

Cahier de Pathologie

Hépatites chroniques chez le chien.



Par le Dr Sandra Jolly, DMV, PhD

D'après le consensus 2019 du Collège américain de Médecine interne vétérinaire.

ACVIM consensus statement of the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs.

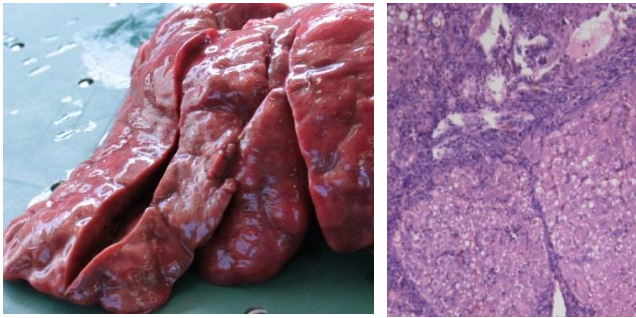
Webster and al (2019) J Vet Intern Med, 1-28.

Hépatites chroniques	1
Qu'appelle-t-on hépatite chronique canine ?	2
Epidémiologie	2
Signes cliniques	2
Biologie clinique	3
Imagerie	3
Examen cytologique	4
Examen histopathologique	4
Etiologie	5
Traitements	6
Pronostic	8

Qu'appelle-t-on hépatite chronique canine ?

Le diagnostic d'hépatite chronique repose sur des critères histologiques. On y retrouve un infiltrat inflammatoire lymphocytaire, plasmocytaire, neutrophilique et/ou granulomateux, en position portale, multifocale, zonale ou panlobulaire. Cette inflammation est associée à des lésions de nécrose hépatocytaire et de fibrose d'intensité variable.

La **cirrhose** constitue le stade terminal des hépatites chroniques avec une architecture altérée, une fibrose et une hypertension portale. Elle est qualifiée de micro-nodulaire (nodules de régénération < 3 mm) ou de macro-nodulaire (>3 mm à plusieurs cm).



Cirrhose

Il existe une variante appelée **hépatite chronique disséquante**. Elle est rare, décrite chez des jeunes chiens. Elles se caractérisent par la présence d'une fine fibrose qui s'immisce entre les travées hépatocytaires, une inflammation lobulaire légère à modérée, une nécrose hépatocytaire et une prolifération canalaire.

Par contre, les **hépatopathies dites réactives et non spécifiques** ne sont pas considérées comme des hépatites chroniques. Elles sont secondaires à des troubles systémiques et/ou à l'exposition directe du foie aux cytokines et endotoxines circulantes via sa veine porte. L'inflammation est d'intensité légère à modérée et limitée aux espaces porte. Il n'y a pas de nécrose, de fibrose, ni d'altération de l'architecture hépatocytaire.

Epidémiologie

Races

Les hépatites chroniques peuvent toucher toutes les races de chiens. Mais les dobermans, pinschers, dalmatiens, cockers anglais et américain, english springer spaniel, Westie sont plus fréquemment touchés.

Les cockers américains et les caniches sont des races sur-représentées dans les hépatites lobulaires disséquantes.

Age

L'âge moyen de diagnostic des hépatites chroniques est de 7.2 ans (11 études avec 983 chiens).

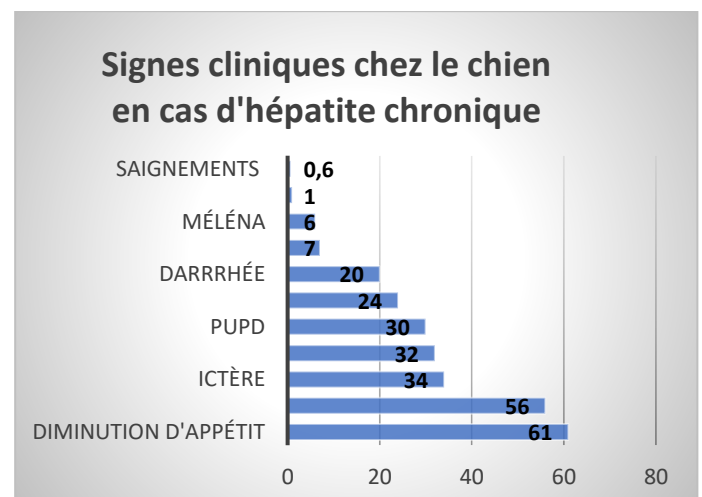
Les hépatites chroniques disséquantes touchent par contre de plus jeunes animaux, avec une moyenne de 2 ans (3 mois à 7 ans, n=41).

