

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des abréviations utilisées.....	11
INTRODUCTION	15
1. Rappels de physiologie hépatique et de physiopathologie des hépatites chroniques chez le chien	17
1.1. Rappels physiologiques.....	17
1.2. Classification des affections hépatiques et définition des hépatites chroniques	19
1.3. Physiopathologie des hépatites chroniques.....	20
2. Epidémiologie, étiologie et présentation clinique des hépatites chroniques canines.....	23
2.1. Epidémiologie des hépatites chroniques chez le chien	23
2.1.1. Races présentant une surcharge en cuivre.....	23
2.1.1.1. Le Bedlington Terrier.....	23
2.1.1.2. Le Doberman.....	24
2.1.1.3. Le West Highland White Terrier (WHWT)	24
2.1.1.4. Le Skye terrier.....	24
2.1.1.5. Le Dalmatien.....	24
2.1.1.6. Le Retriever du Labrador	25
2.1.1.6. Autres races.....	25
2.1.2. Races prédisposées à une hépatite chronique sans accumulation hépatique de cuivre.....	26
2.1.2.1. Les Cockers anglais et américains	26
2.1.2.2. Le Caniche Royal.....	27
2.1.2.3. Autres Races : Berger Allemand, Cairn Terrier, Springer Anglais, Dogue Allemand et Samoyède	27
2.2. L'étiologie des hépatites chroniques chez le chien et chez l'Homme	27
2.2.1. Etiologie des hépatites chroniques humaines.....	27
2.2.1.1. Hépatites virales	28

2.2.1.2.	Hépatites dites « métaboliques »	28
2.2.1.3.	Hépatite auto-immune.....	29
2.2.1.4.	Hépatite alcoolique ou alcoolisme chronique	30
2.2.1.5.	Hépatites médicamenteuses	30
2.2.2.	Etiologie des hépatites chroniques du chien	30
2.2.2.1.	Surcharge en cuivre.....	31
2.2.2.2.	Causes infectieuses	32
2.2.2.2.1.	Causes virales.....	33
2.2.2.2.2.	Causes parasitaires	33
2.2.2.2.3.	Causes bactériennes.....	35
2.2.2.2.3.1.	<i>Leptospira interrogans et grippotyphosa</i>	35
2.2.2.2.3.2.	Autres bactéries impliquées.....	36
2.2.2.2.4.	Causes fongiques et algales.....	37
2.2.2.3.	Causes médicamenteuses	39
2.2.2.3.1.	Médicaments anticonvulsivants: primidone, phénobarbital et phénitoïne	39
2.2.2.3.2.	Anti inflammatoires stéroïdiens : les glucocorticoïdes	40
2.2.2.3.3.	Anti inflammatoires non stéroïdiens : le carprofène et le paracétamol.....	41
2.2.2.3.3.1.	Le carprofène.....	41
2.2.2.3.3.2.	Le paracétamol	41
2.2.2.3.4.	Antibiotiques : l'association sulfamide-trimétoprime (TMPS) et les tétracyclines	42
2.2.2.3.4.1.	L'association sulfamide-trimétoprime	42
2.2.2.3.4.2.	Les tétracyclines	42
2.2.2.3.5.	Anthelminthiques : l'association diéthylcarbamazine- oxybendazole	42
2.2.2.3.6.	Fongicides : le kétoconazole et l'itraconazole	43
2.2.2.3.6.1.	Le kétoconazole.....	43
2.2.2.3.6.2.	L'itraconazole.....	43
2.2.2.3.7.	Agents immunosuppresseurs.....	43
2.2.2.4.	Causes toxiques.....	44
2.2.2.5.	Hépatites chroniques idiopathiques	44
2.2.2.5.1.	HC active.....	45
2.2.2.5.2.	Hépatite lobulaire disséquante (HLD).....	45

2.2.2.5.3. HC idiopathique « vraie »	45
2.3. Présentation clinique des hépatites chroniques chez le chien et chez l'Homme	46
2.3.1. Symptômes rencontrés lors d'hépatite chronique chez l'Homme	46
2.3.2. Symptômes rencontrés lors d'hépatite chronique chez le chien	46
2.3.2.1. Symptômes non spécifiques.....	46
2.3.2.1.1. Signes cliniques généraux	48
2.3.2.1.2. Signes cliniques gastro-intestinaux	49
2.3.2.1.3. Signes cliniques nerveux	49
2.3.2.1.4. Signes cliniques urinaires.....	50
2.3.2.1.5. Signes cliniques cutanés.....	50
2.3.2.2. Particularité de la présentation clinique chez le Bedlington Terrier.....	52
3. Diagnostic des hépatites chroniques chez le chien	53
3.1. Examen biochimique sanguin	53
3.1.1. Enzymologie clinique	56
3.1.1.1. Alanine amino-transférases (ALAT)	56
3.1.1.2. Aspartate aminotransférase (ASAT).....	56
3.1.1.3. Phosphatases alcalines (PAL)	56
3.1.1.4. γ -glutamyl transpeptidase (GGT).....	57
3.1.2. Protéines plasmatiques.....	57
3.1.2.1. Protéines totales plasmatiques	57
3.1.2.2. Albumine.....	58
3.1.2.3. Globulines	58
3.1.2.4. Protéines de la coagulation	58
3.1.2.4.1. Temps de coagulation.....	58
3.1.2.4.2. Fibrinogène.....	58
3.1.2.4.3. Produits de dégradation de la fibrine (PDF).....	59
3.1.3. Autres paramètres biochimiques sanguins.....	60
3.1.3.1. Le Cholestérol et les Acides biliaires.....	60
3.1.3.2. L'ammoniac et l'urée	62
3.1.3.3. La bilirubine	62
3.1.3.4. Le glucose	62
3.2. Examen hématologique.....	63

3.3.	Analyse d'urine.....	65
3.4.	Evaluation des complications.....	65
3.5.	Imagerie médicale.....	66
3.5.2.	Echographie abdominale.....	66
3.5.3.	Radiographie abdominale.....	68
3.6.	Examen cytologique.....	69
3.6.1.	Examen cytologique du parenchyme hépatique.....	69
3.6.2.	Examen cytologique du liquide d'épanchement.....	69
3.7.	Biopsie et analyse histologique.....	70
3.7.1.	Technique de prélèvement.....	70
3.7.2.	Analyse histologique.....	71
3.7.2.1.	Rappels sur l'examen histologique du foie sain.....	71
3.7.2.2.	Examen histologique lors d'hépatite chronique.....	74
3.8.	Diagnostic étiologique.....	80
3.9.	Perspectives diagnostiques chez le chien : les méthodes adoptées en médecine humaine.....	82
4.	Traitement et pronostic des hépatites chroniques du chien.....	85
4.1.	Traitement des hépatites chroniques du chien.....	85
4.1.1.	Traitements non spécifiques.....	85
4.1.1.1.	Anti-inflammatoires.....	85
4.1.1.2.	Immunomodulateurs.....	86
4.1.1.3.	Anti-oxydants.....	87
4.1.1.3.1.	Les anti-oxydants physiologiques hépatiques.....	88
4.1.1.3.2.	Les anti-oxydants médicamenteux.....	90
4.1.1.4.	Anti-fibrotiques.....	90
4.1.1.5.	Vitaminothérapie.....	91
4.1.1.6.	Mesures diététiques.....	92
4.1.2.	Traitements spécifiques disponibles.....	92
4.1.2.1.	Traitement des hépatites liées à l'accumulation de cuivre.....	92
4.1.2.1.1.	Les mesures diététiques.....	92
4.1.2.1.2.	La D-penicillamine.....	93
4.1.2.1.3.	Le zinc.....	94

4.1.2.1.4. La 2,3,2-tétramine ou trientine	94
4.1. 2.2. Traitement des hépatites infectieuses.....	95
4.1.2.3. Traitement des hépatites toxiques	96
4.1.3. Traitements des complications.....	96
4.1.3.1. Traitements de l'ascite	96
4.1.3.2. Traitements de l'encéphalose hépatique	97
4.1.3.3. Traitements des ulcères gastro-intestinaux	98
4.1.3.4. Traitement du syndrome hépato-cutané	98
4.1.4. Traitements préventifs : la vaccination	102
4.2. Perspectives de traitement chez le chien : les traitements utilisés chez l'Homme	103
4.2.3. Traitements également utilisés chez le chien	103
4.2.4. Traitements spécifiques à la médecine humaine	104
4.3. Pronostic des hépatites chroniques du chien.....	106
4.3.3. Paramètres clinico-pathologiques	106
4.3.4. Caractéristiques histologiques.....	107
CONCLUSION.....	109
BIBLIOGRAPHIE	111
ANNEXE 1	111
ANNEXE 2	120

Liste des figures

Figure 1 : Schéma représentant le métabolisme intra-cellulaire du cuivre.....	page 19
Figure 2: Schéma explicatif de la pathogénie de l'accumulation excessive de cuivre hépatique.....	page 32
Figure 3 : Lésion d'hyperkératose et d'ulcération des coussinets chez un chien de race Beagle mâle âgé de 13 ans présentant une cirrhose hépatique et un syndrome hépato-cutané confirmés à l'analyse histologique	page 51
Figure 4 : Lésion d'érythème abdominal chez un chien de race Beagle mâle âgé de 13 ans (même animal que la figure 3) présentant une cirrhose hépatique et un syndrome hépato-cutané confirmés à l'analyse histologique	page 52
Figure 5 : Schéma représentant les différentes voies de l'hémostase secondaire.....	page 60
Figure 6 : Schéma représentant le cycle entéro-hépatique des acides biliaires.....	page 61
Figure 7 : Histogramme désignant la sensibilité des paramètres biochimiques et des temps de coagulation dans le diagnostic des hépatites chroniques du chien.	page 63
Figure 8 : Image échographique mettant en évidence un foie hétérogène, hypo-échogène avec des contours festonnés chez un chien de race Cocker femelle de 9 ans. Un diagnostic histologique d'hépatite chronique a été établi chez cet animal.....	page 66
Figure 9: Image échographique mettant en évidence un foie hétérogène, discrètement hypoéchogène, de taille augmentée et avec des contours irréguliers chez un chien de race Cocker femelle de 9 ans (même animal que la figure 6). Un diagnostic histologique d'hépatite chronique a été établi chez cet animal.	page 67
Figure 10 : Image échographique mettant en évidence un foie hétérogène avec des plages hypoéchogènes de taille variables, de taille modérément augmentée et avec des bords convexes chez un chien de race Scottish terrier femelle de 6 ans. Un diagnostic histologique d'hépatite chronique a été établi chez cet animal.	page 67
Figure 11 : Image radiographique mettant en évidence une micro-hépatie chez un chien de race Bull Mastiff mâle de 3 ans sans affection hépatique.	page 68
Figure 12 : Schéma de l'organisation architecturale et fonctionnelle du foie.	page 72
Figure 13 : Représentation tridimensionnelle schématique de la structure de l'arbre portal et de ses connexions avec le parenchyme hépatique.	page 73
Figure 14 : Schéma de la structure histologique des capillaires sinusoides et des travées hépatocytaires.	page 73
Figure 15: Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique modérée. Fibrose avec inflammation lymphoplasmocytaire et neutrophilique, prolifération des canaux biliaires, dégénérescence vacuolaire des hépatocytes. Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 20).....	page 75

Figure 16 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique avec inflammation pyogranulomateuse (Cullen, 2009). Coloration Hémalun-éosine, grossissement *100.	page 75
Figure 17 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique marquée. Fibrose, inflammation lymphoplasmocytaire et neutrophilique, prolifération des canaux biliaires, dégénérescence vacuolaire des hépatocytes. Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 20).	page 76
Figure 18 : Coupe histologique avec détail du parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique marquée (même animal que la figure 15). Inflammation lymphoplasmocytaire et neutrophilique, dégénérescence vacuolaire des hépatocytes, corps apoptotique correspondant à un hépatocyte (au milieu, légèrement à gauche). Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 40).....	page 76
Figure 19 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique sévère. Fibrose avec inflammation lymphoplasmocytaire et prolifération des cellules ovales au sein du parenchyme. Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 20).....	page 77
Figure 20 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une cirrhose. Fibrose sévère et nodule de régénération (au centre). Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 2,5).	page 77
Figure 21: Coupe histologique parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite lobulaire disséquante (Van Den Ingh <i>et al.</i> , 2006). Coloration de Gordon et Sweet qui met en évidence la réticuline.....	page 78
Figure 22 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique cuprique. Accumulation de cuivre (grains bruns) dans le cytoplasme des hépatocytes. Coloration rhodanine (objectif 20).	page 79
Figure 23 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique cuprique (même animal que la figure 18). Accumulation de cuivre (grains grisâtres) dans le cytoplasme des hépatocytes et des cellules de Küpffer. Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 40).	page 79
Figure 24 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une surcharge glycogénique. Accumulation de glycogène (vacuoles violettes) dans le cytoplasme des hépatocytes. Coloration à l'acide périodique-Schiff (objectif 20).	page 80
Figure 25 : Schéma représentant l'action des anti-oxydants contre le stress Oxydatif hépatique.	page 89

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence des symptômes rencontrés lors d'hépatite chronique chez le chien, d'après plusieurs études.	page 47
Tableau 2 : Classification des stades d'encéphalose hépatique chez le chien.....	page 50
Tableau 3 : Résultats des examens biochimiques effectués sur des chiens atteints d'hépatite chronique d'après plusieurs études.	page 54
Tableau 4 : Résultats des hémogrammes et frottis sanguins effectués sur des chiens atteints d'hépatite chronique d'après plusieurs études.	page 64
Tableau 5 : Résultats des analyses d'urines effectuées sur des chiens atteints d'hépatite chronique d'après plusieurs études.	page 65
Tableau 6 : Caractéristiques du liquide d'épanchement abdominal rencontré lors d'hépatite chronique chez le chien.	page 70
Tableau 7 : Avantages et inconvénients de différentes méthodes de biopsie hépatique chez le chien.	page 71
Tableau 8: Complications rencontrées lors de biopsie hépatique chez l'Homme.	page 83
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des noms déposés, action, posologies et effets secondaires des molécules médicamenteuses utilisables lors d'hépatite chronique chez le chien d'après (Fauchier <i>et al.</i> , 2012) (Vidal) (Eurekasanté) (Drevon-Gaillot, 2005)...	page 99

Liste des abréviations utilisées

AAT : Alpha1-AntiTrypsine
AB : Acides Biliaires
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AG : Anesthésie Générale
ALAT : ALanine Amino-Transférases
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : Acide RiboNucléique
ASAT : ASpartate AminoTransférase
B-AP : Phosphatases ALcalines osseuses
BID : *Bis in die* : deux fois par jour
BSP : SulfoBromoPhtaleine
C-AP : Phosphatases ALcalines cortico-induites
CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CN : Chien
COMMD1 : *Copper metabolism gene murr1 domain–containing protein 1*
CTZ: Chémorécepteurs de la *trigger zone*
Cu : Élément Cuivre
[Cu]hep : Concentration en cuivre hépatique
DU : Densité Urinaire
ENVT : École Nationale Vétérinaire de Toulouse
EX : Exemple
Fe : Élément Fer
GGT : Gamma-Glutamyl Transpeptidase
HC : Hépatite Chronique
HCO₃⁻ : Ion bicarbonate

HLD : Hépatite Lobulaire Disséquante

Ig : Immunoglobuline

IR : Intra-Rectale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

L-AP : Phosphatases ALcalines hépatiques

LDH : Lactate DésHydrogénase

Murr1 : *Mouse U2af1-rs1region 1*

Na⁺ : Ion sodium

NAC : N-Acétyl Cystéine

NH₃ : Ammoniac

NH₄⁺ : Ion ammonium

NO: Monoxyde d'azote

PAL : Phosphatases ALcalines

PB : PhénoBarbital

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine

PO : *Per Os* : par voie orale

PUPD : PolyUro-PolyDipsie

SAMe : S-AdénosylMéthionine

SC : Sous Cutanée

Se : Sensibilité

SID : *Semel in die* : une fois par jour

Sp : Spécificité

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

RL : Radicaux Libres

TID : *Ter in die* : trois fois par jour

TMPS : Sulfamide-TriMétoPrime

TP : Temps de Prothrombine

TPP : Temps de Thromboplastine Partielle

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

VHD: Virus de l'Hépatite D

WHWT : *West Highland White Terrier*

WSAVA : *World Small Animal Veterinary Association*

Zn : Zinc

INTRODUCTION

Le chien est sujet, tout comme l'Homme, à développer des hépatites chroniques qui altèrent le fonctionnement du foie, organe essentiel de par les nombreuses fonctions qu'il remplit. La World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) a donné une définition de l'hépatite chronique (HC) chez le chien : il s'agit de l'apoptose ou de la nécrose hépatocellulaire avec infiltration de cellules inflammatoires mononuclées ou mixte avec des processus de régénération et/ou de fibrose en place évoluant depuis 4 à 6 mois. Les hépatites chroniques du chien sont donc caractérisées par une présentation histologique semblable mais leurs causes sont variées. Chez l'Homme, on a identifié depuis de nombreuses années des causes d'hépatites chroniques telles que les virus des hépatites B, C et D ou des maladies héréditaires telle que la maladie de Wilson. Chez le chien, la majorité des hépatites chroniques ne sont pas dues à une cause identifiée et sont alors dites « idiopathiques ». Face à cette méconnaissance des hépatites chroniques du chien, les praticiens vétérinaires ont longtemps transposé les méthodes de diagnostic et de traitement des hépatites chroniques réalisées en médecine humaine à la médecine vétérinaire. Ces dernières années, de nombreuses études visant à affiner le diagnostic des hépatites chroniques chez le chien et à étudier l'efficacité des traitements utilisés ont été réalisées. Nous tenterons ici d'établir un bilan des connaissances actuelles de la médecine vétérinaire concernant le diagnostic et le traitement des hépatites chroniques du chien.

Après de brefs rappels physiologiques et physiopathologiques, nous décrirons l'épidémiologie, l'étiologie et la présentation clinique des hépatites chroniques chez le chien. Les moyens diagnostiques à la disposition du praticien seront ensuite exposés. Enfin, les traitements et les éléments pronostiques disponibles seront présentés. Pour chacune de ces parties, un parallèle sommaire avec les données issues de la médecine humaine sera réalisé.

1. Rappels de physiologie hépatique et de physiopathologie des hépatites chroniques chez le chien

1.1. Rappels physiologiques

Le foie des carnivores domestiques assure différentes fonctions :

- fonction métabolique : métabolisme des lipides (digestion, stockage et mise en circulation), métabolisme des glucides (stockage et néoglucogenèse) et métabolisme des protéines (synthèse de nombreuses protéines),
- fonction de synthèse : Le foie synthétise 20% des protéines de l'organisme dont : l'albumine, des protéines de l'inflammation, la céruloplasmine, la ferritine, le glucose, le cholestérol, l'urée (à partir du NH_4^+) et la majorité des facteurs de coagulation (sauf le facteur VIII),
- fonction de stockage : des lipides, du glycogène, des vitamines (A, K, B12) et de métaux (Fe et Cu),
- fonction de filtration et de détoxification des xénobiotiques par les cellules de Küpffer,
- fonction de synthèse et d'excrétion de la bile pour la digestion des lipides.

Ces différentes fonctions seront précisées en partie 3 lorsque leur évaluation sera utile au diagnostic. Nous détaillerons néanmoins ici le métabolisme du cuivre mais les mécanismes de son accumulation pathologique seront décrits dans la partie 2.2.2.1.

Le métabolisme hépatique du cuivre (Thornburg, 2000)(Hunt *et al.*, 1986)(Hoffmann, 2009) :

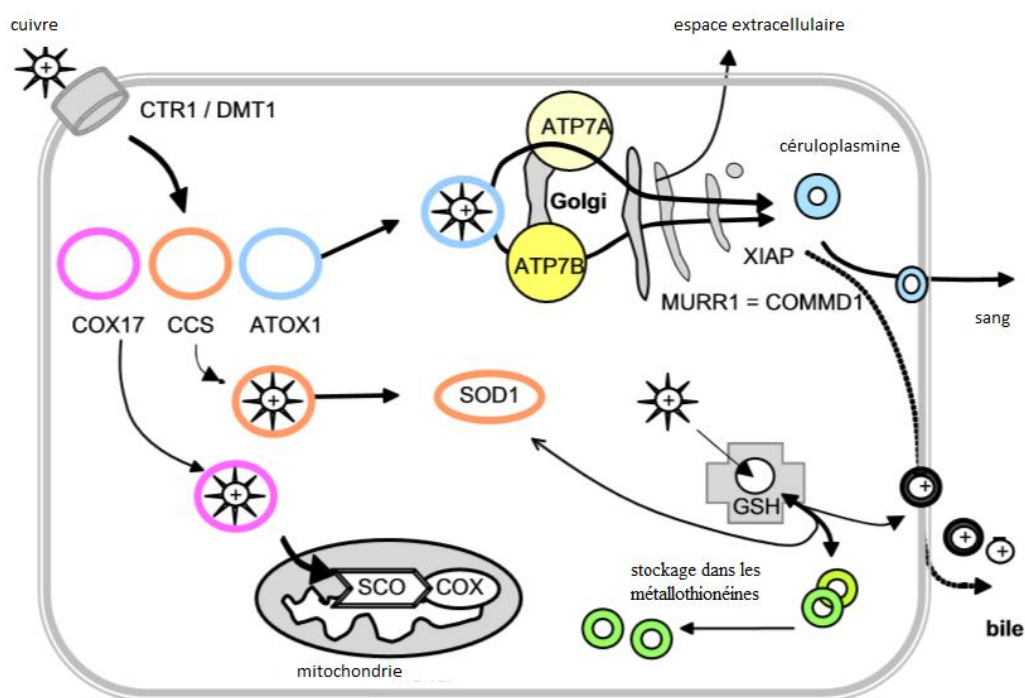
Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme du cuivre (Cu) car il est le principal lieu de stockage du cuivre absorbé et c'est lui qui le redistribue à l'organisme après sa liaison à des protéines de transport. L'apport alimentaire de cuivre chez le chien est d'environ 15mg/kg de matière sèche d'aliment avec des variations en fonction des marques d'aliment industriel. Environ 60% du cuivre ingéré est absorbé, le reste quitte l'organisme via les selles. L'absorption digestive du cuivre a lieu principalement au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle. Elle est sous dépendance de 2 transporteurs membranaires : le *divalent metal transporter 1* (DMT1) et le *copper transporter 1* (Ctr1) comme le montre la figure 1. Entre 2 et 6h après ingestion, le cuivre arrive au foie par voie sanguine. Il entre dans les hépatocytes via les mêmes transporteurs membranaires. Une fois dans la cellule, il se lie à des transporteurs spécifiques (COX17, CCS et ATOX1). Il n'existe pas de cuivre libre dans la cellule car celui-ci a un fort potentiel oxydatif (voir les conséquences du stress oxydatif en 4.1.1.3).

Après avoir été utilisé pour le métabolisme cellulaire, le cuivre est, soit stocké lié à des métallothionéines, soit excrété par différentes voies :

- par voie sanguine :
 - libre par transport membranaire, via l'ATPase 7A (enzyme qui hydrolyse ou synthétise les molécules d'adénosine-triphosphate), il passe dans l'espace extracellulaire pour rejoindre le sang où il circulera soit sous forme libre, soit lié à des protéines de transport (transcupérine et albumine),
 - lié à la céruloplasmine, dont la synthèse est sous contrôle de l'ATPase7B, il rejoint la circulation sanguine,
- par voie biliaire :
 - lié à la céruloplasmine, sous contrôle de la protéine *copper metabolism gene murr1 domain-containing protein 1* (COMMD1 autrefois nommée *mouse U2af1-rs1region 1* (Murr1)),
 - sous forme libre.

Ainsi dans le sang 42% du cuivre est lié à la céruloplasmine, 42% à la transcupérine et 9% à l'albumine, les 7% restant circulant sous forme libre.

Figure 1 : Schéma représentant le métabolisme intra-cellulaire du cuivre (Hoffmann, 2009)



Légende :

SCO : transporteur spécifique du cuivre

SOD1: super oxide dismutase

COX: cytochrome C oxydase

COX17: cytochrome C oxydase transporter 17

CCS: copper chaperone for superoxide dismutase

ATOX1: antioxydant protein 1

DMT1: divalent metal transporter 1

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis

GSH: glutathion

1.2. Classification des affections hépatiques et définition des hépatites chroniques

En 2001 le WSAVA *Liver Disease and Pathology Standardisation Research Group*, a été créé dans le but d'établir une standardisation mondiale de l'évaluation histologique du foie des carnivores domestiques. Ainsi, au sein des maladies hépatiques ont été distinguées 4 catégories d'affections : les affections vasculaires, les affections du système biliaire, les affections du parenchyme hépatique et les affections néoplasiques. Dans chaque catégorie, des sous-catégories ont été définies et concernant les affections du parenchyme hépatique 7 sous-catégories ont été distinguées. Parmi elles, les maladies inflammatoires associées à de la nécrose sont décrites et les hépatites chroniques du chien en font partie. En effet, la WSAVA a défini l'hépatite chronique chez le chien par l'association de lésions d'apoptose ou de nécrose hépatocellulaire, d'une infiltration de cellules inflammatoires mononuclées ou mixte et de lésions de régénération et/ou fibrose (Cullen, 2009).

Parmi les hépatites « primaires » (par opposition aux hépatites réactionnelles, voir encadré 1) recensées chez les chiens, 66% sont des hépatites chroniques et 21% des hépatites aiguës, le reste étant des hépatites lobulaires disséquantes, des hépatites granulomateuses et éosinophiliques (Favier, 2009). On note donc bien l'importance des hépatites chroniques dans la pathologie hépatique du chien. Certains auteurs suggèrent que la durée d'évolution de la maladie doit être de 4 mois minimum pour parler d'hépatite « chronique » (Fuentelba *et al.*, 1997)(Sterczer *et al.*, 2001). Les hépatites chroniques du chien sont donc caractérisées par une présentation histologique semblable due à des mécanismes physiopathologiques quasiment identiques mais dont les causes sont variées.

Encadré 1 :

Les hépatites dites « réactionnelles » non spécifiques sont définies comme la réponse du foie à une atteinte extra-hépatique, surtout aux maladies fébriles, à une inflammation dans la cavité péritonéale voire même aux séquelles d'un processus inflammatoire hépatique. Les lésions observées sont celles d'une inflammation avec infiltration de granulocytes neutrophiles dans la zone portale avec parfois des signes de nécrose associés (Cullen, 2009)(Twedt, 1998). Une étude menée en 2010 (Watson, *et al.*, 2010) a mis en évidence la présence d'hépatite réactionnelle chez les chiens atteints de pancréatite chronique.

1.3. Physiopathologie des hépatites chroniques

Dans le cas des hépatites chroniques du chien il y a d'abord une inflammation (dont les causes sont variées) avec de la nécrose cellulaire aboutissant à la libération de cytokines et de médiateurs de l'inflammation conduisant à l'infiltration de cellules mononucléées. Cette inflammation peut devenir systémique et on parle alors de syndrome inflammatoire à l'origine de signes cliniques tels que fièvre, anorexie, etc... En général, chez le chien cette inflammation évolue vers la fibrose suite à la transformation des cellules d'Ito ou cellules étoilées du foie en cellules myoépithéliales contractiles sécrétrices de collagène, principalement de type I en réponse aux médiateurs de l'inflammation. Il s'agit d'un phénomène auto-entretenu car les espaces laissés libres par la nécrose sont comblés par des cellules inflammatoires accentuant l'inflammation déjà en place. Le parenchyme hépatique se transforme donc en tissu cicatriciel.

C'est la fibrose qui est à l'origine de la majorité des conséquences physiopathologiques de l'HC, elles sont les suivantes (Center, 1999) :

- une insuffisance de synthèse qui se traduit par une diminution des concentrations sériques en albumine, glucose, cholestérol et urée et par une augmentation de l'ammonium. Elle se traduit également par une augmentation des temps de coagulation par déficit en facteurs de coagulation,
- une insuffisance d'élimination qui induit une augmentation des concentrations sériques des acides biliaires et de la bilirubine,

- une hypertension portale hépatique résultant d'une augmentation de résistance du flux sanguin vers le foie, secondaire à la fibrose, à l'œdème ou à l'inflammation ; elle peut être de 3 types (Rothuizen, 2009a)(Webster, 2010) :

-pré-sinusoïdale lors de fibrose péri-portale,

-sinusoïdale : c'est la plus courante lors d'HC, elle est due à une capillarisation de l'endothélium des vaisseaux sinusoïdaux (elle peut aussi être due à la cirrhose, voir paragraphe suivant),

-post-sinusoïdale lors de fibrose des veines centro-lobulaires.

Les conséquences de l'hypertension portale d'origine hépatique sont:

- de l'ascite, due à l'augmentation de la pression hydrostatique sanguine en amont. Il est à noter qu'une diminution de la pression oncotique par hypo-albuminémie peut également contribuer à la formation de l'ascite. Cependant, lors de maladie hépatique, l'hypoalbuminémie est rarement suffisante seule pour causer l'accumulation d'ascite. L'ascite est plus fréquemment due à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'activation du SRAA a lieu suite à l'hypo-volémie induite par l'hypertension portale (Rothuizen, 2009a). Il est à noter que dans de rares cas de choléstase marquée, certains acides biliaires, alors en excès, inhibent une enzyme : la 11-béta-hydroxysteroiddehydrogenase dont le rôle est d'empêcher la liaison du cortisol avec le récepteur de l'aldostérone. Lorsque cette enzyme est inhibée, le cortisol se fixe au récepteur de l'aldostérone ce qui mime les effets de l'aldostérone et est à l'origine d'un hyperaldostéronisme. La surcharge volémique qui en résulte peut être à l'origine d'ascite dans le contexte d'une maladie hépatique ;

- des ulcères gastro-intestinaux, résultant d'une congestion et d'un œdème de la muqueuse gastro-intestinale,

- des shunts intra-hépatiques acquis qui peuvent être à l'origine d'une encéphalose hépatique. Le sang va shunter le foie et ne sera donc plus détoxifié. L'encéphalose hépatique est due à une accumulation de substances neurotoxiques d'origine intestinale normalement métabolisées par le foie, principalement l'ammonium, mais aussi d'autres molécules comme le mercaptan, les acides aminés aromatiques et les acides gras à courte chaîne. L'urée est normalement soit excrétée par les reins, soit dégradée en ammoniac (NH_3) par les bactéries intestinales, lequel est excrété dans les selles. Néanmoins, une partie du NH_3 peut-être réabsorbé et lors de shunt intra-hépatique, le NH_3 n'est pas transformé dans le foie et s'accumule dans le sang, entraînant les signes d'encéphalose hépatique (Rothuizen, 2009a).

L'évolution terminale d'une hépatite chronique est la cirrhose hépatique, il s'agit d'un processus diffus caractérisé par : la transformation du parenchyme hépatique normal en nodules de régénération séparés par des bandes de fibrose et associés à un shunt des vaisseaux afférents et efférents porto-centraux. On distingue la cirrhose micro-nodulaire (nodules <3mm) et macro-nodulaire (nodules>3mm) (Van Den Ingh *et al.*, 2006). Les signes cliniques des animaux atteints de cirrhose ne sont pas proportionnels à l'atteinte hépatique (Cullen, 2009). Cependant c'est en général à ce stade de l'évolution des hépatites chroniques qu'apparaissent les symptômes permettant de suspecter une HC, en effet 50% des HC sont diagnostiquées au stade de cirrhose hépatique (Favier, 2009).

On a donc vu quelles sont les fonctions assurées par le foie et quels mécanismes physiopathologiques sont en jeu lors d'HC, ce qui va nous permet de comprendre les symptômes rencontrés lors d'HC et les modifications des marqueurs biologiques hépatiques. Avant de les décrire, il convient d'exposer l'épidémiologie des HC, en effet certaines races sont plus sujettes que d'autres à développer des HC.

2. Epidémiologie, étiologie et présentation clinique des hépatites chroniques canines

2.1. Epidémiologie des hépatites chroniques chez le chien

Il semble que certaines races soient prédisposées à développer des HC. Chez certaines d'entre elles, une accumulation pathologique de cuivre a pu être mise en évidence comme facteur causal alors que chez d'autres races, la cause reste inconnue. Dans chacune de ces races, l'âge moyen d'apparition de l'HC et la prédisposition sexuelle seront décrites lorsqu'elles ont pu être mises en évidence.

2.1.1. Races présentant une surcharge en cuivre

Le mécanisme physiopathogénique de l'accumulation hépatique de cuivre sera exposé en 2.2.2.1. La première race reconnue comme étant prédisposée à l'accumulation hépatique de cuivre est le Bedlington Terrier, d'autres races sont suspectes de développer des hépatites cupriques comme : le West Highland White Terrier (WHWT), le Skye Terrier, le Doberman et plus récemment le Dalmatien et le Retriever du Labrador ont également été rapportées comme races à risque. Dans ces races, l'accumulation de cuivre est moins évidente et plus controversée que pour le Bedlington terrier.

2.1.1.1. Le Bedlington Terrier

Décrite pour la première fois en 1975, l'hépatite cuprique du Bedlington Terrier est présente partout dans le monde, mais aux Etats-Unis jusqu'à 2/3 des chiens de cette race sont atteints. Dans cette race l'accumulation de cuivre est due à une anomalie génétique transmise de manière autosomique récessive. Il s'agit d'une délétion de l'exon 2 dans l'allèle du gène *COMMD1*, cette délétion cause la perte de 94 acides aminés à l'origine de la perte de fonction de la métallothionéine, dont le rôle est de stocker le cuivre (Van De Sluis *et al.*, 2002). Les zones de fixation du zinc sur cette protéine sont alors déficientes, le cuivre dispose donc de davantage de sites pour s'y fixer et se trouve séquestré dans les lysosomes hépatocellulaires au lieu d'être excrété dans la bile. Il s'accumule alors au niveau de la zone centro-lobulaire des lobules hépatiques (Hunt *et al.*, 1986). Cette accumulation de cuivre entraîne des lésions hépatiques en particulier lorsque les concentrations en Cu hépatique ([Cu]_{hep}) sont supérieures à 2000 µg/g de foie sec. Il a été mis en évidence que dans cette race les concentrations en cuivre hépatique augmentaient souvent jusqu'à l'âge de 6 ans pour diminuer ensuite. La cause de ces variations est encore incertaine, cependant des nodules de régénération exempts de cuivre ont été observés chez des animaux atteints présentant un foie cirrhotique, ce qui pourrait expliquer cette diminution. Par ailleurs, il est à noter que les animaux hétérozygotes peuvent présenter une augmentation des concentrations hépatiques en cuivre jusqu'à l'âge de 6 à 9 mois mais celles-ci diminuent par la suite pour atteindre des valeurs normales (Hoffmann, 2009). Des campagnes d'élimination de la reproduction des animaux porteurs du gène sont en cours. Durant de nombreuses années la distinction des animaux sains et des animaux porteurs a reposé sur des dosages du cuivre hépatique sur la base de biopsies hépatiques avec une

[Cu]hep limite de 400 µg/g ; Cependant, cette limite diffère selon les auteurs (De Novo, 2006b) (Thornburg, 2000) (Haywood, *et al.*, 2001). Depuis que le gène en cause a été identifié, un test génétique est disponible pour identifier les chiens de race Bedlington Terrier porteurs du gène.

2.1.1.2. Le Doberman

Dans cette race, l'origine génétique n'est pas élucidée. Cependant, la prévalence des HC dues à une surcharge en cuivre chez des chiens de race Doberman indique une prédisposition familiale. Il est également démontré que les femelles d'âge moyen sont prédisposées, la transmission est donc probablement liée au sexe. Une étude rétrospective sur 34 cas d'HC chez le chien (*Fuentealba et al.*, 1997) montre que 6/34 cas étaient des femelles de race Doberman stérilisées. La cause de l'accumulation en cuivre n'est pas encore connue et la concentration en cuivre au-delà de laquelle des lésions hépatiques sont observées diffère selon les auteurs (De Novo, 2006b). Une origine auto-immune de l'accumulation de Cu n'est pas exclue même si aucun des marqueurs habituellement rencontré lors d'hépatite auto-immune chez l'Homme n'a été retrouvé chez les animaux atteints. Il n'est pas encore certain que l'accumulation de Cu soit primaire dans cette race, il s'agit peut-être d'une accumulation secondaire à la choléstase induite par l'HC (Blunch *et al.*, 2003) (Mandigers *et al.*, 2004) (Rondeau, 2004).

