semble influencer l'activité du microbiote sans modifier sa composition. Si la ration contient plus de 10% de fibre, le taux de sulfides et indole est diminué et le taux d'acides acétique, propionique et butyrique est augmenté [39].

### b. Effet de l'âge

La colonisation du tube digestif commence à la naissance par contamination lors du passage dans le tractus génital de la mère puis par l'environnement. On retrouve la plus grande quantité de micro-organisme chez les chiots de un jour, puis ce nombre diminue et se stabilise vers le 42 -ème jour. Dans les premières semaines de vie, les bactéries aérobies sont présentes en plus grande quantité que les bactéries anaérobies. Puis lors du passage à une alimentation solide, le microbiote digestif se modifie et se compose essentiellement des bactéries anaérobies et une diversité d'espèces plus importante [37, 39].

### c. Prise de médicaments

Les antibiotiques et les inhibiteurs des pompes à protons sont les deux principaux médicaments qui vont modifier considérablement le microbiote intestinal.

En effet, les inhibiteurs des pompes à protons vont modifier le pH gastrique et donc limiter la destruction des micro-organismes. Il y aura donc une quantité plus importante de micro-organisme dans l'estomac, l'intestin grêle et le côlon. Cependant aucun trouble digestif associé n'a été rapporté [43].

En ce qui concerne les antibiotiques, l'administration chez un chien ne présentant pas de troubles digestifs va modifier l'abondance et la diversité du microbiote. Par exemple, lors d'administration d'ampicilline, les bactéries comme *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium* et les coques gram positifs anaérobies diminuent considérablement tandis que les grams négatifs aérobies et anaérobies augmentent.

Chaque classe d'antibiotique agit sur des populations différentes, les effets sont parfois visibles après l'arrêt du traitement. Il faut compter plusieurs semaines avant d'observer un rétablissement du microbiote [37, 39].

## C. Altérations : situations pathologiques

### a. Défaut de sécrétion digestives

Lors d'atteinte gastrique et donc de modifications des sécrétions, le pH gastrique devient plus alcalin et permet la survie d'un bon nombre de bactéries présentes dans l'estomac. Ainsi, la quantité et la diversité des bactéries retrouvées dans le tube digestif augmente. Cela altère la barrière intestinale et donc diminue l'absorption des lipides, des vitamines notamment, ce qui peut créer des carences [39].

## b. Entéropathie chronique

La maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) se rencontre essentiellement en présence de bactéries. En effet, une étude réalisée avec des chiens axéniques a montré une absence de cette maladie. Il a donc été supposé que l'inflammation intestinale entraîne une dysbiose avec une proportion plus importante de bactéries gram négatifs protéolytiques et une réduction des bactéries commensales. Le microbiote ne régulerait donc plus le système immunitaire. Une autre hypothèse serait que *Campylobacter jejuni* et les *Salmonella* provoqueraient des modifications de la muqueuse et donc du système immunitaire. Cela entraînerait un défaut de la barrière intestinale et permettrait donc la colonisation par des bactéries commensales. Chez les chiens souffrants de MICI, on observe une augmentation de l'espèce *Enterobacteriaceae* et de *Proteobacteria* (dans le duodénum). A l'inverse, on remarque une diminution des *Bacteroidales* et *Clostridiales*. Le colon est également affecté avec une quantité plus importante de *Streptococcus*. Ces changements sont à l'origine d'une partie des troubles digestifs présents lors de MICI [39].

## c. Anxiété et stress

Comme nous venons de le voir l'immunité et la dysbiose sont des facteurs déclenchant une MICI chez le chien. Cependant, chez l'homme ou chez le chien un facteur psychologique semble être impliqué lors de MICI. Cependant, aucun mécanisme n'a été démontré à ce jour. Une étude récente a cherché à mettre en évidence un lien entre l'anxiété chez le chien et l'apparition d'une MICI idiopathique. Cette étude a été réalisée après exclusion de toutes autres causes métaboliques, infectieuses, parasitaires ou nutritionnelles. Elle a été effectuée avec 53 propriétaires de chiens présentant une MICI et 40 propriétaires de chiens sains. Un questionnaire a été réalisé afin de déterminer et quantifier l'état émotionnel des chiens à l'aide de la grille ETEC et ce avant l'apparition des symptômes de MICI. Les deux groupes de chiens présentent une hétérogénéité de race, d'âge et de sexe. Cette étude a montré que le score global et la fréquence de chien anxieux étaient significativement plus élevés chez les chiens malades que chez les chiens sains. Ce qui permet de supposer qu'une part émotionnelle est responsable de cette MICI et d'une dysbiose. On peut donc suspecter que les chiens anxieux présentent un microbiote différent qualitativement et quantitativement aux animaux sains associé à un état anxieux différent [16].

#### d. Entérites aiguës

Une diarrhée aigue modifie énormément le microbiote intestinal d'autant plus si elle présente de l'hématochézie, c'est-à-dire du sang non digéré dans les selles. On observe une diminution de la diversité et des populations différentes sont retrouvés comme *Sutterella* et *Clostridium perfringens*. La diminution des populations bactériennes entraîne une chute de la production d'acides gras à chaîne courte et donc provoque une sensibilité de la barrière intestinale. Cela favorise alors la prolifération de bactéries pathogènes à l'origine de l'entérite aigue [37, 39].

#### e. Maladies métaboliques

L'implication du microbiote intestinal dans certaines maladies métaboliques a été prouvé grâce à des expériences effectuées chez des souris. En effet, les souris axéniques ne développent pas de diabète de type 1 ni d'insulinorésistance. De plus elle conserve un poids correct malgré un régime hypercalorique. Cependant, la poursuite d'un régime hypercalorique après transplantation d'un microbiote provenant de souris obèse entraîne rapidement une prise de poids. L'hypothèse émise est que les fermentations bactériennes et la production d'acides gras à chaîne courte entraîne une augmentation d'énergie disponible pour l'hôte. Cependant, cette hypothèse n'a pas encore été confirmée à ce jour [45].

#### f. Cancers digestifs

Chez l'homme il semblerait qu'une altération du microbiote favorise l'apparition de certaines tumeurs digestives comme l'hépatocarcinome ou les cancers colorectaux. De plus, des selles prélevées chez des patients atteints de cancers colorectaux montrent une modification importante du microbiote avec des bactéries anaérobies présentes en grande quantité [45].

Nous venons de voir les différentes altérations du microbiote et leurs répercussions sur la santé de l'hôte. Nous allons donc maintenant décrire les différents probiotiques utilisés en médecine vétérinaire.

### III. Utilisation des probiotiques en médecine vétérinaire chez le chien

#### A. Les différentes bactéries utilisées comme probiotiques

##### a. *Lactobacillus*

Il s'agit de bacilles et coccobacilles gram positifs asporulés et immobiles. Chez le chien, on retrouve plus de 13 espèces de cette famille qui diffèrent selon la portion du tube digestif. Cette famille de bactéries résiste au passage dans l'estomac et aux acides biliaires. Elle parvient à se fixer à la muqueuse intestinale pour y exercer une action antimicrobienne. Les études ont montré que les *Lactobacillus* permettent d'inhiber la croissance des bactéries gram négatif. Ce qui lui confère les qualités d'un probiotique efficace [44, 45].

##### b. *Bifidobacterium*

Il s'agit de bactéries gram positifs de forme irrégulières asporulées, immobiles et anaérobies. Il s'agit d'une population très rarement retrouvée dans les selles du chien et présente principalement dans l'intestin grêle. Les deux espèces le plus communément utilisés comme probiotiques sont *Bifidobacterium animalis spp. Lactis* et *animalis B/12*. Elles présentent une action inhibitrice contre les bactéries gram négatifs. Elles survivent également aux sucs gastriques, pancréatiques et biliaires [44, 45].