Signes cliniques

Les signes cliniques sont **vagues et non spécifiques**, deviendront **plus marqués et spécifiques dans les stades terminaux**.

Les plus fréquents sont la diminution d'appétit et une léthargie dans +/- 60% des cas. Des vomissements ne sont observés que dans un quart des cas.

On peut avoir des anémies légères, du mélna suite à des ulcérations gastro-intestinales, surtout localisées au niveau du duodénum chez le chien.



Biologie clinique

Enzymologie :

ALT : c'est le **marqueur le plus précoce** mais il n'est pas pronostique.

Une augmentation non expliquée de plus de 2 mois de l'ALT constitue une indication à la réalisation de biopsies hépatiques.

On peut avoir une hépatite chronique débutante sans augmentation de l'ALT. ALT peut varier fortement au cours de la maladie, en fonction sans doute des processus de nécrose. Quand l'hépatite progresse, les phosphatases alcalines et la γ GT augmentent.

L'ALT diminue dans les stades de cirrhose.

Tests fonctionnels

Hyperbilirubinémie : marqueur de la cholestase. L'hyperbilirubinémie est présente dans 50 % des cas d'hépatites chroniques. Il s'agit d'un **facteur pronostique négatif**.

Hypoalbuminémie est un facteur tardif d'insuffisance hépatique. Elle est fréquente et précoce en cas d'hépatite disséquante.

Une diminution de l'urée et du cholestérol est présente dans 40% des cas, surtout en cas de cirrhose

Hypoglycémie rare, observée plutôt dans les insuffisances hépatiques aiguës.

Sels biliaires : marqueur **le plus sensible** pour la **fonction hépatique** mais inutile dans les stades précoces de la maladie. *Deux dosages, un à jeun et l'autre 2 heures après un repas riche, augmente la sensibilité et la spécificité du test.*

Les sels biliaires augmentent surtout en cas de shunt et de cirrhose et, ils sont augmentés en cas de cholestase (ie. hyperbilirubinémie).

Ammoniémie Son dosage nécessite plus de précautions (tube hépariné sur glace). Ses intérêts sont similaires aux sels biliaires pour les diagnostics d'hépatites chroniques, shunt et cirrhose. Elle est toutefois plus spécifique car non influencée par une cholestase.

Imagerie

Radiographie

Elle ne donne que peu d'informations sur la taille, la forme, l'opacité. Elle est peu sensible.

Echographie

Elle est intéressante pour:

- mettre en évidence des complications de l'hépatite chronique :

- un ascite
- une thrombose de la veine porte (associée à de l'ascite douleurs abdominales et thrombocytopenie).
- hypertension portale
- des shunts porto-systémiques acquis.

-Examen de la vésicule biliaire

-Examen parenchyme hépatique

En cas d'hépatite chronique, le foie peut diminuer de taille mais elle est difficilement appréciable, excepté dans la phase terminale, en cas de cirrhose.

Le foie qui est hypoéchogène par rapport à la rate devient iso- à hyperéchogène, puis hétérogène avec petits nodules hypoéchogènes. Les changements échographiques sont souvent tardifs et non spécifiques

Un foie échographiquement normal n'est pas une contre-indication à la biopsie

Echographie : examen de sensibilité faible, opérateur dépendant et, il n'y a pas d'image échographique pathognomonique !.

berger allemand, Pointer, Drahthaar, scottish..).