2.1.1.3. Le West Highland White Terrier (WHWT)

Chez les WHWT, la prédisposition familiale à l'accumulation pathologique de cuivre hépatique est suspectée mais le mode de transmission est encore inconnu. Il semblerait que, contrairement au Bedlington Terrier, la quantité de cuivre n'évolue pas avec l'âge. Les animaux touchés ont, d'après une étude menée en Suède à la fin des années 80 (Andersson et Sevelius, 1991), en moyenne 5 ans, sans qu'il y ait de prédisposition sexuelle. La plupart des WHWT avec une HC confirmée par biopsie présentent une [Cu]hep > 2000 µg/g de foie sec, cependant on dispose encore de trop peu d'information concernant cette maladie dans cette race (De Novo, 2006b) (Blunch *et al.*, 2003) (Thornburg, 2000).

2.1.1.4. Le Skye terrier

Une accumulation excessive et pathologique de Cu hépatique responsable d'HC dans cette race a été mise en évidence. On suspecte donc une origine héréditaire mais ni le mode de transmission ni le mécanisme d'accumulation n'ont pu être déterminés. Une perturbation dans le mécanisme de production de la bile et dans le transport du cuivre est suspectée. Aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence et il n'existe pas de moyenne d'âge reconnue pour le moment (De Novo, 2006b) (Blunch *et al.*, 2003) (Watson, 2004).

2.1.1.5. Le Dalmatien

Des études récentes ont rapporté le développement rapide d'HC cuprique chez de jeunes dalmatiens âgés de 1,5 à 10 ans (moyenne d'âge de 5 ans). Cette accumulation pourrait présenter des similarités avec celle rencontrée chez le Bedlington Terrier et provenir d'un défaut primaire dans les mécanismes d'élimination du cuivre (Watson, 2004) (Blunch *et al.*, 2003). Une étude rétrospective réalisée en 2002 (Webb *et al.*, 2002) et portant sur 10 chiens de race Dalmatien atteints d'HC rapporte que l'âge moyen d'apparition des signes cliniques est de 6 ans (animaux âgés de 2 à 10 ans) et met en évidence que le peu de choléstase hépatique rencontrée à l'examen histologique du

foie des animaux atteints oriente vers une accumulation de cuivre primaire (non consécutive à une choléstase).

2.1.1.6. Le Retriever du Labrador

L'incidence des HC dans cette race est en augmentation ces dernières années. Les femelles d'âge moyen de 7 ans sembleraient plus affectées (De Novo, 2006b)(Andersson et Sevelius, 1991).

Une étude réalisée par G.Hoffmann, TS. Van den Ingh, P. Bode et J. Rothuizen (Hoffmann *et al.*, 2006) a porté sur 15 chiens de race Retriever du Labrador atteints d'HC avec accumulation pathologique de cuivre et a étudié les relations généalogiques entre les animaux. Les résultats de cette étude viennent étayer l'hypothèse que les chiens de cette race sont atteints par une forme héréditaire d'HC causée par un défaut primaire d'élimination du cuivre.

Une étude rétrospective réalisée en 2007 (Shih *et al.*, 2007) portant sur 24 chiens de race Labrador atteints d'HC confirmée histologiquement montre une moyenne d'âge des animaux atteint de 9.3 ans (de 3.9 à 14 ans), sans qu'aucune prédisposition sexuelle n'ait pu être mise en évidence. Quinze des 17 biopsies hépatiques disponibles présentaient une accumulation multifocale du cuivre et 8/24 animaux avaient reçu un traitement aux AINS avant le diagnostic (l'intervalle de temps entre le traitement et le diagnostic n'est pas précisé).

Dans une étude rétrospective menée en 2009 (Poldervaart *et al.*, 2009) sur 101 chiens atteints d'hépatite primaire, dont 67 atteints d'HC, il a été mis en évidence que 16/67 chiens étaient de race Retriever du Labrador. Parmi ces animaux, 11 présentaient une HC liée à une accumulation de cuivre, les 5 autres présentant une HC idiopathique.

Une étude menée par R.Smedley en 2009 (Smedley *et al.*, 2009) et ayant pour objectif de vérifier si les chiens de race Retriever du Labrador étaient bien atteints par une forme d'HC avec accumulation de cuivre révèle les résultats suivants : parmi les 15 chiens de race Retriever du Labrador atteints d'HC présentés au *Diagnostic Center for Population and Animal Health* de l'université du Michigan de 1985 à 2008, tous présentaient une accumulation pathologique du cuivre hépatique. Ces résultats viennent conforter l'idée d'une surcharge primaire en cuivre responsable d'HC chez les chiens de race Retrievers du Labrador.

A la lecture de ces résultats, il semblerait que les chiens de race Retrievers du Labrador soient prédisposés à développer des HC et qu'une grande partie d'entre elles soient secondaires à une accumulation de cuivre. Pour certains auteurs, environ 75% des HC dans cette race seraient lié à une accumulation de cuivre (Hoffmann, 2009).

2.1.1.6. Autres races

Des cas sporadiques de chiens atteints d'HC due à l'accumulation primaire de cuivre sont décrits dans la littérature. Il semblerait que ces animaux présentent une anomalie génétique individuelle provoquant un déficit d'élimination du cuivre hépatique puisque peu d'animaux de ces races sont recensés comme atteints de cette maladie. Les cas sont les suivants :

- Un cas d'HC probablement due à l'accumulation de cuivre car répondant positivement à un traitement de chélation du cuivre a été décrit chez un chien **Berger d'Anatolie** en 2003 (Bosje *et al.*, 2003) ;
- Une étude portant sur 623 chiens réalisée par Thornburg et son équipe (Thornburg *et al.*, 1990) et visant à doser le cuivre hépatique dans le but de définir la quantité à partir de laquelle des lésions hépatiques sont retrouvées, a mis en évidence la présence d'une accumulation pathologique primaire de cuivre hépatique associée à une HC chez un chien de race **Spitz-Loup** ;
- Deux rapports de cas décrivent des hépatites liées à une surcharge en cuivre chez des chiens de race **Berger Allemand**. Dans un rapport de cas datant de 1985 (Thornburg et Rottinghaus, 1985) L.R. Thornburg décrit les cas de 2 chiens de race Berger Allemand atteints de cirrhose hépatique avec une quantité de cuivre hépatique et une répartition compatibles avec une accumulation primaire. En 1999, J. Zentek et son équipe (Zentek *et al.*, 1999) décrivent les cas de chiens Bergers Allemands atteints également de cirrhose avec une accumulation pathologique de cuivre probablement primaire.

2.1.2. Races prédisposées à une hépatite chronique sans accumulation hépatique de cuivre

On constate que, parmi les chiens atteints d'HC, non consécutive à une accumulation en cuivre mais de cause encore inconnue, certaines races sont plus représentées. On considère donc les races suivantes comme étant prédisposées à développer des HC : les Cockers Anglais et Américains, le Caniche Royal et de manière plus anecdotique le Berger Allemand, le Cairn Terrier, le Springer Anglais, le Dogue Allemand et le Samoyède.

2.1.2.1. Les Cockers anglais et américains

Dans ces races, une incidence accrue d'HC et de cirrhose est reconnue. En effet, dans une étude rétrospective décrivant 34 cas d'HC chez le chien, 3/34 cas étaient des chiens de race Cocker anglais (Fuentelba *et al.*, 1997). Si les causes d'atteinte hépatique sont encore inconnues, on retrouve chez certains des animaux atteints une accumulation de l'alpha1-antitrypsine dans les hépatocytes. L'alpha1-antitrypsine est une protéase dont la synthèse s'effectue presque exclusivement dans le foie. Son accumulation est responsable d'HC et de cirrhose chez l'Homme sans que le mécanisme pathologique soit complètement élucidé (Center, 1999) (Boomkens *et al.*, 2004)(Sevelius *et al.*, 1994). Il semblerait que les jeunes mâles de 1.5 à 4 ans (moyenne d'âge de 5 ans) soient plus fréquemment atteints et que ces animaux ne survivent que quelques mois après le diagnostic (De Novo, 2006b)(Andersson et Sevelius, 1991). Cependant, une étude récente réalisée en Angleterre montre que parmi les Cockers anglais atteints d'HC les femelles sont plus représentées que les mâles alors que pour les Cockers américains ce sont les mâles qui sont les plus représentés (Bexfield *et al.*, 2012).

2.1.2.2. Le Caniche Royal

Une étude rétrospective portant sur 34 cas d'HC chez le chien montre que 3/34 cas étaient des chiens de race Caniche standard (Fuentelba *et al.*, 1997). Le type d'hépatite décrit dans cette race est cependant différent, il s'agit d'hépatite lobulaire disséquante (HLD, voir 2.2.2.5.2.)

2.1.2.3. Autres Races : Berger Allemand, Cairn Terrier, Springer Anglais, Dogue Allemand et Samoyède

Il a été rapporté dans une étude portant sur 15 chiens atteints de fibrose hépatique que 9/15 chiens étaient des **Bergers Allemands** mâles jeunes adultes (De Novo, 2006b).

Une étude récente recensant les cas d'HC chez le chien en Angleterre (Bexfield *et al.*, 2012) décrit pour la première fois un risque élevé de développer une HC chez les chiens de race : **Cairn Terrier**, **Springer Anglais** (les femelles étant plus souvent atteintes), **Dogue Allemand** et **Samoyède**.

Une étude rétrospective menée en 2007 sur 34 chiens de race **Springer Anglais** atteints d'HC a permis de mettre en évidence une moyenne d'âge des animaux atteints de 3 ans et 4 mois (7 mois à 9 ans) et une prédominance des femelles atteintes (24 femelles pour 10 mâles). L'examen histologique hépatique des animaux atteints révèle l'absence d'accumulation de cuivre. Il semblerait que le pronostic soit mauvais car la plupart des animaux atteints sont décédés ou ont été euthanasiés peu de temps après le diagnostic (Bexfield *et al.*, 2011).

Nous avons donc mis en évidence que certaines races sont prédisposées au développement d'HC et que pour certaines d'entre elles un défaut d'excrétion du cuivre semble en cause. Ces constatations révèlent l'importance pour le praticien de connaître les prédispositions raciales de manière à orienter son diagnostic devant un tableau symptomatique non spécifique comme nous le verrons en 2.3. De plus, comme nous le verrons en 3.7.2.2., le dosage du cuivre hépatique n'est pas un examen de routine et une connaissance des races prédisposées à la surcharge peut orienter vers son dosage lors de l'analyse histologique.

2.2. L'étiologie des hépatites chroniques chez le chien et chez l'Homme

2.2.1. Etiologie des hépatites chroniques humaines

Le foie de l'Homme assure les mêmes fonctions que celui du chien, son architecture histologique est identique même si son anatomie est différente en relation avec la position bipède de l'Homme. Les mécanismes pathogéniques entraînant les HC chez l'Homme sont les mêmes que chez le chien (d'ailleurs la définition des HC chez l'Homme est la même que celle établie par la WSAVA). Cependant, les causes d'HC chez l'Homme sont différentes de celles rencontrées chez le chien. La principale cause d'HC chez l'Homme est virale avec les nombreux virus d'hépatite recensés (surtout le B, le C et le D dans le cadre des formes chroniques). Les hépatites héréditaires sont aussi bien documentées comme la maladie de Wilson. L'hépatite auto-immune et celle due à la consommation d'alcool touchent de nombreux humains mais ne sont pas décrites chez le chien (même si on suspecte la présence d'HC auto-immunes chez le chien). De nombreuses molécules

médicamenteuses, parfois également utilisées chez le chien, sont connues pour avoir une toxicité hépatique chez l'Homme. De manière moins fréquente, de nombreuses autres causes infectieuses d'HC sont recensées chez l'Homme mais ne seront pas exposées ici.

2.2.1.1. Hépatites virales

Les paragraphes suivants correspondent à une synthèse de plusieurs articles : (Watson, 2004)(Boomkens *et al.*, 2004)(Burt *et al.*, 2012)(Friedman et Keefe, 2012).

→ Virus de l'hépatite B (VHB) : C'est un hepadnavirus (virus enveloppé à double brin d'ADN) à transmission parentérale (transmission verticale, par transfusion sanguine, par l'utilisation de matériel de soin, d'art corporel ou d'injection de drogue non stérile et transmission sexuelle) et il s'agit d'un facteur de risque pour le développement du carcinome hépatocellulaire. Une vaccination existe mais elle est peu accessible dans certains pays, d'où les 300 millions de personnes infectées dans le monde. Les formes chroniques se développent surtout lorsque l'infection a lieu pendant l'enfance. En Angleterre, près de 4% de la population présente une sérologie positive alors que seulement 0.4% de la population est infectée de manière chronique (Gow et Murtimer, 2001).

→ Virus de l'hépatite C (VHC) : C'est un flavivirus (virus enveloppé à ARN), qui est transmis par contact avec le sang d'un individu infecté. L'infection devient chronique dans 85% des cas (dont 30 à 50% développeront une cirrhose hépatique), 120 millions de personnes sont infectées dans le monde (Gow et Murtimer, 2001).

→ Virus de l'hépatite D (VHD) : C'est un deltavirus (virus enveloppé à ARN) qui ne se développe que s'il y a infection concomitante par le VHB, ses modes de transmission sont donc identiques à ceux du VHB.

Ces virus ne sont pas cytotoxiques, la nécrose des hépatocytes est due à l'action des cellules T cytotoxiques contre les antigènes viraux qui se fixent à la membrane des hépatocytes. L'infection est souvent corrélée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dans ce cas l'HC virale évolue plus fréquemment vers la cirrhose à cause de l'immunodépression induite par le VIH.

Les virus des hépatites A et E sont quasi-exclusivement responsables d'hépatites aiguës (le virus de l'hépatite E a été reconnu comme étant très rarement responsable d'HC).

2.2.1.2. Hépatites dites « métaboliques »

Les paragraphes suivants correspondent à une synthèse de plusieurs articles : (Watson, 2004)(Cerquetella *et al.*, 2012).

→ Accumulation pathologique de cuivre ou maladie de Wilson : Elle est due à une mutation autosomique récessive d'un gène (situé sur le chromosome 13) codant pour l'ATPase7B. la mutation entraîne une diminution de l'incorporation du cuivre à la céruloplasmine et donc une diminution de son excrétion biliaire (Hoffmann, 2009). Cette maladie a longtemps été comparée à l'HC du Bedlington Terrier même si l'expression clinique est différente de celle rencontrée chez le chien. En effet, l'accumulation de cuivre chez l'Homme a lieu dans le foie mais aussi

dans la cornée et l'encéphale (Fuentealba et Aburto, 2002). Un test de dépistage génétique est disponible (Brewer, 1998).

- ➔ Déficit en alpha1-antitrypsine (AAT) sérique : D'origine génétique, l'atteinte hépatique touche les jeunes enfants. L'AAT est une protéase qui inhibe l'élastase au niveau sanguin et pulmonaire. Un déficit sérique en AAT est présent si l'AAT produite par les hépatocytes est anormale et qu'elle s'accumule dans les hépatocytes. Le déficit sanguin a pour conséquence la formation d'œdème pulmonaire tandis que l'accumulation hépatique induit, par des mécanismes encore mal identifiés, une fibrose hépatique pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose. Cette accumulation est suspectée chez le chien et dans une étude rétrospective (Sevelius, 1995a) portant sur 79 chiens atteints d'HC d'origines diverses il a été observé une accumulation hépatique d'AAT chez 24/79 animaux. On ne sait cependant pas si cette accumulation est primaire ou secondaire aux lésions hépatiques.
- ➔ Hémochromatose : c'est une maladie génétique autosomique récessive se caractérisant par une hémosidérose (accumulation de fer) excessive au niveau du foie et des glandes endocrines.
- ➔ Stéatose hépatique non alcoolique: Il s'agit d'une infiltration de graisse avec une inflammation ressemblant à celle présente lors d'hépatite alcoolique mais survenant chez des personnes ne consommant pas d'alcool. Cette lésion est souvent liée à d'autres maladies telles que l'obésité, le diabète de type II (insulino-résistant) ou la dyslipidémie.

2.2.1.3. Hépatite auto-immune

La cause de ce type d'HC est encore inconnue mais elle est caractérisée par (Cerquetella *et al.*, 2012) :

- une hypergammaglobulinémie (surtout des IgG dirigées contre des auto-antigènes hépatocellulaires),
- une nécrose inflammatoire des hépatocytes,
- une réponse à un traitement immunosuppresseur utilisant des molécules telles que les corticoïdes et l'azathioprine.

Cette maladie atteint plus fréquemment les jeunes femmes européennes (50% des femmes atteintes ont moins de 40 ans). Les individus avec certains Complexes Majeurs d'Histocompatibilité (CMH) seraient prédisposés à développer ce type d'HC. Il est à noter que les auto-anticorps retrouvés chez les individus atteints de cette maladie peuvent aussi être présents lors d'infection par les virus des hépatites, ainsi seule la présence de ces anticorps couplée à des sérologies négatives permet de conclure à une affection auto-immune (Burt *et al.*, 2012) (Medina *et al.*, 2003) (Corpechot et Chazouillères, 2010).

L'HC auto-immune de l'Homme peut être de 2 types :

- type I : présence d'auto anticorps anti-nucléaires et anti-muscle lisse,
- type II (plus rare) : présence d'auto anticorps anti-microsome de type 1 et anti-cytosol.

Une étude menée en 1992 par M. Andersson (Andersson et Sevelius, 1992) a tenté de mettre en évidence la présence d'auto-anticorps dirigés contre les noyaux cellulaires, les muscles lisses, les membranes des hépatocytes et des mitochondries chez le chien. En effet, ce type d'anticorps est retrouvé lors d'HC auto-immune chez l'Homme et on peut suspecter qu'un processus semblable ait lieu chez le chien. L'étude portait sur 50 chiens souffrant de maladies hépatiques dont 24 cas d'HC et la recherche d'auto-anticorps a été effectuée par immunofluorescence. Seuls des anticorps dirigés contre les noyaux cellulaires et contre les membranes de hépatocytes ont été retrouvés or ils peuvent être produits suite à une destruction cellulaire primaire. L'étude ne permet pas de conclure sur la présence d'HC auto-immune chez le chien mais amène à explorer cette hypothèse. Une étude similaire menée par D. Weiss en 1995 (Weiss *et al.*, 1995) a prouvé que sur 21 chiens atteints d'HC, 10 animaux présentaient des concentrations en anticorps anti-membrane hépatocytaire supérieures aux valeurs rencontrées chez des animaux sains. Cependant, comme dans l'étude de M. Andersson, on ne peut pas conclure sur la présence de ces anticorps qui peuvent être primaires ou produits suite à la destruction des hépatocytes et à l'exposition des antigènes de membrane.

2.2.1.4. Hépatite alcoolique ou alcoolisme chronique

Il existerait une prédisposition génétique au développement de ce type d'HC. Cette HC est due à la consommation excessive d'éthanol qui perturbe le métabolisme énergétique, créant un stress oxydatif et altérant les mécanismes immunologiques (Cerquetella *et al.*, 2012).

2.2.1.5. Hépatites médicamenteuses

Certains médicaments, en particulier la méthyl dopa (anti-hypertenseur), l'isoniazide (anti-tuberculeux), l'oxyphenisatine (laxatif), le nitrofurantoïne (antibiotique de la famille des nitrofuranes) et le diclofénac (anti-inflammatoire non stéroïdien) sont reconnus comme étant à l'origine d'HC chez l'Homme (Burt *et al.*, 2012).

2.2.2. Etiologie des hépatites chroniques du chien

Une des classifications des HC du chien repose sur leur origine. On distingue ainsi les HC liées à une surcharge en cuivre primaire, certaines races y sont prédisposées, de celles liées à des causes infectieuses : virales, parasitaires, bactériennes ou fongiques. Certains médicaments présentent une toxicité hépatique pouvant conduire au développement d'HC lors de leur utilisation et certaines toxines en particulier des mycotoxines peuvent causer des HC. Lorsqu'aucune des causes ci-dessus n'a pu être mise en évidence comme étant responsable du développement d'HC chez le chien, on parle alors d'HC idiopathique bien que l'on puisse distinguer l'HC idiopathique « vraie » de l'HC lobulaire (voir 2.2.2.5.) (De Novo, 2006b).

Dans une étude rétrospective menée en 2009 (Poldervaart *et al.*, 2009) sur 101 chiens atteints d'hépatite primaire, on observe que: 67/101 chiens étaient atteints d'HC et parmi ces animaux 24/67 souffraient d'une HC due à l'accumulation de cuivre, 41/67 d'une HC idiopathique, un chien d'une HC due à *Leishmania infantum* et un chien a présenté un titrage en anticorps anti-leptospirose assez haut pour être considéré positif. Parmi eux, 8 avaient été traités avec des médicaments suspectés comme pouvant être hépatotoxiques (2/8 avec du phénobarbital, 1/8 avec du sulfamide - triméthoprime (TMPS) et 5/8 avec des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)). Les races les plus représentées étaient : le Labrador Retriever, les Cockers anglais et américains, le Golden Retriever, le West Highland White Terrier (WHWT) et le Pointer Allemand.

2.2.2.1. Surcharge en cuivre

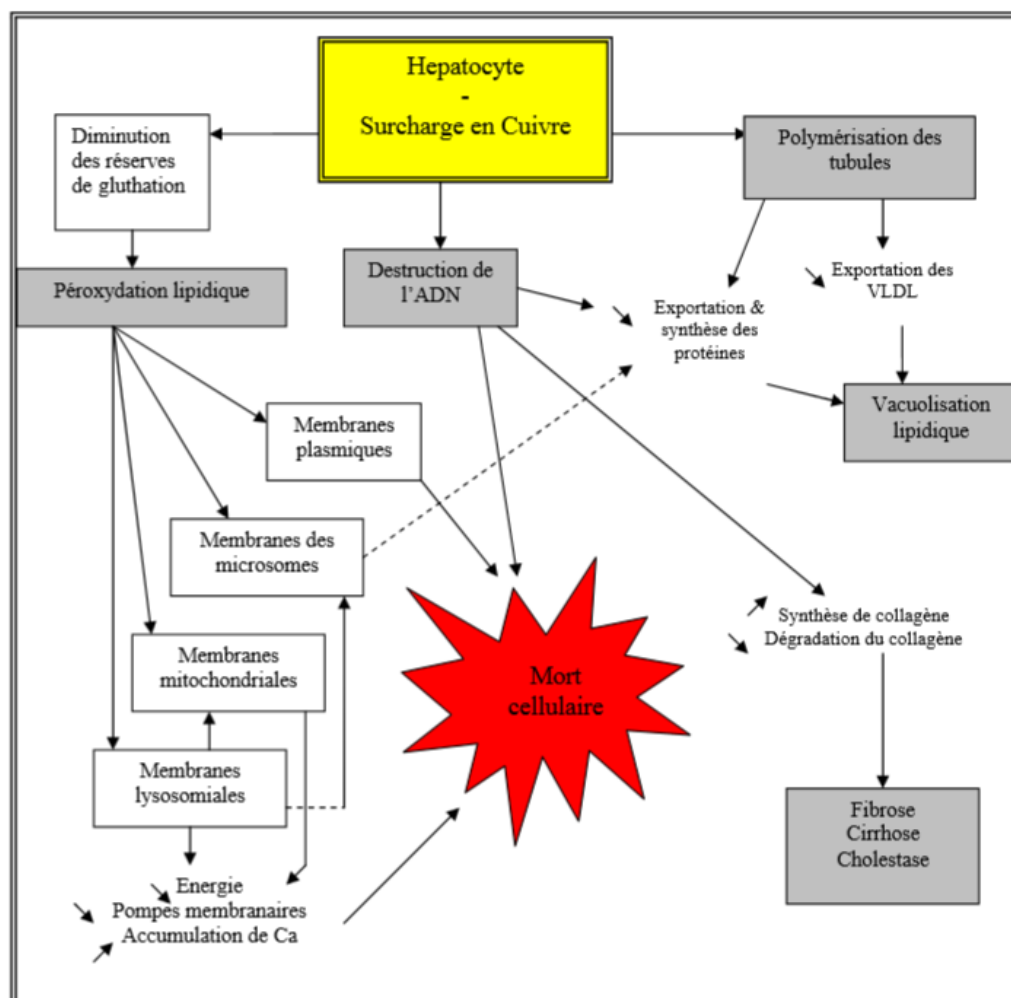
Un peu plus d'un tiers des hépatites chroniques sont associées à une accumulation de cuivre quelle que soit la race (Favier, 2009).

La pathogénie de l'accumulation de cuivre dans le foie est qualitative et quantitative, elle résulte soit d'un excès d'apport, soit d'un défaut d'élimination (voir Figure 2). C'est le défaut d'élimination qui est le plus fréquent ; il peut être dû soit à un déficit dans le métabolisme du cuivre, soit à une altération de l'excrétion biliaire. L'accumulation de cuivre hépatique entraîne des lésions oxydatives des membranes cellulaires, ce qui provoque une nécrose hépatocellulaire et une destruction de l'ADN cellulaire à l'origine du développement d'HC (Willard, 2010) (Center, 1996).

La quantité normale de cuivre hépatique n'est pas définie et diffère selon les auteurs. Cependant, tous sont d'accord sur le fait qu'une concentration en cuivre hépatique supérieure à 2000µg/g de matière sèche ([Cu]_{hep}>2000µg/g) a des effets délétères sur le foie (Thornburg, 2000). Comme vu précédemment, certaines races sont prédisposées à l'accumulation de cuivre dans les hépatocytes. Pour le Bedlington Terrier, une anomalie génétique du métabolisme du cuivre a été mise en évidence tandis que pour les autres races, la cause reste encore inconnue à ce jour. Il est à noter que tous les animaux appartenant à ces races et présentant une accumulation hépatique en cuivre ne développent pas tous des signes cliniques d'HC ou des anomalies histologiques. De plus, une accumulation de cuivre chez un animal souffrant d'HC n'est pas forcément la cause de l'HC. En effet, une choléstase chronique peut induire un défaut d'élimination du cuivre et une accumulation secondaire. Néanmoins, la répartition des dépôts en cuivre au sein du lobule hépatique, déterminée par l'analyse histologique, permet dans des stades précoces de différencier une accumulation primaire d'un dépôt secondaire (De Novo, 2006b)(Watson, 2004). En effet, lorsque l'accumulation est primaire, elle commence par l'atteinte de la zone centro-lobulaire alors que lorsqu'elle est secondaire l'accumulation a lieu dans la zone péri-portale (Hoffmann, 2009).

Des cas d'atteinte rénale avec syndrome de Fanconi ont été décrits chez des chiens atteints d'hépatite liée à une surcharge en cuivre, cela a également été décrit chez des patients humains atteints de maladie de Wilson (Aplleman *et al.*, 2008). Un rapport de cas publié par T.L. Hill et son équipe (Hill *et al.*, 2008) expose le cas d'un chien WHWT atteint d'une HC liée à une surcharge en cuivre avec des résultats d'analyses compatibles avec un syndrome de Fanconi (protéinurie, glucosurie sans hyperglycémie et hyperchlorémie avec acidose métabolique). L'examen histologique des reins a révélé une tubulopathie avec accumulation anormale de cuivre au sein de vacuoles dans l'épithélium des tubes rénaux. Un autre rapport de cas réalisé par E.H. Appleman et son équipe (Aplleman *et al.*, 2008) décrit les cas de 3 chiens (un épagneul Clumber, un Cardigan Welsh Corgi et un WHWT) atteints d'HC avec surcharge en cuivre primaire et présentant de manière concomitante un syndrome de Fanconi. Les 2 biopsies rénales disponibles ne présentaient pas d'accumulation de cuivre. Le mécanisme d'apparition du syndrome de Fanconi lors d'hépatite cuprique n'est pas élucidé et ne semble pas toujours lié à une accumulation rénale de cuivre, cependant il disparaît lorsque l'hépatite cuprique est traitée.

Figure 2: Schéma explicatif de la pathogénie de l'accumulation excessive de cuivre hépatique (Drevon-Gaillot, 2005) d'après (Center, 1996).



2.2.2.2. Causes infectieuses

Si chez l'Homme de nombreuses causes infectieuses d'HC ont été mises en évidence, chez le chien peu de causes infectieuses sont recensées. Le virus de l'Hépatite de Rubarth est connu depuis de nombreuses années alors que celui de l'hépatite à cellules acidophiles n'est pas encore identifié. Par sa localisation intra-abdominale, le foie peut être contaminé par les bactéries, les parasites et agents fongiques affectant les organes avoisinants. Par sa vascularisation provenant de la circulation générale via l'artère hépatique et du tube digestif via les veines portes hépatiques, le foie est également sujet à être contaminé par les bactéries, les parasites et les agents fongiques circulants. Par sa relation avec l'intestin grêle via la vésicule biliaire, une contamination par voie ascendante peut également avoir lieu. En général, l'atteinte hépatique rencontrée lors d'infestation par des agents infectieux est caractérisée par une hépatite granulomateuse avec de multiples nodules constitués d'agrégats de macrophages, selon les auteurs l'hépatite granulomateuse est classée parmi les HC ou à part (Center, 2006) (Scherk et Center, 2010). De nombreux parasites ont été retrouvés lors d'HC, nous les décriront succinctement. De même, de nombreuses bactéries ont été cultivées

sur des biopsies hépatiques mais, à l'exception de *Leptospira spp*, aucune ne semble être prédominante dans le cadre des HC du chien. Quelques agents fongiques, que nous décrirons, ont été retrouvés lors d'HC chez le chien mais il ne semble pas qu'ils soient fréquemment responsables d'HC chez le chien (Kearns, 2009).

2.2.2.2.1. Causes virales

Pour le moment, seuls deux virus ont été reconnus comme responsables d'HC chez le chien, il s'agit des 2 virus suivants :

→Le virus de l'hépatite de Rubarth (ou adénovirus canin de type I)

Peu d'études décrivent le développement d'hépatite chronique due à ce virus qui est le plus souvent responsable d'hépatite aiguë. Il semblerait qu'une forme chronique d'hépatite apparaisse lorsque l'animal possède une immunité partielle vis-à-vis du virus (après infection aiguë ou vaccination mal effectuée). Cependant sa mise en évidence dans le foie reste compliquée puisque le virus ne peut être détecté que durant les 4 à 8 jours suivant l'infection même si la maladie progresse durant plusieurs mois (De Novo, 2006b) (Watson, 2004) (Boomkens *et al.*, 2004). Le virus entre dans l'organisme par voie oro-nasale, se propage aux amygdales puis est disséminé dans l'organisme via le canal thoracique (Kearns, 2009). Une étude réalisée en 1998 (Chouinard *et al.*, 1998) a tenté de mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre le virus et la présence du virus par *polymerase chain reaction* (PCR) dans les foies de 45 chiens atteints d'HC ou de cirrhose hépatique. Tous les résultats se sont avérés négatifs, soit parce que le virus n'était pas responsable de ces HC, soit parce qu'il avait déjà été éliminé de l'organisme au moment du diagnostic même si les lésions étaient encore présentes. L'efficacité des campagnes de vaccination contre ce virus a permis de diminuer très fortement l'incidence de cette maladie parmi les chiens des pays d'Amérique du Nord et d'Europe de l'Ouest.

→Le virus de l'hépatite à cellules acidophiles

En 1985, Jarret et O'Neil (Jarrett et O'Neil, 1985) décrivent pour la première fois un agent infectieux responsable d'HC chez le chien, présent uniquement en Grande Bretagne. Des études de transmission montrent qu'il s'agit d'un virus (différent de celui de l'hépatite de Rubarth), en effet l'injection sous cutanée d'extraits de foies d'animaux atteints induit le développement d'HC chez des animaux sains. Le nom donné à ce virus provient du fait que les hépatocytes deviennent anguleux avec un noyau hyperchromatique condensé et un cytoplasme acidophile. Très peu d'études ont été menées concernant cet agent, le virus et son mode d'action restent inconnus (De Novo, 2006b) (Watson, 2004)(Boomkens *et al.*, 2004)(Kearns, 2009)(Jarrett et O'Neil, 1985).

2.2.2.2.2. Causes parasitaires

De nombreux parasites ont été reconnus comme impliqués lors d'atteinte hépatique mais la plupart ne concerne que des cas isolés et très peu de cas ont été rapportés.

Une étude menée en Grèce en 2005 (Rallis *et al.*, 2005) et portant sur 26 chiens atteints de leishmaniose a tenté de mettre en évidence ce qui était déjà rapporté chez les modèles rongeurs et chez l'Homme : la présence de lésions hépatiques lors d'infection par le protozoaire ***Leishmania***

infantum. Aucun des animaux de l'étude ne présentait de signe clinique évoquant une atteinte hépatique. La moyenne d'âge des animaux atteints était de 4,3 ans. Dans aucun cas, une augmentation des ALAT n'a été observée mais une augmentation des PAL, de la bilirubinémie, des acides biliaires post prandiaux et une diminution de l'albuminémie ont été observées chez de nombreux animaux et étaient compatibles avec une atteinte hépatique (voir paramètres biochimiques sanguins partie 3.1). L'absence d'augmentation des ALAT pourrait, d'après l'auteur, être expliquée par la progression lente de la maladie. L'observation histologique du parenchyme hépatique des animaux atteints a révélé la présence de lésions compatibles avec des HC chez tous les animaux atteints avec 3 présentations lésionnelles différentes sans lien avec la charge parasitaire. Il semblerait donc que le parasite *Leishmania infantum* soit à l'origine d'HC chez les chiens infectés.

Un rapport de cas de 1995 (Baneth *et al.*, 1995) expose le cas d'un chien croisé mâle de 11 ans présentant de l'anorexie, un ictère et une perte de poids évoluant depuis plusieurs mois. L'examen nécropsique de cet animal a révélé la présence d'une hépatite chronique multifocale avec des zones inflammatoires associées à la présence de schizontes du parasite **Hepatozoon canis**. Ce parasite transmis par les tiques de l'espèce *Rhipicephalus sanguineus* est habituellement retrouvé dans les leucocytes, les tissus musculaires et parenchymateux.

Certains auteurs rapportent la possible implication du parasite **Neospora caninum** comme responsable d'HC chez le chien (Kearns, 2009). Un rapport de cas de 2006 (Holmberg *et al.*, 2006) présente de cas d'un chien mâle Rhodesian Ridgeback de 7 ans qui a été présenté pour péritonite, douleur abdominale, abattement et faiblesse évoluant depuis 4 mois. Les résultats des analyses biochimiques révèlent une forte hypoalbuminémie qui pourrait être compatible avec une insuffisance hépatique. Or chez cet animal il a été mis en évidence la présence d'anticorps dirigés contre *N. caninum* dans le sérum ainsi que du génome de *N. caninum* dans l'épanchement abdominal. En 2009, un rapport de cas (Fry *et al.*, 2009) décrit le cas d'une chienne Caniche Royal de 4 ans présentée pour anémie hémolytique à médiation immune. A l'examen clinique ses muqueuses étaient pâles, elle semblait abattue et une hépato-splénomégalie a été mise en évidence à l'examen échographique. Les biopsies hépatiques réalisées ont mis en évidence la présence de corps ovoïdes semblables aux tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii* ou *Neospora caninum*. Les PCR réalisées sur les échantillons ont révélé la présence de *N. caninum*. L'animal s'est probablement infesté par l'ingestion de viande de bœuf crue ou de placenta bovin. Il semble donc envisageable que *N. caninum* puisse être impliqué dans des cas d'HC chez le chien

Il semblerait que le schistosome **Heterobilharzia** soit impliqué dans des cas d'HC chez le chien (Willard, 2010). Un rapport de cas de 2011 (Corapil *et al.*, 2011) décrit le cas d'un chien de 3 ans présenté pour vomissement, abattement et anorexie (durée d'évolution non communiquée) avec des analyses biochimiques sanguines compatibles avec une insuffisance hépatique. L'examen histologique du foie a révélé la présence d'une hépatite granulomateuse multifocale avec infiltration lymphoplasmocytaire, histiocytaire et éosinophilique avec des œufs du schistosome *Heterobilharzia americana* au centre des lésions. Il semblerait donc que dans ce cas le parasite *H. americana* soit responsable des lésions d'hépatite observées. *H. americana* est un schistosome rencontré uniquement dans le sud-est des Etats Unis ; il est responsable de minéralisation systémique chez les rats laveurs qui constituent son hôte définitif. La contamination s'effectue par voie transcutanée dans l'eau.