##### c. *Enterococcus*

Ces bactéries sont des coques gram positifs, anaérobies facultatifs qui s'organisent par paires, en chaînes courtes ou isolées. Elles sont fréquemment retrouvées dans les fèces des chiens. La sélection de souche comme probiotique doit se faire minutieusement. En effet, certaines souches comme *Enterococcus faecalis* et *faecium* sont pathogènes chez l'homme et présentent des résistances aux antibiotiques [44, 45].

## B. *Saccharomyces* : une levure utilisée comme probiotique

### a. Description

Il s'agit de levures dont la source d'énergie est les glucides. Ce genre regroupe de nombreuses espèces. Mais la seule espèce vétérinaire utilisée est *Saccharomyces cerevisiae* variant *boulardii*. Cette famille est capable de résister au transit gastro-intestinal et sa température optimale de croissance est de 37°C. *In vitro*, elle est capable de résister à un pH de 2.5 et aux différents sucs. Cette souche est également capable *in vitro* d'adhérer aux cellules intestinales. Les souches utilisées comme probiotiques sont capables de coloniser le tube digestif des rats et se retrouvent dans leur selle. Elles persistent quelques jours après l'arrêt de la supplémentation. L'activité antimicrobienne de cette souche repose sur la compétition pour les nutriments, la production d'éthanol en grande quantité, la modulation de la réponse inflammatoire de l'hôte et la sécrétion de composés antimicrobiens comme les myocines. En effet, les myocines sont des protéines extracellulaires à l'origine de l'arrêt de la division cellulaire. Généralement, les myocines sont dirigées contre les espèces de levures proches de la souche productrice. Par exemple, dans le cas des infections à *Clostridium difficile*, *Saccharomyces boulardii* diminue son attachement à la muqueuse intestinale et permet l'augmentation de l'immunité de l'hôte contre les toxines de la bactérie. Elle inhibe donc les effets de différents pathogènes comme *Clostridium difficile*, *Shigella* et *Salmonella*.

Par ailleurs, elle est résistante aux antibiotiques ce qui en fait un probiotique de choix lors de traitements antibiotiques.

### b. Mode d'action

Les études réalisées chez le rat recevant des levures, montrent une augmentation de la sécrétion d'IgA au niveau de l'intestin grêle. Chez l'homme, elle permet une stimulation de l'activité enzymatique des cellules de la bordure en brosse et une augmentation des acides gras à chaîne courte dans les selles [54].

Une récente étude, a montré un intérêt de l'utilisation de cette levure dans le traitement des entéropathies chroniques. Il s'agit d'une étude en double aveugle avec un groupe placebo. Cette étude utilise 4 chiens sains et 20 chiens atteints d'entéropathie chronique. Le premier groupe de chien reçoit le traitement standard de cette maladie associé à l'administration des levures.

Le second groupe reçoit le traitement standard et un placebo à la place des levures. L'expérience est réalisée sur une durée de 60 jours. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Cependant, une amélioration significative des signes cliniques a été observée chez les chiens recevant les levures par rapport au groupe placebo [54].

## B. Utilisation des probiotiques chez le chien

### a. Quantité à prescrire

Les probiotiques commercialisés en médecine vétérinaire sont le plus souvent sous forme unidose pour un animal. La quantité n'est donc pas précise en fonction du poids de l'animal mais doit respecter un intervalle.

Dans la littérature, nous retrouvons le plus souvent l'utilisation de probiotique entre  $10^6$  à  $10^9$  UFC par jour. En ce qui concerne la levure *Saccharomyces cerevisiae*, la prescription est comprise autour de  $10^9$  UFC toutes les 12 à 24h [54].

### b. Influence du conditionnement sur leur efficacité

Chez l'homme, il semblerait que le conditionnement sous forme de capsule permet aux bactéries une meilleure résistance gastro-intestinale.

Cependant, chez le chien ce moyen d'administration est peu pratique pour les propriétaires. C'est pour cela que certains fabricants avaient directement intégré les probiotiques au sein d'un aliment. Mais une étude a montré que cet aliment après fabrication et stockage ne contient que très peu de bactéries ou levures vivantes au moment du repas de l'animal [54].

De même, dans plusieurs études visant à montrer l'effet de l'administration des probiotiques, la première étape est de vérifier que les bactéries ou levures sont encore viables dans le probiotique avant de l'administrer. En effet, il n'est pas rare de se rendre compte que le probiotique n'est plus viable au moment de l'administration [54].



La plupart des probiotiques vétérinaires utilisent différentes espèces en synergie. Le plus souvent, il s'agit d'une association de bactéries et de levures. En effet, les levures permettent de stimuler la croissance des bactéries par leur production de peptides, acides aminés ou vitamines [51].

Plusieurs exemples de spécialités vétérinaires sont répertoriés dans le tableau 4 ci-dessous.

Nom commercial	Souche présentes
Fortiflora, Canigest	<i>Enterococcus faecium</i> SF68
Husse digestion	Levure
Ultradiar	<i>Sccharomyces cerevisiae</i>
Enteromicro	<i>Enterococcus faecium</i> (NCIMB10415) <i>Lactobacillus acidophylus</i> (DSM13241) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (DSM 7133) <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

Tableau 4 - Exemple de composition de probiotiques commercialisés en médecine vétérinaire

### c. Innocuité

Le seul effet secondaire que l'on peut observer lors de l'utilisation de probiotiques chez le chien est l'apparition d'une diarrhée dans le cas où la dose de probiotique utilisée est trop importante. Cependant, cette diarrhée se résout rapidement après l'arrêt des probiotiques. Ceci se rencontre lors d'administration de probiotiques composés exclusivement de bactéries [43].

Par ailleurs, des expériences *in vitro* ont mis en évidence qu'en présence d'*Enterococcus faecium*, l'adhésion de *C.pylori* est augmenté au niveau du mucus jéjunal. Ce qui pourrait être à l'origine de risque zoonotique pour l'homme. Cependant, cette observation n'a pas encore été démontré *in vivo*.

L'utilisation de probiotiques est contre indiqué lors de sonde urinaire chez un animal car quelques études ont mis en évidence la présence de *Saccharomyces boulardii* sur les sondes. Cela pourrait favoriser la formation d'un biofilm et donc la multiplication de bactéries pathogènes [52].

Nous venons de décrire les différents probiotiques composés de bactéries et/ou de levures utilisés en médecine vétérinaire ainsi que leurs effets.

Comme vu précédemment, le microbiote se met en place dès le plus jeune âge et joue un rôle très important dans sa santé. Une altération du microbiote peut avoir des répercussions à différents niveaux : digestif, immunitaire, métabolique par exemple.

Nous allons donc maintenant décrire l'étude réalisée lors de cette thèse qui a pour objectif d'étudier l'effet des probiotiques sur l'anxiété chez le chien. Et donc, son intérêt dans la prise en charge thérapeutique.

# Partie 3 : Etude de l'effet de l'administration de probiotiques sur l'anxiété du chien

L'étude réalisée pour cette thèse a pour but de montrer l'effet d'une administration de probiotiques chez le chien anxieux et d'étudier un potentiel mécanisme d'action via le microbiote digestif.

En effet, les probiotiques sont largement étudiés ces dernières années et l'axe « cerveau-microbiote intestinal » semblent jouer un rôle très important au sein de l'organisme.