Scanner

Très intéressant pour les troubles vasculaires (thrombose, shunts) avec angiographie.

Examen cytologique

La cytologie n'est **PAS** un examen pertinent pour le diagnostic d'hépatite chronique.

La cytologie est intéressante en cas de **masses hépatiques** (hyperplasie nodulaire/ inflammation/ tumeurs) ou en cas d'**hépatomégalie** (ex lipidose hépatique, lymphome..)

Examen histopathologique

Les **biopsies** hépatiques sont **indispensables** pour un diagnostic définitif

Précautions

Il y a entre 1.2 et 3 % de risques de saignement post-biopsies.

Si le chien présente une anémie et/ou des troubles de coagulation, une transfusion sanguine est conseillée au préalable.

Contre-indications :

- ✓ Temps prothrombine modérément ou fortement augmentée (1.5)
- ✓ Plaquettes <50 000
- ✓ Fibrinogène <100 mg/dl,
- ✓ Temps de saignement gingival augmenté
- ✓ Attention aux races prédisposées à la Maladie de Von Willebrand (doberman, Akita Inu,

Trois méthodes de prélèvement :

1. Biopsies par laparoscopie

C'est la **méthode de choix** mais la coelioscopie est encore peu répandue. Elle permet un bon examen visuel du foie

Il faut réaliser **5 biopsies** (3 histo + 1 cuivre + 1 bactério) sur au **moins deux lobes différents** avec un cup forceps de **5 mm**.

2. Biopsies chirurgicales par laparotomie

C'est une méthode plus invasive mais elle permet de mieux choisir les sites d'échantillonnage.

Cinq biopsies sont nécessaires comme précédemment.

3. Biopsies percutanées écho-guidées

Il faut réaliser **au moins 7 biopsies** (**4 histo + 2 cuivre + 1 bactério**) avec une aiguille à biopsie par carottage de **14G**, dans **deux lobes différents au moins**.

Cette méthode nécessite de multiplier les biopsies par rapport à la laparotomie ou la coelioscopie car elles sont plus petites. Elle augmente donc les risques d'hémorragie.

Le risque de saignement augmente avec le nombre de biopsies mais pas avec le diamètre de l'aiguille (18G idem 14G).

Pour un examen histologique représentatif dans le cadre d'une suspicion d'hépatite chronique, il est nécessaire d'examiner **12 à 15 espaces porte**, ce qui nécessite 3 biopsies laparoscopiques réalisées avec pince de 5 mm ou plus de 4 biopsies à l'aiguille 14G.

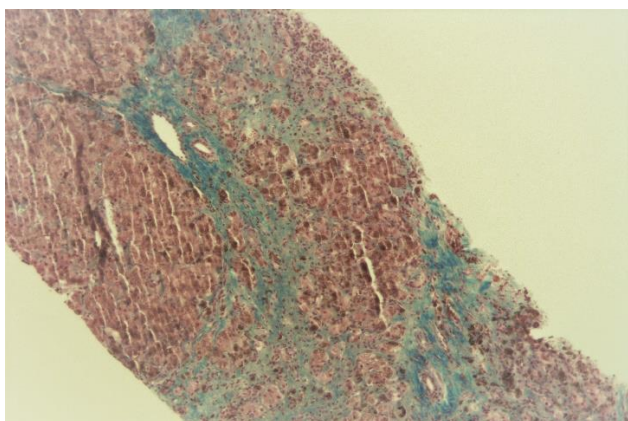
L'animal doit rester au calme 2 à 6 heures.

Colorations : Hématoxyline-éosine/ Trichrome de Masson pour quantifier la fibrose/ Rhodamine (cuivre)/ Perls (pigments ferriques- hémosidérine), PAS (surcharge glycogénique).