Le parasite **Encephalitozoon cuniculi** serait lui aussi responsable d'hépatites chez les chiots infectés après la naissance. Une étude réalisée en 1987 (Szabo et Shadduck, 1987) rapporte le cas de

chiots asymptomatiques infectés expérimentalement après la naissance et présentant à l'examen histologique des lésions d'hépatites. Il est donc envisageable que certains cas d'HC « idiopathiques » puissent être rattachés à une infection précoce mais que lorsque l'HC devient symptomatique le parasite et les anticorps dirigés contre lui ne soit plus identifiables.

En 2006, un rapport de cas (Allison *et al.*, 2006) expose le cas d'un chiot Golden Retrievers de 3 mois présenté pour abattement et hyperthermie évoluant depuis 2 jours. L'examen clinique a révélé une hépatomégalie et un épanchement abdominal. L'examen histologique des lésions hépatique a mis en évidence une hépatite sévère nécrotico-suppurée et éosinophilique et certains hépatocytes contenaient des organismes protozoaires qui se sont avérés être du genre ***Sarcocystis canis***.

Une étude réalisée en 2006 (Mathé *et al.*, 2006) montre qu'une infection expérimentale par le parasite ***Babesia canis*** entraîne chez les animaux infectés une hépatite aiguë non-purulente. Cependant, aucune autre publication ne rapporte le cas d'HC due à ce parasite.

Une étude rétrospective réalisée en 1993 (Chapman *et al.*, 1993) décrit les cas de 9 chiens atteints d'hépatites granulomateuses. Un des animaux présentait une infestation par ***Dirofilaria immitis*** au sein des sinusoides hépatiques ayant engendré une réaction granulomateuse éosinophilique.

Il semblerait donc que de nombreux parasites puissent être responsables, de manière sporadique, d'HC chez le chien.

2.2.2.2.3. Causes bactériennes

La seule bactérie reconnue comme étant souvent à l'origine d'HC chez le chien est *Leptospira interrogans*, les autres bactéries impliquées ne concernent que des cas isolés.

2.2.2.2.3.1. *Leptospira interrogans* et *grippytyphosa*

Bien qu'il soit plus fréquemment responsable d'insuffisance rénale aiguë voire d'hépatite aiguë, le spirochète *Leptospira interrogans* et *L.grippytyphosa* ont été détectées chez des chiens atteints d'HC (De Novo, 2006b). En effet, la vaccination quasi-systématique contre les sérogroupes *canicola* et *icterohaemorrhagiae* rend les infections par ces sérogroupes de plus en plus rares car le vaccin est assez spécifique et il existe peu de protection croisée (Watson, 2004)(Boomkens *et al.*, 2004). Les animaux s'infectent par contact avec des urines infectées (eau, alimentation ou lieux de couchage contaminés), par contact avec un placenta contaminé ou par transmission vénérienne. La bactérie pénètre l'organisme par les muqueuses (Kearns, 2009).

Une étude rapporte le cas d'un élevage de 1500 chiens de race Beagle de laboratoire dont certains ont été atteints d'HC suite à une infection par *L. interrogans* (Izembart, 1999)(Adamus *et al.*, 1997). Les chiens atteints avaient été correctement vaccinés contre *L.interrogans canicola* et *icterohaemorrhagiae*. L'étude décrit pourtant les cas de 16 animaux atteints chez lesquels les examens sérologiques et microscopiques ont révélé la présence de *L. interrogans* (le séro groupe n'est pas précisé).

Une autre étude menée en 2000 (Baudet, 2000) révèle que des sérologies positives pour *L.interrogans hebdomadis* et *sejroe* ont été retrouvées chez des animaux présentant des troubles hépatiques chroniques et une augmentation des acides biliaires.

Il semblerait donc que, malgré la vaccination, le leptospire *Leptospira interrogans* soit responsable d'HC chez le chien, probablement car la vaccination est spécifique de certains sérogroupes et que peu de protection croisée existe. La plupart des infections par *Leptospira* conduisent à une atteinte rénale avec mise en place d'une insuffisance rénale ; il est rare, mais possible d'observer une atteinte hépatique sans atteinte rénale. De plus, les espèces et sérogroupes de leptospires décrits ici sont les seuls à provoquer une atteinte hépatique alors que les autres sont responsables uniquement d'atteintes rénales (Center, 2006).

2.2.2.2.3.2. Autres bactéries impliquées

De nombreuses autres bactéries ont été mises en évidence comme responsables d'HC chez le chien, nous résumerons ici les études et rapports de cas qui les décrivent.

Une étude de 1987 (Leifer *et al.*, 1987) rapporte le développement d'une HC et d'une glomérulonéphrite chez une chienne de race Retriever du Labrador de 10 ans traitée par injection de ***Corynebacterium parvum*** pour un mélanome cutané (immunothérapie). Il s'agit du seul cas recensé d'HC qui pourrait être induite par *C. parvum*.

L'agent ***Helicobacter spp.*** est une cause d'HC reconnue chez l'Homme et une étude de 2005 (Boomkens *et al.*, 2005) visant à rechercher la présence d'agent infectieux par PCR sur 98 foies de chiens atteints d'hépatites dont 38 souffrant d'HC a montré la présence d'*Helicobacter nemestrinae* dans le foie d'un chien atteint d'HC. Il s'agit du seul cas décrit d'HC pouvant être induite par *H. nemestrinae*.

Dans une étude menée en 2007 (Wagner *et al.*, 2007), K.A. Wagner et son équipe ont mis en évidence la présence de bactéries sur des cultures bactériennes de parenchyme hépatique et de bile d'animaux (chiens et chats) atteints de maladies hépatobiliaires. Les bactéries les plus représentées étaient : ***Escherichia coli***, ***Enterococcus spp.***, ***Bacteroides spp.***, ***Streptococcus spp.*** et ***Clostridium spp.*** Sur les animaux atteints d'une maladie inflammatoire (53% de chiens), 23% ont présenté une culture de bile positive alors que seuls 6% ont présenté une culture de parenchyme hépatique positive, néanmoins tous les animaux avec une culture bactérienne de foie positive présentaient également une culture bactérienne de bile positive. On peut donc supposer qu'une infection du foie par voie ascendante biliaire par des bactéries du tube digestif est possible.

Une étude menée par T.N. Gillepsie et son équipe (Gillepsie *et al.*, 2003) a permis de mettre en évidence la présence d'ADN de ***Bartonella henselae*** et ***clarridgeiae*** chez 2 chiens présentant des hépatites chroniques. La recherche de cet agent a été faite sur la base de son implication dans les hépatites granulomateuses chez l'Homme.

Une étude de cas de 2005 (O'Toole *et al.*, 2005) rapporte la mise en évidence de ***Mycobacterium avium*** dans les lésions hépatiques d'un chien croisé de 2 ans présentant une hépatite chronique diffuse granulomateuse associée à une atteinte splénique. Un autre rapport de cas de 1989 (Shackelford et Reed, 1989) exposait le cas d'une chienne Basset Hound de 3 ans présentée pour anorexie et hyperthermie ayant évolué durant 10 mois. L'examen nécropsique avait révélé une infiltration macrophagique au sein du foie. La coloration de Ziehl-Neelsen a mis en évidence la

présence de *Mycobacterium avium*. Enfin un rapport de cas de 1994 (Zeiss *et al.*, 1994) décrit le cas d'un chien Staffordshire bull terrier de 4 ans présenté pour abattement, perte de poids et uvéite évoluant depuis 1 mois. Cet animal avait été diagnostiqué positif à *Ehrlichia canis* et traité à la doxycycline durant les 2 semaines qui ont précédé sa présentation. A l'examen clinique une hépatosplénomégalie était présente. Les biopsies hépatiques réalisées ont permis de mettre en évidence une hépatite pyogranulomateuse probablement due à une mycobactérie. Le diagnostic final a été confirmé par la mise en culture de l'épanchement péritonéal qui s'est développé par la suite et de l'urine dans lesquels *Mycobacterium avium-intracellulare* a été isolé. Dans ce cas, on peut supposer que l'immunodépression induite par l'infection par *Ehrlichia* a prédisposé l'animal à l'infection par *Mycobacterium*.

En 1998, G.H. Cantor et son équipe (Cantor *et al.*, 1998) ont rapporté le cas d'un chien de race Basenji de 3 mois présentant une hépatite pyogranulomateuse multifocale sévère aiguë associée à des lésions d'ostéomyélite et de myosite. La mise en culture des lésions a révélé la présence de *Rhodococcus equi*, une bactérie habituellement rencontrée chez le cheval.

En 2010, M.E. Mylonakis et son équipe (Mylonakis *et al.*, 2010) ont rapporté le cas d'un chien Berger Allemand de 8 ans ayant présenté une hépatite portale aiguë. Une espèce de bactérie *Ehrlichia spp* a été mise en évidence dans les lymphocytes et les macrophages présents dans le tissu hépatique. Bien que dans ce cas l'atteinte ait été aiguë on peut supposer que dans certains cas, des lésions inflammatoires persistantes pourraient se mettre en place et aboutir à une hépatite chronique.

Un rapport de cas de 1988 (Boschert *et al.*, 1988) expose le cas d'une chienne de race Springer Anglais de 7 ans présentant de l'anorexie, un abattement, une PUPD, un ictère et une hépatosplénomégalie évoluant depuis 1 mois. A l'examen nécropsique, le foie était de taille augmentée et présentait des plages gris-blanchâtre sur la surface de son parenchyme. L'examen histologique a mis en évidence une infiltration de cellules inflammatoires, principalement des granulocytes neutrophiles, associée à des lésions de nécrose. L'application d'une coloration de Warthin-Starry sur les lésions a permis de mettre en évidence les bacilles de *Clostridium piliforme* (anciennement *Bacillus piliformis*) par leur forme caractéristique. L'infection par *Clostridium piliforme* est aussi appelée « maladie de Tyzzer », le bacille provient en générale d'une infection entérique et est véhiculé soit par les voies biliaires, soit par la circulation sanguine.

Il semblerait que *Francisella tularensis*, une bactérie transmise par les tiques et atteignant surtout les chats et les chiots puissent être responsable d'HC chez les chiens adultes mais aucune étude ne rapporte cette atteinte (Kearns, 2009). De la même manière, *Nocardia sp.* serait impliqué dans des cas d'HC chez le chien mais aucune étude ne le prouve (Willard, 2010).

Il semblerait donc que de nombreuses bactéries soient responsables d'HC chez le chien et en particulier *Leptospira spp*. La plupart de ces infections étant issues d'une contamination gastro-intestinale, on peut donc supposer que toutes les bactéries provoquant des infections gastro-intestinales peuvent être responsables d'HC par contamination par voie ascendante.

2.2.2.2.4. Causes fongiques et algales

Peu de cas d'hépatites chroniques fongiques ou algales ont été rapportées dans la littérature, néanmoins nous tenterons de décrire les quelques rapports de cas et études disponibles.

Une étude rétrospective sur 12 cas de chiens atteints par *Histoplasma capsulatum* aux Etats Unis (Clinkenbeard *et al.*, 1988) met en évidence une atteinte des animaux jeunes par une forme disséminée affectant entre autre le foie. Les lésions hépatiques ne sont pas décrites dans l'étude. Un rapport de cas de 1986 (VanSteenhouse et DeNovo, 1986) expose le cas d'un chien croisé femelle de 10 ans présentant des signes cliniques généraux, gastro-intestinaux et urinaires ainsi que des examens complémentaires compatibles avec une HC. À l'examen clinique, le foie apparaissait de taille augmentée. L'examen du frottis sanguin a mis en évidence la présence de corps d'inclusion typiques de *Histoplasma capsulatum* dans les granulocytes neutrophiles laissant envisager qu'il pourrait s'agir de la cause de l'HC. Une étude rétrospective (Chapman *et al.*, 1993) sur 9 cas de chiens atteints d'hépatite granulomateuse met en évidence l'implication d'*Histoplasma* chez un animal.

Un rapport de cas de 1970 (Brodey *et al.*, 1970) expose le cas d'une chienne Dogue Allemand stérilisée de 7 ans présentée pour boiterie. L'exploration des lésions a révélé une ostéomyélite due à *Coccidioides immitis* et des granulomes contenant des sphérules de *Coccidioides immitis* ont été retrouvés dans le parenchyme hépatique à l'examen nécropsique. Le seul symptôme qui pourrait être rattaché à une atteinte hépatique est la diarrhée observée au cours de l'évolution terminale de la maladie.

Un rapport de cas de 1987 (Collett, 1987), décrit le cas d'un chien Bull terrier adulte présenté pour anorexie et perte de poids. Ce chien présentait une ehrlichiose à *E. canis* diagnostiquée par la détection de morula dans les monocytes. L'examen nécropsique a permis de mettre en évidence la présence de colonies de *Cryptococcus neoformans* au sein du parenchyme hépatique. *C. neoformans* est un agent saprophyte qui peut devenir un pathogène opportuniste. Dans ce cas la contamination a fait probablement suite à l'ingestion d'un aliment contaminé.

Il existe plusieurs rapports de cas exposant des infections disséminées par l'algue *Prototheca*, nous tenterons de résumer ceux où une atteinte hépatique a pu être mise en évidence. Un rapport de cas de 1976 (Holscher *et al.*, 1976) décrit une protothécose disséminée chez une chienne Colley de 1,5 an présentant une diarrhée chronique depuis 3 mois. L'examen nécropsique du foie a mis en évidence la présence d'organismes de *Prototheca* dans certaines zones portales du foie et dans les canaux biliaires intra-hépatiques. Un autre rapport de cas de 1984 (Gaunt et McGrath, 1984) expose le cas d'un chien Husky de 4 ans présenté pour troubles oculaires et hématochézie évoluant depuis 2 mois. A l'examen nécropsique, l'animal présentait des nodules de 1 à 3mm sur la surface de nombreux organes dont le foie. A l'examen histologique, les lésions hépatiques contenaient un infiltrat de cellules lymphoïdes, de macrophages et de granulocytes neutrophiles et la mise en culture du foie sur milieu de Sabouraud a révélé la présence de *Prototheca zopfii*. L'atteinte du foie par *Prototheca* est inhabituelle, c'est en général le côlon, les yeux et le cerveau qui sont atteints. Enfin, un rapport de cas décrit par PM Rakich (Rakich et Latimer, 1984) expose le cas d'un chien Colley de 3 ans présenté pour une diarrhée hémorragique évoluant depuis 1 mois. Chez cet animal, l'analyse d'urine et les prélèvements coliques ont permis de mettre en évidence la présence de *P. zopfii*. A l'examen nécropsique des lésions granulomateuses ont été identifiées sur de nombreux organes dont le foie. L'infection par *Prototheca* débute généralement par voie gastro-intestinale et on peut donc suspecter que l'atteinte hépatique soit survenue par voie ascendante biliaire ou par voie péritonéale.

Une étude réalisée par PR Watt et son équipe (Watt *et al.*, 1995) décrit les cas de 10 chiens, dont 9 Bergers Allemands, touchés par des formes disséminées de maladies fongiques opportunistes. Sept

des dix animaux présentait des lésions pyogranulomateuses sur de nombreux organes, dont le foie et l'analyse de ces lésions a révélé la présence d'*Aspergillus fumigatus* et *terreus*.

Il semblerait donc que de nombreux agents fongiques ou algues puissent être responsables, de manière sporadique, d'HC chez le chien. L'exposition à ces agents est tout de même rare. Dans la plupart des cas, les animaux atteints souffraient d'immunodépression les prédisposant à une infection.

2.2.2.3. Causes médicamenteuses

De nombreux médicaments présentent une toxicité hépatique tels que certains anticonvulsifs, antibiotiques, antifongiques, anthelminthiques, anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens et certains agents de chimiothérapie. Dans la plupart des cas, l'affection est aiguë et disparaît lorsque l'administration du médicament est arrêtée, mais dans certains cas, l'atteinte peut être chronique en particulier lors d'administration pendant une longue période (De Novo, 2006b) (Hebert, 1991). Le foie est souvent atteint car c'est un organe filtre et qu'il est le lieu de la biotransformation de nombreux médicaments. Il peut donc être atteint de manière directe par le médicament, de manière indirecte suite à la production de composés toxiques lors de biotransformations ou par réaction idiosyncrasique, c'est-à-dire provoquée pendant ou après l'exposition (parfois appelées réactions d'hypersensibilité).

Pour affirmer qu'un médicament est à l'origine d'une atteinte hépatique, 5 critères diagnostiques sont nécessaires (Pagès, 2006):

- augmentation des paramètres biochimiques hépatiques suite à la prise du médicament,
- examen histologique du foie compatible avec une hépatotoxicité médicamenteuse,
- retour des paramètres biochimiques hépatiques dans les valeurs usuelles après arrêt de l'administration du médicament,
- confirmation de l'absence de lésion hépatique après arrêt,
- élévation des paramètres biochimiques hépatiques lors de la reprise du traitement.

2.2.2.3.1. Médicaments anticonvulsifs: primidone, phénobarbital et phénytoïne

Les médicaments anticonvulsifs et en particulier le phénobarbital (PB) sont connus pour avoir un rôle d'inducteur enzymatique. C'est-à-dire que lorsqu'ils sont administrés ils induisent l'augmentation de la synthèse des enzymes hépatocytaires, en particulier les cytochromes P450 mais aussi les enzymes utilisées dans le diagnostic des affections hépatiques (voir 3.1.1). Ainsi une augmentation de la valeur des marqueurs hépatiques (ALAT et ASAT en particulier) sous traitement anticonvulsif ne signe pas forcément une hépatopathie (Scherk et Center, 2010).

Une étude réalisée en 2005 par Gaskill et son équipe (Gaskill *et al.*, 2005) a tenté de déterminer si l'élévation des ALAT et des PAL observée chez les chiens asymptomatiques traités au PB était due à une induction enzymatique ou à des lésions hépatiques subcliniques. Pour cela des prélèvements

de sang et des biopsies hépatiques ont été effectuées chez 12 chiens asymptomatiques traités au PB avec élévation de ces enzymes ainsi que sur 8 chiens non traités sans élévation de ces enzymes. Les résultats de cette étude indiquent que l'augmentation des ALAT et des PAL au sein du parenchyme hépatique (et non sérique) n'était pas significativement différente chez les animaux traités par rapport aux animaux non traités. Cependant les lésions hépatiques observées chez les animaux traités sont plus fréquentes et plus graves que chez les animaux non traités. Ainsi cette étude met en évidence que l'augmentation des enzymes hépatiques sériques chez les animaux traités aux PB ne serait pas liée qu'à une induction de la production de ces enzymes au niveau hépatique. Il est donc encore controversé que l'augmentation des enzymes hépatiques sériques, lors de traitements au PB ou à ses précurseurs, soit liée à une induction hépatique et non pas aux lésions engendrées. Ainsi l'induction enzymatique seule ne permet pas d'expliquer l'augmentation des paramètres biochimiques hépatiques observée chez certains patients traités au PB et une suspicion d'HC doit être envisagée.

Principalement lors de traitement à la primidone (précurseur du phénobarbital) mais aussi au phénobarbital ou à la phénitoïne, on observe une augmentation des paramètres biochimiques hépatiques pouvant être le signe d'une atteinte hépatique, celle-ci pouvant aller jusqu'à la cirrhose si les doses administrées sont élevées. Ce dysfonctionnement hépatique apparaît chez 14% des chiens traités sur une période de plus de 6 mois. Il est donc recommandé de ne pas dépasser une phénobarbitalémie de 35µg/L de sang et de vérifier tous les 6 mois la valeur des paramètres biochimiques hépatiques, voire d'utiliser un traitement à base de bromure de potassium chez les animaux épileptiques présentant une augmentation des paramètres biochimiques hépatiques sous traitement avec ces molécules (Blunch *et al.*, 2003). Il semblerait que la toxicité de cette catégorie d'anticonvulsivants tienne également à leur toxicité idiosyncrasique, survenant 1 an ou plus après le début du traitement et étant probablement liée à une induction du cytochrome P450 (Trepanier, 2013).

2.2.2.3.2. Anti inflammatoires stéroïdiens : les glucocorticoïdes

L'administration prolongée de glucocorticoïdes, en particulier la prednisolone est responsable d'une hépatomégalie et d'une élévation des concentrations en enzymes hépatiques sériques compatibles avec une atteinte hépatique. En effet, une iso-enzyme des phosphatases alcalines est produite en réponse à une augmentation du cortisol sanguin or elle ne peut pas être distinguée, par les tests utilisés par le praticien, de l'iso-enzyme hépatique (voir partie 3.1.1.3). La toxicité de la prednisolone tiendrait à l'accumulation de glycogène dans le cytoplasme entraînant une inflammation responsable des lésions d'HC observées. Ce type de lésions est également rencontré lors de syndrome de Cushing (hypercorticisme spontané). Ces hépatopathies sont rarement responsables d'insuffisance hépatique même si on en rapporte de manière anecdotique (Blunch *et al.*, 2003) (Scherk et Center, 2010). Ce phénomène est en contradiction avec le traitement des HC qui repose en partie sur l'administration de glucocorticoïdes (voir 4.1.1.1.).

2.2.2.3.3. Anti inflammatoires non stéroïdiens : le carprofène et le paracétamol

2.2.2.3.3.1. Le carprofène

Des lésions de nécrose aiguë et/ou de fibrose chronique compatibles avec des hépatites idiosyncrasiques ou des hépatites aiguës peuvent être rencontrées après 5 à 30 jours de traitement. Ces lésions seraient retrouvées surtout chez les chiens traités de race Retriever du Labrador (Pagès, 2006)(Scherk et Center, 2010)(Trepanier, 2013).

Une étude rétrospective menée en 1998 par MacPhail et son équipe (MacPhail *et al.*, 1998) rapporte les cas de 21 chiens traités au carprofène et ayant présenté une hépatite. Treize de ces chiens étaient de race Retriever de Labrador, soit parce que ces animaux sont plus souvent traités au carprofène pour soulager des lésions arthrosiques, soit parce que les chiens de cette race sont plus sensibles au carprofène. Les résultats de cette étude sont en faveur d'une réaction idiosyncrasique.

Une étude rétrospective portant sur 24 chiens de race Retriever du Labrador atteints d'HC confirmée histologiquement montre que 8/24 animaux avaient reçu un traitement aux AINS avant que le diagnostic ne soit établi (l'intervalle de temps entre le traitement et le diagnostic ainsi que la molécule utilisée ne sont pas précisés) (Shih *et al.*, 2007).

L'implication directe du carprofène comme responsable de lésions d'HC chez le chien n'est donc pas élucidée puisque les animaux affectés sont des Retriever du Labrador et que cette race fait partie des races prédisposées à développer des HC (voir 2.1.1.6.).

2.2.2.3.3.2. Le paracétamol

Bien que son utilisation soit rarement recommandée chez le chien, le paracétamol ou acétaminophène est parfois administré par les propriétaires dans le cadre d'une auto-médication sans conseil vétérinaire. Il est parfois prescrit chez le chien à la dose de 10mg/kg pour ses effets anti-pyrétique et analgésique car il présente moins d'effets secondaires gastro-intestinaux que les autres AINS (Madison *et al.*, 2008). Du fait de son hépatotoxicité aiguë fréquemment rencontrée lors de surdosage il semble utile d'aborder cette molécule dans notre description. Le paracétamol est toxique par 2 actions chez le chien : son rôle méthémoglobinisant et son hépatotoxicité. Il induit des lésions de nécrose centro-lobulaire hépatique à partir d'une dose toxique allant de 150 à 200mg/kg selon les auteurs. Les symptômes de l'intoxication sont gastro-intestinaux et neurologiques et aboutissent à la mort de l'animal en absence de traitement (Pagès, 2006) (Scherk et Center, 2010)(Villar et Buck, 1998).

2.2.2.3.4. Antibiotiques : l'association sulfamide-trimétoprime (TMPs) et les tétracyclines

2.2.2.3.4.1. L'association sulfamide-trimétoprime

Concernant l'association TMPs, la cause de l'hépatotoxicité est encore inconnue. Un article publié en 1997 (Twedt *et al.*, 1997) rapporte les cas de 4 chiens traités au TMPs à des doses de 18mg/kg à 53mg/kg pendant 4 à 30 jours. Ces animaux ont développé des insuffisances hépatiques ayant entraîné leur décès. Puisque les effets secondaires observés ne semblent pas liés ni à la durée ni à la dose du traitement il pourrait s'agir de réactions idiosyncrasiques. Il semblerait que les chiens de race Doberman présentent une hypersensibilité au TMPs car leur capacité à détoxifier les groupes hydroxylamines de ces molécules serait déficiente. Cependant aucune étude ne rapporte cette hypersensibilité (Madison *et al.*, 2008)(Trepanier, 2013).

2.2.2.3.4.2. Les tétracyclines

Certains auteurs rapportent une hépatotoxicité des tétracyclines, or aucune étude in-vivo n'est disponible. Seule une étude datant de 1997 (Amacher et Martin, 1997) a mis en évidence une stéatose induite par un traitement aux tétracyclines durant 24 à 48h sur des hépatocytes de chien cultivés *in vitro*. Ces observations peuvent expliquer une hépatotoxicité des tétracyclines via une stéatose conduisant à une nécrose cellulaire.

La seule tétracycline ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le chien est la doxycycline, elle est utilisée principalement dans le traitement de l'infection par les leptospires et les rickettsies. Il est décrit dans les fiches des 2 spécialités vétérinaires à base de doxycycline (DOXYVAL® et RONAXAN®) une possible hépatotoxicité (Pagès, 2006).

2.2.2.3.5. Anthelminthiques : l'association diéthylcarbamazine- oxybendazole

Cette association de molécules est utilisée dans le traitement des trichures, des ankylostomes et des filaires chez le chien. En 1986 il a été mis en évidence une toxicité hépatique de cette association médicamenteuse conduisant au développement d'HC chez les chiens traités. Le mécanisme de la toxicité de ces molécules sur le foie reste inconnu mais il semblerait que les chiens de race Doberman y soient plus sensibles (Blunch *et al.*, 2003).

2.2.2.3.6. Fongicides : le kétoconazole et l'itraconazole

2.2.2.3.6.1. Le kétoconazole

Le kétoconazole, utilisé dans le traitement de la dermatophytose chez le chien, est rapporté comme pouvant être à l'origine d'hépatites chroniques chez le chien. Une étude rétrospective menée en 2008 par U.K. Mayer et son équipe (Mayer *et al.*, 2008) concernant 632 chiens traités au kétoconazole à la dose de 2.6 à 33.4mg/kg a rapporté l'apparition d'effets secondaires chez 14.6% des animaux traités. Des signes cliniques compatibles avec une HC: vomissements, anorexies, léthargie et diarrhée étaient présents, cependant l'augmentation des enzymes hépatiques était rare et aucun cas d'ictère n'a été rapporté. Il n'est donc pas certain que le kétoconazole puisse engendrer l'apparition d'HC chez le chien bien que cela n'exclut pas l'apparition d'hépatite idiosyncrasique.

La fiche technique du KETOFUNGOL® décrit comme effets secondaires : l'apparition de vomissements, de diarrhée, de ptyalisme, d'anorexie et d'abattement avec rarement de l'ictère et une élévation transitoire des enzymes hépatiques. Cette description laisse suspecter des cas d'HC lors de traitement au kétoconazole (Fauchier, 2012). Une étude réalisée par Rodriguez et son équipe (Rodriguez et Acosta, 1995), portant sur des hépatocytes de rat, a démontré l'effet cytotoxique du kétoconazole sur ces cellules. Des hépatocytes de rat ont été mis en contact avec du kétoconazole durant plusieurs heures, puis la concentration en lactate déshydrogénase (LDH, une enzyme dont la concentration sérique augmente lors de nécrose hépatocellulaire, voir partie 4.9) a été dosée. La concentration en LDH était significativement plus basse dans les hépatocytes traités par rapport aux hépatocytes non traités. Ces résultats sont en faveur d'une atteinte hépatocytaire lors de traitement par le kétoconazole chez le rat, des études chez le chien *in-vivo* et *in-vitro* sont nécessaires pour pouvoir conclure à son implication chez le chien lors d'HC.

2.2.2.3.6.2. L'itraconazole

Bien que n'ayant pas d'AMM chez le chien l'itraconazole est rapporté comme pouvant être à l'origine d'HC chez le chien (Scherk et Center, 2010). La fiche technique de l'ITRAFUNGOL® rapporte les mêmes effets secondaires que ceux cités précédemment pour le KETOFUNGOL® mais chez le chat, l'espèce pour laquelle l'AMM a été déposée. (Fauchier, 2012) Aucune étude ou rapport de cas ne précise son action chez le chien.

2.2.2.3.7. Agents immunosuppresseurs

Les molécules immunosuppressives utilisées lors de chimiothérapie telles que : l'azathioprine, la darcabazine et la cytosine-arabine sont connues pour leur effet hépatotoxique chez l'Homme et ont de manière anecdotique provoqué des HC chez le chien. Récemment la lomustine a été reconnue comme étant à l'origine de nombreux cas d'hépatotoxicité chez le chien (Blunch *et al.*, 2003)(Scherk et Center, 2010). Comme pour les corticoïdes l'utilisation de l'azathioprine lors d'HC chez le chien est donc controversée au vu de leur hépatotoxicité.

2.2.2.4. Causes toxiques

Il existe peu de toxines identifiées comme étant responsables d'HC chez le chien, cependant les chiens ingérant plus de produits contaminés que l'Homme il est possible que des HC chez le chien soient dues à des toxines encore non identifiées. Nous aborderons ici le cas de l'intoxication aux aflatoxines et à *Penicillium viridicatum* et, parce que le praticien y est souvent confronté, même si elle entraîne le plus souvent une hépatite aiguë nous évoquerons le cas de l'intoxication à l'amanite phalloïde.

Il a été rapporté de manière sporadique une hépatotoxicité à l'origine d'hépatite aiguë, voire chronique (en fonction de la dose ingérée et de la durée d'exposition) lors d'ingestion de mycotoxines, en particulier d'aflatoxines, toxines produites par les moisissures du genre *Aspergillus* se développant à la surface de certaines graines. Il semblerait que plutôt qu'une HC l'ingestion d'aflatoxine soit à l'origine du développement de carcinomes hépatocellulaires après plusieurs semaines d'exposition (Watson, 2004)(Bailly *et al.*, 1997). En 2005 une épidémie d'aflatoxicose a eu lieu aux Etats Unis suite à la contamination par des aflatoxines d'aliment industriel pour chien. L'aflatoxine la plus fréquemment rencontrée est AFB1, elle est convertie, en particulier par les cytochromes P450 en métabolites entraînant une diminution du GSH hépatocytaire conduisant à un stress oxydatif. L'étude de cas réalisée par Dereszynski et son équipe (Dereszynski *et al.*, 2008) met en évidence les cas de 72 chiens intoxiqués en 2005 et ayant présentés des signes d'hépatite, le plus souvent sous forme aiguë.

Il a été rapporté en 1991 le cas d'un chien de race Berger Allemand de 5 ans présentant une dermatose prurigineuse du scrotum évoluant depuis 4 semaines associée à une perte de poids. Les paramètres biochimiques hépatiques étaient augmentés et compatibles avec une atteinte du foie. L'examen histologique hépatique a révélé qu'il s'agissait bien d'une HC. Or on a retrouvé des mycotoxines de *Penicillium viridicatum* dans l'aliment distribué à l'animal. Les signes cliniques et les lésions dermatologiques se sont normalisés à l'arrêt de l'alimentation, preuve que cette association d'atteinte dermatologique et hépatique était bien causée par les mycotoxines (Little *et al.*, 1991).

Des cas d'intoxications à *Amanita phalloides* sont décrits dans la littérature comme étant à l'origine d'hépatite aiguë chez le chien. Nous prendrons ici l'exemple du cas d'un chien Golden Retriever âgé de 7 semaines présenté pour ataxie, apathie et crises convulsives. L'examen nécropsique de l'animal a révélé une nécrose hépatocellulaire massive consécutive à l'ingestion d'amanite phalloïde la veille de l'apparition des signes cliniques (Liggett et Weiss, 1989).

2.2.2.5. Hépatites chroniques idiopathiques

On regroupe dans cette catégorie les HC sans cause identifiée. On distingue cependant plusieurs types d'HC idiopathiques dans la littérature : l'HC « active », l'hépatite lobulaire disséquante et l'HC idiopathique « vraie ».

2.2.2.5.1. HC active

Cette appellation est controversée car on trouve dans la littérature tous les types d'HC sous le nom d'HC active, même celles dues à l'accumulation de cuivre. Il est donc convenu d'oublier ce terme et de se référer aux autres appellations des HC.

2.2.2.5.2. Hépatite lobulaire disséquante (HLD)

Il s'agit d'une hépatite chronique avec une forme de cirrhose juvénile particulière où les lobules hépatiques sont séparés par des travées de tissu fibreux. Dans ce cas d'HC les animaux atteints sont souvent issus de la même portée et semblent plus jeunes que dans les autres cas d'HC, de plus la quantité de fibrose serait plus importante. Il est rapporté le cas de chiens de races Caniche Royal et Doberman touchés par ce type d'HC (Sterczer *et al.*, 2001) (Van Den Ingh *et al.*, 2006).

Une étude rétrospective menée en 1994 rapporte les cas de 21 chiens atteints d'HLD (Van Den Ingh et Rothuizen, 1994). Les chiens atteints sont de races différentes mais on retrouve les races suivantes : Matin de Naples, Rottweiler, Mastiff du Tibet et Border Collie. La moyenne d'âge des animaux atteints est de 11 mois avec 54% des animaux de moins de 7 mois. Ce type d'hépatite ressemble à l'hépatite néonatale rencontrée chez l'Homme.

2.2.2.5.3. HC idiopathique « vraie »

Ce terme est réservé aux HC de cause inconnue et sans qu'une particularité histologique n'ait pu être mise en évidence (Sterczer *et al.*, 2001).

Une norme pour la nomenclature des HC chez le chien est donnée par Sterczer et son équipe (Sterczer *et al.*, 2001). Celle-ci est basée sur 3 critères :

- la cause si elle est connue : infectieuse, métabolique (accumulation en cuivre), induite par un médicament/une toxine, si la cause est inconnue on parle alors d'HC idiopathique,
- la gravité histologique, basée sur la gravité et l'extension de la nécrose et de l'activité inflammatoire: minimal, moyenne, modérée, marquée,
- le stade de chronicité histologique (basée sur l'extension de la fibrose) : nulle, moyenne, modérée, marquée, cirrhose.

On a donc vu que les causes des HC du chien sont variées et assez différentes de celles rencontrées chez l'Homme et qu'en l'absence de mise en évidence d'une cause on parle d'HC idiopathique. Afin d'optimiser le traitement il va donc être important de différencier ces causes. Il s'agit maintenant de reconnaître les signes cliniques évocateurs d'HC chez le chien qui vont amener le praticien à effectuer des examens complémentaires orientés vers l'exploration hépatique.

2.3. Présentation clinique des hépatites chroniques chez le chien et chez l'Homme

2.3.1. Symptômes rencontrés lors d'hépatite chronique chez l'Homme

Les HC sont rarement symptomatiques chez l'Homme et leur découverte est souvent fortuite lors du dosage de routine des enzymes hépatiques sanguines (Cerquetella *et al.*, 2012). Lorsque des symptômes sont présents ils sont en général semblables aux symptômes non spécifiques rencontrés chez le chien : abattement, anorexie, faiblesse musculaire, ictère, ascite, douleur abdominale crâniale droite (zone de projection du foie chez l'Homme) et perte d'acuité mentale. Cependant on observe des symptômes non rencontrés chez le chien comme des douleurs articulaires et du prurit, ce dernier est dû à la choléstase et l'accumulation d'acides biliaires histaminolibérateurs (Burt *et al.*, 2012).

Lors de maladie de Wilson trois présentations cliniques sont observées : 1/3 des patients présentent des signes d'insuffisance hépatique (mêmes symptômes non spécifiques que chez le chien), 1/3 des symptômes neurologiques avec des mouvements anormaux et des problèmes de diction et 1/3 sont présentés pour troubles psychiatriques (Fuentelba et Aburto, 2002)(Brewer, 1998). On observe souvent l'apparition de dépôts cornéens de cuivre dits « anneaux de Kayser-Fleischer ».