Comme décrit dans les parties précédentes, les probiotiques présentent très peu d'effets secondaires et semblent avoir des effets positifs en réduisant les symptômes de l'anxiété chez la souris, le rat et l'homme. Cependant, aucune étude n'a montré d'effets chez le chien.

## I. Matériels et méthodes

---

### A. Sélection des chiens de l'étude

La première étape de cette étude a été d'évaluer de manière la plus objective possible le niveau d'anxiété de chaque individu. Pour cela, la grille d'évaluation ETEC (Evaluation des Troubles Emotionnels du Chien) présentée dans l'annexe 1 a été utilisée. Cette grille a été complétée lors d'un interrogatoire de 15 à 20 min avec la personne s'occupant du chien. Ceci a été réalisé uniquement par moi-même afin de limiter le risque de variation dans la façon de poser les questions et l'interprétation des réponses des propriétaires. Cette grille ETEC comprend 42 questions auxquelles un score a été attribué, la somme des scores de chaque question donnant le score ETEC total. Un score total inférieur à 12 signifie que l'animal est normal, alors qu'un total compris entre 13 et 16 révèle la présence d'une ou plusieurs phobies, entre 17 et 35 un état d'anxiété et entre 36 et 44, la présence de troubles thymiques.

Les chiens présentant un total compris entre 17 et 35 ont donc été inclus dans l'étude. Ces chiens ne devaient pas prendre de médicaments, devaient recevoir une alimentation constante et n'avaient pas de maladies diagnostiquées. Ces critères ont permis de sélectionner 20 chiens adultes (entre 2 et 8 ans).

## B. Choix du probiotique utilisé

Le probiotique utilisé pour l'étude est l'Actisaf Sc 47 HR+ produit par le laboratoire Phileo de la société Phileo Lesaffre Animal Care (59700 Marcq-en-Baroeul, France). Il s'agit d'un concentré de levures vivantes de *Saccharomyces cerevisiae* conditionné en microsphères thermorésistantes permettant d'intégrer ce probiotique dans un aliment. Ce probiotique est utilisé et commercialisé pour la médecine rurale et industrielle (porc ; volaille) mais n'est pas encore commercialisé en médecine canine pour le moment.

Comme décrit dans la partie précédente, les recommandations de posologie sont comprises entre  $10^8$  à  $10^9$  levures par jour pour l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*. Sachant qu'un gramme d'Actisaf contient  $10^{10}$  levures, les chiens ont reçu 0,3 g d'Actisaf par kilogrammes de poids corporel une fois par jour pendant 60 jours.

## C. Vermifugation des individus avant le début de l'étude

Il a été démontré que la présence de parasites intestinaux comme les Giardia, les helminthes ou les Ascaris affectent le microbiote digestif qualitativement et quantitativement [64].

Tous les individus de l'étude ont donc été vermifugé avec du Synanthic ND (oxfendazole) à la posologie de 10 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours consécutifs soit 0,5 mL / kg [65].

## D. Protocole de l'étude

Les 20 chiens participant à l'étude ont été divisés en deux groupes de 10 individus de façon aléatoire. Les deux groupes présentent une hétérogénéité d'âge, de sexe et de race. Un groupe a reçu un placebo et le second groupe a reçu l'Actisaf. Le placebo est constitué à 60% de croquettes Hill's chien stérilisé et à 40% de farine blanche afin d'obtenir une couleur similaire à l'Actisaf.

Le premier jour de l'étude la grille ETEC a été remplie et un prélèvement de selles a été effectué par toucher rectal. Un suivi (score ETEC et prélèvement de selles) a été effectué à 30 jours puis à 60 jours.

Les échantillons de selles ont été conservés à -80°C le temps de récolter tous les échantillons et pouvoir réaliser l'extraction d'ADN.

## E. Analyse du microbiote

Le microbiote présent dans les fèces récoltés est analysé par la technique d'amplification en chaîne par polymérase (PCR).

La première étape consiste à extraire l'ADN présent dans les échantillons, pour cela, le kit DNATM fecal/Soil Microbe 96 a été utilisé. Ce qui contient tous les réactifs capables de lyser les matières fécales et isoler l'ADN présent dans l'échantillon. Il contient également des inhibiteurs des polyphénols qui peuvent inhiber la PCR. Puis un séquençage utilisant le système Miseq a été effectué, après 2 PCR amplifiant les fragments d'ADN contenant le gène codant pour l'ARN 16S, afin d'obtenir pour chaque échantillon un nombre importants de séquences d'ADN bactérien [71].

## F. Analyse bio-informatique et statistique

### a. Analyse bio-informatique : l'outil FROGS (Find Rapidly OTUs with Galaxy Solution)

Puis une analyse bio-informatique est réalisée en utilisant l'outil FROGS (Find Rapidly OTUs with Galaxy Solution) et permet de réaliser un nettoyage et un regroupement des séquences identiques. A la fin de cette analyse, on obtient des OTUs (Operational Taxonomy Unit). Il s'agit d'un regroupement de séquences d'ADN similaires que l'on peut identifier comme une seule espèce.

Comme représenté sur la figure 15 ci-dessous, cet outil réalise plusieurs étapes avant d'obtenir les OTUs. Les séquences très différentes sont attribuées à des erreurs de polymérisation et de séquençage lors de la PCR et sont donc éliminées. Puis une analyse bio-informatique est réalisée en utilisant l'outil FROGS (Find Rapidly OTUs with Galaxy Solution) et permet de réaliser un nettoyage et un regroupement des séquences identiques

Premièrement le « pre-process » permet d'éliminer les séquences de longueurs anormales, les séquences résultants de mauvaises amorces ou les séquences ambiguës.

La seconde étape est le « clustering », toutes les séquences identiques sont regroupées. Les séquences très différentes sont attribuées à des erreurs de polymérisation et de séquençage lors de la PCR et sont donc éliminées.

La troisième étape est la suppression des chimères. En effet, comme représenté sur la figure 14 ci-dessous, les chimères sont générées par PCR lorsqu'un amplicon avorté agit comme une amorce. Ceci génère donc des séquences qui ne représente pas l'échantillon.

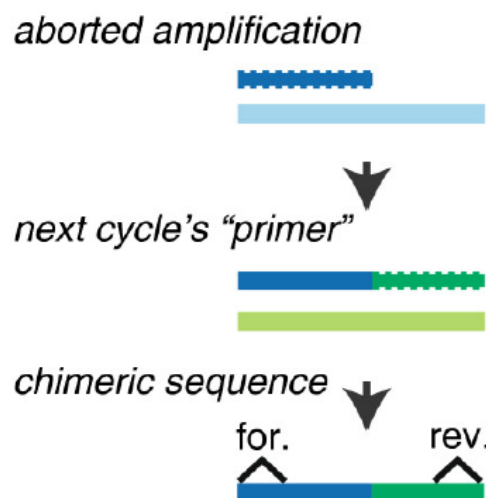


Figure 14 - Chimères obtenu par PCR [70]

La dernière étape consiste à l'application de filtre afin d'éliminer les clusters peu représentés ou non redondants.

Ensuite, les clusters obtenus seront affiliés à des unités taxonomiques à l'aide de bases de données. On obtient alors les OTUs.