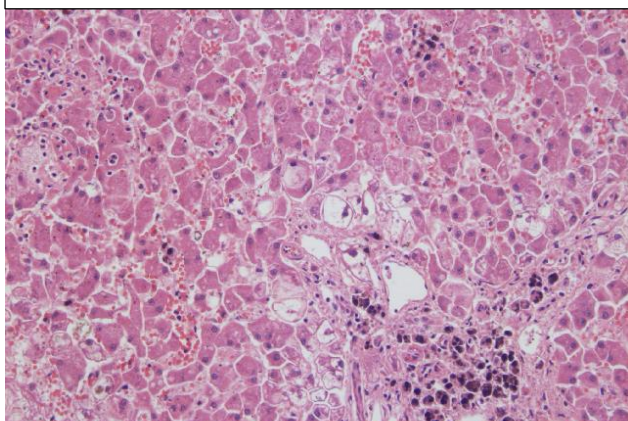
Pour le dosage du cuivre : 1 biopsie de 5 mm ou deux biopsies à l'aiguille 14G , ce qui représente 20 à 40 mg de tissu mis dans un **tube sec**. Il faut éviter les bords, les zones fibrosées, les nodules d'hyperplasie où la concentration en cuivre est inférieure.

Pour la recherche d'élément infectieux : 1 biopsie dans un pot stérile avec quelques gouttes de liquide physiologique stérile pour éviter le dessèchement.

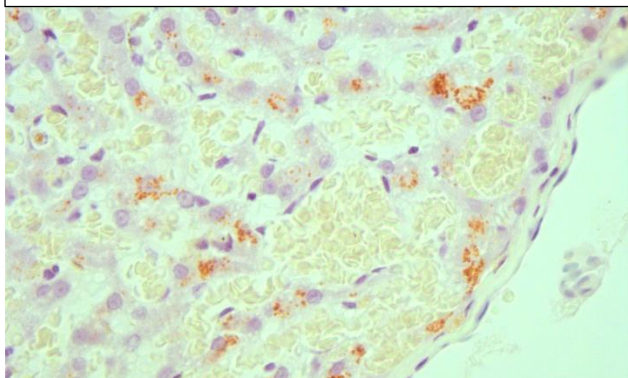
Cultures aéro/ anaéro et PCR si nécessaire.



Coloration Trichrome de Masson pour le collagène.



Coloration H&E, pigments ferriques



Coloration Rhodamine, coloration cuivre en orange

Etiologie

Infectieuse

A rechercher surtout en cas d'hépatite chronique granulomateuse ou pyogranulomateuse.

Virus : pas d'évidence notable chez le chien

Bactéries : rare *bacillus piliformis helicobacters bartonella*, lepto (PCR)

Erlichiose

Leishmaniose

Toxoplasmose, néosporose, histoplasmoses, Mycobactéries... peuvent potentiellement provoquer une hépatite chronique mais on retrouve plutôt des formes aiguës et nécrosantes.

Médicaments - toxines

phénobarbital, primidone lomustine, ..

carprofen, amiodarone, aflatoxine, ..

régime herbes ...

Cuivre

L'accumulation de cuivre au niveau du foie est liée soit à **un excès de cuivre dans l'alimentation**, soit à **un défaut d'excrétion hépatique du cuivre ou bien les deux**. Contrairement à l'homme et au chat, une cholestase chronique provoque peu d'accumulation de cuivre chez le chien, excepté s'il y a un excès d'apport alimentaire.

On assiste depuis les années 1990 à une augmentation de la teneur en cuivre dans les aliments industriels (>2-4 doses recommandées).

Un **défaut d'excrétion du cuivre** peut être d'origine génétique. Chez les **bedlington terriers**, elle est liée à une délétion récessive autosomale de la protéine COMMD1. La concentration en cuivre dans cette race pouvait atteindre jusqu'à 10 000 µg/g de poids sec (normes 120-400 µg/g). La sélection a permis la presque éradication de la maladie chez cette race.

Les autres races prédisposées sont les dalmatiens, labrador, golden retrievers dobermans, pinschers, West Highland terriers. Il n'existe pas suffisamment

d'information pour recommander les tests génétiques chez les golden retrievers notamment.

Le cuivre libre provoque un stress oxydatif induisant une dégénérescence, une nécrose des cellules hépatiques centro-lobulaires puis une hépatite aiguë ou chronique.