2.3.2. Symptômes rencontrés lors d'hépatite chronique chez le chien

Lors d'HC chez le chien on retrouve une grande variété de symptômes signant une atteinte hépatique sans qu'aucun ne soit pathognomonique d'HC. Chez le Bedlington terrier on peut retrouver des symptômes spécifiques liés à l'accumulation de cuivre.

2.3.2.1. Symptômes non spécifiques

Ce chapitre correspond à une synthèse de plusieurs articles : (Favier, 2009)(Gabriel, 2009)(Webster, 2010).

Les symptômes non spécifiques des HC sont la conséquence des dysfonctionnements du foie et des phénomènes physiopathologiques en jeu lors d'HC.

Le tableau 1 résume la prévalence des symptômes rapportés par plusieurs études portant sur des chiens atteints de différents types d'HC (cuprique, idiopathique et infectieuses). Les études sélectionnées sont des études rétrospectives avec au minimum 10 animaux au sein de l'étude et où le diagnostic d'HC a pu être établi chez tous les animaux. Le pourcentage de cas présentant chaque symptôme est donné comme indication et nous permet d'établir une liste par ordre décroissant des symptômes rencontrés lors d'HC chez le chien. Ainsi, chez le chien, lors d'HC 53% des animaux atteints présentent de la dysorexie ou de l'anorexie, 43% des vomissements, 41% de l'abattement, 30% de l'ictère, 29% de la PUPD, 27% un amaigrissement, 23% de la diarrhée, 22% un signe du flot positif révélant de l'ascite, 19% une distension abdominale, 14% de l'hyperthermie et 11% des signes nerveux compatibles avec une encéphalose hépatique.

Tableau 1 : Prévalence des symptômes rencontrés lors d'hépatite chronique chez le chien, d'après plusieurs études. (Sommer, 2006) (Fuentealba *et al.*, 1997) (Doige et Lester, 1981) (Van Den Ingh et Rothuizen, 1994) (Poldervaart *et al.*, 2009) (Shih *et al.*, 2007) (Webb *et al.*, 2002)

Références	(Sommer, 2006)	(Fuentealba <i>et al.</i> , 1997)	(Doige et Lester, 1981)	(Van Den Ingh et Rothuizen, 1994)	(Poldervaart <i>et al.</i> , 2009)	(Shih <i>et al.</i> , 2007)	(Webb <i>et al.</i> , 2002)	total
Nombre de CN avec HC étudiés	10	34	13	21	101 (avec hépatite primaire dont 67 avec HC)	24	10	213
Vomissements	9	9	4	5	48	9	9	93 43%
Diarrhée	7	7	0	7	23	2	NC	46/203 23%
Ictère	5	7	6	9	24	9	3	63 30%
Signe du flot positif /ascite	2	6	4	20	9	NC	1	42/189 22%
Distension abdominale	NC	NC	NC	NC	21	2	3	26/135 19%



Anorexie ou dysorexie	10	5	3	13	56	16	9	112 53%
Amaigrissement	5	4	1	13	28	6	1	58 27%
Abattement	NC	1	6	NC	56	8	NC	71/172 41%
PUPD	2	1	4	6	47	2	0	62 29%
Hyperthermie	2	NC	NC	NC	NC	3	NC	5/34 14%
Symptômes nerveux	NC	NC	3	NC	22	0	2	5/47 11%

2.3.2.1.1. Signes cliniques généraux

Lors du recueil de l'anamnèse et à l'examen clinique des chiens souffrant d'HC on observe souvent des symptômes tels que de l'anorexie, un amaigrissement, un abattement, une distension abdominale parfois associée à de la douleur et/ou à un signe du flot positif, des muqueuses pâles ou ictériques et parfois de l'hyperthermie. Les causes des signes cliniques généraux observés sont expliquées ci-dessous :

- anorexie ou dysorexie : elle est due à la libération de cytokines qui entraîne des aversions alimentaires, à l'augmentation de la néoglucogenèse et à la sécrétion d'hormones cataboliques en réponse aux anomalies métaboliques engendrées par l'HC,
- amaigrissement et faiblesse musculaire : ils sont consécutifs à l'anorexie et à la fonte musculaire induite par la stimulation du catabolisme,
- abattement : il est la conséquence des troubles métaboliques et/ou de la perte de poids,
- distension abdominale : elle est due à l'hépatomégalie et/ou à l'ascite,
- douleur abdominale : elle est due à l'hépatomégalie et/ou aux ulcères gastro-intestinaux,

- signe du flot positif (indicateur de la présence d'épanchement abdominal aussi appelé ascite) : il est dû aux troubles de la synthèse de l'albumine (hypoalbuminémie < 15g/L) et/ou à l'hypertension portale hépatique,
- ictère : il est causé par l'accumulation de bilirubine dans le sang lors de la choléstase intra-hépatique, celle-ci est due à la compression des voies biliaires à cause de la fibrose hépatique observée lors d'HC. L'ictère n'est visible que lorsque la bilirubinémie est supérieure à 15µmol/L (ou 20mg/L) de sang (Rothuizen, 2009a) (Hernandez, 2008) ;
- muqueuses pâles : la pâleur des muqueuses peut être due à l'anémie, en réponse à l'inflammation chronique et/ou aux pertes sanguines gastro-intestinales,
- hyperthermie : elle est consécutive à l'inflammation et est plus marquée en cas d'atteinte infectieuse.

2.3.2.1.2. Signes cliniques gastro-intestinaux

Lors d'HC chez le chien on observe souvent les signes cliniques gastro-intestinaux suivants :

- de l'hyper-salivation, elle est due à la sensation nauséuse et elle précède souvent l'apparition des vomissements,
- des vomissements qui sont causés par l'inflammation de contact du tube digestif et/ou par les ulcères gastro-intestinaux, voire même par une stimulation directe des chémorécepteurs de la *trigger zone* (CTZ, zone cérébrale du déclenchement des vomissements) (Webster, 2010),
- de la diarrhée qui est la conséquence de l'inflammation de contact du tube digestif,
- une diathèse hémorragique (méléna et/ou hématomèse) qui peut être due aux troubles de la coagulation consécutifs à un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation et/ou aux ulcères gastro-intestinaux.

2.3.2.1.3. Signes cliniques nerveux

Lors d'HC chez le chien une encéphalose hépatique peut être présente, allant de la somnolence au coma. Elle est secondaire aux shunts hépatiques induits par l'hypertension portale (Rothuizen, 2009a). Le tableau 2 expose une classification des différents stades d'encéphalose hépatique chez le chien.

Tableau 2 : Classification des stades d'encéphalose hépatique chez le chien (Rothuizen, 2009a).

<i>Stades</i>	<i>Signes cliniques</i>
Stade 1	Apathie, diminution de l'acuité mentale, regard fixe, absence de réponse aux stimuli sonores
Stade 2	Ataxie, marche en cercle, pousse au mur, cécité, salivation
Stade 3	Stupeur, salivation marquée, inactivité mais éveillé
Stade 4	Coma, absence totale de réponse aux stimuli

2.3.2.1.4. Signes cliniques urinaires

Le signe clinique urinaire le plus souvent rencontré lors d'HC chez le chien est la polyuro-polydipsie (PUPD). Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer ce mécanisme lors d'HC chez le chien, elle peut être due :

- à une polydipsie primaire neurogénique,
- à une altération des osmorécepteurs veineux portaux,
- à une diminution de la production hépatique d'urée conduisant à une modification du gradient de concentration médullaire rénal,
- à une diminution de la kaliémie,
- à une stimulation du centre de la soif lors d'encéphalose hépatique,
- à une augmentation des concentrations de cortisol endogène par augmentation de la production surrénale ou par diminution de la dégradation hépatique.

Il est également possible d'observer des signes d'affections du bas appareil urinaire (formation de sablose ou calculs d'urate d'ammonium) en particulier lors de shunt porto-systémique (secondaire à une hypertension portale (Webster, 2010) (Hernandez, 2008).

2.3.2.1.5. Signes cliniques cutanés

Un syndrome dermatologique rare nommé syndrome hépato-cutané ou érythème nécrolytique migrant ou dermatite nécrolytique superficielle ou encore nécrose épidermique superficielle est parfois rencontré lors d'HC chez le chien. Il s'agirait d'un effet paranéoplasique probablement lié à une diminution des acides aminés sanguins. Les symptômes rencontrés sont : des croûtes et lésions ulcérées localisées aux jonctions cutané-muqueuses, aux coussinets, aux oreilles, à la zone péri-oculaire et aux points d'appuis, une hyperkératose des coussinets (Figure 3), de l'érythème (Figure

4), de l'alopecie et parfois une perte des griffes (Webster, 2010)(Bensignor et Germain, 2005)(Hébert et Bulliot, 2010)(Byrne, 1999).

Le diagnostic de ce syndrome repose sur des biopsies cutanées qui mettent en évidence un aspect caractéristique avec une parakératose superficielle laminaire massive associée à un œdème de la couche granuleuse, à une vacuolisation des kératinocytes et une acanthose des couches profondes.

Un article publié en 2011 (Brenseke, 2011) expose le cas d'un chien Cocker anglais mâle stérilisé de 12 ans présenté pour dysorexie et abattement évoluant depuis 6 mois associés à des problèmes dermatologiques évoluant depuis plusieurs années. A l'examen clinique des lésions ulcératives des jonctions cutané-muqueuses et des coussinets ont été mises en évidence. L'analyse biochimique sanguine a révélé une hypoalbuminémie et une augmentation des PAL et des ALAT compatibles avec une atteinte hépatique. L'examen histologique post-mortem des lésions cutanées a révélé une dermatite nécrolytique superficielle et celui des lésions hépatiques une hépatopathie nodulaire, l'association de ces lésions est compatible avec un syndrome hépato-cutané.

Figure 3 : Lésion d'hyperkératose et d'ulcération des coussinets chez un chien de race Beagle mâle âgé de 13 ans présentant une cirrhose hépatique et un syndrome hépato-cutané confirmés à l'analyse histologique.



Figure 4 : Lésion d'érythème abdominal chez un chien de race Beagle mâle âgé de 13 ans (même animal que la figure 3) présentant une cirrhose hépatique et un syndrome hépato-cutané confirmés à l'analyse histologique.



Des suffusions cutanées peuvent également être observées lors de diathèse hémorragique liée aux troubles de la coagulation consécutifs à un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation (Favier, 2009).

2.3.2.2. Particularité de la présentation clinique chez le Bedlington Terrier

Chez le Bedlington Terrier l'HC est due à l'accumulation pathologique de cuivre (voir. 2.1.1.1). Les animaux atteints présentent des symptômes non spécifiques des HC du chien mais ils peuvent également présenter les signes d'une anémie hémolytique (muqueuses pâles et/ou ictère pré-hépatique par hémolyse) consécutifs à la libération de grandes quantités de cuivre par les hépatocytes nécrosés (Blunch *et al.*, 2003) (De Novo, 2006b).

Le diagnostic des HC du chien repose en premier lieu sur la reconnaissance des signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique par le clinicien. Une fois les symptômes reconnus des examens complémentaires doivent être réalisés dans le but de confirmer l'atteinte hépatique, de la caractériser et peut être de trouver la cause de l'HC.

3. Diagnostic des hépatites chroniques chez le chien

Il arrive que les HC soient asymptomatiques et que leur diagnostic fasse suite à un examen biochimique sanguin de routine (examen pré-anesthésique par exemple). Il est à noter que l'apparition des symptômes lors d'HC est tardive, il est donc conseillé de tenir compte des anomalies biochimiques hépatiques dès lors qu'elles sont remarquées, de manière à prendre en charge l'animal le plus rapidement possible. Il est important de déterminer la cause de l'HC si elle existe ; en effet, comme nous le verrons dans le chapitre 4 le traitement peut varier si une cause d'HC est identifiée.

La démarche diagnostique que l'on suivra se situe dans le cas où la présentation clinique est évocatrice d'une atteinte hépatique. Le diagnostic visera donc à vérifier qu'une atteinte hépatique est présente par l'évaluation des enzymes hépatocellulaires, puis il tentera d'évaluer les capacités fonctionnelles du foie par l'analyse des différents produits du métabolisme hépatique. De plus, à ce stade du diagnostic, il sera important d'évaluer les complications consécutives à l'atteinte du foie. L'utilisation de techniques d'imagerie, en particulier l'échographie, pourra permettre de faire la distinction entre les différentes atteintes définies par la WSAVA (vasculaire, biliaire, parenchymateuse ou néoplasique, voir 1.2). Enfin, il va être important de caractériser le type d'hépatopathie par analyse cytologique et/ou histologique du parenchyme hépatique. Enfin la recherche des causes de l'HC pourra être envisagée.

3.1. Examen biochimique sanguin

Il doit être effectué à partir du sérum ou du plasma (en fonction des analyseurs) issu d'une prise de sang veineux. On distinguera ici le dosage des enzymes hépatiques, des protéines plasmatiques et des autres marqueurs des capacités fonctionnelles du foie. Les valeurs usuelles des paramètres biochimiques varient en fonction des laboratoires, celles données par le laboratoire Idexx© sont disponibles en annexe 1.

Le tableau 3 résume les résultats des analyses biochimiques effectuées sur des chiens atteints de différents types d'HC dans les études suivantes : (Fuentelba *et al.*, 1997) (Doige et Lester, 1981) (Van Den Ingh et Rothuizen, 1994) (Poldervaart *et al.*, 2009) (Shih *et al.*, 2007) (Webb *et al.*, 2002)

Tableau 3 : Résultats des examens biochimiques effectués sur des chiens atteints d'hépatite chronique d'après plusieurs études (Fuentelba *et al.*, 1997) (Doige et Lester, 1981) (Van Den Ingh et Rothuizen, 1994) (Poldervaart *et al.*, 2009) (Shih *et al.*, 2007) (Webb *et al.*, 2002)

Références	(Fuentelba <i>et al.</i> , 1997)	(Doige et Lester, 1981)	(Van Den Ingh et Rothuizen, 1994)	(Poldervaart <i>et al.</i> , 2009)	(Shih <i>et al.</i> , 2007)	(Webb <i>et al.</i> , 2002)	Total et pourcentage par catégorie
Nombre de CN avec HC étudiés	22	8	21	61	24	10	146
Augmentation ALAT	20	7	21	23/25	20	8	99/110 90%
Augmentation ASAT	14/21	NC	21	NC	20	NC	55/66 83%
Augmentation PAL	20	7	21	52/55	21	8	129/140 92%
Augmentation GGT	14	NC	21	NC	9	NC	44/67 66%
Hypo-protéinémie	NC	3	NC	23/39	NC	NC	26/47 55%
Hypo-albuminémie	7	6	NC	25/41	5	3	46/105 44%
Globulines	NC	1 hyper	NC	NC	4 hypo 1 hyper	NC	2/32 hyper 6% 4/32 hypo 12%

Temps de coagulation augmentés	NC	NC	3 PT et PTT	25/60 PT et PTT	7/21 PTT 9/21 PT	1 PTT et PT	36/112 PTT 32% 38/112 PT 34%
Fibrinogène diminué	NC	NC	3	16/60	6/9	NC	25/90 28%
Cholestérol	13 hyper	NC	NC	NC	6 hyper 1 hypo	0	19/46 hyper 41% 1/46 hypo 2%
Acides biliaires augmentés	5/6	1	21	51/60	2/4	NC	80/99 81%
Hyper-ammoniémie	NC	1	NC	7/19	1/6	NC	9/33 27%
Hypo-urémie	NC	NC	NC	NC	1	1	2/34 6%
Hyper-bilirubinémie	7	5	NC	NC	11	3/9	26/63 41%
Hypo-glycémie	NC	NC	a	2/8	NC	0	2/18 11%

Légende :

- NC= résultat non communiqué ou non exploré,
- a: dans cette étude la glycémie était basse dans les formes d'HC idiopathiques mais les valeurs n'ont pas été communiquées.

3.1.1. Enzymologie clinique

3.1.1.1. Alanine amino-transférases (ALAT)

Les ALAT sont des enzymes principalement retrouvées dans le cytosol des hépatocytes mais aussi en faible quantité au sein de leurs mitochondries, ainsi une augmentation de la quantité d'ALAT sérique est un marqueur de cytolysé hépatocytaire (Gaskill *et al.*, 2005). Ces données expliquent la haute spécificité (Sp) de l'augmentation des ALAT lors d'affection hépatique (Sp=80%), leur sensibilité est par contre fonction du stade de l'HC, elle va de 60% lorsque seule la nécrose est présente jusqu'à 100% en cas de cirrhose (Center, 2007). Une augmentation a presque toujours lieu lors d'HC et leur élévation est proportionnelle au nombre d'hépatocytes atteints. Chez le chien, une faible part des ALAT sanguine est issue des cellules musculaires, ainsi une très sévère atteinte musculaire peut provoquer une augmentation des ALAT mais elle est alors associée à une augmentation des créatines-kinases (Webster, 2010)(Dial, 1995). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 90% des chiens atteints d'HC présentent une augmentation des ALAT.

3.1.1.2. Aspartate aminotransférase (ASAT)

Les ASAT sont des transaminases présentes au sein du cytoplasme des cellules hépatiques et musculaires et en quantité moins significative dans d'autres tissus. Une augmentation des ASAT est donc un marqueur de cytolysé hépatocytaire mais aussi musculaire, de ce fait elle est moins spécifique d'une atteinte hépatique que les ALAT (Sp=70%), et sa sensibilité dans le cadre des HC est de 20 à 100% en fonction du stade (Center, 2007). En général lors d'atteinte hépatique l'élévation des ALAT est supérieure à celle des ASAT (Webster, 2010). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 83% des chiens atteints d'HC présentent une augmentation des ASAT.

3.1.1.3. Phosphatases alcalines (PAL)

Chez le chien, les PAL sont présentes dans le sang et éliminées en partie par la bile. Elles sont issues de nombreux organes tels que le foie, les os, les intestins et les reins. Cependant du fait de la faible demi-vie des PAL intestinales et rénales, les seules iso-enzymes retrouvées au sein du sérum canin sont les PAL osseuse (B-AP), hépatiques (L-AP) et celles cortico-induites (C-AP). Ainsi une augmentation des B-AP est rencontrée lors d'augmentation de l'activité ostéoblastique et lors de la croissance, celle des L-AP lors de cholestase et celle des C-AP lors de traitement aux corticoïdes ou d'augmentation du cortisol endogène (hyperadrénocorticisme ou maladie chronique). Puisque le dosage réalisé en pratique ne permet pas de différencier les différentes isoenzymes, une augmentation des PAL n'est pas spécifique d'une affection hépatique, (Sp estimée à 50%) mais leur sensibilité est élevée (estimée entre 75 et 90% en fonction du stade de l'HC) (Gaskill *et al.*, 2005) (Center, 2007). Une augmentation des PAL est donc signe de cholestase et dans le cadre des HC du chien leur augmentation est moins fréquente que les ALAT. Du fait de la forte élévation des PAL lors de la gestation ou d'un traitement au phénobarbital ou aux glucocorticoïdes leur activité ne peut être interprétée dans ces situations. Il est également à noter que les chiens de race Scottish Terrier présentent une élévation physiologique des PAL (Webster, 2010).

Dans une étude portant sur 270 animaux (Center *et al.*, 1992), dont 207 chiens atteints de maladie hépatobiliaire, la plus forte élévation des PAL a été observée lors de cholestase primaire suivie par les HC puis par les hépatopathies cortico-induites puis enfin par la nécrose hépatocytaire non inflammatoire. D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 92% des chiens atteints d'HC présentent une augmentation des PAL.

3.1.1.4. γ -glutamyl transpeptidase (GGT)

Les GGT sont des enzymes retrouvées dans de nombreux tissus. Dans le foie elles sont situées dans les hépatocytes de la membrane des canalicules biliaires, ainsi leur quantité augmente lors de compression de ces cellules lors de choléstase. Les GGT n'augmentent que lorsque le foie est atteint ou qu'une induction médicamenteuse a lieu. Dans l'étude de S.A. Center (Center, 2007) portant sur les 207 chiens atteints de maladie hépatobiliaire il a été prouvé que les GGT sont plus spécifiques (Sp=85%) mais moins sensibles (Se=30 à 75%) que les PAL dans la détection des maladies hépatobiliaires. En effet les GGT ne sont pas sensibles à l'activité ostéoblastique (Webster, 2010)(Dial, 1995). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 66% des chiens atteints d'HC présentent une augmentation des GGT.

Bien que sensibles pour la détection d'une maladie hépatobiliaire les enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL et GGT) sont peu spécifiques de ce type de maladie car le foie, avec son rôle central dans l'organisme, est sujet aux atteintes secondaires à une inflammation d'un organe adjacent. En général le degré d'élévation de ces enzymes est proportionnel à la sévérité de l'atteinte hépatique mais pas des capacités fonctionnelles du foie, pour cela l'évaluation des paramètres suivants est recommandée. De plus, en cas de stade terminal de l'HC (cirrhose), ces enzymes peuvent repasser dans des valeurs normales car les hépatocytes les produisant sont remplacés par du tissu fibreux non producteur. Il est également à noter que lors d'hépatite toxique ces enzymes peuvent ne pas subir d'élévation car certaines toxines bloquent leur synthèse. Ainsi une seule analyse biochimique ne permet pas d'établir un diagnostic (Webster, 2010).

Dans l'étude de Fuentealba et son équipe (Fuentealba *et al.*, 1997), sur les 22 chiens pour lesquels les résultats biochimiques étaient disponibles, tous les animaux présentaient des valeurs des enzymes hépatiques augmentées (ASAT, ALAT, PAL, γ GT). Cependant, aucune corrélation entre ces valeurs et la sévérité des lésions histologiques n'a pu être mise en évidence contrairement aux résultats précédemment cités.

Il existe d'autres enzymes hépatiques dosables lors d'HC, en particulier la lactate déshydrogénase (voir 3.9), la sorbitol déshydrogénase et l'arginase, mais leur dosage est rarement réalisé en pratique.

3.1.2. Protéines plasmatiques

3.1.2.1. Protéines totales plasmatiques

Leur quantité n'est pas toujours modifiée mais si elle est diminuée cela est souvent lié à l'hypoalbuminémie. Chez l'Homme lorsqu'une modification des protéines totales est observée on procède à une électrophorèse des protéines car le rapprochement des pics β et γ sur une électrophorèse des protéines sériques est pathognomonique d'une atteinte hépatique. Une étude récente a tenté de vérifier si cette observation pouvait être faite chez le chien (Camus *et al.*, 2010). L'étude porte sur 237 animaux, 25 d'entre eux étaient atteints d'une affection hépatique dont 11 chiens. L'étude met en évidence que la distance β - γ n'est pas pathognomonique d'une affection hépatique car ce rapprochement était retrouvé même chez des animaux sains. Ainsi, chez le chien une modification de la protéinémie dans le cadre d'une suspicion d'HC n'invite pas à réaliser une électrophorèse des protéines sériques.

D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 55% des chiens atteints d'HC présentent une diminution des protéines totales plasmatiques.

3.1.2.2. Albumine

L'albumine étant produite uniquement par les hépatocytes on pourrait penser qu'une diminution serait spécifique d'HC or l'albumine peut également être éliminée en trop grande quantité (entéropathie exsudative, syndrome néphropatique etc...). Une hypoalbuminémie est donc non spécifique d'HC mais si elle est due à une hépatopathie elle suggère fortement une insuffisance hépatique chronique car sa demi-vie est de 8 à 9 jours (Webster, 2010). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 44% des chiens atteints d'HC présentent une hypoalbuminémie.

3.1.2.3. Globulines

Le foie synthétise les globulines non-immunitaires comme les α -globulines et β -globulines. Lors d'insuffisance hépatique on peut donc observer une hypoglobulinémie mais parfois en début d'évolution de l'inflammation chronique c'est plutôt une hyperglobulinémie qui est observée (Webster, 2010). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 6% des chiens atteints d'HC présentent une hyperglobulinémie et 12% une hypoglobulinémie.

3.1.2.4. Protéines de la coagulation

Les mécanismes de l'hémostase et les rôles joués par le foie sont rappelés dans l'encadré 2.

3.1.2.4.1. Temps de coagulation

Le foie synthétise tous les facteurs de coagulation à l'exception du facteur VIII. Puisque les facteurs de coagulation n'interviennent que dans l'hémostase secondaire, en cas de suspicion d'HC on effectuera des tests d'exploration de la coagulation, c'est-à-dire le temps de Quick, le temps de Céphaline, le temps de Thrombine et on dosera le fibrinogène. Même sans qu'aucun saignement ne soit observé il est fortement recommandé de réaliser un bilan de coagulation avant toute biopsie hépatique.

La mesure des temps de coagulation va donc permettre une évaluation des protéines de la coagulation sécrétées par le foie. Le temps de Quick ou temps de Prothrombine (TP) évalue la voie extrinsèque et la voie commune. Le temps de Céphaline ou temps de thromboplastine partielle (TPP) évalue la voie intrinsèque et la voie commune (c'est à dire tous les facteurs plasmatiques de la coagulation sauf le facteur VII). Le temps de Thrombine teste la voie commune et en particulier le fibrinogène (Dial, 1995). Chez le chien, lors d'HC, en moyenne 33% des animaux présentent une modification des 2 temps de coagulation explorés (d'après le tableau 3).

3.1.2.4.2. Fibrinogène

Dans les phases précoces de l'atteinte hépatique la concentration en fibrinogène peut être normale à augmentée alors que lorsque l'insuffisance hépatique est présente, elle est diminuée. Il semblerait qu'une concentration inférieure à 0.5g/L soit une contre-indication absolue à la pratique d'une biopsie hépatique (Rothuizen, 2009a)(Rothuizen, 2009b).

D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 28% des chiens atteints d'HC présentent une diminution du fibrinogène sanguin.

3.1.2.4.3. Produits de dégradation de la fibrine (PDF)

Les PDF seraient augmentés chez 14% des animaux présentant une maladie hépatique chronique, mais du fait de leur rare utilisation en routine peu de données sont disponibles concernant ce paramètre (Webster, 2010).

Le foie joue également un rôle dans l'absorption de la vitamine K, en effet celle-ci est liposoluble et son absorption intestinale est donc sous contrôle des acides biliaires (Webster, 2010). Certains auteurs conseillent donc une complémentation en vitamine K avant toute biopsie (Hernandez, 2008).

Encadré 2 :

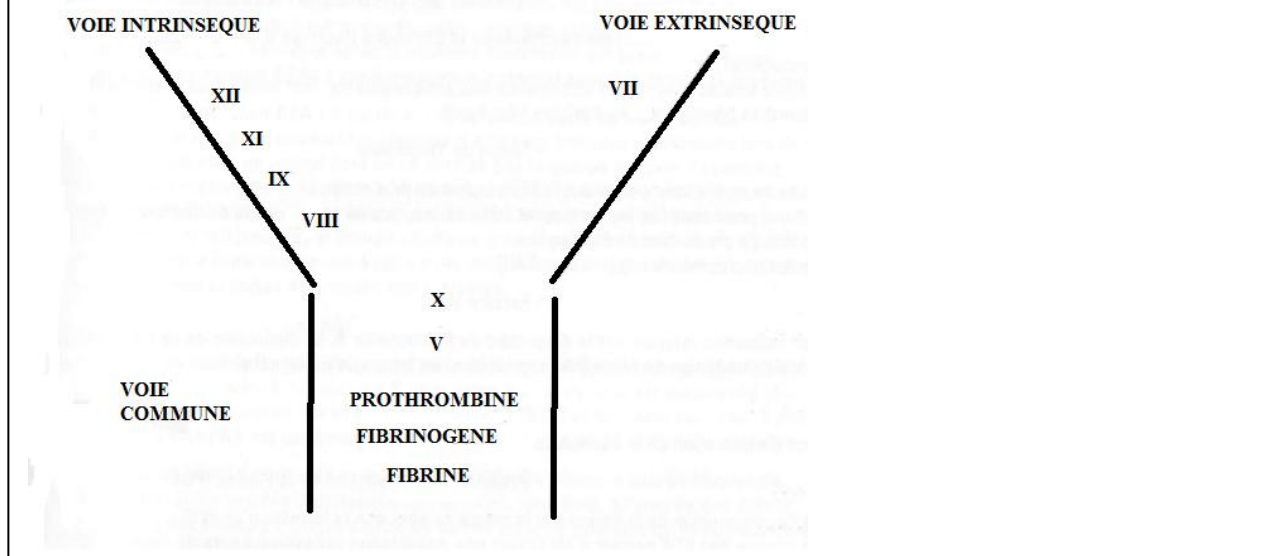
Rappels sur la physiologie de l'hémostase (Gabriel, 2009):

L'hémostase correspond au comblement d'une brèche vasculaire. Elle est divisée en 3 étapes :

- 1- Le temps vasculaire : le vaisseau lésé subit une vasoconstriction.
- 2- Le temps plaquettaire ou hémostase primaire : qui aboutit à la formation d'un clou plaquettaire suite à l'adhésion et à l'agrégation des thrombocytes à la brèche vasculaire grâce au facteur de von Willebrand.
- 3- La coagulation « vraie » ou hémostase secondaire qui est elle-même divisée en trois phases :
 - L'activation de la prothrombine par intervention des facteurs de coagulation et des phospholipides présents dans les tissus, les plaquettes et les hématies,
 - La transformation de la pro-thrombine en thrombine par action de la thrombinase et intervention de Ca et de vitamine K,
 - La conversion du fibrinogène en fibrine par action de la thrombine et formation d'un caillot qui sera détruit lors de la fibrinolyse.

L'hémostase secondaire peut également être divisée en 3 voies faisant intervenir des facteurs de coagulation dont l'activation en cascade aboutit à la formation de fibrine : la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX et VIII), la voie extrinsèque (facteur VII) et voie commune (facteurs X et V, prothrombine et fibrinogène), la figure 5 présente ces différentes voies.

Figure 5 : Schéma des différentes voies de l'hémostase secondaire (Idexx, 2005).



3.1.3. Autres paramètres biochimiques sanguins

3.1.3.1. Le Cholestérol et les Acides biliaires

Le cholestérol est normalement éliminé dans la bile (voir encadré 3). En cas de fibrose, une compression des canaux biliaires et un défaut de production de la bile peuvent avoir lieu, entraînant une diminution de l'excrétion du cholestérol et donc une augmentation de sa concentration sanguine, mais lorsque l'insuffisance hépatique est présente on observe une hypocholestérolémie par défaut de synthèse (Webster, 2010) (Dial, 1995). D'après les résultats du tableau 3, 41 % des chiens avec une HC présentent une hypercholestérolémie alors que 2% seulement sont hypocholestérolémiques.

On a vu que lors d'HC la fibrose peut conduire à une compression des canalicules biliaires induisant une choléstase. Le test de dosage des acides biliaires (AB) tient en général au dosage des acides biliaires après 12h de jeun (AB pré-prandiaux), puis un repas est administré et les acides biliaires sont dosés 2h après la prise alimentaire (post-prandiaux). Le dosage des AB pré-prandiaux permet d'obtenir une valeur de référence chez l'animal testé, que l'on compare à la valeur des AB post-prandiaux. Si les AB post-prandiaux sont très augmentés par rapport aux pré-prandiaux c'est le signe d'une atteinte hépatique. Le dosage des acides biliaires pré-prandiaux seul peut être effectué mais il est moins sensible que celui des pré et post-prandiaux. Les limites de l'utilisation de ce test sont : l'impossibilité de distinguer différentes atteintes hépatiques et la non-corrélation de la valeur des AB avec la sévérité des lésions histologiques (Webster, 2010). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 81% des chiens atteints d'HC ont une augmentation des acides biliaires (il n'est pas précisé quel type de dosage a été effectué).

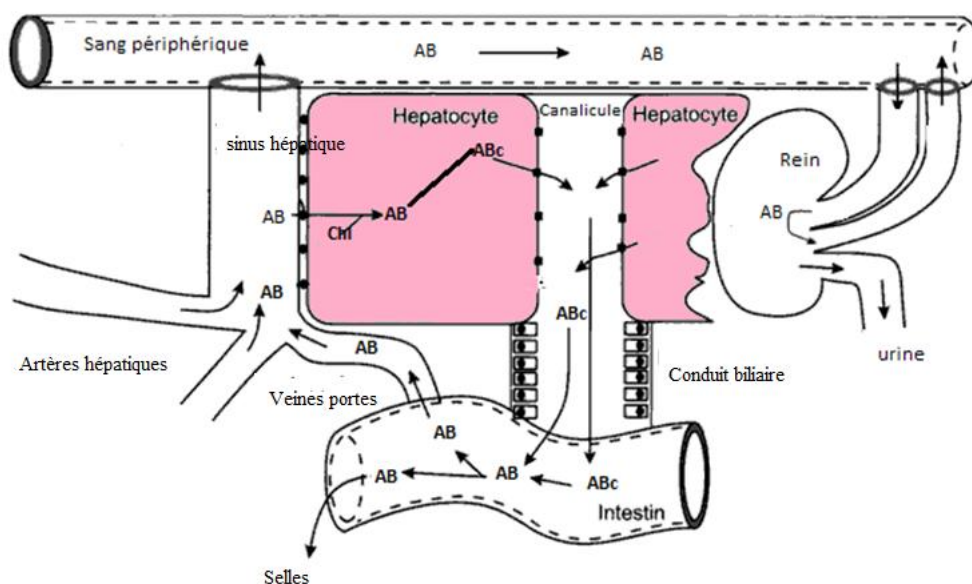
Encadré 3 :

Rappel sur la synthèse de la bile (excrétion du cholestérol) (Rothuizen, 2009a) :

Les hépatocytes libèrent la bile à leur pôle basal dans les canalicules biliaires qui se déversent dans le canal biliaire. La bile est stockée dans la vésicule biliaire puis elle est sécrétée via le canal cholédoque dans le duodénum descendant. La bile est un produit d'excrétion pour des substances endogènes (bilirubine) ou exogènes (médicaments). Elle contient : des sels biliaires, du cholestérol, de la bilirubine, des acides gras, de la lécithine et des électrolytes (Na^+ et HCO_3^-). La présence de bicarbonates rend la bile neutre. Les sels biliaires sont formés à partir de cholestérol (d'origine alimentaire ou néo synthétisé). Le cholestérol, grâce à une enzyme (CYP7A1), est transformé en acides biliaires primaires (acide cholique, acide chénodésoxycholique). Il y a ensuite conjugaison avec la glycine et la taurine pour former des acides biliaires conjugués. Puis il y a neutralisation par un ion Na^+ et formation de sels biliaires primaires, excrétés dans la bile puis dans l'intestin. La déshydroxylation par les bactéries de l'intestin grêle conduit à la formation de sels biliaires secondaires, absorbés par l'iléon de façon active. Ils reviennent au foie à 95%, c'est le recyclage entéro-hépatique.

La sécrétion des acides biliaires primaires est régulée par la transcription de la CYP7A1 elle-même inhibée par les acides biliaires. S'il n'y a pas d'absorption iléale, la quantité d'acides biliaires diminue et la transcription augmente. S'il y a trop de cholestérol, la transcription augmente, ce qui permet de l'épurer. Normalement, entre les repas, la quantité d'acides biliaires sanguins est basse car le cycle entéro-hépatique fonctionne peu alors qu'après la prise alimentaire il fonctionne plus, ce qui augmente la quantité d'acides biliaires sanguins. La figure 6 décrit le cycle entéro-hépatique des acides biliaires.

Figure 6 : Schéma du cycle entéro-hépatique des acides biliaires d'après (Stockham et Scott, 2008).



Légende :

- Abc : Acides biliaires conjugués,
- Chl : Cholestérol.

3.1.3.2. L'ammoniac et l'urée

L'ammoniac doit être analysé durant les 30 min qui suivent le prélèvement au risque de le voir s'évaporer. L'ammoniac est synthétisé par les bactéries intestinales et absorbé par la muqueuse intestinale. Il est ensuite dirigé vers le foie, via la circulation portale, où il subit des transformations pour aboutir à la synthèse d'urée. Une augmentation par défaut de conversion en urée dans le foie a lieu quand plus de 60% de la masse hépatique est atteinte, c'est le signe d'une insuffisance hépatique (Baudet, 2000). Une modification de l'ammoniémie serait observée chez environ la moitié des chiens atteints de maladie hépatique chronique (Dial, 1995). L'hyperammoniémie est une des causes d'encéphalose hépatique mais pas la seule, ainsi on peut observer des animaux présentant une encéphalose hépatique sans hyperammoniémie (Webster, 2010).