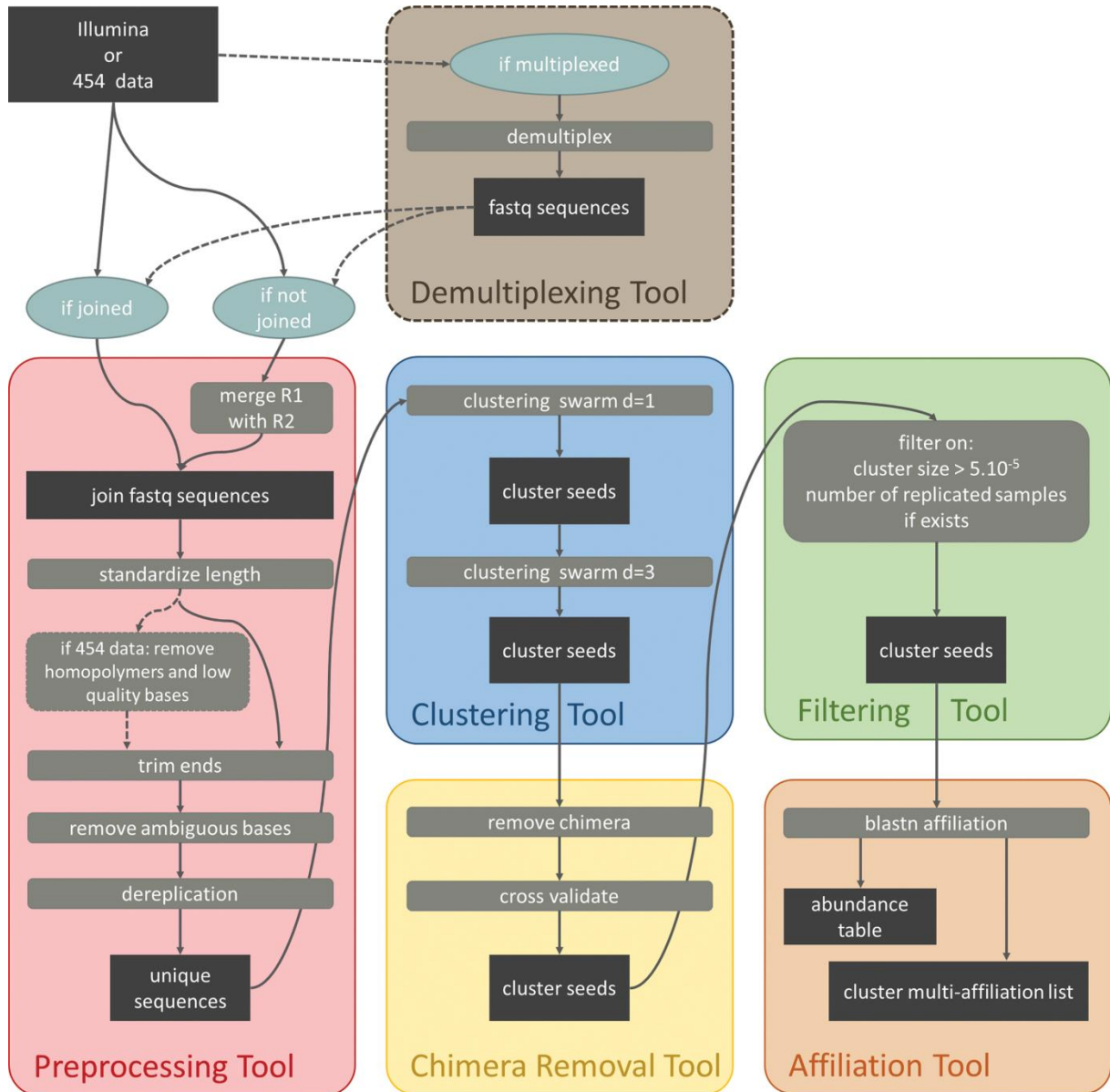


Figure 15 - Etapes de l'outil FROGS pour nettoyer un séquençage et obtenir des OTUs [70]

## b. Analyse statistique des données

Les données ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire général à l'aide du logiciel SYSTAT. Nous avons réalisé une analyse en temps répétés (avec 3 temps, J0, J30 et J60) et avec l'addition de levure ou non comme effet fixe.

$\text{Variable} = \text{moyenne} + \text{effet jour} + \text{effet traitement} + \text{effet jour} \times \text{traitement}$
---

## II. Résultats

---

### A. Evolution du score ETEC

L'analyse des données, a permis de remarquer premièrement un fort effet jour ( $P < 0,01$ ) et une interaction entre le jour et les levures ( $P = 0,07$ ).

L'histogramme représenté sur la figure 16 ci-dessous représente la moyenne des totaux de score ETEC des deux groupes de chiens au début de l'étude puis lors des suivis à 30 et 60 jours après le début de l'étude. On remarque que dès le début de l'étude, à J0, les moyennes sont différentes entre les deux groupes : 31,8 pour les chiens recevant les levures et 26,5 pour les témoins. A J30, la moyenne du score ETEC est de 27,6 +/- 4,8 pour les chiens recevant l'Actisaf et de 22,8 +/- 5,4 pour les chiens recevant le placebo, avec une diminution d'environ 4 pour les 2 groupes (-3,7 et -4,2, respectivement). Enfin à J60, la moyenne du score ETEC est de 23,2 +/- 3,7 pour les chiens recevant l'Actisaf et de 21,9 +/- 5,7 pour les chiens recevant le placebo, avec une diminution toujours autour de 4 pour le groupe de chiens recevant les levures (-4,4) alors que le groupe témoin évolue peu (-0,9).

Les levures tendent à diminuer ( $P = 0,07$ ) les scores ETEC chez le chien en particulier entre J30 et J60. On peut donc supposer que la levure est potentiellement efficace sur l'anxiété chez le chien avec un effet nécessitant un temps de latence et probablement à longs termes (ingestion en continue).