On observe des changements histologiques du foie et une augmentation de l'ALT quand la concentration en cuivre excède > 1 000 µg/g. Ils sont constants si la concentration est de 1 500 µg/g.

Le diagnostic définitif des hépatites chroniques liées au cuivre repose sur le **dosage quantitatif** de cuivre, quelle que soit la race.

Métabolique

Déficience alpha 1 antitrypsine

Chez les cockers américains et anglais

Accumulation de porphyrines

Rare, décrit chez le berger allemand

Hépatite chronique à médiation immune

Chez l'homme, le diagnostic d'hépatite à médiation immune repose sur un algorithme complexe reprenant différents marqueurs sérologiques (enzymatiques, IgG, divers auto-anticorps), l'exclusion des autres étiologies (virus, alcool, médicaments, drogues...), des critères histologiques et sur la réponse aux traitements immunosuppresseurs. Il existe des prédispositions génétiques et la maladie peut se développer suite à l'exposition de certains stimuli (infections virales, vaccination, toxines, drogues, modification microbiome..). Une réponse à médiation immune à cellules T se développe contre des épitopes hépatiques spécifiques.

Chez le chien, nous ne disposons pas de critères spécifiques, ni de possibilités de mettre en évidence des auto-Ac hépatiques.

Un infiltrat à dominante lymphocytaire, une expression anormale des protéines MHCII, la présence d'auto-Ac, un historique de maladie hépatique familiale, une

prédisposition des femelles sont des éléments qui peuvent orienter le diagnostic.

La présomption d'hépatite chronique à médiation immune repose donc sur l'exclusion des autres étiologies et sur une réponse favorable aux traitements immuno-suppresseurs chez le chien.

UN ÉCHANGE D'INFORMATIONS ENTRE LE CLINICIEN ET LE PATHOLOGISTE EST INDISPENSABLE POUR L'OPTIMALISATION DE L'INTERPRÉTATION DES BIOPSIES.

Traitements

La plupart des hépatites chroniques sont idiopathiques. Le traitement reposera surtout sur la prescription des agents hépato-protecteurs non spécifiques, avec ou sans un essai de traitement immunosuppresseur en fonction des résultats histologiques.

Traitements anti-infectieux

En fonction de l'agent pathogène mis en évidence.

Noter qu'en cas de leptospirose, le traitement peut permettre une rémission clinique de l'hépatite chronique. Néanmoins dans certains cas, il est sans effet, sans doute lié à une réponse immune auto-entretenue.

Médicaments- toxines

L'arrêt des médicaments suspectés s'impose avec un suivi biochimique.

Un traitement à court terme avec des corticostéroïdes à dose anti-inflammatoire pourrait être bénéfique.

Agents hépato-protecteurs et anti-oxydants

Il manque en général pour toutes les molécules citées ci-dessous de preuves scientifiques formelles sur leur efficacité.

S-adénosylméthionine SAME

Antioxydant. A utiliser notamment en même temps que les chélateurs de Cu.

Les doses varient en fonction des formulations. S'il s'agit de sels de Phytate : 8-10 mg/kg une fois par jour.

Acide ursodésoxycholique

Acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Contrairement aux acides biliaires endogènes, il est très hydrophile.

A utiliser en cas de cholestase, d'inflammation touchant les canaux biliaires .

15mg /kg 1 fois pdt repas.

Silymarin silibine

Grande popularité pour l'instant. Il inhiberait la cytochrome P450, mais il manque encore de preuve scientifique. Une seule étude montre un effet protecteur de l'association SAM-e et silymarin vis-à-vis de l'hépatotoxicité de la lomustine (utilisé notamment dans le traitement des lymphomes cutanés- Skorupski et al., 2011, J Vet Int Med).

Il n'est pas facile de comparer les différents produits sur le marché vu une nomenclature confuse des composés, des dosages non communiqués par certaines firmes. La biodisponibilité de silymarin est faible (30-50%) et sa demi-vie courte (4-6 heures). Des formulations commerciales de silybin complexé avec le phosphatidylcholine améliore la biodisponibilité.