Un test de tolérance à l'ammoniac existe mais il est peu réalisé en pratique de par les risques qu'il comporte. Il consiste en l'administration de chlorure d'ammonium (100mg/kg PO) qui induit la formation d'ammoniac dans les intestins ensuite métabolisé en urée dans le foie. En cas de lésion hépatique on détecte une augmentation de l'ammoniémie 30 minutes après ingestion.

D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 27% des chiens atteints d'HC présentent une hyperammoniémie.

L'urée est synthétisée par les hépatocytes, par conversion de l'ammoniac ingéré, et excrétée par le rein, ainsi une diminution est non spécifique (déshydratation, anorexie, atteinte rénale, etc...) mais suggère fortement une insuffisance hépatique avancée (cirrhose) (Dial, 1995) (Webster, 2010). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 6% des chiens atteints d'HC présentent une hypo-urémie.

3.1.3.3. La bilirubine

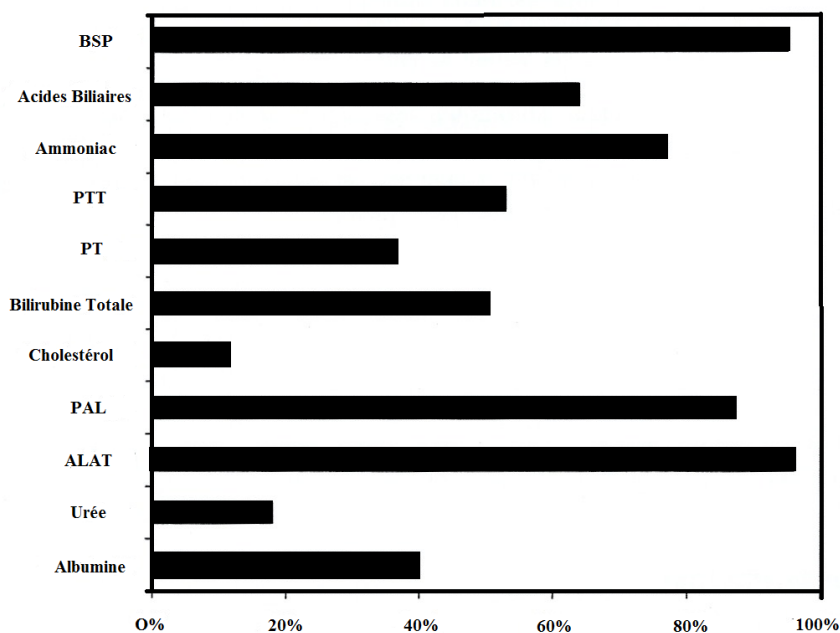
La concentration en bilirubine totale augmente lors d'hémolyse ou d'affection hépatique ou encore lors d'obstruction biliaire extra-hépatique. En effet, la lyse de l'hémoglobine libère de la bilirubine non conjuguée lipophile dans la circulation générale, celle-ci est captée par le foie où elle subit une glucuroconjugaison qui la rend hydrophile, ce qui lui permet d'être éliminée dans la bile. L'ictère est cliniquement visible si la concentration sanguine en bilirubine est supérieure à 1.5 à 2 mg/L. D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 41% des chiens atteints d'HC présentent une hyperbilirubinémie.

3.1.3.4. Le glucose

La néoglucogenèse s'effectue dans le foie à 90% (10% dans le rein mais à son seul profit). Une hypoglycémie est rare lors d'atteinte hépatique. En effet, 70% de la fonction hépatique doit être touchée avant qu'elle n'apparaisse. L'hypoglycémie est due au stockage hépatique de glycogène qui diminue très rapidement lors de nécrose hépatique sévère et diffuse (élimination du stock en 24h de jeun) (Izembart, 1999)(Webster, 2010). Lorsque l'hypoglycémie est présente elle semblerait être de mauvais pronostic (Strombeck *et al.*, 1988). D'après les résultats présentés dans le tableau 3, 11% des chiens atteints d'HC présentent une hypoglycémie.

L'évaluation des paramètres biochimiques précédemment cités permet donc de confirmer l'atteinte hépatique et d'évaluer les capacités fonctionnelles du foie. De plus, cela permet également d'adapter le traitement en fonction des résultats obtenus (protéines plasmatiques, ammoniac et glycémie). Aucun paramètre n'étant spécifique d'une atteinte hépatique, l'évaluation de l'ensemble de ces tests est nécessaire pour obtenir une vision globale du fonctionnement hépatique. La figure 7 récapitule les valeurs de sensibilité des tests sanguins dans le diagnostic des hépatites chroniques du chien.

Figure 7 : Histogramme désignant la sensibilité des paramètres biochimiques et des temps de coagulation dans le diagnostic des hépatites chroniques du chien (Baudet, 2000) d'après (Center, 1996).



Légende de la figure : BSP : injection de sulfobromophtaleine (BSP) et mesure de la clairance hépatique, teste les capacités de transport du foie (très peu utilisé chez le chien mais courant chez l'Homme).

3.2. Examen hématologique

L'évaluation de l'hémogramme est nécessaire dans le cadre des HC du chien de manière à confirmer une suspicion d'anémie et/ou d'évaluer les modifications de la formule sanguine en réponse à l'atteinte du foie (leucocytes et thrombocytes). Dans le cas de l'HC chez le chien, on observe souvent une discrète anémie arégénérative, normochrome, normocytaire due à une utilisation inefficace des stocks de fer de l'organisme (anémie typiquement retrouvée lors de maladie chronique). Si une anémie arégénérative microcytaire et hypochrome est retrouvée cela suggère des pertes sanguines gastro-intestinales chroniques (ulcères gastriques ou troubles de l'hémostase). Une leucocytose ainsi qu'une thrombocytopénie peuvent être également retrouvées, cette dernière peut être à l'origine d'une modification de l'hémostase primaire (Gabriel, 2009). La

biopsie est contre-indiquée en cas de thrombopénie si la numération plaquettaire est inférieure à 80 000 cellules /mm³ (Rothuizen, 2009a).

La réalisation d'un frottis sanguin peut mettre en évidence une déformation des hématies due à une modification des lipoprotéines membranaires issue de déficits dans le métabolisme des lipides rencontrés lors d'HC.

Le tableau 4 présente les résultats des numérations, formules sanguines et frottis sanguins effectués lors des études précédemment citées.

Tableau 4 : Résultats des hémogrammes et frottis sanguins effectués sur des chiens atteints d'hépatite chronique d'après plusieurs études (Doige et Lester, 1981) (Shih *et al.*, 2007) (Webb *et al.*, 2002) (Poldervaart *et al.*, 2009).

Références	(Doige et Lester, 1981)	(Shih <i>et al.</i> , 2007)	(Webb <i>et al.</i> , 2002)	(Poldervaart <i>et al.</i> , 2009)
Nombre de CN avec HC étudiés	8	24	10	61
Leucocytes	NC	neutropénies(2) leucocytoses(2) lymphopénies(7) monocytoses(2) virages à gauche (2)	leucocytoses neutrophiliques(4)	Leucocytoses(¹⁷ / ₃₈) monocytoses(¹² / ₃₇)
Hématocrite (Ht)/ type d'anémie	anémies hémolytiques(2) anémies régénératives(2) anémies arégénératives(3)	Ht =46% (26 à 58%) Anémies(7)	Ht= 44% (36 à 53%)	Ht bas chez ¹³ / ₃₆ CN (de 41 à 44%)
Anomalie des érythrocytes	Sphérocytoses(2)	NC	NC	NC
Thrombocytes	Thrombocytopénies(2)	Thrombocytopénies(4) thrombocytose(1)	NC	Thrombocytopénies (⁵ / ₃₂)

Légende : Ht=Hématocrite

3.3. Analyse d'urine

L'analyse urinaire (AU) va permettre de mesurer la densité urinaire (DU) de manière à objectiver une PUPD. Dans ce cas, la DU est alors inférieure à 1.025. De plus, la réalisation d'une bandelette urinaire va permettre de vérifier si une protéinurie et/ou une glucosurie sont présentes dans le cas d'une suspicion de tubulopathie ou de syndrome de Fanconi associé à une hépatite. Enfin, une bilirubinurie peut être présente lors d'hyperbilirubinémie, elle peut renforcer la suspicion d'un ictère. Le tableau 5 présente les résultats des AU effectuées dans les différentes études disponibles. On observe qu'une bilirubinurie est présente chez 43% des animaux testés alors que si on regarde les résultats présentés dans le tableau 1 en partie 2.3.2.1 seulement 30% des CN présentaient un ictère, un animal peut donc être bilirubinurique pour un ictère indétectable à l'examen clinique. De plus, on observe que 23% des animaux testés présentent une glucosurie sans hyperglycémie, cela est peut être le signe d'une tubulopathie associée (maladie infectieuse comme la leptospirose, syndrome de Fanconi associée à une surcharge cuprique, etc...).

Tableau 5 : Résultats des analyses d'urines effectuées sur des chiens atteints d'hépatite chronique d'après plusieurs études (Sommer, 2006) (Shih *et al.*, 2007) (Webb *et al.*, 2002).

Références	(Sommer, 2006)	(Shih <i>et al.</i> , 2007)	(Webb <i>et al.</i> , 2002)	total
Nombre de CN avec HC étudiés	3	24 dont 15 au moins avec HC cuprique	10	21 CN avec AU
Bilirubinurie	2	7/14	NC	9/21 43%
Protéinurie	NC	2/14	3/4	5/21 23%
Glucosurie sans hyperglycémie	NC	3/14	2/4	5/21 23%

3.4. Evaluation des complications

En fonction des auteurs, l'évaluation des protéines de la coagulation peut faire partie de l'évaluation des complications. La réalisation d'un ionogramme va permettre d'évaluer les complémentations à administrer à l'animal. Lors d'HC chez le chien, on peut observer une hypokaliémie et/ou une hyponatrémie, elles sont induites respectivement par les vomissements et la combinaison de vomissement et de diarrhée.

3.5. Imagerie médicale

La médecine vétérinaire a aujourd'hui accès à de nombreuses techniques d'imagerie, mais dans l'évaluation du foie lors de suspicion d'HC chez le chien, c'est l'échographie qui est la technique de référence, la radiographie ne servant qu'à apprécier la taille du foie et le scanner et l'IRM étant d'un intérêt moindre (Barthez, 2006).

3.5.2. Echographie abdominale

Cet examen est essentiel dans l'évaluation des lésions du foie. En effet, il permet d'évaluer le parenchyme hépatique, sa vascularisation, les voies biliaires (diamètre et épaisseur), la présence d'un éventuel épanchement et permet d'estimer la pression portale. On tentera d'apprécier la taille du foie, sa forme, son échostructure, son échogénicité ainsi que la répartition des lésions (Gabriel, 2009). L'animal doit être placé en décubitus dorsal dans un coussin en « V » ou en décubitus latéral, une tranquillisation peut parfois être nécessaire chez certains animaux. L'abdomen est tondu du 10^{ème} espace intercostal à l'ombilic. Une diète de 24h précédant l'examen est recommandée. La sonde d'échographie utilisée dépend de la taille de l'animal : on utilisera une sonde de 7.5MHz chez les chiens de moins de 10kg et une sonde de 5MHz chez ceux de plus de 10kg, voire une sonde de 3MHz chez les animaux au thorax profond (Partington et Biller, 1995).

Lors d'HC sans cirrhose, à l'examen échographique on note un foie de taille normale à augmentée avec un aspect hyperéchogène (voir figures 8 à 10), lorsque l'on passe au stade de cirrhose ou de fibrose très avancée on observe une microhépatie (foie de petite taille difficile à visualiser abord intercostal souvent nécessaire) avec une échogénicité hétérogène (augmentée de manière diffuse à cause de la fibrose) (Gaschen, 2009). L'absence d'anomalie visible ne permet pas d'exclure la présence d'une HC. En effet, seul l'examen histologique d'une biopsie hépatique est considéré comme le « gold standard » pour établir un diagnostic de certitude d'HC (Favier, 2009) (Barthez, 2006).

Figure 8 : Image échographique mettant en évidence un foie hétérogène, hypo-échogène avec des contours festonnés chez un chien de race Cocker femelle de 9 ans. Un diagnostic histologique d'hépatite chronique a été établi chez cet animal.



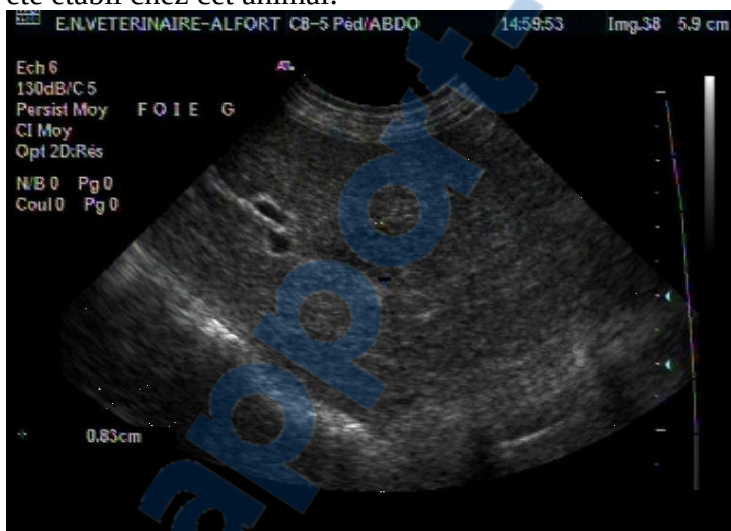
Source : Service d'Imagerie, ENVA

Figure 9 : Image échographique mettant en évidence un foie hétérogène, discrètement hypoéchogène, de taille augmentée et avec des contours irréguliers chez un chien de race Cocker femelle de 9 ans (même animal que la figure 6). Un diagnostic histologique d'hépatite chronique a été établi chez cet animal.



Source : Service d'Imagerie, ENVA

Figure 10 : Image échographique mettant en évidence un foie hétérogène avec des plages hypoéchogènes de taille variables, de taille modérément augmentée et avec des bords convexes chez un chien de race Scottish terrier femelle de 6 ans. Un diagnostic histologique d'hépatite chronique a été établi chez cet animal.



Source : Service d'Imagerie, ENVA

Une étude rétrospective réalisée en 2009(Poldervaart *et al.*, 2009) portant sur 101 chiens atteints d'hépatite primaire rapporte que sur les 67 chiens atteints d'HC confirmée histologiquement, 15 d'entre eux ne présentaient aucune anomalie hépatique visible à l'examen échographique.

Une autre étude menée en 2008 par l'équipe de D. Feeney (Feeney *et al.*, 2008) a tenté de différencier 7 types de maladies hépatiques (dont l'HC, classée parmi les maladies inflammatoires) chez 229 chiens atteints de maladie hépatique. L'analyse statistique des résultats met en évidence que l'échographie ne permet pas de distinguer les différents types de lésions hépatiques.

L'administration de produits de contraste par voie intra-veineuse (IV) permet parfois de distinguer les différents types d'atteinte hépatique, bien que cette méthode soit surtout utilisée pour distinguer les lésions focales tumorales malignes des tumeurs bénignes (Webster, 2010) (Gaschen, 2009).

3.5.3. Radiographie abdominale

Elle permet d'apprécier la taille du foie et la présence d'ascite. L'animal doit de préférence être mis à jeun depuis la veille et recevoir un énéma 4h avant l'examen. La prise du cliché doit être effectuée en fin d'expiration de manière à obtenir une vue de l'abdomen le plus volumineux possible. La comparaison des vue latéro-latérale et ventro-dorsale est essentielle. L'aspect normal du foie à la radiographie est une image d'opacité liquidienne homogène dont la limite caudale est en contact avec l'estomac, la courbure crâniale du duodénum et le rein droit. Lors d'HC, on observe une micro-hépatie (voir figure 11) au stade de cirrhose visualisable par un déplacement crânial de l'estomac, du duodénum, du rein droit et du colon transverse ainsi qu'une réduction de la projection du foie dans le cercle de l'hypochondre. Il est à noter qu'une micro-hépatie peut être faussement diagnostiquée à l'examen radiographique chez les chiens avec un thorax profond tels que les Doberman ou les Dogues Allemands (Barthez, 2006)(Partington et Biller, 1995).

Figure 11 : Image radiographique mettant en évidence une micro-hépatie chez un chien de race Bull Mastiff mâle de 3 ans sans affection hépatique.



Source : Service d'Imagerie,
ENVA

3.6. Examen cytologique

L'examen cytologique d'un éventuel épanchement va permettre de le caractériser et d'en définir son origine. L'examen cytologique du parenchyme hépatique peut, si une biopsie ne peut pas être réalisée, permettre d'apprécier les caractéristiques cellulaires du foie.

3.6.1. Examen cytologique du parenchyme hépatique

La réalisation de cytoponctions ou de biopsies nécessite une bonne localisation des lésions de manière à obtenir un prélèvement le plus représentatif possible. On notera cependant que l'examen cytologique réalisé à l'aiguille fine n'est pas suffisant pour diagnostiquer une HC mais il a l'avantage de ne pas nécessiter de bilan de coagulation préalable et il est plus rapide à réaliser (car nécessite rarement une anesthésie) que la biopsie. Les cytoponctions sont réalisées soit par « carottage » soit par aspiration du parenchyme hépatique, cependant l'aspiration présente le risque d'une contamination sanguine du prélèvement (Rothuizen, 2009b).

Une étude menée en 2004 par l'équipe de C. Stockhaus (Stockhaus *et al.*, 2004) a tenté d'évaluer les paramètres cytologiques du foie pour permettre de classer les affections hépatiques du chien. Dans cette étude, ont été pratiquées des biopsies échoguidées sur 73 chiens avec une maladie hépatique, dont 7 avec une HC et 8 avec une cirrhose hépatique, et sur 28 chiens sains. Les échantillons de biopsie ont subi une analyse histologique d'une part et une cytologie sur calque de biopsie d'autre part. Les résultats des deux analyses, après étude statistique, ont permis d'établir les critères cytologiques suivants pour caractériser les HC: un grand nombre de lymphocytes et, lors de cirrhose, un grand nombre de cellules des canaux biliaires. Cependant, l'étude confirme que des critères morphologiques caractérisant les HC avec ou sans cirrhose tels que : le type de nécrose cellulaire, la fibrose, la formation de nodules de régénération ne peuvent être diagnostiqués par analyse cytologique et nécessitent une analyse histologique.

Une étude menée en 2004 (Wang *et al.*, 2004) sur 54 chiens atteints de maladie hépatique chronique dont 20 atteints d'HC confirmée à l'examen histologique a mis en évidence que seuls 5 prélèvements cytologiques effectué par ponctions échoguidées auraient permis de diagnostiquer des HC chez ces animaux. La concordance des deux examens est donc loin d'être parfaite.

Ainsi, en l'absence de biopsie disponible et avec la réserve que la faible quantité de tissu prélevé peut conduire à un résultat faussement négatif, l'examen cytologique peut parfois permettre d'orienter le diagnostic du clinicien vers une HC bien que la biopsie hépatique suivie d'une analyse histologique reste l'examen de choix pour l'obtention d'un diagnostic fiable d'HC chez le chien.

3.6.2. Examen cytologique du liquide d'épanchement

Lors d'HC un épanchement abdominal peut être détecté, soit lors de l'examen clinique (distension abdominale et/ou signe du flot) soit lors de l'échographie abdominale. La ponction de l'épanchement doit alors être réalisée sous contrôle échographique. L'analyse du liquide prélevé après ponction échoguidée peut révéler la présence d'un transsudat pur ou modifié, ils sont caractérisés par les analyses présentées dans le tableau 6 (Gabriel, 2009) :

Tableau 6 : Caractéristiques du liquide d'épanchement abdominal rencontré lors d'hépatite chronique chez le chien (Gabriel, 2009).

	<i>Transsudat pur</i>	<i>Transsudat modifié</i>
Aspect	Eau de roche	Séro-hémorragique
Densité (mesurée au réfractomètre)	<1.015	1.015 à 1.030
Taux protéique (g/L)	<15	15 à 30
Cellularité (cellules/μL)	<1500	1000 à 7000
Type de cellules	Cellules mésothéliales et macrophages	Cellules mésothéliales, macrophages, granulocytes neutrophiles et lymphocytes
Orientation étiologique	Hypoalbuminémie et/ou hypertension portale pré-sinusoïdale	Hypertension portale

3.7. Biopsie et analyse histologique

3.7.1. Technique de prélèvement

La réalisation de biopsies hépatiques peut s'effectuer de 3 manières : échoguidée à l'aide d'un pistolet à biopsie, par laparoscopie ou par laparotomie exploratrice. Les avantages et inconvénients de chaque technique sont présentés dans le tableau 7. En général, 2 à 3 biopsies échoguidées sont nécessaires pour avoir une image représentative de l'affection et on conseille de prélever au moins 2 lobes hépatiques différents lors d'atteinte diffuse (Rothuizen, 2009b) (Webster, 2010).

Lors de biopsie par laparotomie, deux techniques de prélèvement peuvent être réalisées : biopsie au « biopsy-punch » ou technique de la guillotine. On préférera la technique dite « de la guillotine » lors d'atteinte diffuse, il s'agit de la ligature d'un lobe hépatique avec serrage jusqu'à écrasement (Jacques, 2013) (Gaschen, 2009).

Une étude réalisée en 2002 (Cole *et al.*, 2002) compare les résultats de l'analyse histologique de biopsies obtenues au pistolet et de biopsies excisionnelles. Les résultats sont concordants dans seulement 48% des cas ce qui nous amène à interpréter les résultats d'analyse histologique de biopsie au pistolet avec précaution.

Tableau 7 : Avantages et inconvénients de différentes méthodes de biopsie hépatique chez le chien.

Techniques de biopsie	Biopsie transcutanée échoguidée	Biopsie par laparotomie	Biopsie par laparoscopie
Avantages	Peut se faire sans anesthésie générale (AG) chez les animaux calmes mais nécessite une sédation. Une AG de courte durée est cependant souvent nécessaire.	Examen complet du foie Hémorragie facilement contrôlable Prélèvement de grande taille Fiabilité du site de biopsie	Mini-invasive (récupération rapide) Prélèvement de grande taille Fiabilité du site de biopsie Hémorragie facilement contrôlable
Inconvénients	Prélèvements de petite taille Hémorragies difficiles à contrôler Site de biopsie peu fiable Peu sensible sur les lésions diffuses	AG plus longue, plus invasif	AG plus longue

3.7.2. Analyse histologique

3.7.2.1. Rappels sur l'examen histologique du foie sain

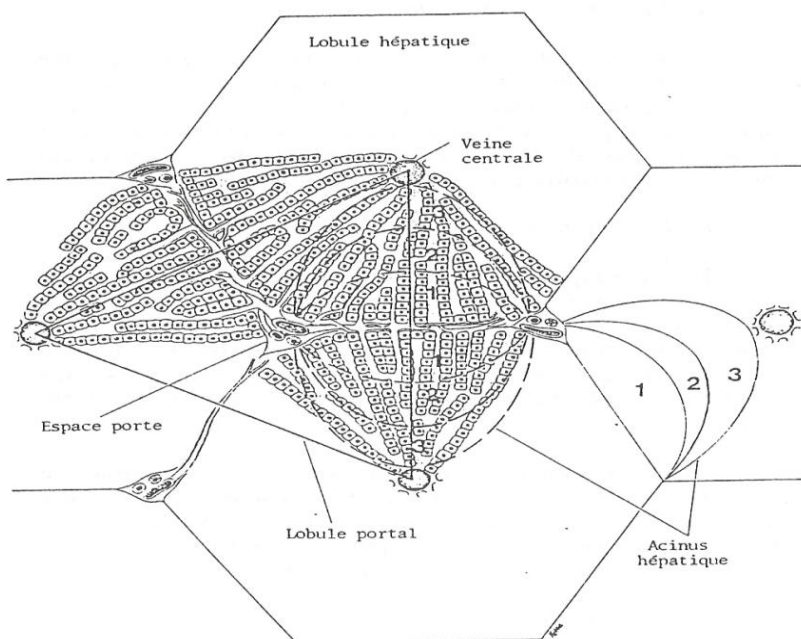
La sous-unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique, de forme hexagonale de 1 à 2 mm de diamètre avec en son centre la veine centro-lobulaire et à ses angles les espaces portes. Chaque espace porte est constitué d'une branche de l'artère hépatique, d'une branche de la veine porte, de un à deux canaux biliaires, d'un vaisseau lymphatique et de nerfs, l'ensemble de ces structures est entouré de tissu conjonctif (voir figure 12 et 13). Le sang circule de manière centripète de l'artère hépatique et de la veine porte vers la veine centro-lobulaire à travers les sinusoides (capillaires localisés entre les travées hépatocytaires). Chaque travée hépatocytaire (aussi appelé travée de Remak) est séparée de sa voisine par un capillaire sinusoidal entouré d'une très fine couche de tissu conjonctif (appelé espace de Disse) pour permettre les échanges (voir figure 14). Concernant la sécrétion de bile, la glande sécrétrice est l'acinus avec un espace porte en son centre et des veines centro-lobulaires à ses angles. La bile circule dans le sens opposé à celui du sang au travers des canalicules biliaires, puis des canaux de Hering pour rejoindre les canaux biliaires situés dans les espaces portes.

Les différents types cellulaires rencontrés dans le foie sont (Hebert, 1991):

- Les hépatocytes : 60% des cellules du foie, cellules épithéliales de forme polygonale rangées en travées autour des sinusoides et formant les canalicules biliaires ;
- Les cellules de Küpffer : 30% des cellules du foie, cellules intra-sinusoidales du système des phagocytes mononucléés assurant la filtration du sang ;
- Les cellules ovales : cellules souches hépatiques se différenciant en hépatocyte ou en cellule épithéliale biliaire, elles sont situées au niveau des canaux de Hering ;
- Les cellules de Ito : cellules de stockage des lipides et de la vitamine A, elles peuvent produire du collagène en condition pathologique, elles sont situées au niveau des espaces de Disse ;
- Les cellules épithéliales biliaires : localisées le long des canaux biliaires elles permettent la migration de la bile ;
- Les *pit cells* ou grands lymphocytes à grains : il s'agit de lymphocytes résidents.

La régénération cellulaire du foie s'effectue soit à partir des hépatocytes situés à proximité des hépatocytes nécrosés, soit à partir des cellules ovales qui peuvent donner des hépatocytes ou des cellules biliaires.

Figure 12 : Schéma de l'organisation architecturale et fonctionnelle du foie (Hebert, 1991).



Légende : 1 : zone périportale, 2 : zone intermédiaire, 3 : zone centrolobulaire

Figure 13 : Représentation tridimensionnelle schématisée de la structure de l'arbre portal et de ses connexions avec le parenchyme hépatique (Hebert, 1991).

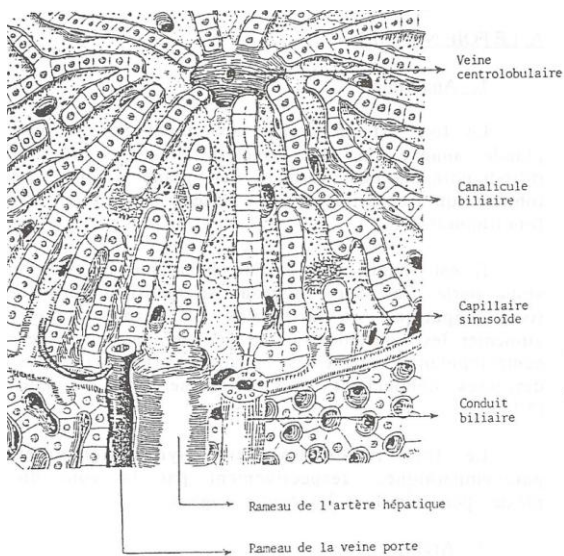
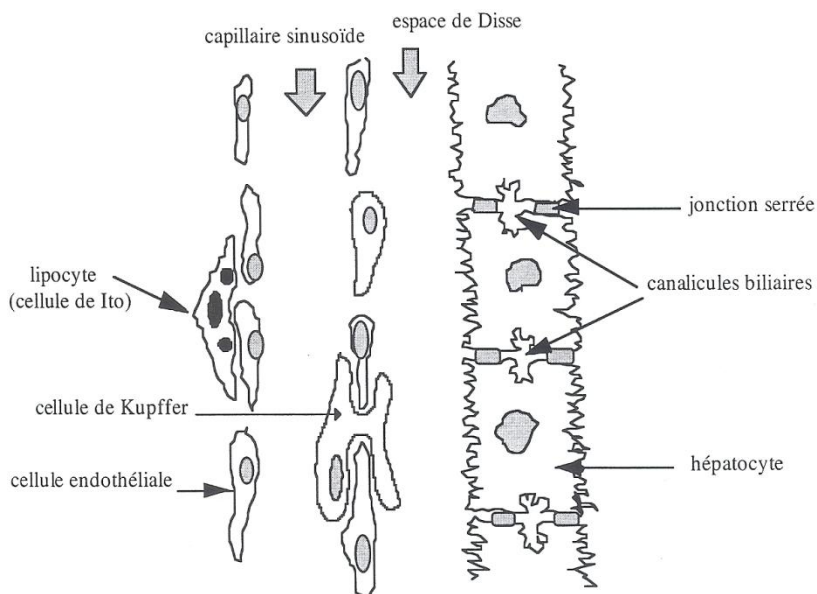


Figure 14 : Schéma de la structure histologique des capillaires sinusoiides et des travées hépatocytaires (Center, 1996).



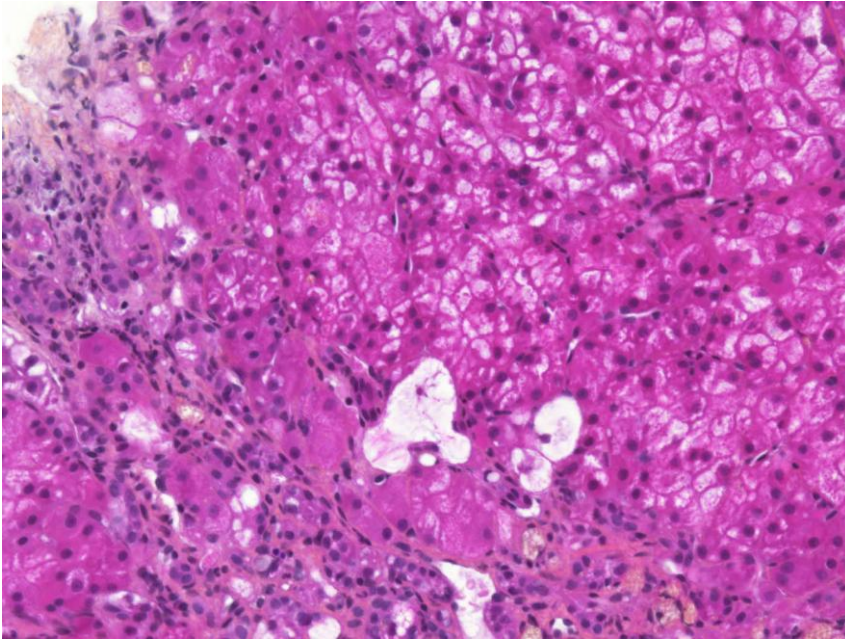
3.7.2.2. Examen histologique lors d'hépatite chronique

D'après la WSAVA, l'HC se définit par une apoptose ou une nécrose hépatocellulaire avec infiltration de cellules inflammatoires mononucléées ou mixte avec des processus de régénération et/ou de fibrose associés. Ainsi, les principales lésions histologiques rencontrées lors d'HC sont les suivantes (Cullen, 2009):

- la nécrose : il s'agit de la mort cellulaire des hépatocytes. Elle peut être dite de coagulation (due à une dénaturation protéique le plus souvent de cause ischémique) ou de liquéfaction (les cellules sont remplacées par du matériel éosinophile amorphe). La distribution de la nécrose au sein des lobules hépatiques dépend de la cause de celle-ci : les agents infectieux causent une nécrose aléatoire ; une surcharge en produit toxique ou une hypoxie touchent les hépatocytes centro-lobulaires alors qu'une intoxication peut induire une nécrose massive ;
- la régénération nodulaire : elle se produit lorsque la nécrose touche la trame de réticuline qui guide les hépatocytes. La régénération a lieu mais de manière désorganisée en formant des nodules d'hépatocytes peu fonctionnels ;
- la fibrose : il s'agit de la production par les cellules de Ito de collagène de type I et III pour remplacer la réticuline. Le collagène produit ne permet pas les échanges entre le sang et les hépatocytes. L'étude de J. Boisclair et al. réalisée en 2001 (Boisclair *et al.*, 2001) portant sur l'analyse histologique de foies de 16 chiens atteints d'HC idiopathique démontre que le stade de fibrose est corrélé positivement au nombre de myofibroblastes présents; ces myofibroblastes sont en partie issus d'une différenciation myofibroblastique des cellules de Ito ;
- la prolifération de cellules inflammatoires : il s'agit de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes. L'étude de Boisclair (Boisclair *et al.*, 2001) démontre également que les lymphocytes présents en cas d'HC sont de type CD3+ (lymphocytes T) et que leur nombre est corrélé positivement à la nécrose ce qui soutient l'idée d'un processus à médiation immune lors d'HC chez le chien ;
- la cirrhose : elle correspond à une perte de l'architecture des lobules avec fibrose globale et régénération nodulaire. Il s'agit d'un processus irréversible ;
- la lipidose : c'est l'accumulation de lipides en vacuoles uniques ou multiples dans les hépatocytes, elle est secondaire à une altération du métabolisme lipidique ;
- la choléstase : elle est secondaire à la nécrose hépatocytaire et à la compression des canalicules biliaires par la fibrose.

Les figures 15 à 21 représentent les aspects microscopiques des lésions d'HC après coloration des coupes histologiques. La coloration la plus utilisée en routine pour définir les lésions du foie est la coloration Hémalum-éosine. Pour observer la fibrose et la cirrhose on utilise la coloration au trichrome de Masson, celle de Van Gieson et la coloration de Gordon et Sweet. Pour observer l'accumulation en glycogène on utilise la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS, voir figure 24), pour celle en cuivre les colorations à l'acide rubéanique ou à la rhodanine sont utilisées et pour observer celle en fer on utilise la coloration de Perls (Brovida et Rothuizen, 2010).

Figure 15: Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique modérée. Fibrose avec inflammation lymphoplasmocytaire et neutrophilique, prolifération des canaux biliaires, dégénérescence vacuolaire des hépatocytes. Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 20).



Source : Service d'Anatomopathologie, ENVA

Figure 16 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique avec inflammation pyogranulomateuse (Cullen, 2009). Coloration Hémalun-éosine, grossissement *100.