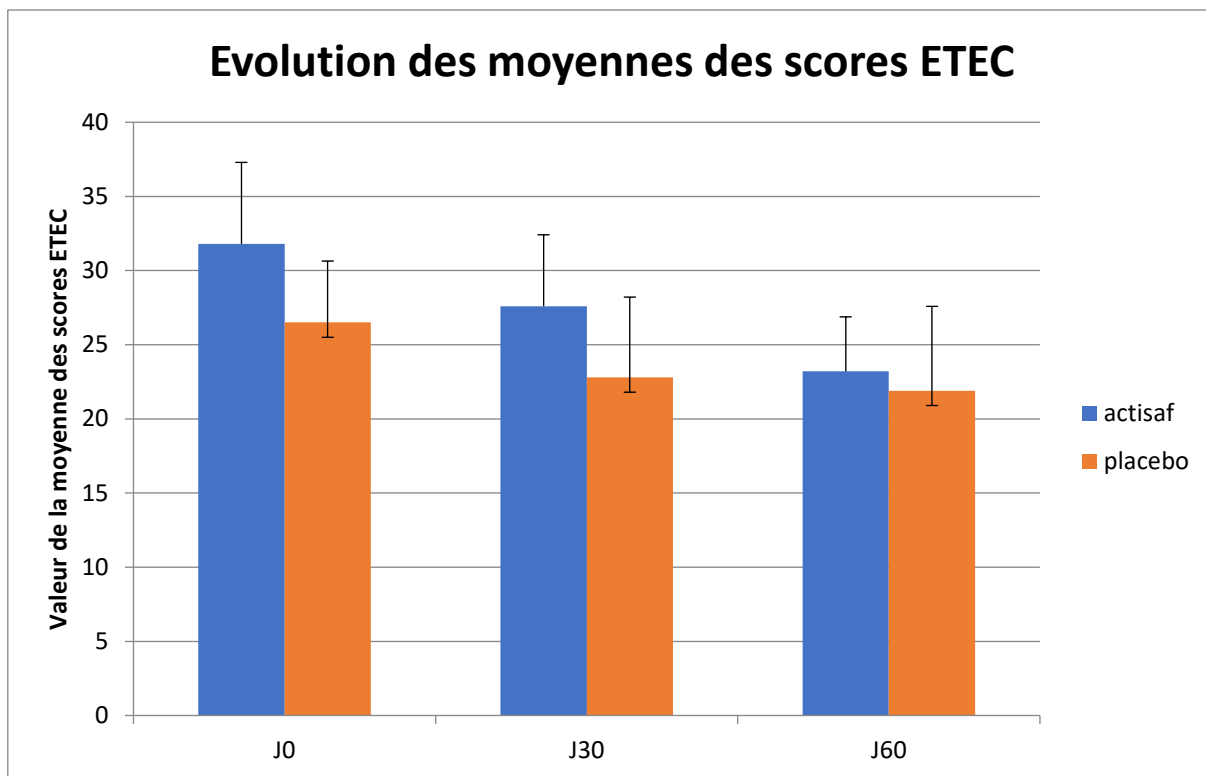


Figure 16 - Histogramme présentant les moyennes des score ETEC des chiens recevant le placebo et l'Actisaf lors des trois contrôles réalisés durant l'étude

## B. Evolution du poids des chiens

L'histogramme représenté sur la figure 17 ci-dessous représente la moyenne des poids deux groupes de chiens au début de l'étude puis lors des suivis 30 et 60 jours après le début de l'étude. On remarque que les moyennes entre les deux groupes et durant l'étude ne présentent pas de différence. Au début de l'étude, à J0, les chiens recevant les levures pèsent en moyenne 21,68 kg +/- 9,2 et 23,36 kg +/- 7,8 pour les témoins. A J30, les moyennes sont stables : 21,87 kg +/- 9,6 pour les chiens recevant les levures et 23,39 kg +/- 8,3 pour les témoins. Enfin à J60, les moyennes sont toujours stables : 21,77 kg +/- 9,5 pour les chiens recevant les levures et 23,53 kg +/- 8,4 pour les témoins.

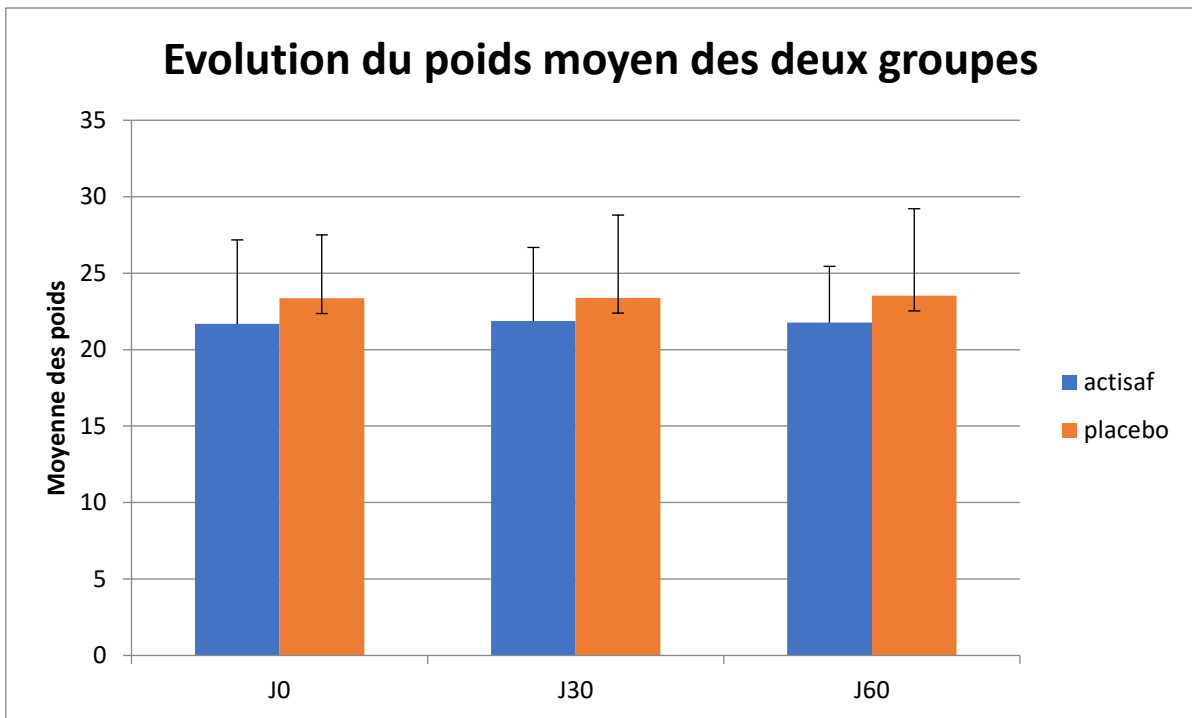


Figure 17 - Evolution du poids des deux groupes de chiens durant l'étude

### C. Evolution du microbiote fécal

### D. Relation entre le microbiote et le score ETEC

La plateforme réalisant les analyses a du retard dans le traitement des échantillons et les résultats n'étaient pas disponible lors de la rédaction de ce manuscrit.

## III. Discussion

---

### A. Effet de la méthode utilisée sur les résultats obtenus

Premièrement, l'évaluation des données recueillies auprès de la personne s'occupant quotidiennement de l'animal présente des incertitudes. Elles peuvent s'expliquer par l'absence de validation de la grille ETEC, par l'existence de fluctuations dans la façon de poser les questions et dans l'interprétation des réponses. En effet, l'interrogatoire, même réalisé systématiquement par la même personne, peut présenter des biais inévitables si l'on ne veut pas utiliser un questionnaire enregistré. L'état d'anxiété est ainsi mesuré de manière non absolue. Cependant, cette grille est l'instrument le plus complet existant à ce jour.

D'autres instruments tels les critères DSM MD (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ou la consultation comportementale ont été envisagés mais n'ont toutefois pas été pris en considération à cause de la trop grande complexité de la démarche et de l'absence de validation de ces outils.

Deuxièmement, la viabilité de la souche *Saccharomyces cerevisiae* n'a pas été vérifié par culture avant de procéder à l'étude. Or, certains auteurs, ont mis en évidence que les souches utilisées dans les probiotiques ne sont plus vivantes au moment de leur administration. Leurs propriétés ne peuvent donc pas être étudiées.

## B. Effet des probiotiques sur l'anxiété chez le chien

De récentes études de méta-analyses ont été réalisées chez le rat et l'Homme. Cependant, les conclusions sont différentes selon les auteurs. En effet, une première étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre le groupe de rats recevant les probiotiques et le groupe placebo [57]. En revanche, d'autres études ont mis en évidence une différence entre ces deux groupes. Les auteurs ont également identifié les espèces *Lactobacillus rhamnosus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, et *L. casei* comme responsable de l'effet anxiolytique [56, 59]. Cependant, ces études ont réalisé la même méta-analyse chez l'Homme et n'ont pas mis en évidence de différence entre les groupes recevant les probiotiques et les groupes témoins recevant le placebo.

L'expérience *in vivo* réalisée dans cette thèse, reprend les mêmes méthodes décrites dans les études déjà réalisées et utilisées pour les méta-analyses. En effet, elle comprend deux groupes d'animaux, l'un recevant les probiotiques et l'autre recevant un placebo. Cependant, l'effet des probiotiques sur l'anxiété du chien n'a pas encore été décrit. C'est donc l'objectif de cette thèse.