Vitamine E (alpha Tocopherol)

C'est un antioxydant. Efficacité démontrée chez l'homme.

En cas d'hépatite chronique liée au Cuivre

Restriction alimentaire

La teneur en cuivre doit être inférieure à 0.12 mg/100 kcal si le dosage Cu hépatique > 600 µg/g poids sec

Des aliments industriels spécial hépatique sont disponibles sur le marché. Mais il convient de les compléter en protéines car ces animaux ne nécessitent pas une restriction protéique.

Chélateurs de cuivre

D penicillamine chélate le cuivre et permet son élimination par les urines. 10-15 mg/kg BID.

Il doit être donné per os, à jeun ou avec un morceau de viande et, en débutant par des doses plus faibles pour limiter les effets gastro-intestinaux

Associé à régime restreint en Cu, le traitement doit permettre une normalisation en 6 mois si Cu est 1 500 µg/g. L'effet du traitement est suivi avec le dosage de l'ALT. Un dosage du Cu sur biopsie est conseillé en fin de traitement.

La molécule n'est plus disponible en Belgique

Effets II : gastro-intestinaux, protéinurie (glomérulonéphrite), éruption cutanée, rares arthrites.

Zinc

Le zinc interfère sur l'absorption du Cu au niveau des entérocytes. Il agit lentement ; il est donc plutôt utile dans le traitement de maintenance.

Effets secondaires gastro-intestinaux fréquents. Anémie hémolytique : rare.

En cas d'hépatite à médiation immune

Il n'existe **pas de protocole standard recommandé**.

Corticostéroïdes.

Efficacité en première ligne mais attention aux effets secondaires cataboliques, PUPD, surcharge hépatique en glycogène, induction enzymes hépatiques, rétention Na et d'eau qui renforcent l'ascite, ulcères digestifs..

Prednisolone ou prednisone 2 mg/kg /j puis diminuer. Si ascite, préférer dexaméthasone (sans effet minéralocorticoïdes).

Autres

Il convient de rechercher de les associer ou mieux les remplacer après avec une seconde molécule : cyclosporine, AZT, Mycophenolate.

Cyclosporine

La cyclosporine apparaît intéressante (durée médiane traitement 2.5 mois). ***Retrospective evaluation of cyclosporine in the treatment of presumed idiopathic chronic hepatitis in dogs, Ullal et al, 2019 J Vet Int Med.***

Traitement diététique

Une restriction en protéines n'est pas recommandée sur base d'études humaines (pas de données chez le chien).

Des suppléments en vitamine K sont inutiles à moins que les chiens montrent des selles acholiques, une hyperbilirubinémie sévère et chronique ou présentent un temps pro-thrombine augmenté.

Pronostic

La **moyenne de survie** en cas **d'hépatite chronique** est de **561+/- 268 jours**.

La présence d'une cirrhose assombrit très fortement le pronostic (1 mois), de même qu'un ascite.

En cas **d'hépatite disséquante**, la moyenne de survie est de **moins de 2 mois**.

Facteurs pronostiques négatifs

- ✓ Hyperbilirubinémie
- ✓ Hypoalbuminémie
- ✓ Ascite (sauf cocker)
- ✓ Temps de prothrombine augmenté
- ✓ Fibrose extensive

Complications

- ✓ Ascite : protéines <25 g/l : tt : spironolactone et parfois faible dose de furosémide
- ✓ Hypertension portale
- ✓ Shunt porto-systémique acquis
- ✓ Encéphalopathie hépatique : léthargie, ataxie changement de comportement, ptyalisme..
- ✓ Troubles de la coagulation
- ✓ Anémie
- ✓ Ulcération gastro-intestinales
- ✓ Syndrome hépato-pulmonaire
- ✓ Syndrome hépato-cutané
- ✓ Péritonite bactérienne spontanée
- ✓ Hypersplénisme
- ✓ Hyperammoniémie : lactulose