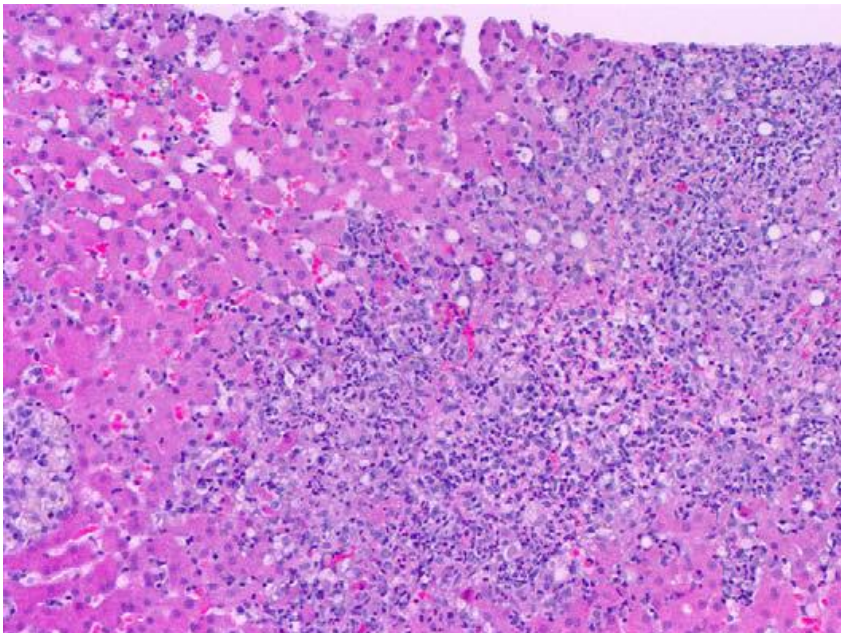
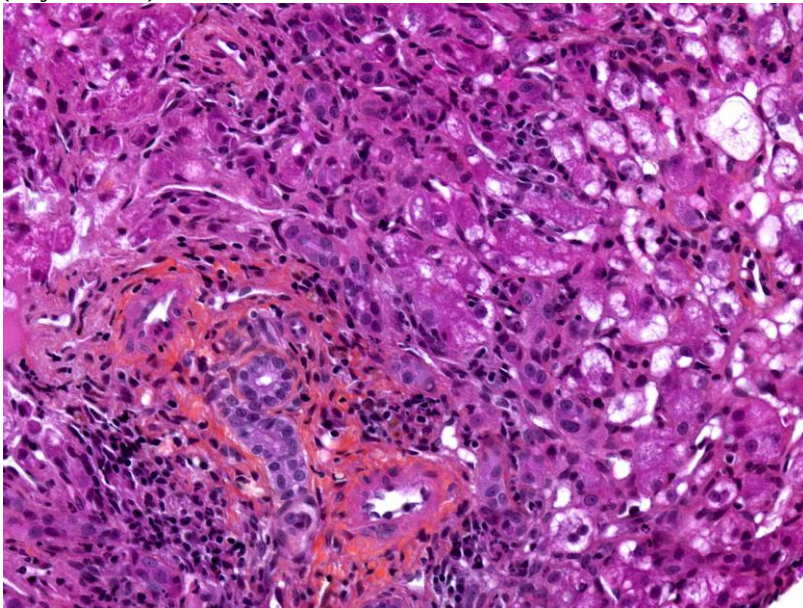
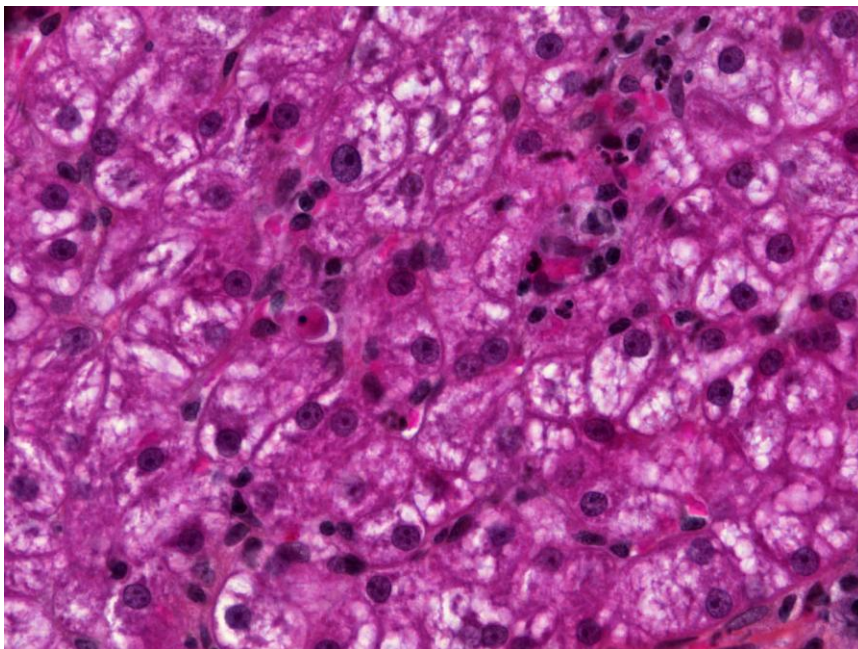


Figure 17 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique marquée. Fibrose, inflammation lymphoplasmocytaire et neutrophilique, prolifération des canaux biliaires, dégénérescence vacuolaire des hépatocytes. Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 20).



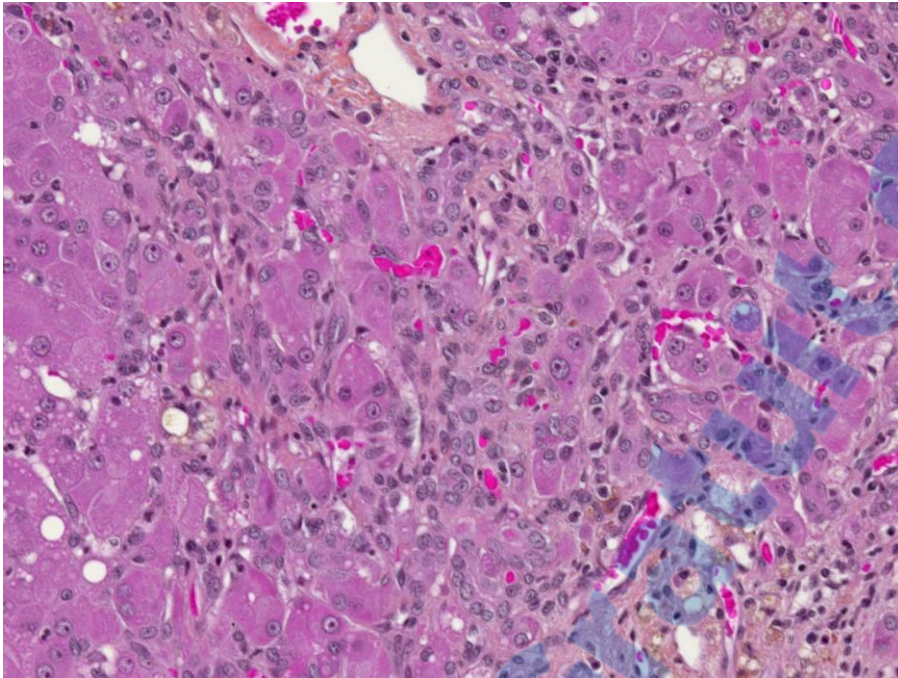
Source : Service d'Anatomo-pathologie, ENVA

Figure 18 : Coupe histologique avec détail du parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique marquée (même animal que la figure 15). Inflammation lymphoplasmocytaire et neutrophilique, dégénérescence vacuolaire des hépatocytes, corps apoptotique correspondant à un hépatocyte (au milieu, légèrement à gauche). Coloration hémalun-éosine-safran (objectif 40).



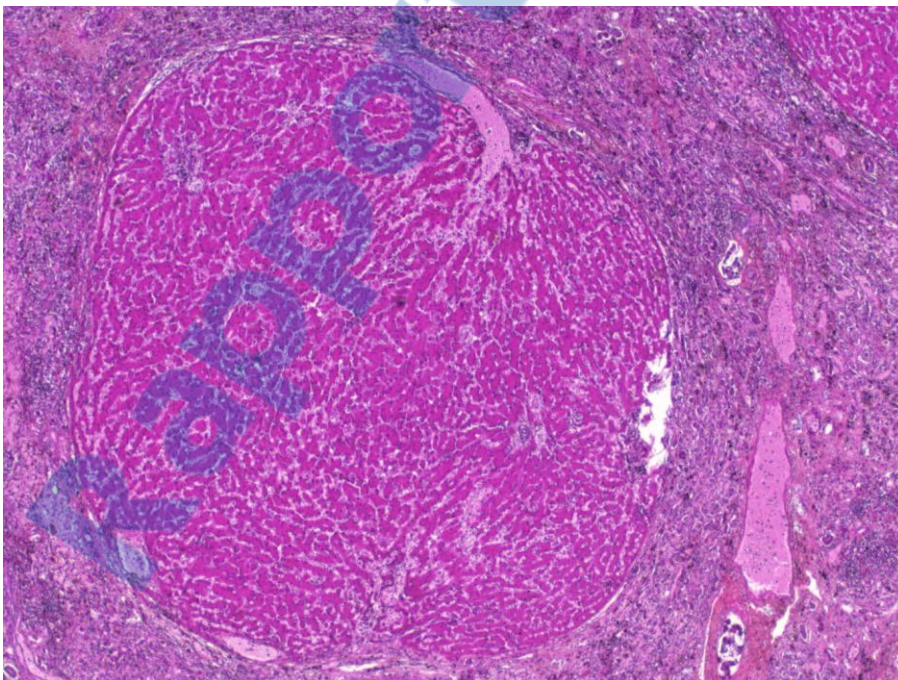
Source : Service d'Anatomo-pathologie, ENVA

Figure 19 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique sévère. Fibrose avec inflammation lymphoplasmocytaire et prolifération des cellules ovales au sein du parenchyme. Coloration hémalum-éosine-safran (objectif 20).



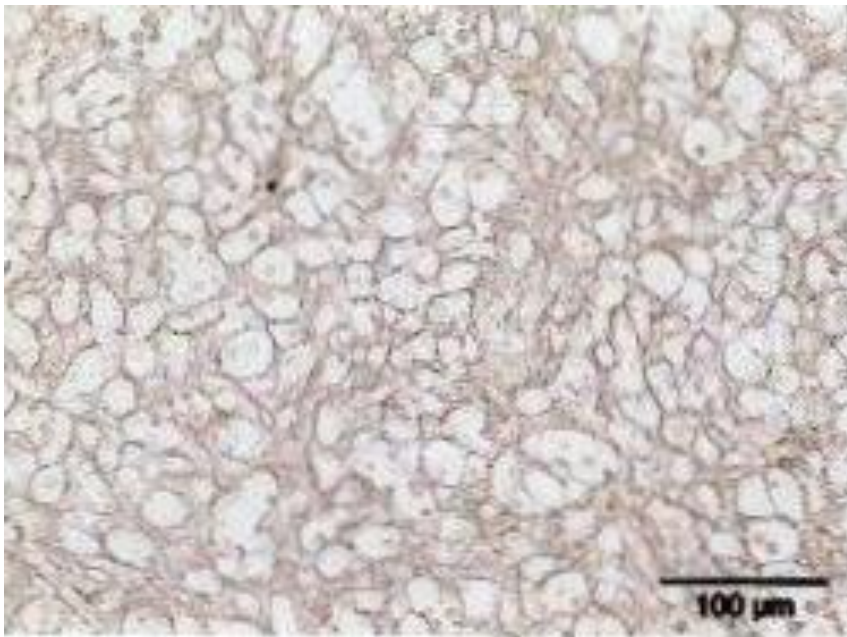
Source : Service d'Anatomopathologie, ENVA

Figure 20 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une cirrhose. Fibrose sévère et nodule de régénération (au centre). Coloration hémalum-éosine-safran (objectif 2,5).



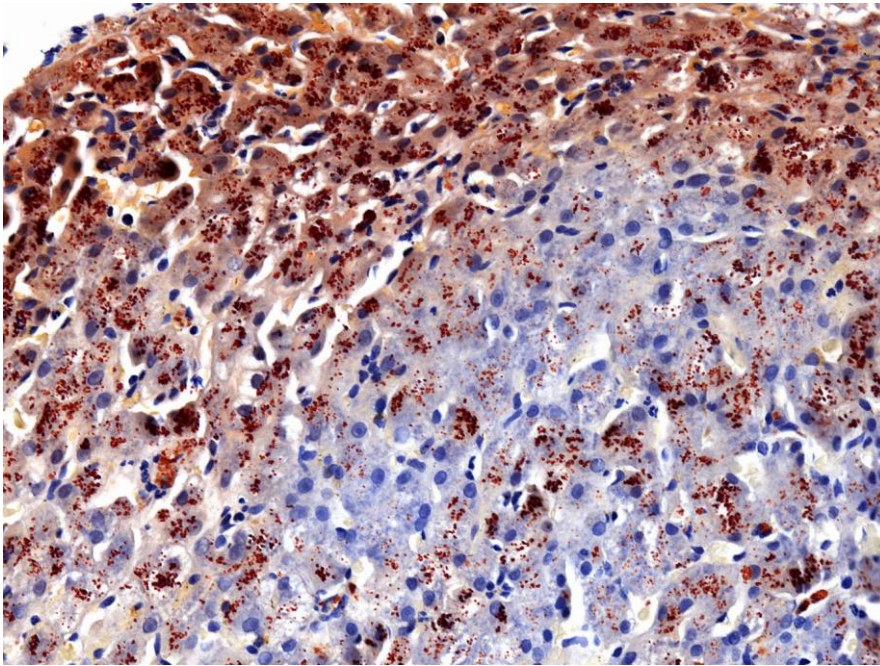
Source : Service d'Anatomopathologie, ENVA

Figure 21: Coupe histologique parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite lobulaire disséquante (Van Den Ingh et al., 2006). Coloration de Gordon et Sweet qui met en évidence la réticuline.



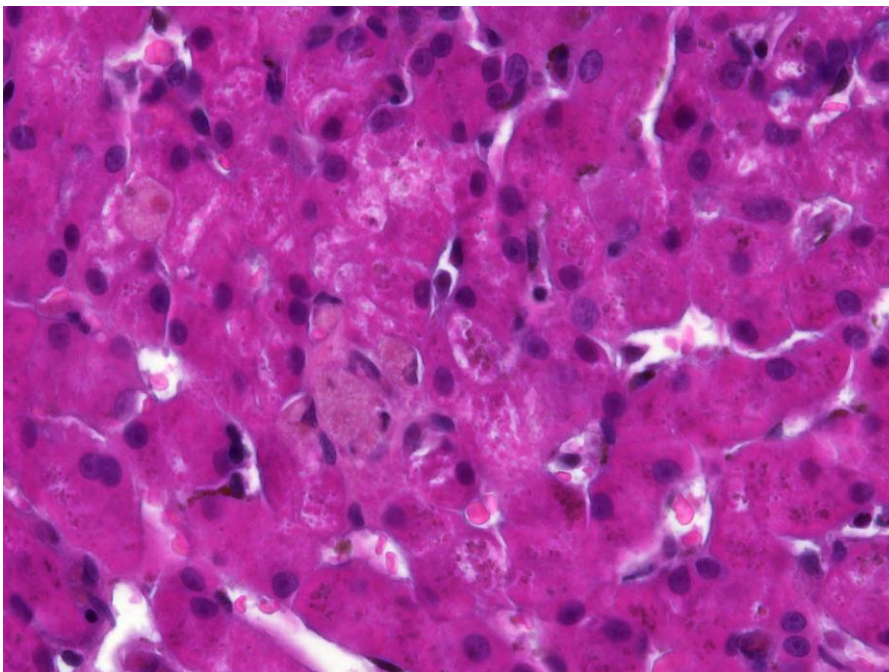
La localisation d'une surcharge en cuivre permet de déterminer si elle est primaire ou secondaire lorsque celle-ci est visualisée à un stade précoce. La surcharge en cuivre a lieu en priorité dans les hépatocytes de la zone centro-lobulaire lorsqu'elle est primaire, alors que lorsqu'elle est secondaire à une choléstase elle se situe dans la zone péri-portale. Une surcharge en cuivre du parenchyme hépatique est mise en évidence par coloration à la rhodanine ou à l'acide rubéanique des lysosomes des hépatocytes (voir figure 22 et 23). Lorsque la concentration en cuivre d'un hépatocyte dépasse le seuil limite toléré, il se nécrose et libère son contenu en cuivre qui s'ajoute à celui présent dans les hépatocytes voisins. Le dosage du cuivre hépatique est réalisé par un laboratoire spécifique et nécessite 1 gramme de tissu conservé dans un tube en verre et congelé. Lorsque l'accumulation est primaire elle dépasse en générale 2000µg/g de matière sèche alors que lorsqu'elle est secondaire elle se situe entre 800 et 1500µg/g de matière sèche, bien que ces chiffres soient discutés (Honeckman, 2003).

Figure 22 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique cuprique. Accumulation de cuivre (grains bruns) dans le cytoplasme des hépatocytes. Coloration rhodanine (objectif 20).



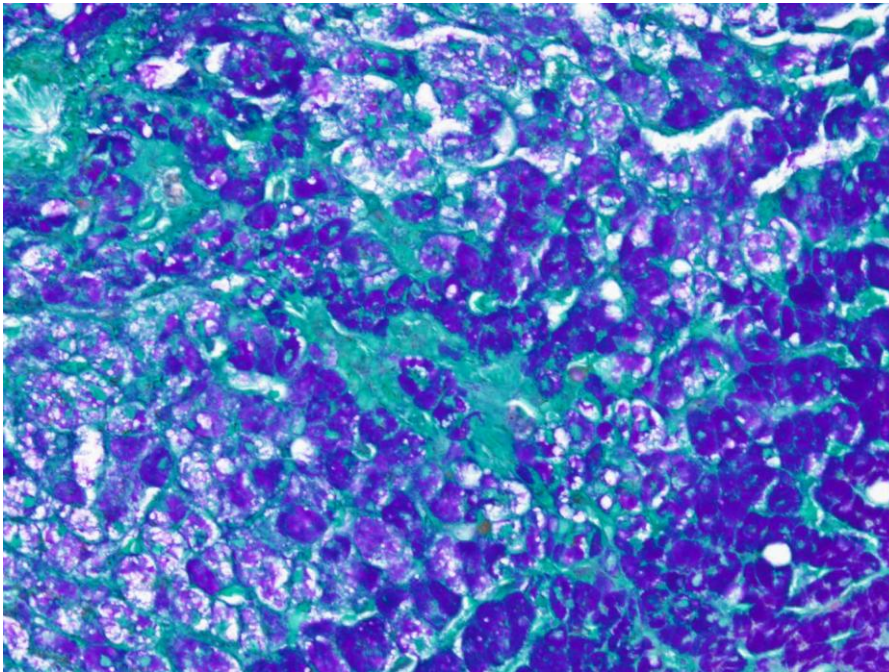
Source : Service d'Anatomopathologie, ENVA

Figure 23 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une hépatite chronique cuprique (même animal que la figure 18). Accumulation de cuivre (grains grisâtres) dans le cytoplasme des hépatocytes et des cellules de Küpffer. Coloration hémalum-éosine-safran (objectif 40).



Source : Service d'Anatomopathologie, ENVA

Figure 24 : Coupe histologique de parenchyme hépatique chez un chien présentant une surcharge glycogénique. Accumulation de glycogène (vacuoles violettes) dans le cytoplasme des hépatocytes. Coloration à l'acide périodique-Schiff (objectif 20).



Source : Service d'Anatomopathologie, ENVA

3.8. Diagnostic étiologique

A ce stade du diagnostic, lorsqu'une HC est présente, elle est identifiée et caractérisée en fonction de son aspect histologique. Il convient alors de déterminer si une cause infectieuse peut être considérée comme responsable de l'HC. Parfois l'observation d'agents infectieux intra-cellulaires sur le frottis sanguin ou sur les examens cytologiques ou histologiques permet de déterminer l'origine de l'HC. Dans le cas où l'HC est due à une cause toxique (médicamenteuse ou intoxication) c'est le questionnaire d'anamnèse qui permet d'orienter le diagnostic étiologique. Les méthodes diagnostiques décrites ci-dessous sont celles disponibles pour le praticien, pour certains agents infectieux non identifiés comme le virus putatif de l'hépatite à cellule acidophile il n'existe pour le moment pas de test de détection.

- Virus de l'hépatite de Rubarth : on a vu que les HC dues à ce virus sont la conséquence d'une immunité partielle sur des animaux ayant reçu une vaccination, ceux-ci possèdent donc des anticorps vaccinaux. La sérologie ne permet pas de distinguer les anticorps infectieux des anticorps vaccinaux. Pour le diagnostic on a donc recourt à deux sérologies pour observer une séroconversion ou à une PCR. Cependant la mise en évidence des anticorps et/ou du virus s'avère souvent négative et ne nous permet pas de conclure sur l'implication du virus puis son élimination ou sur son absence d'implication dans l'HC (Chouinard *et al.*, 1998) (Boomkens *et al.*, 2005) ;

- *Leishmania* sp: un résultat de sérologie quantitative très fortement positif confirme le diagnostic, si le résultat est douteux l'observation de leishmanies sur prélèvement cytologique ou histologique peut être effectuée. Si l'on observe des éléments suspects au microscope alors une PCR peut être réalisée à partir de ponctions de foie, de nœuds lymphatiques, de moelle osseuse ou de liquide biologique (Guillot et Bourdoiseau, 2013) ;
- *Leptospira interrogans*: la vaccination ne concernant en général que les *L. interrogans* sérogroupes *canicola* et *icterohaemorrhagiae*, une recherche des anticorps infectieux dirigés contre les autres sérogroupes de *L.interrogans* ou contre *L. grippothyphosa* peut être réalisée. Lorsque cela est impossible, soit parce que l'animal a été vacciné contre les sérogroupes impliqués, soit parce que le titre en anticorps n'est pas détectable, une méthode de détection PCR est aussi disponible. Elle peut être effectuée à partir du sang ou de l'urine des animaux atteints bien qu'elle soit parfois négative en présence d'infection car l'excrétion de la bactérie est intermittente (Sykes *et al.*, 2011) ;
- *Helicobacter* sp.: une analyse PCR sur le parenchyme hépatique pourrait être réalisée, elle permettrait d'identifier le génome bactérien mais l'implication de cet agent dans les HC du chien est encore controversée ;
- Autres agents bactériens ou fongiques : la mise en culture de biopsies hépatiques peut s'avérer utile au diagnostic. Si des biopsies ne sont pas disponibles la culture peut s'effectuer sur le liquide d'épanchement si de l'ascite est présente ou, à défaut, sur de la bile (Kearns, 2009) .

On a donc vu que les examens urinaires et sanguins permettaient d'évaluer l'atteinte hépatique, ils permettent aussi d'obtenir des valeurs de base avant traitement de manière à permettre un suivi de l'animal. La seule technique d'imagerie indispensable lors de suspicion d'HC est l'échographie car elle permet de visualiser le parenchyme hépatique et de réaliser des biopsies échoguidées. Cependant, la biopsie par laparotomie ou laparoscopie est considérée comme le « gold standard » en matière de diagnostic des HC du chien, pour obtenir des prélèvements de qualité suffisante en vue de l'examen histologique mais aussi en quantité suffisante pour réaliser des analyses complémentaires (dosage de cuivre, recherche de maladie infectieuse notamment). Une fois que le diagnostic d'HC a été posé il s'agit de savoir si une cause peut être identifiée ou si l'HC est considérée idiopathique. Nous allons maintenant voir quelle sont les méthodes diagnostiques adoptées en médecine humaine et qui pourraient, dans le futur, être appliquées à la médecine vétérinaire.

3.9. Perspectives diagnostiques chez le chien : les méthodes adoptées en médecine humaine

Le diagnostic des hépatites chroniques chez le chien a été calqué sur ce qui est réalisé chez l'Homme, la démarche diagnostique chez l'Homme est donc pratiquement semblable, cependant certaines techniques encore non disponibles en médecine vétérinaire ont été développées.

Concernant les analyses sanguines certains, dosages non réalisés chez le chien sont utilisés, ils sont les suivants (Burt *et al.*, 2012) (Boyer *et al.*, 2012)(Friedman et Keefe, 2012) :

- Dosage de la 5'-nucléotidase : cette enzyme augmente lors d'atteinte hépatique et sa valeur est corrélée avec celle des PAL, son dosage est utilisé pour différencier une augmentation physiologique des PAL (enfance et grossesse) d'une augmentation pathologique signe d'une atteinte hépatique. On peut supposer qu'un dosage de la 5'-nucléotidase pourrait être utilisé chez les chiennes gestantes mais aussi lors de traitements aux anti-convulsivants inducteurs enzymatiques ;
- Dosage de la lactate déshydrogénase : la concentration de cette enzyme augmente lors de nécrose hépatocellulaire mais sa spécificité pour les maladies hépatiques est faible. Certains auteurs rapportent son utilisation chez le chien de manière anecdotique (Center, 2007) ;
- Dosage de l'apolipoprotéine A1 : sa quantité diminue lors de la progression de la fibrose, son dosage chez le chien pourrait permettre de suivre l'évolution de la fibrose d'une manière non invasive ;
- Injection de sulfobromophtaleine (BSP) et mesure de la clairance hépatique, cela teste les capacités de transport du foie. Ce test a été utilisé chez le chien dans certaines études (Center, 1996) ;
- Dosage de la céruloplasmine sanguine : 65 à 90% des individus présentant une accumulation pathologique de cuivre présentent une valeur basse, si elle est corrélée à la présence d'anneaux de Kayser-Fleischer alors le diagnostic de certitude de la maladie de Wilson peut être établi. Ce dosage pourrait être utilisé en cas de suspicion d'HC cuprique ;
- Dosage du cuivre sanguin libre : il comporte l'évaluation des rapports suivants : $\frac{\text{Cu(urinaire)}}{\text{créatinine(urinaire)}}$ et $\frac{\text{Cu(urinaire)}}{\text{Zn(urinaire)}}$, ces rapports sont élevés en cas de maladie de Wilson (Fieten *et al.*, 2013b). Il pourrait permettre une mise en évidence non invasive d'une accumulation pathologique de cuivre hépatique chez le chien.

En médecine humaine, lorsque l'HC est diagnostiquée, on cherche ensuite à quantifier la fibrose en place de manière à choisir un traitement et à évaluer son efficacité (ex : la mise en place d'un traitement lors d'HC due au virus de l'hépatite C a lieu lorsque le stade de fibrose est supérieur ou égal à F2, déterminé par le score Metavir, voir annexe 2). La fibrose peut être évaluée suite à une biopsie hépatique, on peut alors la classer suivant différents systèmes, le plus utilisé aujourd'hui est le score Metavir également utilisé en médecine vétérinaire (Izembart, 1999). La classification selon un système reconnu permet une standardisation et une reproductibilité de l'analyse (Fierbinteanu Braticevici *et al.*, 2011).

Puisque l'évaluation de la fibrose permet de suivre l'efficacité du traitement il faut la réévaluer régulièrement or la biopsie reste une procédure invasive pouvant causer de nombreuses complications (voir tableau 8), des études sont donc en cours pour déterminer des moyens moins invasifs d'évaluation de la fibrose et remplacer la biopsie et évaluer la fibrose de manière moins invasive.

Tableau 8: Complications rencontrées lors de biopsie hépatique chez l'Homme (Fierbinteanu Braticevici *et al.*, 2011).

<i>Nature de la complication</i>	<i>Fréquence d'apparition lors de biopsie hépatique</i>
Douleur sur le lieu de ponction	0.056 à 0.083%
Hémorragie	0.03 à 0.05%
Bactériémie	0.08%
Décès	0.001 à 0.0001%
Péritonite biliaire	0.03 à 0.22%
Pneumothorax/Hémothorax	0.08 à 0.28%
Emphysème sous cutané	0.014%
Rupture de l'aiguille de biopsie	0.02%
Biopsie d'un autre organe	Poumon 0.001%, bile 0.003%, colon 0.003%, rein 0.09%

Les autres techniques étudiées pour remplacer la biopsie hépatique en médecine humaine sont les suivantes (Fierbinteanu Braticevici *et al.*, 2011):

- La combinaison de plusieurs biomarqueurs : Le « fibrotest » basé sur les paramètres sanguins semble prometteur (sensibilité de 85% dans les stades précoces) ainsi que l'augmentation du taux de prothrombine qui correspond à un stade avancé de fibrose ;
- Le « fibroscan » : il s'agit d'ultrasons qui calculent l'élasticité d'un volume connu de parenchyme hépatique, il est surtout utile lors de fibrose avancée mais limité car impossible à réaliser en cas d'ascite, d'espace intercostal de petite taille et d'obésité ;
- L'élastographie par résonance magnétique : cette technique semble efficace mais trop peu d'études sur le sujet sont parues pour pouvoir conclure, cependant elle permet l'évaluation de la fibrose chez des patients obèses ;

- L'ARFI (image de force de radiation acoustique) : ne détecte que les stades avancés de fibrose mais a l'avantage de durer moins longtemps que le fibroscan et de pouvoir être pratiquée durant l'échographie même sur des patients obèses ;
- Le test respiratoire : il consiste en l'ingestion d'un composé riche en C^{13} ou C^{14} et on mesure le $C^{13}O_2$ ou $C^{14}O_2$ expiré, très peu invasive cette technique reste peu utilisée.

La combinaison de plusieurs tests non invasifs semble prometteuse même si aucune étude comparative n'a encore été publiée (Fierbinteanu Braticevici *et al.*, 2011).

Nous avons donc vu comment diagnostiquer une hépatite chronique chez le chien. Sauf lors de phase aiguë de l'hépatite, il est rare de devoir procéder à une hospitalisation de l'animal en urgence. Elle peut s'avérer nécessaire pour commencer une administration des traitements par voie parentérale ou administrer un traitement de soutien. Même si l'HC ne relève pas d'une urgence, il est important de sensibiliser le propriétaire à la mise en place d'un traitement le plus rapidement possible (même en l'attente de résultats). Pour cela, il convient au praticien de bien connaître les différents traitements utilisables et leurs rôles, de manière à expliquer clairement au propriétaire l'importance d'une bonne observance du traitement qui peut parfois comporter un grand nombre de médicament à administrer. C'est dans ce but que nous décrirons dans le chapitre suivant les traitements disponibles et les valeurs pronostiques utilisables lors d'HC chez le chien.

4. Traitement et pronostic des hépatites chroniques du chien

4.1. Traitement des hépatites chroniques du chien

Maintenant que nous avons décrit les principales causes et les signes cliniques rencontrés lors d'HC chez le chien et qu'une démarche diagnostique a été proposée, nous allons décrire les traitements utilisables lors d'HC. Il est à noter que certains traitements n'existent pas dans la pharmacopée vétérinaire et qu'il faut alors aller les chercher dans la pharmacopée humaine. Sont présentés dans ce chapitre les traitements « spécifiques » à utiliser lorsque la cause de l'HC est connue et qu'un traitement existe, mais aussi les traitements non spécifiques utilisables dans tous les cas d'HC chez le chien. De plus, le traitement des complications des HC est également présenté puisqu'elles sont parfois responsables des symptômes les plus invalidants pour l'animal. La grande majorité des traitements utilisés chez le chien lors d'HC ont été extrapolés de la médecine humaine avec pour certains la réalisation d'études chez le chien visant à démontrer l'efficacité du traitement. Puisque, comme nous l'avons vu précédemment, les causes des HC chez l'Homme ne sont pas les mêmes que chez le chien, il existe des traitements utilisés en médecine humaine non utilisés chez le chien qui seront exposés plus loin.

4.1.1. Traitements non spécifiques

Les traitements non-spécifiques proposés ne concernent que le soutien de la fonction hépatique. Des traitements symptomatiques peuvent être ajoutés à la prescription du praticien (anti-vomitifs, anti-diarrhéiques, etc.).

4.1.1.1. Anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes sont utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques. Par inhibition de la phospholipase A ils diminuent la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines et leucotriènes), ils inhibent également la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation. La prednisolone peut être administrée au dosage initial de 0.4 à 0.5 mg/kg en une ou deux prises par jour pendant 2 à 4 semaines puis la dose doit être progressivement réduite (Center, 2000). D'autres protocoles d'administration sont décrits par certains auteurs (Kirk et Bonagura, 1995) (Honeckman, 2003) (Viviano, 2013). Le traitement doit être de 3 à 6 mois minimum. Un suivi toutes les 6 semaines avec contrôle des paramètres fonctionnels du foie doit être effectué car le suivi enzymatique est peu représentatif : il est faussé par l'induction enzymatique des corticoïdes. Une biopsie de contrôle doit être effectuée après 4 à 6 mois de traitement car elle constitue le seul moyen de suivi rigoureux de l'HC. L'effet secondaire principal des corticoïdes est un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui induit une atrophie bilatérale des surrénales et un syndrome de Cushing iatrogène. Ils peuvent également favoriser l'apparition de pancréatite et d'infections. Lors d'effets secondaires trop importants une réduction de la dose administrée ou l'utilisation d'autres immunomodulateurs sont recommandées. L'utilisation des glucocorticoïdes en cas d'atteinte infectieuse ou d'accumulation de cuivre est contre-indiquée, leur usage doit être réservé aux HC idiopathiques (Rothuizen, 2006).

Une étude menée en 1988 par Strombeck et son équipe (Strombeck *et al.*, 1988) a mis en évidence une augmentation significative de la durée de survie des chiens atteints d'HC traités à la prednisolone. La réussite du traitement était déterminée par la gravité de la maladie, en effet les animaux décédés une semaine après le diagnostic étaient aussi nombreux dans le groupe des animaux traités que dans le groupe placebo.

Lorsque de l'ascite est présente, il est conseillé d'utiliser un glucocorticoïde exempt d'effet minéralocorticoïde tel que la dexaméthasone (Center, 2000).

4.1.1.2. Immunomodulateurs

En cas de non réponse au traitement corticoïde ou pour diminuer la dose de corticoïdes administrés, on peut utiliser de l'azathioprine, un immunomodulateur diminuant l'immunité cellulaire et humorale. Une des protocoles de traitement conseillé par les auteurs est le suivant : 1.0 à 2.0 mg/kg par voie orale (PO) une fois par jour (SID) durant 5 à 7 jours lorsqu'elle est administré avec de la prednisolone (Center, 2000), il existe d'autres protocoles (Viviano, 2013) (Webster et Cooper, 2009). Il est conseillé d'alterner les jours de traitement lors d'administration concomitante de corticoïdes. La toxicité (myélosuppression, vomissements, diarrhée et anorexie) de l'azathioprine est rare lors d'utilisation un jour sur deux chez les carnivores domestiques mais le traitement doit être interrompu si la concentration en granulocytes neutrophiles est < 2000 cellules/ μ L et/ou si celle en thrombocytes est < 100.000 cellules/ μ L (Gabriel, 2009) (De Novo, 2006a)(Kirk et Bonagura, 1995)(Honeckman, 2003)(Blunch *et al.*, 2003). Lors de l'administration des comprimés, les propriétaires doivent porter des gants et les comprimés doivent être dosés de manière à ne pas devoir les casser (Rothuizen, 2006).

De la ciclosporine à la dose de 3 à 5 mg/kg 2 fois par jour (BID) peut également être utilisée mais aucune étude ne prouve son efficacité lors d'HC chez le chien (Willard, 2010). D'autres immunosuppresseurs déjà utilisés chez le chien tels que le methotrexate (anti-métabolite) ou le chlorambucil pourraient être utilisés dans le cadre des HC mais aucune étude ne prouve leur efficacité (Honeckman, 2003) (Center, 2000).

4.1.1.3. Anti –oxydants

De plus en plus utilisés ces dernières années dans le cadre du traitement des HC chez le chien mais aussi dans d'autres maladies, les anti-oxydants ont progressivement pris une place de choix dans la pharmacopée vétérinaire. Avant de décrire les différents anti-oxydants physiologiques cellulaires et ceux utilisés lors d'HC chez le chien, un rappel des causes et des conséquences du stress oxydatif sur les tissus est décrit dans l'encadré 4.

Encadré 4 :

Rappels sur le stress oxydatif (Chabaud, 2007):

Les radicaux libres (RL) sont les formes toxiques d'une espèce chimique, ils sont dus à la présence sur l'orbitale externe de l'atome d'un électron non apparié (issu de la perte ou du gain d'un électron). Ces molécules sont très réactives et elles se réduisent en oxydant d'autres molécules. Les radicaux libres jouent un rôle dans la signalisation cellulaire, dans la communication cellulaire en réponse à des stimuli (Ultra Violets, xénobiotiques, température, etc..) et dans le maintien de l'homéostasie cellulaire (action bactéricide). Les radicaux libres qui jouent un rôle dans le foie sont :

- L'anion superoxyde (O_2^-): issu du gain d'un électron sur un atome de dioxygène via l'intervention d'une enzyme oxydase présente en grande quantité dans les hépatocytes (xanthine oxydase). Sa toxicité est indirecte comme précurseur d'autres radicaux libres ;
- Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2): issu de la synthèse de 2 anions superoxydes avec 2 protons par une enzyme : la superoxyde dismutase. C'est le plus réactif et le plus agressif de tous les radicaux libres, son action est directe et indirecte.

Le stress oxydatif est issu d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les systèmes cellulaires de désactivation des radicaux libres (anti-oxydants). La diminution des anti-oxydants est due : soit au vieillissement cellulaire, soit à un stress de la cellule (bactérie, virus etc...). L'augmentation de la production de radicaux libres survient lors d'hypoxie cellulaire, de contact avec des substances pro-oxydantes (métaux lourds, pesticides), d'anomalie génétique ou d'activation des systèmes de production de RL lors de syndrome inflammatoire chronique. Les lésions cellulaires associées au stress oxydatif sont :

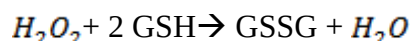
- Une peroxydation des lipides composants les membranes cellulaires,
- Une dénaturation des protéines (dans les hépatocytes les RL oxydent les protéines soufrées tels que le glutathion),
- Une altération de l'ADN.