Les résultats obtenus lors de cette thèse rejoignent les conclusions des études réalisées précédemment chez le rat. En effet, on observe une diminution significative de l'anxiété chez les chiens recevant la levure par rapport aux chiens recevant le placebo. Cependant, les échantillons utilisés dans ces études contiennent plus de 700 individus contre 20 impliqués dans l'étude de cette thèse [56, 57]. Il convient donc de prendre des précautions quant à l'interprétation des résultats et d'envisager de réitérer cette étude avec un échantillon plus important.

De plus, ces études n'ont pas mis en évidence d'influence de l'effet des probiotiques selon la durée d'administration ou de la dose utilisée [56, 57]. Cependant, d'après les résultats de cette thèse, l'effet de la levure *Saccharomyces cerevisiae* sur l'anxiété est plus important entre le 30<sup>ème</sup> jour et le 60<sup>ème</sup> jour. Il serait donc intéressant d'étudier l'effet de la levure sur le long terme, 6 mois par exemple.

# Conclusion

L'anxiété chez le chien est de plus en plus diagnostiquée de nos jours. Cette pathologie altère de façon importante le bien-être de l'animal. Les traitements les plus utilisés à ce jour présentent de nombreux effets secondaires et ne permettent pas de traiter de façon complète l'anxiété. Des thérapies alternatives sont donc recherchées. De nombreuses interactions entre le microbiote intestinal et le cerveau ont été démontrées. Ceci permet d'envisager de nouvelles perspectives de traitement de troubles comportementaux tels que l'anxiété. En effet, des études ont récemment été réalisées chez le rat. Elles ont montré une diminution de l'anxiété chez les rats recevant les probiotiques par rapport au groupe recevant le placebo.

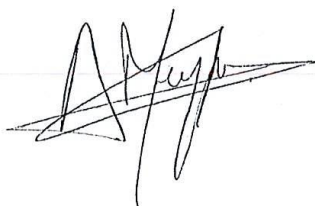
Cette thèse a permis d'étudier *in vivo* le potentiel d'action des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) utilisées comme probiotiques sur l'anxiété chez le chien avec une étude parallèle de la communauté bactérienne fécale. Les résultats obtenus nous permettent de dire que l'administration de levures a permis de diminuer significativement l'anxiété chez le chien après 30 jours d'administration. L'utilisation des probiotiques serait donc à envisager lors du traitement de l'anxiété chez le chien.

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

Je soussignée, Annabelle MEYNADIER, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de Mélanie SIMON intitulée « L'anxiété chez le chien, les répercussions sur le microbiote intestinal : intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

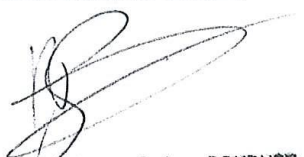
Fait à Toulouse, le 19/11/2019  
Docteur Annabelle MEYNADIER  
Maître de Conférences  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Pierre SANS



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeure Barbara BOURNET

Vu et autorisation de l'impression :  
Présidente de l'Université Paul Sabatier  
Madame Régine ANDRE-OBRECHT



Professeure Barbara BOURNET  
Service de Gastro-Entérologie et Nutrition  
CHU RANGUEIL • TSA 50032  
31069 TOULOUSE Cedex 9 • Tél. 05 61 32 24 62  
RPPB : 1000222004e

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

Mme Mélanie SIMON  
a été admis(e) sur concours en : 2014  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018  
a validé son année d'approfondissement le 30/10/2019  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

# Bibliographie

1. Sechi, S., A. Di Cerbo, S. Canello, G. Guidetti, F. Chiavolelli, F. Fiore, et R. Cocco. « Effects in dogs with behavioural disorders of a commercial nutraceutical diet on stress and neuroendocrine parameters ». *The Veterinary Record* 180, n° 1 (7 janvier 2017): 18.
2. Tiira, Katriina, et Hannes Lohi. « Early Life Experiences and Exercise Associate with Canine Anxieties ». *PLoS ONE* 10, n° 11 (3 novembre 2015).
3. Foster, Jane A., Linda Rinaman, et John F. Cryan. « Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome ». *Neurobiology of Stress* 7 (19 mars 2017): 124-36.
4. Rowan, Andrew N. « Animal anxiety and animal suffering ». *Applied Animal Behaviour Science, BIO-ETHICS* '87, 20, n° 1 (1 juillet 1988): 135-42.
5. Chappuis-gagnon AC. *Comportement du chat : biologie et clinique*. Maisons-Alfort : Les Editions du Point Vétérinaire, 2003, 290 p.
6. Dohms, J. E., et A. Metz. « Stress--Mechanisms of Immunosuppression ». *Veterinary Immunology and Immunopathology* 30, n° 1 (novembre 1991): 89-109.
7. Steimer, Thierry. « The biology of fear- and anxiety-related behaviors ». *Dialogues in Clinical Neuroscience* 4, n° 3 (septembre 2002): 231-49.
8. LeDoux, J. E. « Emotion Circuits in the Brain ». *Annual Review of Neuroscience* 23 (2000): 155-84.
9. Redmond, D. E., et Y. H. Huang. « Current Concepts. II. New Evidence for a Locus Coeruleus-Norepinephrine Connection with Anxiety ». *Life Sciences* 25, n° 26 (24 décembre 1979): 2149-62.

10. Beerda, Bonne, M.B.H. Schilder, Jan van Hooff, Hans Vries, et Jan Mol. « Chronic Stress in Dogs Subjected to Social and Spatial Restriction. I. Behavioral Responses ». *Physiology & Behavior* 66 (1 avril 1999)
11. Beerda, Bonne, M.B.H. Schilder, Jan van Hooff, Hans Vries, et Jan Mol. « Chronic Stress in Dogs Subjected to Social and Spatial Restriction. I. Behavioral Responses ». *Physiology & Behavior* 66 (1 avril 1999): 233-42.
12. Horwitz, D. F. « Diagnosis and Treatment of Canine Separation Anxiety and the Use of Clomipramine Hydrochloride (Clomicalm) ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 36, n° 2 (avril 2000): 107-9.
13. Scott, Fuller. *Genetics and the social behavior of the dog : the classic study*. Chicago: Chicago university press, 1965.
14. C.Mège, Ebeaumont-Graff, C.Béata, C. Diaz, T.Habran, N.Marlois, G.Muller : *Pathologie comportementale du chien*, 2003
15. P. Pageat : *Pathologie du comportement du chien* ,2<sup>nd</sup> edition, 1998
16. D. Reiwald1 et al. « Anxiété et entéropathies inflammatoires chroniques idiopathiques chez le chien », 2013.
17. Landsberg, G. M., A. Beck, A. Lopez, M. Deniaud, J. A. Araujo, et N. W. Milgram. « Dog-appeasing pheromone collars reduce sound-induced fear and anxiety in beagle dogs: a placebo-controlled study ». *The Veterinary Record* 177, n° 10 (12 septembre 2015): 260.
18. McPeake, Kevin J., et Daniel S. Mills. « The use of imepitoin (Pexion™) on fear and anxiety related problems in dogs – a case series ». *BMC Veterinary Research* 13 (13 juin 2017).