On comprend donc que le stress oxydatif joue un rôle très important en cas d'HC.

4.1.1.3.1. Les anti-oxydants physiologiques hépatiques

De manière physiologique, pour empêcher le stress oxydatif, l'organisme possède de nombreux systèmes anti-oxydants, ceux qui agissent au niveau hépatique sont les suivants (Chabaud, 2007):

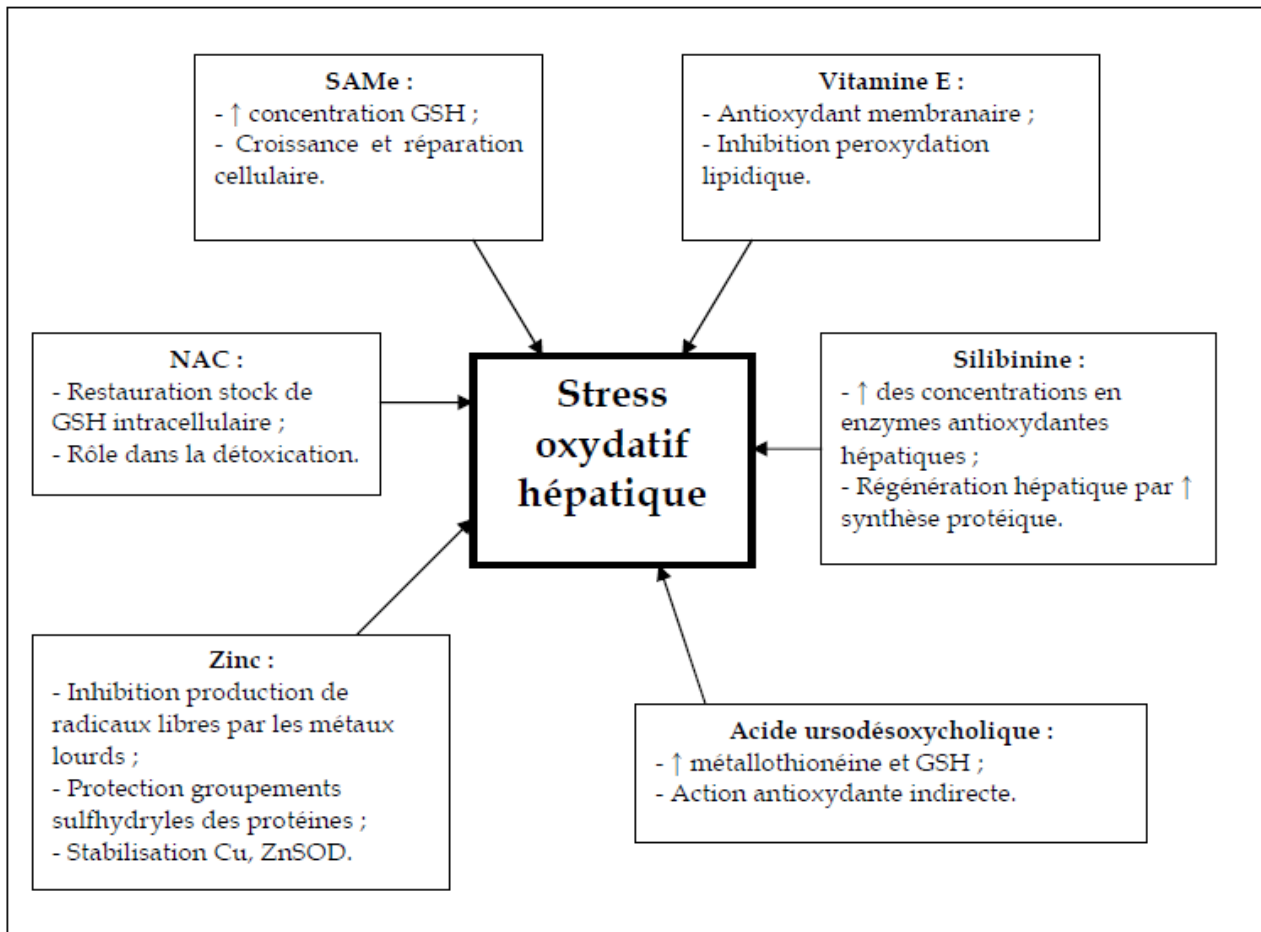
- Les superoxydes dismutases (métalloenzymes) : elles permettent la dismutation de l'anion superoxyde,
- La glutathion peroxydase : cette enzyme permet la détoxification du peroxyde d'hydrogène ou d'un hydro-peroxyde (ROOH) en transformant une molécule de peroxyde d'hydrogène et 2 molécules de glutathion réduit (GSH) en 1 molécule de glutathion oxydé (GSSG), 1 molécule d'eau (H₂O) et +/- un réactif réduit (ROH) selon les réactions suivantes :



- Le glutathion : il s'agit du principal anti-oxydant cellulaire. Il agit soit directement par captation des RL, soit via la glutathion peroxydase ;
- La vitamine E (ou α -tocophérol) : il s'agit d'un anti-oxydant membranaire excrété dans la bile ;
- La vitamine C (ou acide ascorbique) : il s'agit d'un anti-oxydant intracellulaire, elle permet également la régénération de la vitamine E oxydée. Il semblerait qu'elle diminue l'excrétion urinaire de cuivre c'est pourquoi son utilisation lors d'HC cuprique est controversée ;
- La S-adénosylméthionine (ou SAME) : synthétisée à partir de la méthionine (80% de la méthionine organique sert à synthétiser la SAME) dans le foie via la SAME-synthétase, elle est à l'origine de la formation du glutathion réduit. Elle agit comme anti-oxydant, anticholérétique, anti-inflammatoire, antalgique, antifibrosant et immunomodulateur. Lors d'affection hépatique on ne peut pas administrer de méthionine car la SAME-synthétase étant affaiblie la méthionine s'accumulerait. On peut par contre administrer de la SAME qui est bien absorbée au niveau intestinal, surtout à jeun ;
- La silymarine (ou silibinine, flavonolignan extrait du Chardon Marie) : son action est anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-fibrosante et anti-cholérétique par augmentation de la quantité de superoxyde dismutase intracellulaire ;
- La colchicine : son action est principalement anti-fibrosante mais elle a aussi des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires ;
- Le zinc : son action est anticuprique (il provoque la fixation du cuivre par activation des métallothionéines), anti-oxydante et anti-fibrosante ;
- L'acide ursodésoxycholique : il s'agit d'un acide biliaire capté activement lors du cycle entérohépatique. Son action est anti-oxydante, directe et indirecte (par action anticholélithiasique et cholérétique il diminue l'accumulation de substances toxiques dans la bile), immunomodulatrice et cholérétique.

Les différents rôles des anti-oxydants physiologiques hépatiques sont récapitulés dans la figure 25.

Figure 25 : Schéma de l'action des anti-oxydants contre le stress oxydatif hépatique (Chabaud, 2007)



Légende : NAC= N-Acétylcystéine, son rôle n'est pas développé ici du fait de son utilisation plutôt réservée aux troubles respiratoires, oculaires et lors d'intoxication au paracétamol.

Le stress oxydatif peut être évalué par la mesure du glutathion réduit ou par le rapport **glutathion réduit / glutathion oxydé**. Une étude menée en 2002 par S. Center et son équipe (Center

et al., 2002) démontre que 44% des chiens avec une affection hépatique nécrotico-inflammatoire montrent une diminution de ces deux paramètres. Le stress oxydatif est donc bien à prendre en compte lors d'HC chez le chien.

4.1.1.3.2. Les anti-oxydants médicamenteux

Dans cette partie nous ne présenterons que les antioxydants utilisables lors d'HC chez le chien (Chabaud, 2007) ; ceux dont l'action d'intérêt principal lors d'HC n'est pas leur rôle antioxydant sont classés dans d'autres paragraphes (cf. zinc, colchicine et vitamine C).

→ La SAME: elle est administrée PO à la dose de 15mg/kg BID 30 minutes avant le repas (Rothuizen, 2006), d'autres posologies existent (De Novo, 2006a)(Honeckman, 2003)(Blunch *et al.*, 2003) (Twedt, 2006) (Center, 2000). Une étude récente menée en 2005 (Center *et al.*, 2005) démontre l'efficacité de la SAME (par l'induction de l'augmentation du glutathion cellulaire) lorsqu'elle est délivrée à la dose de 10mg/kg BID chez 12 chiens en bonne santé recevant de manière concomitante de la prednisolone.

→ La silymarine : Les doses recommandées sont extrapolées de la médecine humaine : 50 à 250 mg/kg PO BID (De Novo, 2006a) (Honeckman, 2003). Seule une étude récente (Au *et al.*, 2013) décrit l'efficacité de la silymarine sur des hépatocytes canins in-vitro. Des hépatocytes canins sains ont été mis en contact avec de la SAME et de la silymarine durant 24h. Après 24h le glutathion cellulaire a été dosé et celui-ci était significativement augmenté dans les hépatocytes traités par rapport aux non-traités. Il est regrettable que la silymarine n'ait pas été testée seule mais au moins aucun effet néfaste sur les hépatocytes n'a été observé et cette étude ouvre la voie à des essais in-vivo chez le chien.

→ Vitamine E : Elle est utilisée à la dose de 50 à 600UI PO SID (Honeckman, 2003)(Blunch *et al.*, 2003). Une étude menée en 2003 (Twedt *et al.*, 2003) démontre l'efficacité anti-oxydante de la vitamine E chez le chien. Vingt chiens de races non précisées atteints d'HC idiopathique ont été répartis en 2 groupes (traité et non traité). Les animaux du groupe traités ont reçu de la vitamine E à la dose de 0.58 à 7 UI/kg/jr durant 3 mois. Les animaux ayant reçu le traitement montrent des valeurs d'ALAT significativement plus basses que les animaux non traités et un rapport $\frac{GSH}{GSSG}$ significativement plus élevé que les animaux non traités.

→ L'acide ursodésoxycholique : il est utilisé pour son action cholérétique mais aussi pour ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires à la dose de 7.5mg/kg BID en même temps que le repas (Gabriel, 2009). Les seuls effets secondaires rarement rapportés sont l'apparition de vomissements et de diarrhée (Kirk et Bonagura, 1995)(Blunch *et al.*, 2003)(Favier, 2009). Il est rapporté le cas d'un chien femelle stérilisée de race Schnauzer nain de 9 ans atteint d'HC idiopathique traité uniquement à l'acide ursodésoxycholique à la dose de 15mg/kg PO SID pendant 8 mois (Meyer *et al.*, 1997). Les paramètres biochimiques et l'état clinique de l'animal se sont améliorés les premiers mois puis une rechute conduisant à l'euthanasie s'est produite. Il n'existe pour le moment pas d'étude contrôlée sur plusieurs animaux traités à l'acide ursodésoxycholique permettant de juger de sa réelle efficacité chez le chien dans le cadre du traitement des HC.

4.1.1.4. Anti-fibrotiques

Des anti-fibrotiques sont utilisés pour leur action inhibitrice de la fibrose qui se met en place lors d'HC chez le chien. Le seul anti-fibrotique utilisé dans le cadre des HC chez le chien est la colchicine (De Novo, 2006a) (Willard, 2010).

Elle peut être utilisée à la dose de 0.03mg/kg SID (dose extrapolée de la médecine humaine) (Kirk et Bonagura, 1995). Les effets secondaires fréquemment rencontrés sont surtout digestifs (vomissements et diarrhée hémorragique). Son effet anti-fibrotique passe par l'inhibition de la synthèse du collagène. Elle posséderait également une action anti-inflammatoire par inhibition de la migration des cellules de l'inflammation, elle faciliterait l'excrétion du cuivre et stabiliserait les membranes hépatocytaires (Honeckman, 2003) (Blunch *et al.*, 2003).

Un article rapporte le cas d'une chienne croisée stérilisée de 4ans (Boer *et al.*, 1984), qui présentait des signes cliniques évocateurs d'HC depuis 2 mois. Un diagnostic histologique d'HC idiopathique a été établi suite à la réalisation de biopsies hépatiques et l'animal a été mis sous aliment adapté (riz et fromage blanc), furosémide (car présence d'ascite) et prednisolone. Après 5 semaines de traitement aucune amélioration de l'état n'a été observée, la dose de furosémide administrée a donc été augmentée et de la colchicine à la dose de 0.03mg/kg PO SID a été ajoutée au traitement. Après 2 semaines de traitement une nette amélioration des signes cliniques a été observée, le traitement à la colchicine seule a donc été poursuivi durant 7 mois. Au bout de 7 mois la dose de colchicine a été diminuée par 2 durant 2 semaines puis le traitement a été arrêté. Une semaine après l'arrêt du traitement les signes cliniques sont réapparus, le traitement à la colchicine a donc été réinstauré mais aucune amélioration n'a été observée et l'animal a été euthanasié 9 mois après le diagnostic d'HC. L'observation de ce cas révèle une possible preuve de l'action de la colchicine même si des études contrôlées sont nécessaires pour pouvoir le certifier.

Un autre article (Rutgers *et al.*, 1990) rapporte le cas d'une chienne Setter stérilisée de 2 ans présentant une fibrose héptoportale idiopathique sans signe d'inflammation. Cette chienne a été traitée avec de la colchicine à la dose de 0.025mg/kg PO SID. Lors du contrôle à 1 mois post diagnostic l'état de l'animal s'était amélioré, le traitement a donc été poursuivi jusqu'à 27 mois, la dose a alors été divisée par 2, l'animal est décédé à 30 mois post diagnostic suite à une hématurie incoercible. A l'examen *post mortem* du parenchyme hépatique, la fibrose avait diminué par rapport à ce qu'il en était lors du diagnostic, en faveur d'un effet anti-fibrotique de la colchicine. Aucune étude prospective contrôlée n'est cependant disponible pour juger de l'efficacité de la colchicine et établir une dose à administrer dans le traitement de la fibrose hépatique lors d'HC chez le chien.

4.1.1.5. Vitaminothérapie

Lors d'HC on observe un défaut d'absorption des vitamines liposolubles pouvant aboutir à une carence en vitamine K majorant la coagulopathie due au défaut de synthèse des facteurs de coagulation. L'administration de vitamine K1 à la dose de 0.5 à 1 mg/kg/j en une à deux injections par jour peut être nécessaire, certains auteurs conseillent son administration en prévention avant toute biopsie hépatique (Gabriel, 2009) (Hernandez, 2008).

La vitamine C (ou acide ascorbique) étant produite par le foie on peut supposer que lors d'insuffisance hépatique induite par un HC sa production est perturbée. Un apport alimentaire de vitamine C peut être prescrit à la dose de 25mg/kg/jour (Strombeck *et al.*, 1988).

La complémentation en vitamine E a été décrite dans la partie 4.1.1.3.2. pour son rôle anti-oxydant.

4.1.1.6. Mesures diététiques

L'objectif des mesures diététiques dans le cadre d'une HC est de ne pas majorer l'hyperammoniémie consécutive au dysfonctionnement hépatique tout en apportant un substrat énergétique utilisable par les mitochondries des hépatocytes pour permettre leur régénération. La quantité de protéines à apporter par jour doit être de 2 à 2.2g/kg et celle en glucide de 5 à 8g/kg de manière à protéger la fonction hépatique et à ne pas utiliser les protéines comme source d'énergie. Un exemple de ration ménagère utilisable lors HC (à adapter au besoin énergétique du chien) contenant 305kcal serait : 150g de riz cuit et 115g de fromage blanc pauvre en matières grasses ou 2 œufs entiers, l'ajout de bouillon de viande pauvre en sel dans l'eau de cuisson du riz peut apporter une meilleure appétence à la ration. Concernant les aliments industriels distribuables, Hill's L/D ou U/D® ou Royal Canin Hepatic Support® peuvent être proposés bien que certains auteurs pensent que le Hill's U/D® est trop pauvre en protéines et conseillent de compléter la ration en protéine de lait (fromage blanc). Sinon, un aliment industriel adapté aux troubles digestifs peut être administré (Hill's I/D, Royal Canin Gastro-intestinal...) (Gabriel, 2009)(Bauer et Schenck, 1989).

L'anorexie étant un signe clinique fréquent lors d'HC chez le chien la pose d'une sonde naso-œsophagienne est fortement recommandée si l'animal ne se réalimente pas seul après 2 jours de traitement. De plus l'alimentation via la sonde permet d'administrer de petites quantités de nourriture plusieurs fois dans la journée.

4.1.2. Traitements spécifiques disponibles

4.1.2.1. Traitement des hépatites liées à l'accumulation de cuivre

Lors d'accumulation intra-hépatique de cuivre (primaire ou secondaire) on cherche à réduire l'apport alimentaire du cuivre (impact mineur) mais surtout à diminuer l'absorption intestinale de cuivre. Il est conseillé de mettre en œuvre un traitement si la concentration en cuivre est $>750\mu\text{g/g}$ de matière sèche mais le traitement à la D-penicillamine ou à la trientine ne doit être envisagé que si les concentrations sont supérieures à $2000\mu\text{g/g}$ de matière sèche (Honeckman, 2003).

4.1.2.1.1. Les mesures diététiques

Il est recommandé de donner un aliment contenant moins de $5\mu\text{g/g}$ de cuivre. Il faut surtout éviter d'alimenter les animaux avec des aliments riches en cuivre comme : les abats (foie, cœur, reins), les crustacés, les céréales et les légumineux (d'autres aliments comme les noix et le chocolat sont riches en cuivre mais normalement non destinés à l'alimentation des carnivores domestiques). Les aliments les plus pauvres en cuivre sont : la viande de porc et de volaille, le poisson, les œufs, les produits laitiers, les légumes, le riz blanc et les fruits. Les aliments industriels les plus pauvres en cuivre sont Hill's L/D® et U/D®, cependant la faible teneur en protéines du U/D® empêche son administration prolongée en cas de maladie hépatique (De Novo, 2006a)(Blunch *et al.*, 2003)(Thornburg, 2000).

Une étude récente réalisée en 2012 menée par H. Fienten et son équipe (Fieten *et al.*, 2012) a tenté de mettre en relation les quantités de cuivre ingérées avec la concentration hépatique en cuivre. Cinquante-cinq chiens de race Labrador dont certains étaient affilés à des animaux avec des HC cupriques ont subi un dosage du cuivre hépatique. Seuls 4 chiens présentaient des signes cliniques d'HC or 75% des animaux avaient des concentrations en cuivre hépatique > 400 µg/g de matière sèche. La mesure des quantités de cuivre et de zinc dans les aliments de ces 55 animaux a mis en évidence que des concentrations élevées en cuivre et faibles en zinc dans l'aliment étaient significativement liées à des concentrations élevées en cuivre hépatique. Il a donc été conclu que les concentrations en cuivre et zinc des aliments peuvent avoir une influence sur la concentration en cuivre hépatique des animaux avec une prédisposition raciale à l'accumulation hépatique de cuivre.

4.1.2.1.2. La D-penicillamine

La D-penicillamine est utilisée pour ses propriétés de captation du cuivre (augmentation de l'excrétion urinaire) et son effet anti-inflammatoire. Elle doit être administrée à la dose de 10 à 15 mg/kg BID en même temps que le repas (Hoffmann, 2009). Les effets secondaires sont peu graves, 1/3 des animaux traités présentent des vomissements et de l'anorexie. Un suivi thérapeutique par dosage du cuivre tissulaire doit être effectué après 3 à 6 mois de traitement (l'action est lente). Si la réponse au traitement est satisfaisante un traitement d'entretien au zinc peut lui être substitué, les 2 médicaments peuvent également être administrés en même temps si tant est qu'on sépare leur administration d'une heure (Gabriel, 2009). Ses actions immunosuppressive et anti-inflammatoire via l'inhibition de la formation de collagène diminuent également la fibrose hépatique (De Novo, 2006a)(Kirk et Bonagura, 1995)(Willard, 2010)(Blunch *et al.*, 2003).

Une étude menée en 2005 par l'équipe de Mandigers (Mandigers *et al.*, 2005) prouve l'efficacité du traitement à la D-penicillamine chez des chiens de race Doberman présentant une accumulation pathologique de cuivre hépatique. Cinq chiens de race Doberman présentant des hépatites subcliniques idiopathiques mais avec une augmentation de la concentration hépatique en cuivre ont été traités durant 4 mois avec de la D-penicillamine à la dose de 200 mg/animal (soit environ 6 mg/kg) PO BID. Après 4 mois de traitement, les biopsies hépatiques ont mis en évidence une diminution significative de la concentration en cuivre hépatique démontrant l'efficacité du traitement.

Une autre étude récente menée en 2013 par H. Fienten et son équipe (Fieten *et al.*, 2013a) a mesuré la réduction du cuivre hépatique après administration de D-penicillamine à la dose de 10mg/kg BID 30 minutes avant le repas à des chiens de race Labrador souffrant d'une HC due à l'accumulation de cuivre. En moyenne, les animaux présentaient une concentration en Cu > 1500 µg/g de matière sèche avant traitement. Après 10 mois de traitement, ils présentaient en moyenne une concentration de 400µg/g de matière sèche, signe de l'efficacité du traitement à la D-penicillamine dans le cadre des HC dues à l'accumulation de Cu.

Une autre étude menée en 2013 par H. Fienten et son équipe (Fieten *et al.*, 2013b) a mesuré l'excrétion de cuivre en fonction de l'administration de D-penicillamine. Il a été mis en évidence en augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre dans les 24h qui suivent l'administration de D-penicillamine. De plus, ils ont mis en évidence chez les chiens de race Labrador une corrélation entre la concentration hépatique de cuivre et le ratio **Cu/Zn** urinaire qui est déjà utilisé chez l'Homme dans le diagnostic de la maladie de Wilson (voir partie 3.9), ce qui laisse espérer une méthode diagnostique de l'accumulation de cuivre non invasive chez le chien.

4.1.2.1.3. Le zinc

Le zinc est utilisé en prévention et/ou en traitement d'entretien lors d'accumulation hépatique de cuivre. Il induit la synthèse de métallothionéine dans les entérocytes, le cuivre y est alors fixé et éliminé lors du renouvellement des entérocytes. La dose d'acétate de zinc (car mieux toléré que le gluconate ou le sulfate de zinc mais non disponible aujourd'hui sur le marché du médicament français) à administrer est de 7.5 mg/kg/j BID (dose maximale de 100 mg/j) une heure avant le repas pour une meilleure absorption et séparée de l'administration de la D-penicillamine ou de la trientine auxquelles il peut se fixer à la place du cuivre. Un suivi des concentrations sériques en zinc est recommandé toutes les 1 à 2 semaines, car le zinc peut induire une hémolyse intra vasculaire si sa concentration sérique dépasse le seuil toxique > 1000 µg/dL. On recherche une concentration sérique entre 200 et 400µg/dL (Gabriel, 2009)(De Novo, 2006a)(Kirk et Bonagura, 1995)(Honeckman, 2003)(Blunch *et al.*, 2003)(Hoffmann, 2009).

Une étude menée en 1992 par G.J. Brewer et son équipe (Brewer *et al.*, 1992) a mis en évidence l'efficacité de l'administration de zinc lors d'accumulation hépatique de cuivre. Quatre chiens (2 Bedlington Terrier et 2 WHWT) avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique et une concentration en cuivre hépatique >1000µg/g de matière sèche ont reçu une dose de 50 à 200mg/jr de zinc pendant 2 ans. Après 2 ans de traitement on a observé une diminution nette des signes cliniques, une diminution de la concentration hépatique en cuivre et le seul effet secondaire rapporté a été l'apparition de vomissements lors de l'administration matinale. Les vomissements se sont résolus suite à l'administration concomitante de viande (la viande étant l'aliment qui réduit le moins l'efficacité du zinc lorsqu'il est administré en même temps).

4.1.2.1.4. La 2,3,2-tétramine ou trientine

Cette molécule possède les mêmes effets chélateurs que la D-penicillamine et semble une bonne alternative lorsque cette dernière n'est pas tolérée. Elle doit être utilisée à la dose de 10 à 15mg/kg BID. Du fait de son coût et de la difficulté à s'en procurer, elle n'est pas utilisée en première intention (Willard, 2010)(Hoffmann, 2009).

Dans étude réalisée en 1988, D.C. Twedt et son équipe (Twedt *et al.*, 1988) ont testé l'action de l'administration de 2.3.2 tétramine à la dose de 150mg/animal/jour pendant 200 jours chez 5 chiens de race Bedlington Terrier atteints d'HC cuprique. Après 200 jours de traitement, une réduction significative de la concentration en cuivre hépatique a été observée sans qu'aucun effet secondaire n'ait été noté. L'utilisation de cette molécule est peut être une solution pour traiter l'accumulation de cuivre plus rapidement et avec moins d'effets secondaires que lors du traitement à la D-pénicillamine (Watson, 2004).

Une étude comparant l'utilisation de 2.2.2 et 2.3.2-tétramine (Allen *et al.*, 1987) chez des chiens sains à la dose de 300mg/jour pendant 23 jours a démontré que l'excrétion urinaire de cuivre est augmentée lors du traitement et que l'action de la 2.3.2 tétramine est 4 à 9 fois plus importante que celle de la 2.2.2-tétramine. Pour une dose ingérée de 2.3.2-tétramine de 300 mg/jour l'excrétion urinaire de cuivre est de 2 mg/jour. L'action de cette molécule est donc rapide.

Lors d'HC due à l'accumulation de cuivre chez le chien, il faut donc surveiller les quantités de cuivre ingérées par l'animal. En effet, si les doses ingérées sont élevées le traitement sera inutile. Concernant le traitement, l'administration de D-pénicillamine en première intention est à privilégier du fait de son efficacité et de son faible coût, au moins jusqu'à ce que les dosages du cuivre

hépatique diminuent. Ce traitement devrait être couplé puis substitué par l'administration de zinc. En pratique, il est rare que le dosage du cuivre hépatique soit réalisé en cours du traitement. Il est recommandé d'administrer la D-pénicillamine jusqu'à ce qu'une diminution du Cu hépatique soit observée (entre 3 et 6 mois) puis de la substituer par le zinc. En cas d'intolérance à la D-pénicillamine, la trientine peut lui être substituée (Hoffmann, 2009).

4.1. 2.2. Traitement des hépatites infectieuses

Hépatites virales : Aucun antiviral n'est utilisé dans le cadre des infections par le virus de la maladie de Rubarth et trop peu d'informations sont disponibles concernant le virus à cellules acidophiles pour que l'utilisation d'un antiviral soit proposée. Le seul antiviral avec une AMM pour le chien en France est l'interféron oméga, utilisé dans le cadre de la parvovirose canine mais dont utilisation lors d'hépatite chronique n'a pas été rapportée à notre connaissance.

Hépatites parasitaires : Lorsque l'HC est consécutive à une leishmaniose on utilisera, d'après les recommandations internationales, en première intention l'association de molécules suivantes : de l'allopurinol à la dose de 10 mg/kg PO BID pendant 2 à 24 mois et de l'antimoniote de méglumine à la dose de 100mg/kg SID SC pendant 1 à 2 mois. L'utilisation de miltefosine, une alkylphosphocholine qui provoque la mort du parasite est recommandée en seconde intention lors de leishmaniose chez le chien ; son utilisation a récemment été approuvée chez le chien et une AMM existe (Milteforan ®). D'autres traitements sont disponibles (Oliva *et al.*, 2010) (Roura *et al.*, 2013).

Hépatites bactériennes : Lors de suspicion d'hépatite bactérienne, il est conseillé d'effectuer une culture bactérienne sur le tissu hépatique et la bile, celle-ci doit être couplée à un antibiogramme et le traitement est alors à adapter en fonction des résultats de celui-ci.

Dans le cadre du traitement de l'infection leptospirosique on utilisera en première intention de la doxycycline à la dose de 5mg/kg PO BID ou de l'ampicilline à la dose de 20 mg/kg intraveineuse (IV) 4 fois par jour durant 2 semaines. Il est conseillé de ne pas attendre les résultats des tests de confirmation de leptospirose pour initier le traitement. En cas de non-réponse au traitement il est conseillé de procéder à un antibiogramme (Sykes *et al.*, 2011) (Izembart, 1999).

Hépatites fongiques et algales : du fait de la rareté des hépatites fongiques et algales, aucun traitement n'est spécifiquement conseillé pour traiter ce type d'HC. Les références de la partie 2.2.2.2.4. décrivent les traitements utilisés dans les cas d'hépatite fongique et algales.

Il est à noter que le traitement de l'infection peut ne pas empêcher la progression de l'hépatite. Cela est dû au fait que le phénomène inflammatoire s'auto-entretient.

4.1.2.3. Traitement des hépatites toxiques

Intoxication à l'Amanite phalloïde : l'efficacité de l'administration de silymarine à la dose de 50mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours dans le cadre du traitement de l'intoxication à *Amanita phalloides* a été prouvée (Rothuizen, 2006). La réussite du traitement tient à la prise en charge précoce de l'intoxication. L'usage d'autres anti-oxydants pourrait peut-être avoir un effet intéressant, cependant aucune étude ne rapporte leur utilisation lors d'intoxication à l'Amanite phalloïde (Vogel, 1984).

Intoxication au paracétamol : plusieurs rapports de cas décrivent l'efficacité de l'administration de SAME à la dose de 800mg/kg/jour lors d'intoxication au paracétamol. Le traitement de référence de l'atteinte hépatique reste cependant l'administration des molécules suivantes (Rothuizen, 2006) :

- N-acétylcystéine à la dose de 140mg/kg PO toutes les 6h durant 3 jours,
- Vitamine C à la dose de 25 à 35mg/kg PO toutes les 6h durant 2 jours,
- Cimétidine (anti-acide) à la dose de 5mg/kg BID pendant 4 jours.

Intoxication aux aflatoxines : aucun traitement spécifique n'est disponible lors de cette intoxication. Néanmoins, la mise en place de traitement de soutien de la fonction hépatique (voir traitements non spécifiques) et l'administration de NAC auraient des effets positifs (Scherk et Center, 2010)(Derenszynski *et al.*, 2008)(Liggett et Weiss, 1989).

4.1.3. Traitements des complications

4.1.3.1. Traitements de l'ascite

Le mécanisme physiopathologique de l'ascite lors d'HC chez le chien est exposé en partie 1.3. Lorsqu'il est nécessaire de traiter l'ascite on cherche à promouvoir l'élimination de l'épanchement et à limiter la collection liquidienne, on utilisera alors les mesures et traitements suivants :

→Restriction alimentaire en sodium : elle est mise en place de manière à promouvoir l'excrétion rénale d'eau et d'électrolytes. L'apport doit être limité à 0.1 à 0.3% de sodium, on retrouve cette concentration dans les produits Hill's K/D® ou H/D® (Kirk et Bonagura, 1995).

→Spironolactone : utilisée en 1^{ère} intention à la dose de 0.5 à 2 mg/kg BID. Elle agit comme antagoniste de l'aldostérone, elle entre en compétition avec elle sur les récepteurs minéralo-corticoïdes des canaux à sodium de l'épithélium du canal collecteur distal rénal. Cela inhibe la réabsorption de sodium et d'eau d'où son effet diurétique. De plus, ses effets secondaires sont moindres que le furosémide dans le cadre de l'HC où l'hypertension portale induite active déjà le système rénine-angiotensine (Kirk et Bonagura, 1995)(Favier, 2009) (Gabriel, 2009).

→Furosémide : il peut être ajouté au traitement à la spironolactone en cas de réponse non satisfaisante, à la dose de 0.25 à 1 mg/kg BID. Un suivi de l'hydratation et de la kaliémie doit être effectué (Gabriel, 2009).

Si l'ascite est due à l'hypoalbuminémie, une perfusion de colloïdes ou d'albumine humaine peut être nécessaire lorsque la concentration en albumine est inférieure à 1.5g/dL. Une paracentèse abdominale n'est pas recommandée car elle risque d'aggraver l'hypoalbuminémie sauf en cas d'urgence lorsque l'épanchement abdominal gêne les mouvements respiratoires (De Novo, 2006a)(Kirk & Bonagura, 1995).

4.1.3.2. Traitements de l'encéphalose hépatique

Comme décrit précédemment, l'encéphalose hépatique est en partie due à une hyperammoniémie par défaut de conversion en urée dans le foie. Lors d'encéphalose hépatique, le traitement consiste à éliminer l'ammoniac sanguin et à limiter sa production intestinale (Rothuizen, 2009a)(Center, 2000).

→ Perfusion : le NH_4^+ est converti en NH_3 et H^+ en milieu alcalinisant, or lors d'HC les vomissements conduisent à une hypokaliémie qui alcalinise de sang et provoque des arythmies cardiaques. On utilisera donc une perfusion (pour favoriser l'élimination de l'ammoniac) peu alcalinisante complétée en potassium : un mélange de NaCl 0.45% et Glucose 2.5% complétée à 20meq/L en K^+ au début puis à compléter en fonction de la kaliémie de l'animal, au débit de 100ml/kg/jour est à administrer (De Novo, 2006a).

→Alimentation : un apport de protéines de très bonne qualité en faible quantité est recommandé. Les aliments commerciaux destinés aux animaux avec une affection hépatique semblent plus efficaces que ceux destinés aux affections rénales dont le très faible taux en protéines peut induire de l'ascite. De plus, l'administration de lactose (produits laitiers) et de fibres telles que la metamucil ou le psyllium augmente la tolérance aux protéines ingérées.

→Antibiotiques : Ils sont utilisés soit pour réduire la flore bactérienne ammoniogène, on utilise alors soit du métronidazole à la dose de 7.5mg/kg BID, soit de la néomycine à la dose de 22 mg/kg/jr 3 fois par jour (TID). On peut également les utiliser pour prévenir l'apparition d'une bactériémie suite à la translocation de bactéries du tube digestif vers la circulation sanguine, on utilise alors de la céfalexine ou du métronidazole à la dose de 20 à 45 mg/kg/j en 2 à 3 prises (Gabriel, 2009). La néomycine peut également être administrée en énéma à la dose de 20 mg/kg, cependant elle est néphrotoxique et induit rapidement une résistance bactérienne. Elle ne doit donc être utilisée que durant les 2 à 3 premiers jours de traitement (De Novo, 2006a)(Honeckman, 2003).

→Laxatifs (lactulose et énéma)

Un lavement rectal doit être pratiqué lors de crise aigüe d'encéphalose hépatique de manière à évacuer l'ammoniac colique et les bactéries ammoniogènes (De Novo, 2006a).

Le lactulose est utilisé pour son effet acidifiant du contenu colique favorisant la transformation du NH_3 en NH_4^+ qui est beaucoup moins absorbé, son effet laxatif osmotique permettant l'élimination des bactéries productrices d'ammoniac et son action de substrat non protéique qui diminue la production d'ammoniac par les bactéries ammoniogènes. Lors de crise d'encéphalose, il peut être administré en énéma à la dose de 3 parts de lactulose pour 7 parts d'eau tiède à 20ml/kg par voie intra-rectale (IR). La dose orale est de 0.25 à 0.5ml/kg PO BID à TID à adapter en fonction de la consistance des selles (on recherche des selles molles mais encore formées) (Gabriel, 2009).

4.1.3.3. Traitements des ulcères gastro-intestinaux

Les ulcères gastro-intestinaux sont dus principalement à la diminution du métabolisme hépatique de la gastrine qui entraîne une sécrétion gastrique acide excessive. De plus, l'hypertension portale diminue le flux sanguin gastrique ce qui rend difficile pour l'estomac de maintenir une barrière muqueuse intacte. L'utilisation de famotidine est recommandée à la dose de 0.25 à 0.5 mg/kg/jr BID car cette molécule, contrairement aux autres anti-acides, n'inhibe pas l'absorption intestinale des autres molécules utilisées dans le traitement de l'HC, néanmoins cette molécule n'est pas disponible sur le marché du médicament français (De Novo, 2006a)(Kirk et Bonagura, 1995).

L'ajout de sucralfate à la dose de 0.25 à 1mg (en fonction de la taille de l'animal) BID à TID est intéressant pour son effet cytoprotecteur.