19. Adamec, R., P. Kent, H. Anisman, T. Shallow, et Z. Merali. « Neural Plasticity, Neuropeptides and Anxiety in Animals--Implications for Understanding and Treating Affective Disorder Following Traumatic Stress in Humans ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 23, n° 2 (1998): 301-18.
20. Korte, S. M. « Corticosteroids in Relation to Fear, Anxiety and Psychopathology ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25, n° 2 (mars 2001): 117-42.
21. Mason, Georgia J. « Stereotypies: a critical review ». *Animal Behaviour* 41, n° 6 (1 juin 1991): 1015-37.
22. Pletnikov, Mikhail V., Zinaida I. Storozheva, et Vladimir V. Sherstnev. « Relationship between memory and fear: Developmental and pharmacological studies ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior, Anxiety, Stress and Depression*, 54, n° 1 (1 mai 1996): 93-98.
23. Fraser, D., D. Weary, E. Pajor, et B. Milligan. « A Scientific Conception of Animal Welfare that Reflects Ethical Concerns ». *Ethics and Animal Welfare Collection*, 1 janvier 1997.
24. Millan, Mark J. « The Neurobiology and Control of Anxious States ». *Progress in Neurobiology* 70, n° 2 (juin 2003): 83-244.
25. Overall K. *Clinical behavioral medicine for small animals*. St Louis: Mosby, 1997, 544p.
26. Bourin, Michel. « Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété ». *PSN Volume* 11, n° 3 (7 novembre 2013): 39-52.
27. Terlouw, E. M., A. B. Lawrence, J. Ladewig, A. M. De Passille, J. Rushen, et W. G. Schouten. « Relationship between Plasma Cortisol and Stereotypic Activities in Pigs ». *Behavioural Processes* 25, n° 2-3 (décembre 1991): 133-53.

28. Carlstead, Kathy, Janine L. Brown, et William Strawn. « Behavioral and physiological correlates of stress in laboratory cats ». *Applied Animal Behaviour Science* 38, n° 2 (1 novembre 1993): 143-58.
29. File, S. E. « Recent Developments in Anxiety, Stress, and Depression ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 54, n° 1 (mai 1996): 3-12
30. « Microbiote intestinal (flore intestinale) ». Inserm - La science pour la santé. Consulté le 20 août 2019. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>.
31. Guarner, Francisco, Aamir G. Khan, James Garisch, Rami Eliakim, Alfred Gangl, Alan Thomson, Justus Krabshuis, et al. « World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics October 2011 ». *Journal of Clinical Gastroenterology* 46, n° 6 (juillet 2012): 468-81.
32. Turnbaugh, Peter J., Ruth E. Ley, Micah Hamady, Claire Fraser-Liggett, Rob Knight, et Jeffrey I. Gordon. « The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world ». *Nature* 449, n° 7164 (18 octobre 2007): 804-10.
33. Lilly, D. M., et R. H. Stillwell. « probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms ». *Science (New York, N.Y.)* 147, n° 3659 (12 février 1965): 747-48.
34. Poulain, Cécile. « Microbiote intestinal, nouvel organe au potentiel extraordinaire », 18 décembre 2013.
35. Recart-Conort. « Prébiotiques et probiotiques en gastroentérologie des carnivores domestiques : état des preuves ». 2015.
36. Bourges-Abella, Nathalie. « Le tube digestif du chien », 2013
37. Mentula S. « Analysis of canine small intestinal and fecal microbiota: prevention of ampicillin- induced changes with oral [beta]-lactamase », 2005.

38. Suchodolski, J. S. « Companion Animals Symposium: Microbes and Gastrointestinal Health of Dogs and Cats ». *Journal of Animal Science* 89, n° 5 (mai 2011): 1520-30.
39. Suchodolski, Jan S. « Intestinal Microbiota of Dogs and Cats: A Bigger World than We Thought ». *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 41, n° 2 (mars 2011): 261-72.
40. Suchodolski, Jan S., Melissa E. Markel, Jose F. Garcia-Mazcorro, Stefan Unterer, Romy M. Heilmann, Scot E. Dowd, Priyanka Kachroo, et al. « The Fecal Microbiome in Dogs with Acute Diarrhea and Idiopathic Inflammatory Bowel Disease ». *PLoS One* 7, n° 12 (2012): e51907.
41. Deng, Ping, et Kelly S. Swanson. « Gut Microbiota of Humans, Dogs and Cats: Current Knowledge and Future Opportunities and Challenges ». *The British Journal of Nutrition* 113 Suppl (janvier 2015): S6-17.
42. Grześkowiak, Łukasz, Akihito Endo, Shea Beasley, et Seppo Salminen. « Microbiota and Probiotics in Canine and Feline Welfare ». *Anaerobe* 34 (août 2015): 14-23.
43. Garcia-Mazcorro, Jf, et Y Minamoto. « Gastrointestinal Microorganisms in Cats and Dogs: A Brief Review ». *Archivos de Medicina Veterinaria* 45, n° 2 (2013): 111-24.
44. Favre, Géraldine. « Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine », 2004, 99.
45. Debré, Patrice, et Jean-Yves Le Gall. « Le microbiote intestinal ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 198, n° 9 (décembre 2014): 1667-84.
46. Colarelli, Mailys. « Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle », s. d., 219.
47. Fukuda, Shinji, Hidehiro Toh, Todd D. Taylor, Hiroshi Ohno, et Masahira Hattori. « Acetate-Producing Bifidobacteria Protect the Host from Enteropathogenic Infection via Carbohydrate Transporters ». *Gut Microbes* 3, n° 5 (octobre 2012): 449-54.

48. Minamoto, Yasushi, Cristiane C. Otoni, Samantha M. Steelman, Olga Büyükleblebici, Jörg M. Steiner, Albert E. Jergens, et Jan S. Suchodolski. « Alteration of the Fecal Microbiota and Serum Metabolite Profiles in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease ». *Gut Microbes* 6, n° 1 (2015): 33-47.
49. Burgener, I. A., A. König, K. Allenspach, S. N. Sauter, J. Boisclair, M. G. Doherr, et T. W. Jungi. « Upregulation of Toll-like Receptors in Chronic Enteropathies in Dogs ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, n° 3 (juin 2008): 553-60.
50. Guard, Blake C., James W. Barr, Lavanya Reddivari, Cory Klemashevich, Arul Jayaraman, Jörg M. Steiner, Jairam Vanamala, et Jan S. Suchodolski. « Characterization of Microbial Dysbiosis and Metabolomic Changes in Dogs with Acute Diarrhea ». *PloS One* 10, n° 5 (2015): e0127259.
51. Hatoum, Rima, Steve Labrie, et Ismail Fliss. « Antimicrobial and Probiotic Properties of Yeasts: From Fundamental to Novel Applications ». *Frontiers in Microbiology* 3 (19 décembre 2012).
52. Czerucka, D., T. Piche, et P. Rampal. « Review Article: Yeast as Probiotics -- *Saccharomyces Boulardii* ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26, n° 6 (15 septembre 2007): 767-78.
53. Kelesidis, Theodoros, et Charalabos Pothoulakis. « Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders ». *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 5, n° 2 (mars 2012): 111-25.
54. D'Angelo, Simona, Federico Fracassi, Francesca Bresciani, Roberta Galuppi, Alessia Diana, Nikolina Linta, Giuliano Bettini, Maria Morini, et Marco Pietra. « Effect of *Saccharomyces Boulardii* in Dog with Chronic Enteropathies: Double-Blinded, Placebo-Controlled Study ». *The Veterinary Record* 182, n° 9 (03 2018): 258.
55. Shepherd, Gordon M. « Behaviour: Smells, Brains and Hormones ». *Nature* 439, n° 7073 (12 janvier 2006): 149-51.

56. Reis, Daniel J., Stephen S. Ilardi, et Stephanie E. W. Punt. « The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature ». *PLoS ONE* 13, n° 6 (20 juin 2018).
57. Liu, Bangshan, Yunan He, Mi Wang, Jin Liu, Yumeng Ju, Yan Zhang, Tiebang Liu, Lingjiang Li, et Qi Li. « Efficacy of Probiotics on Anxiety-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Depression and Anxiety* 35, n° 10 (2018): 935-45.
58. Liu, Richard T., Rachel F. L. Walsh, et Ana E. Sheehan. « Prebiotics and Probiotics for Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 102 (juillet 2019): 13-23.
59. Wang, Huiying, In-Seon Lee, Christoph Braun, et Paul Enck. « Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review ». *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 22, n° 4 (30 octobre 2016): 589-605.
60. Pirbaglou, Meysam, Joel Katz, Russell J. de Souza, Jennifer C. Stearns, Mehras Motamed, et Paul Ritvo. « Probiotic Supplementation Can Positively Affect Anxiety and Depressive Symptoms: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials ». *Nutrition Research (New York, N.Y.)* 36, n° 9 (2016): 889-98.
61. Goehler, Lisa E., Su Mi Park, Noel Opitz, Mark Lyte, et Ronald P. A. Gaykema. « Campylobacter Jejuni Infection Increases Anxiety-like Behavior in the Holeboard: Possible Anatomical Substrates for Viscerosensory Modulation of Exploratory Behavior ». *Brain, Behavior, and Immunity* 22, n° 3 (mars 2008): 354-66.
62. Lyte, M., J. J. Varcoe, et M. T. Bailey. « Anxiogenic Effect of Subclinical Bacterial Infection in Mice in the Absence of Overt Immune Activation ». *Physiology & Behavior* 65, n° 1 (août 1998): 63-68.

63. Ait-Belgnaoui, Afifa, Henri Durand, Christel Cartier, Gilles Chaumaz, Hélène Eutamene, Laurent Ferrier, Eric Houdeau, Jean Fioramonti, Lionel Bueno, et Vassilia Theodorou. « Prevention of Gut Leakiness by a Probiotic Treatment Leads to Attenuated HPA Response to an Acute Psychological Stress in Rats ». *Psychoneuroendocrinology* 37, n° 11 (novembre 2012): 1885-95.
64. Toro-Londono, Miguel A., Katherine Bedoya-Urrego, Gisela M. Garcia-Montoya, Ana L. Galvan-Diaz, et Juan F. Alzate. « Intestinal parasitic infection alters bacterial gut microbiota in children ». *PeerJ* 7 (7 janvier 2019).
65. Audrey, Grisard. « Importance de la coccidiose à *Isospora* spp, de la giardiose et de la néosporose en élevage canin : exemple du CESECAH dans le Puy-de-Dôme ». 2008.
66. « A quoi sert la dopamine? » Consulté le 1 novembre 2019. <https://www.lanutrition.fr/outils/a-quoi-sert-la-dopamine->.
67. « Appareil Digestif page 29 ». Consulté le 2 novembre 2019. [http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/dig\\_29\\_F.html](http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/dig_29_F.html).
68. Hooda, Seema, Yasushi Minamoto, Jan Suchodolski, et Kelly Swanson. « Current state of knowledge: the canine gastrointestinal microbiome ». *Animal health research reviews / Conference of Research Workers in Animal Diseases* 13 (30 mai 2012): 78-88.
69. Schmitz, Silke, et Jan Suchodolski. « Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? » *Veterinary Medicine and Science* 2, no 2 (2016):
70. « FROGS: home ». Consulté le 5 novembre 2019. <http://frogs.toulouse.inra.fr/ZYMO RESEARCH>.
71. « Quick-DNA Fecal/Soil Microbe Kits ». Consulté le 5 novembre 2019. <https://www.zymoresearch.com/collections/quick-dna-fecal-soil-microbe-kits>.

# Annexe 1 : Grille ETEC : Evaluation des Troubles Emotionnels du Chien (Pageat, 1996)

	Comportement	Item	Note	Dates de visites
Examen comportemental	Alimentaire	Boulimie	3	
		Anorexie/hyporexie	4	
		Dysorexie (passage de l'hyper à l'hypo)	5	
		Appétit normal	1	
		Boulimie avec régurgitation et réingestion	3	
	Dipsique	Eudipsie	1	
		Polydipsie (documentée)	5	
		Mâchonne l'eau sans avaler	3	
		Transporte la gamelle vide	2	
	Somesthésique	Normal	1	
		Léchage, mordillement	4	
		Stéréotypie de mordillement, tournis	5	
	Sommeil	Normal (ou aucun changement)	1	
		Hypersomnie	2	
		Insomnie en cours de sommeil	3	
		Se réveille peu de temps après s'être couché, inquiétude au coucher	5	
	Exploratoire	Normal	1	
		Inhibé simplement	2	
		Augmenté et hypervigilance	4	
		Oral	5	
		Réponses d'évitement fréquentes	3	
	Agression	Agressivité inchangée	1	
		Agression par irritation	3	
		Agression par peur	4	
		Agression par peur et par irritation	5	
	Apprentissages sociaux	Vole, ne lâche pas les objets dérobés	5	
Mord sans grogner		4		
Absence de soumission		2		
Ne se contrôle pas au cours du jeu		2		
Inchangé		1		
Apprentissages spécifiques	Même capacité de réponse	1		
	Réponses aléatoires	3		
	Plus de réponse	5		
Examen somatique	Normal	1		
	Episodes de tachycardie et/ou tachypnée	2		
	Diarrhée, colique	2		
	Dyspepsie	2		
	Mictions émotionnelles augmentées	3		
	Granulome de léchage	4		
	Obésité	4		
	Polyuro-polydypsie	4		
<b>TOTAL (somme des notes)</b>				

**Interprétation du score ETEC:** 9 à 12 : Etat normal ; 13 à 16 : Phobies ; 17 à 35 : Anxiétés ; 36 à 44 : troubles thymiques

**TITRE : L'anxiété chez le chien, les répercussions sur le microbiote intestinal : intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique**

**RESUME :**

L'anxiété chez le chien est une pathologie de plus en plus diagnostiquée. Elle altère le bien-être de l'animal, c'est pour cela que la prise en charge thérapeutique se doit d'être la plus appropriée. De récentes études, ont montré un lien entre l'anxiété chez l'Homme et le microbiote intestinal. Ce qui permet d'envisager une nouvelle perspective dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie avec l'utilisation de probiotique. Cette thèse présente une étude *in vivo* qui a permis de montrer une diminution de l'anxiété chez les chiens recevant un probiotique par rapport aux chiens recevant le placebo. La levure *Saccharomyces cerevisiae* utilisée comme probiotique durant cette étude semble permettre de rétablir le microbiote du chien et participer à la diminution de l'anxiété. La communauté bactérienne fécale a été analysée en parallèle à l'estimation des scores.

*Mots clés : anxiété, microbiote, probiotiques, chien, vétérinaire*

---

**TITLE : Dog's anxiety, impact on intestinal microbiota : probiotics's interest in therapeutic management**

**ABSTRACT:**

Dog's anxiety is more and more diagnosed pathology. It affects the animal's well-being, which is why therapeutic management must be the most appropriate. Recent studies have shown a link between anxiety in humans and gut microbiota. So, it's possible to envisage a new perspective in the therapeutic management of this pathology with the use of probiotics. This thesis presents an *in vivo* study that showed a decrease in anxiety in dogs receiving probiotics compared to dogs receiving placebo. The yeast *Saccharomyces cerevisiae* used as a probiotic in this study appears to restore the dog's microbiota and reduce anxiety. The faecal bacterial community was analyzed in parallel with the estimation of scores.

*Key words: anxiety, microbiota, probiotics, dog, veterinary*