4.1.3.4. Traitement du syndrome hépato-cutané

Comme décrit précédemment, le syndrome hépato-cutané est une manifestation cutanée rare d'une affection hépatique et est probablement liée à un déficit en acides aminés. Son traitement tient en premier lieu au traitement de l'hépatopathie, mais l'administration PO de jaunes d'œufs est recommandée par certains auteurs. Il convient également de contrôler les surinfections bactériennes et fongiques qui se développent au profit des lésions cutanées (Bensignor et Germain, 2005)(Hébert et Bulliot, 2010).

Le tableau 9 récapitule les différents traitements utilisables lors d'HC chez le chien, leurs actions, leurs posologies et leurs effets secondaires.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des noms déposés, action, posologies et effets secondaires des molécules médicamenteuses utilisables lors d'hépatite chronique chez le chien d'après (Fauchier, 2012) (Vidal) (Eurekasanté)(Drevon-Gaillot, 2005)

<i>Molécules</i>	<i>Nom déposé</i>	<i>Action</i>	<i>Posologie</i>	<i>Effets secondaires</i>
D-penicillamine	Trolovol® Pharmacoopée humaine	Captation du cuivre intestinal et augmentation de l'excrétion urinaire Anti-inflammatoire Immunosuppresseur	10 à 15 mg/kg BID en même temps que le repas (Hoffmann, 2009)	Anorexie et vomissements chez 1/3 des animaux traités
2,3,2-tétramine (ou trientine)	Non disponible sur le marché du médicament français	Captation du cuivre intestinal et augmentation de l'excrétion urinaire	10 à 15mg/kg BID. (Hoffmann, 2009)	Non connu
Zinc	Gluconate de Zn : Rubozinc® Zymizinc® Sulfate de Zn : Actis Zinc®	Fixation du cuivre alimentaire dans l'intestin	7.5 mg/kg/j BID (dose maximale de 100mg/j) une heure avant le repas séparé de la D-penicillamine ou de la trientine (Hoffmann, 2009)	Hémolyse intra vasculaire
Doxycycline	Doxyval ® Ronaxan® AMM CN	Antibiotique actif contre les formes persistantes de leptospires (lors de leptospirose)	5mg/kg PO BID durant 2 semaines (Sykes <i>et al.</i> , 2011)	Photosensibilisation, vomissements, diarrhée
Antimoniote de méglumine	Glucantime ® AMM CN	Anti-leishmanie	100mg/kg SID SC pendant 1 à 2 mois (Oliva <i>et al.</i> , 2010)	Douleur au site d'injection, réaction allergique, toxicité rénale et pancréatique



<i>Molécules</i>	<i>Nom déposé</i>	<i>Action</i>	<i>Posologie</i>	<i>Effets secondaires</i>
Prednisolone	Dermipred ® Megasolone® Microsolone® Etc... AMM CN	Anti-inflammatoire	0.4 à 0.5 mg/kg en une ou deux prises par jour doit être administrée pendant 2 à 4 semaines puis la dose doit être progressivement réduite (Center, 2000)	Syndrome de Cushing iatrogène Pancréatite Infections Ulcères gastriques
Azathioprine	Imurel ® Pharmacopée humaine	Immunomodulateur	1.0 à 2.0 mg/kg PO SID durant 5 à 7 jours lorsqu'elle est administré avec de la prednisolone (Center, 2000)	Myélosuppression vomissements diarrhée anorexie
Ciclosporine	Atopica® AMM CN Néoral ® Sandimmun® Pharmacopée humaine	Immunomodulateur	3 à 5 mg/kg BID (Willard, 2010)	Aucun
S-adénosyl méthionine (SAME)	Zentonil® AMM CN	Anti-oxydant Anticholérétique Anti-inflammatoire Antalgique Antifibrosant Immunomodulatrice	15mg/kg PO BID 30 minutes avant le repas (Rothuizen, 2006)	Aucun
Silymarine	Zentonyl advanced ® (SAME et silymarine) AMM CN	Anti-oxydante Anti-inflammatoire Anti-fibrosante Anti-cholérétique	50 à 250 mg/kg PO BID (De Novo, 2006a)	Aucun

<i>Molécules</i>	<i>Nom déposé</i>	<i>Action</i>	<i>Posologie</i>	<i>Effets secondaires</i>
Vitamine E	Oligoselen ® AMM volaille	Anti-oxydant membranaire	50 à 600UI PO SID (Honeckman, 2003)	Aucun
Acide urso- désoxycholique	Cholurso® Delurso ® Ursolvan ® Pharmacopée humaine	Anti-oxydant Anti-inflammatoire Cholérétique	7.5mg/kg BID en même temps que le repas (Gabriel, 2009)	Rarement diarrhée chez l'Homme
Colchicine	Pvb diarrhée ® Homéoartril® AMM CN	Anti-fibrotique Anti-oxydante Anti-inflammatoire	0.03mg/kg SID (Kirk et Bonagura, 1995)	Vomissements Diarrhée hémorragique
Vitamine K1	Vitamine K1 ® AMM CN	Participation à l'hémostase	0.25 à 1 mg/kg/j SID ou BID (Hernandez, 2008)	Aucun
Vitamine C	Vita C vetoquinol® Cofavit® Pyrevalgine® AMM CN	Anti-oxydant intracellulaire	25 mg/kg/jour (Strombeck <i>et al.</i> , 1988)	aucun
Spironolactone	Prilactone® AMM CN	Diurétique (lors d'ascite) de 1 ^{ère} intention	0.5 à 2 mg/kg BID (Kirk et Bonagura, 1995)	Atrophie prostatique réversible, ne pas utiliser en cas de gestation/lactation
Furosémide	Dimazon® Furozénol® AMM CN	Diurétique (lors d'ascite)	0.25 à 1 mg/kg BID (Gabriel, 2009)	Hypokaliémie déshydratation
	Buccoval ® Stomorgyl ® AMM CN	Antibiotique actif contre les bactéries ammonioènes (lors	7.5mg/kg BID (Gabriel, 2009)	Coloration brune des urines

<i>Molécules</i>	<i>Nom déposé</i>	<i>Action</i>	<i>Posologie</i>	<i>Effets secondaires</i>
Métronidazole	(mais associé à la spiramycine) Flagyl ® Pharmacopée humaine	d'encéphalose hépatique)		
Néomycine	Diarcap® AMM CN	Antibiotique actif contre les bactéries ammoniogènes (lors d'encéphalose hépatique)	20 mg/kg/j TID (De Novo, 2006a)	Non connu
Lactulose	Duphalac® et nombreuse spécialité humaines	Acidifiant du contenu colique Laxatif osmotique	2.5 à 15ml/animal PO BID à TID (Gabriel, 2009)	Diarrhée et ballonnements chez l'Homme
Famotidine	Pepcidac ® et nombreuses spécialités humaines	Antiacide (lors d'ulcères gastriques)	0.25 à 0.5 mg/kg PO BID (De Novo, 2006a)	Constipation et diarrhée rare chez l'Homme
Sucralfate	Kéal® Ulcar® Pharmacopée humaine	Cytoprotecteur intestinal	0.25 à 1gm (en fonction de la taille de l'animal) PO BID à TID (De Novo, 2006a)	Constipation chez l'Homme

4.1.4. Traitements préventifs : la vaccination

Un vaccin contre le virus de l'Hépatite de Rubarth est disponible depuis de nombreuses années. Son administration nécessite 2 à 3 injections de primovaccination en fonction de l'âge de la première injection et un rappel tous les 1 à 2 ans.

Un vaccin contre les sérovars *canicola et icterohaemorrhagiae* de leptospires est disponible sur le marché vétérinaire français. Son administration nécessite 2 à 3 injections de primovaccination en fonction de l'âge de la première injection et un rappel tous les ans. On a vu dans la

partie 2.2.2.2.3.1. que lors d'HC due à la présence de *Leptospira* ce sont plutôt les sérovars *grippotyphosa*, *hebdomadis* et *sejroe* qui sont en cause or jusqu'en 2012 aucun vaccin disponible en France n'était dirigé contre ces sérovars.

Une étude de prévalence des différents sérovars de *Leptospira* (Renaud *et al.*, 2013) a mis en évidence une prévalence élevée de *L. grippotyphosa* en France, cela justifie l'ajout récent, en 2012, de cette valence, déjà disponible dans d'autres pays, aux vaccins français (Pfizer®). On peut espérer que l'ajout de cette valence permettra d'observer moins d'HC due à *L. grippotyphosa*.

4.2. Perspectives de traitement chez le chien : les traitements utilisés chez l'Homme

4.2.3. Traitements également utilisés chez le chien

Comme il est mentionné précédemment dans le texte, la majorité des traitements utilisés chez le chien sont issus de la médecine humaine. Nous ne reviendrons pas ici sur les traitements dont l'efficacité chez le chien lors d'HC a été prouvée mais sur ceux qui ne bénéficient d'aucune étude prouvant leur efficacité chez le chien mais dont l'efficacité chez l'Homme lors d'HC est avérée.

Immunomodulateurs : Chez l'Homme, l'azathioprine n'est utilisée que lorsque l'HC est auto-immune et elle est couplée à une corticothérapie. La ciclosporine a été utilisée de manière anecdotique chez les patients résistants ou intolérants au traitement corticoïdes, son efficacité a été prouvée chez des enfants atteints d'HC mais aucune étude comparative avec les traitements habituels n'a été publiée (Friedman et Keefe, 2012)(Medina *et al.*, 2003). Une étude menée en 1985 par AJ. Stellon et son équipe (Stellon *et al.*, 1985) a prouvé l'efficacité du traitement combiné corticoïdes/azathioprine chez 50 patients humains présentant une HC auto-immune sans qu'aucun effet secondaire n'ait été observé. Il semblerait cependant que l'azathioprine utilisée seule ne soit d'aucune utilité dans le traitement de l'HC chez l'Homme.

Anti-fibrotique : Une étude en double aveugle avec utilisation de placebo a été menée en 1988 (Kershenovich *et al.*, 1988) sur 100 patients atteints de cirrhose hépatique à qui on a administré de la colchicine à la dose de 1 mg/jr pendant 5 jours. Les patients ayant reçu de la colchicine ont eu une espérance de vie moyenne de 11 ans alors que celle des personnes n'en ayant pas reçu a été de 3,5ans. L'efficacité de la colchicine chez l'Homme est donc bien démontrée.

Anti-oxydants : Une étude prospective en double aveugle avec administration de placebo démontre l'efficacité de la SAME chez des patients humains atteints de maladies hépatiques chroniques (Frezza *et al.*, 1990). Les patients ayant reçu de la SAME à la dose de 1600 mg/jour (approximativement 22mg/kg/jour) présentent une diminution significative des marqueurs de cholestase et de leurs symptômes.

Vitaminothérapie : Une étude menée en 2001 par P. Andreone et son équipe (Andreone *et al.*, 2001) rapporte les cas de 32 patients atteints d'HC due à l'infection par le virus de l'hépatite B et n'ayant pas répondu à un traitement à l'interféron α administré au moins 1 an auparavant. Certains de ces patients ont reçu de la vitamine E à la dose de 300 mg (soit environ 4.2 mg/kg) BID pendant 3 mois les autres n'ont reçu aucun traitement. Une normalisation des ALAT a été observée chez 47% des traités contre 6% des non traités et les sérologies pour le virus de l'hépatite B se sont avérées négatives chez 53% des traités contre 18% des non traités. Une réponse complète (normalisation des ALAT et sérologie négative) a été observée chez 47% des personnes traitées alors qu'aucun patient non traité n'a présenté de réponse complète. Cette étude démontre clairement l'effet positif

de la vitamine E dans le traitement de l'HC due au virus de l'hépatite B, cependant on ne sait pas ce qu'il en est lors d'HC d'une autre origine.

4.2.4. Traitements spécifiques à la médecine humaine

De nombreux traitements ne sont utilisés qu'en médecine humaine lors d'HC, soit parce que les causes de l'HC n'existent pas chez le chien, soit parce que les traitements sont peu disponibles dans le monde vétérinaire.

Antiviraux : Lors d'infection par le virus de l'hépatite C on utilise des antiviraux : l'interféron α (ou le peg interféron récemment développé) et la ribavirine (Boyer *et al.*, 2012)(Friedman et Keeffe, 2012) (Kirk et Bonagura, 1995). Une étude menée en 2005 par l'équipe de A. Hokari (Hokari *et al.*, 2005) a mis en évidence une augmentation de la concentration en monoxyde d'azote (NO) 2 semaines après le début du traitement à l'interféron α chez les patients atteints par le virus de l'hépatite C. Le NO est produit par les macrophages activés et on lui connaît des actions antiparasitaire et antivirale, cette découverte ouvre donc la porte à une utilisation du NO dans le traitement des hépatites dues au virus de l'hépatite C chez l'Homme.

Lors d'infection par le virus de l'hépatite B, de nombreux traitements sont disponibles : de l'interféron α (inhibe la réplication virale et augmente la clairance des hépatocytes infectés) ou du peg interféron, des analogues de nucléosides (lamivudine, telbivudine et entecavir) et des analogues de nucléotides (adefovir, utilisé lors de résistance du virus à la lamivudine et tenofovir). Un vaccin existe et son rappel est à effectuer tous les 15 ans (Friedman et Keeffe, 2012).

La lamivudine est un analogue de nucléoside qui inhibe la polymérase virale et divise la production de virus par un facteur 100 à 1000. Cette molécule présente très peu d'effets secondaires et est souvent utilisée dans le traitement précoce de l'hépatite B alors que l'interféron est utilisé pour le traitement des patients cirrhotiques ou avec un niveau de réplication virale très élevé (Gow et Murtimer, 2001).

Captation du cuivre : Lors de maladie de Wilson, des mesures diététiques sont prises telles que l'exclusion des aliments riches en cuivre suivants : foie, chocolat, noix, champignons, légumineux (comme les pois et les haricots) et les coquillages. De plus, si l'eau consommée a une teneur en cuivre $> 0.2\text{ppm/L}$ il est conseillé de la dé-ioniser ou de choisir une eau plus pauvre en cuivre. On utilise de la même manière que chez le chien de la D-penicillamine, de la trientine et du zinc pour capter le cuivre mais du tétramolybdate d'ammonium est également utilisé chez l'Homme, il diminue l'absorption intestinale du cuivre en s'y fixant lorsqu'il est distribué avec le repas et permet la fixation du cuivre sur l'albumine lorsqu'il est administré entre les repas (Friedman et Keeffe, 2012)(Brewer, 1998).

Chez l'Homme, lors de maladie de Wilson le traitement est sensiblement le même que celui utilisé lors d'accumulation de cuivre chez le chien. Cependant, le zinc est plutôt utilisé en entretien, lors de phase asymptomatique et chez les femmes enceintes alors qu'il est associé à la trientine dans des cas d'insuffisance hépatique modérée. Lorsque la maladie de Wilson se manifeste par des symptômes neurologiques, on utilise plutôt du tétramolybdate car son action est plus rapide que le zinc et il a été mis en évidence que l'administration de D-penicillamine majorait les problèmes neurologiques (Brewer, 1995)(Brewer *et al.*, 1996).

Anti-fibrotique : La phosphatidylcholine polyinsaturée est un myo-inositol classé dans le groupe des vitamines B, c'est un composant important des membranes cellulaires. Cette molécule a été démontrée comme efficace pour réduire la fibrose hépatique lors d'HC auto-immune et alcoolique chez l'Homme (Center, 2000).

Le pentoxifylline, un dérivé de la méthyxanthine théobromine, habituellement utilisée dans le traitement des maladies vasculaires périphériques aurait une action anti-fibrotique sur la fibrose hépatique même si des études prouvant son efficacité sont encore nécessaires (Windmeier et Gressner, 1997).

Anti-hypertenseur : Lors de cirrhose hépatique, il se produit une hypertension portale pathologique. Pour réduire cette hypertension portale, des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II sont utilisés. Les deux molécules utilisées dans cette indication sont le losartan et l'irbesartan, elles ont un effet positif sur la pression portale sans effet délétère sur le foie ou les reins (Vlachogiannakos, 2001). L'effet du losartan a été étudié sur des rats avec de la fibrose hépatique et de l'hypertension portale. Le losartan diminue la fibrose et l'hypertension mais des effets secondaires apparaissent à la dose de 10 mg/kg/jour (Croquet *et al.*, 2002). Un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II vient de recevoir une AMM vétérinaire pour l'espèce féline. Il s'agit du Semintra® dont le principe actif est le telmisartan, il est utilisé pour comme anti-protéïnurique chez le chat, mais une utilisation chez le chien pourrait être envisagée dans le cadre des hépatites chroniques avec hypertension portale.

Anti-métabolites : Le méthotrexate est un anti-métabolite qui inhibe une enzyme responsable du métabolisme de l'acide folique. Une étude menée en 1999 par PA. Bonis et M. Kaplan (Bonis et Kaplan, 1999) rapporte les effets de l'ajout de methotrexate au traitement de 10 patients atteints de cirrhose biliaire primaire ne répondant pas au traitement à l'acide ursodésoxycholique et à la colchicine. Les signes cliniques se sont améliorés sous traitement et alors que la valeur des PAL était de 389 UI/L avant traitement puis de 300 UI/L après traitement sans methotrexate, celles-ci sont descendues à 120 UI/L après administration de methotrexate.

Transplantation hépatique : Elle est fréquemment utilisée chez l'Homme grâce à la taille de l'organe qui permet de n'en prélever qu'une partie chez le donneur vivant sans empêcher son bon fonctionnement. La transplantation est préconisée en médecine humaine si des signes d'insuffisance hépatique sont notés (paramètres biochimiques, facteurs de coagulation, etc..) quelle que soit la cause de l'HC. En effet pendant de nombreuses années les patients atteints d'hépatite virale n'étaient pas transplantés de peur de voir une réinfection se produire, mais maintenant de la lamivudine est utilisée pour prévenir les réinfections chez les patients transplantés. Le taux de survie des patients ayant reçu un greffon est nettement amélioré par rapport à ceux n'en ayant pas reçu. Aux USA, en 2009, sur les 15900 patients sur liste d'attente pour un don de foie, 6320 ont reçu un don et sur les 9580 n'en ayant pas reçu, 1455 soit 15.2%, sont décédés. Le taux de survie à 1 an des patients ayant reçu une transplantation était de 87% (Boyer *et al.*, 2012).

Il existe donc de nombreux traitements utilisés en médecine humaine qui pourraient, sous réserve d'études contrôlées démontrant leur efficacité et déterminant une dose à administrer, être utilisés chez le chien dans le cadre du traitement des HC.

4.3. Pronostic des hépatites chroniques du chien

L'établissement d'un pronostic chez les chiens atteints d'HC semble essentiel pour orienter le propriétaire et le motiver à mettre en place les nombreux traitements nécessaires au soutien de la fonction hépatique de son animal. Il n'existe pas de valeur pronostique établie dans le cadre des hépatites chroniques du chien ; cependant, dans de nombreuses études il s'est avéré que certains paramètres étaient pronostiques pour les animaux.

4.3.3. Paramètres clinico-pathologiques

Une étude menée en 1988 par l'équipe de DR Strombeck (Strombeck *et al.*, 1988) et visant à évaluer l'efficacité du traitement corticoïdes sur 151 chiens atteints d'HC traités à la prednisolone a mis en évidence des valeurs clinico-pathologiques liées à la durée de survie. L'hypoglycémie, l'augmentation du temps de prothrombine et le degré de nécrose hépatocellulaire se sont avérés être significativement liés à une durée de survie de moins de 1 semaines après mise en place du traitement. De plus, l'hypoalbuminémie et le taux de fibrose hépatique étaient corrélées négativement à la durée de survie pour les animaux ayant survécu après une semaine de traitement.

En 1995, E. Sevelius et M. Andersson (Sevelius et Andersson, 1995) réalisent une étude visant à évaluer le caractère pronostique de l'électrophorèse des protéines sanguines chez les chiens atteints de maladies hépatiques. Ils ont en effet observé que lorsque les animaux étaient atteints de cirrhose hépatique terminale les concentrations en albumine, α -globulines, α 1-antitrypsine et haptoglobine étaient diminuées alors que chez les animaux qui récupéraient ou survivaient plus longtemps l'albuminémie était basse mais les concentrations en haptoglobine et α 1-antitrypsine étaient normales à augmentées. Ils ont alors étudié l'électrophorèse des protéines sériques de 74 chiens atteints de maladies hépatiques chroniques et en particulier les protéines suivantes : albumine, α -globulines, α 1-antitrypsine et haptoglobine ont été évaluées. Ils ont déduit de cette étude que les animaux avec des valeurs de ces protéines dans les valeurs usuelles avaient un assez bon pronostic de survie. Ceux avec une albuminémie basse et une concentration normale à augmentée d' α -globuline avaient un pronostic favorable même en présence d'ascite et chez des animaux très abattus, d'où l'importance de mettre en place un traitement précoce et agressif. D'autre part, les animaux avec une concentration en albumine et en α -globuline basse avaient un pronostic de survie mauvais. Les concentrations en α 1-antitrypsine et haptoglobine ont été mises en évidence comme peu utiles dans l'établissement d'un pronostic.

Dans une étude rétrospective menée en 2007 par l'équipe de JL Shih (Shih *et al.*, 2007) sur 24 chiens de race Labrador atteints d'HC, il s'est avéré que les animaux avec une durée de survie inférieure à 2 mois présentaient tous une augmentation du temps de prothrombine (TP) et une thrombocytopénie. De plus, une augmentation du temps de thromboplastine partielle (TPP), une hypoglobulinémie et de l'anorexie étaient associées à une durée de survie réduite. En effet, l'anorexie peut être liée aux complications de l'HC telles que l'encéphalose hépatique ou la présence d'ulcères gastriques. Les auteurs ont tenté de reproduire un score clinique utilisable pour déterminer un pronostic de survie chez le chien, celui-ci est basé sur un des scores utilisés en médecine humaine chez les patients atteints de maladie hépatique : le score de Child-Pugh. Ce score comprend l'hyperbilirubinémie, l'hypoalbuminémie, l'augmentation du TP, la réponse au traitement de gestion de l'ascite et le stade d'encéphalopathie. Ici les auteurs ont remplacé le TP par le TPP puisqu'il s'est avéré que celui-ci était corrélé au temps de survie dans cette étude et ils ont ajouté l'hypoglobulinémie à laquelle le temps de survie était également lié. Il a été mis en évidence que ce

score augmentait avec la diminution de la durée de survie. Il ouvre la voie à une étude permettant de prouver sur un plus grand effectif l'efficacité de ce score.

Une étude menée par Poldervaart et son équipe en 2009 (Poldervaart *et al.*, 2009), portant sur 101 chiens atteints d'hépatite primaire met en évidence que les symptômes et résultats d'analyse suivants sont pronostiques d'une durée de survie courte : ictère, ascite, microhépatie (cirrhose), hypoalbuminémie, virage à gauche du leucogramme et hypertrophie des nœuds lymphatiques situés à proximité des veines portes.

En 2009, E. Raffan et son équipe (Raffan *et al.*, 2009) ont étudié la durée de survie de 34 chiens atteints d'HC dont 14 chiens présentant de l'ascite. Ils ont mis en évidence une durée de survie significativement différente entre les animaux présentant de l'ascite et ceux sans ascite. La présence d'ascite est donc un facteur pronostique négatif en cas d'HC chez le chien.

Lorsque l'hypoglycémie est présente, elle semblerait être de mauvais pronostic. (Strombeck *et al.*, 1988), tout comme la présence d'un syndrome hépato-cutané (Hébert et Bulliot, 2010).

4.3.4. Caractéristiques histologiques

Il a été mis en évidence que la présence d'une HLD chez les chiens atteints d'HC était de mauvais pronostic puisque les animaux atteints décédaient peu de temps après le diagnostic (moyenne de survie de 7 mois) et ce malgré les traitements mis en place (Favier, 2009).

Une étude rétrospective menée par E. Sevelius en 1995 (Sevelius, 1995a) sur 79 chiens atteints d'HC d'origines différentes rapporte que 94% des animaux montrant une cirrhose hépatique sont morts dans la semaine qui a suivie l'établissement du diagnostic. La présence de cirrhose semble donc être de mauvais pronostic, or les signes cliniques les plus souvent rencontrés chez les animaux cirrhotiques sont la présence d'ascite et de méléna, par extension ces signes cliniques sont de mauvais pronostic. Contrairement à ce qui est rapporté dans d'autres études, ici aucun paramètre biochimique ne semble significativement lié à une espérance de vie réduite.

Les valeurs pronostiques qui semblent donc utilisables chez le chien lorsqu'une HC a été diagnostiquée sont les suivants :

- Signe clinique : présence d'ascite ;
- Examens sanguins : hypoglycémie, hypoalbuminémie, hypoglobulinémie et augmentation des TP et TPP ;
- Analyse histologique : présence de cirrhose ou HLD.

Il a récemment été observé une régression de la fibrose hépatique chez des modèles rongeurs et on sait que depuis que les antiviraux sont utilisés dans le traitement des hépatites B et C chez l'Homme on a parfois observé une régression de la fibrose qui laisse espérer une amélioration de l'état sur le long terme. Cependant, trop peu d'études sont disponibles pour permettre de savoir si un stade précis de fibrose laisse envisager une régression du processus (Friedman, 2007).

CONCLUSION

Cette étude bibliographique nous a donc permis de rappeler les différentes causes d'HC connues chez le chien. On a distingué les hépatites héréditaires dues à l'accumulation primaire de cuivre de celles qui n'étaient pas dues à l'accumulation de cuivre. On a vu que des agents pathogènes avaient été mis en évidence comme responsables d'HC comme : le virus de l'hépatite de Rubarth et celui à cellules acidophiles, des parasites dont *Leishmania infantum*, des bactéries dont *Leptospira spp* et des agents fongiques. De nombreux médicaments et toxines provoquent également des HC comme : le carprofène, des antibiotiques, des antifongiques, des anthelminthiques, des molécules utilisées lors de chimiothérapies et des toxines. Cependant, ce sont les hépatites chroniques idiopathiques qui tiennent encore la première place dans le classement des HC chez le chien, soit qu'elles sont véritablement idiopathiques, soit que la cause n'a pas encore été trouvée. Nous avons aussi vu que contrairement à ce qui est observé chez le chien, chez l'Homme ce sont les hépatites virales qui sont les plus courantes. Il est possible qu'une cause virale encore non identifiée soit responsable des HC (dites pour l'instant idiopathiques) du chien. De plus, certaines causes d'HC chez l'Homme sont proches de celles rencontrées chez le chien (HC cuprique du Bedlington Terrier et maladie de Wilson) et l'utilisation de modèles animaux s'est révélée très utile dans le passé.

Nous avons également décrit une démarche diagnostique utilisable lorsque des signes cliniques laissent suspecter la présence d'HC chez un chien. Mais comme nous l'avons vu, c'est l'analyse histologique sur prélèvement par biopsie qui, comme chez l'Homme, permet d'établir un diagnostic de certitude d'HC. L'observation des méthodes diagnostiques utilisées chez l'Homme laisse espérer l'utilisation de méthodes moins invasives que la biopsie chez le chien dans quelques années. Ces méthodes faciliteraient surtout le suivi de ces animaux et l'évaluation du traitement.

La description des traitements utilisables lors d'HC chez le chien met en évidence une grande diversité de traitements en plus des traitements spécifiques utilisables dans le cas où une cause est identifiée. De nombreuses études sont nécessaires dans ce domaine afin d'évaluer l'efficacité des traitements proposés.

Cette étude bibliographique a donc mis en évidence qu'il reste encore de nombreuses questions et donc de nombreuses études à réaliser dans le cadre des HC chez le chien, que ce soit pour trouver des causes, pour élaborer une méthode diagnostique moins invasive ou pour optimiser l'efficacité des traitements extrapolés de la médecine humaine.

BIBLIOGRAPHIE

- Adamus, C., Buggin-Daubié, M., Izembart, A., Sonrier-Pierre, C. *et al.* (1997). Chronic hepatitis associated with leptospiral infection in vaccinated Beagles. *J Comp Pathol*, 117(311-328).
- Allen, K., Twedt, D. et Hunsaker, H. (1987). Tetramine cupruritic agent: a comparison in dogs. *American Journal of veterinary research*, 48(28-30).
- Allison, R., Williams, P., Lansdowne, J., Lappin, M., et Lindsay, J. (2006). Fatal hepatic sarcocystosis in a puppy with eosinophilia and eosinophilic effusion. *Vet Clin Pathol*, 3(353-357).
- Amacher, D. et Martin, B. (1997). Tetracycline-induced steatosis in primary canine hepatocyte cultures. *Fundamental and applied toxicology*, 40(256-263).
- Andersson, M. et Sevelius, E. (1991). Breed, sex and age distribution in dogs with chronic liver disease: a demographic study. *J Small Anim Pract*, 32(1-5).
- Andersson, M. et Sevelius, E. (1992). Circulating autoantibodies in dogs with chronic liver disease. *J Small Anim Pract*, 33(389-394).
- Andreone, P., Fiorino, S., Cursaro, C., Gramenzi, A. *et al.* (2001). Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: result of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral research*, 49(75-81).
- Applleman, E., Cianciolo, R., Mosenco, A., Bounds, M. et Al-Ghazlat, S. (2008). Transient Acquired Fanconi syndrome associated with copper storage hepatopathy in 3 dogs. *J Vet Intern Med*, 22(1038-1042).
- Au, A., Hasenwinkel, J. et Frondoza, C. (2013). Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro. *J Anim Physiol and Anim Nutri*, 97(331-341).
- Bailly, J., Raymond, I., Leclerc, J., LeBars, J. *et al.* (1997). Aflatoxicose canine: cas clinique et revue bibliographique. *Rev Méd Vét*, 11(907-914).
- Baneth, G., Harmelin, A. et Presentey, B. (1995). Hepatozoon canis infection in two dogs. *JAVMA*, 12(1891-1894).
- Barthez, R. (2006). Imagerie du foie et des voies biliaires. *Prat Med Chir Anim Comp*, 41(225-231).
- Baudet, B. (2000). *Infection leptospirosique et troubles hépatiques chroniques du chien. Thèse Méd Vét ENVN*.
- Bauer, J. et Schenck, P. A. (1989). Nutritional management of hepatic disease. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 19(513-526).
- Bensignor, E. et Germain, P. (2005). *Dermatologie du chien et du chat*. Paris: Med'Com.
- Bexfield, N., Andres-Abdo, C., Scase, T., Constantino-Casas, F. et Watson, P. (2011). Chronic hepatitis in the English Springer Spaniel: clinical presentation, histological description and outcome. *Vet Record*, 10(1435-1436).
- Bexfield, N., Buxton, R., Vicek, T., Day, M. *et al.* (2012). Breed, age and gender distribution of dogs with chronic hepatitis in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 193(124-128).
- Blunch, S. E., Nelson, R. W. et Couto, G. C. (2003). *The Small Animal Internal Medicine 3rd edition*. Philadelphia: Mosby.
- Boer, H., Nelson, R. et Long, G. (1984). Colchicine therapy for hepatic fibrosis in a dog. *JAVMA*, 185(303-305).
- Boisclair, J., Doré, M., Beauchamp, G., Chouinard, L. et Girard, C. (2001). Characterization of the inflammatory infiltrate in canine chronic hepatitis. *Vet Pathol*, 38(628-635).
- Bonis, P. et Kaplan, M. (1999). Methotrexate improves biochemical tests in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to ursodiol. *Gastroenterology*, 117(395-399).
- Boomkens, S. Y., Penning, L. C., Egberink, H. F., Van Den Ingh, T. S. et Rothuizen, J. (2004). Hepatitis with special reference to dogs. A review on the pathogenesis and infectious etiologies, including unpublished result of recent own studies. *Veterinary Quaterly*, 26(107-114).
- Boomkens, S. Y., Slump, E., Egberink, H. F., Rothuizen, J. et Penning, L. C. (2005). PCR screening for candidate etiological agents of canine hepatitis. *Veterinary Microbiology*, 108(49-55).

- Boschert, K., Allison, N., Allen, C. et Griffin, R. (1988). *Bacillus piliformis* infection in an adult dog. *JAVMA*, 6(791-792).
- Bosje, J. T., Van Den Ingh, T. S., Fennema, A. et Rothuizen, J. (2003). Copper-induced hepatitis in an Anatolian shepherd dog. *Vet Rec*, 152(84-85).
- Boyer, T. D., Manns, M. P. et Sanyal, A. J. (2012). *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of liver disease sixth edition*. Philadelphia: Elsevier.
- Brenseke, B. (2011). Vet Med Today: Pathology in practice. *JAVMA*, 238(445-447).
- Brewer, G. (1995). [abstract] Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs*, 50(240-249).
- Brewer, G. J. (1998). Wilson disease and canine copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*, 67 suppl(1087S-90S).
- Brewer, G., Dick, R., Schall, W., Yuzbasiyan-Gurkan, V. et al (1992). Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *JAVMA*, 201(564-568).
- Brewer, G., Johnson, V., Dick, R., Kluin, K. et al (1996). [abstract] Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. *Arch Neurol*, 10(1017-1025).
- Brodey, R., Roszel, J., Rhodes, W., Bohn, F. et Enck, J. (1970). Disseminated Coccidioidomycosis in a dog. *JAVMA*, 7(926-933).
- Brovida, C. et Rothuizen, J. (2010). *WSAVA guidelines in Textbook of veterinary internal medicine 7th ed par S.J. Ettinger et E.C. Feldman* (Vol. 2). Saunders.
- Burt, A. D., Portmann, B. C. et Ferrel, L. D. (2012). *MacSween's Pathology of the Liver*. Philadelphia: Elsevier.
- Byrne, K. (1999). Metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 6(1337-1353).
- Camus, M. S., Krimer, P. M., LeRoy, B. E. et Almy, F. S. (2010). Evaluation of the positive predictive value of serum protein electrophoresis beta-gamma bridging for hepatic disease in three domestic animal species. *Vet Pathol*, 47(1064-1070).
- Cantor, G., Byrne, B., Hines, S. et Richards, H. (1998). VapA-negative *Rhodococcus equi* in a dog with necrotizing pyogranulomatous hepatitis, osteomyelitis and mysositis. *J Vet Diagn Invest*, 10(297-300).
- Center, S. (1996). *Pathophysiology of liver disease: normal structure and function in: Guilford, Center, Strombeck, William, Meyer, eds Strombeck's Small Animal Gastroenterology 3th ed*. Philadelphia: Saunders Compagny.
- Center, S. (2000). Balanced therapy for chronic liver disease. *Waltham*, 10(20-31).
- Center, S. (2006). *Hepatobiliary infections in Infectious diseases of the dog and cat 3rd ed de Greene* (Vol. chapitre 90 p912-922). Saunders.
- Center, S. (2007). Interpretation of liver enzymes. *Vet Clin Small Anim*, 37(297-333).
- Center, S. A. (1999). Chronic liver disease: current concepts of disease mechanisms. *J Small Anim Pract*, 40(106-114).
- Center, S. A., Warner, K. L. et Erb, H. N. (2002). Liver glutathion concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *American Journal of Veterinary Research*, 8(1187-1197).
- Center, S., Slater, M., Manwarren, T. et Prymak, K. (1992). Diagnostic efficacy of serum alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase in dogs with histologically confirmed hepatobiliary disease: 270 cases (1980-1990). *JAVMA*, 8(1258-1264).
- Center, S., Warner, K., McCabe, J., Fourneman, P. et al (2005). Evaluation of the influence of S-adenosylmethionine on systemic and hepatic effects of prednisolone in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(330-341).
- Cerquetella, M., Guiliano, V., Rossi, G., Corsi, S. et al (2012). Chronic hepatitis in man and in dog: a comparative update. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*(203-209).
- Chabaud, M. (2007). Utilisation des anti-oxydants en hépatologie chez les carnivores domestiques. *Thèse Doctorat Méd. Vét. ENVL*.
- Chapman, B., Hendrick, M. et Washabau, R. (1993). Granulomatous hepatitis in dogs: nine cases (1987-1990). *JAVMA*, 203(5 p680-684).

- Chouinard, L., Martineau, D., Forget, C. et Girard, C. (1998). Use of polymerase chain reaction and immuno histochemistry for detection of canine adenovirus type 1 in formalin-fixed, paraffin-embedded liver of dogs with chronic hepatitis or cirrhosis. *J Vet Diagn Invest*, 10(320-325).
- Clinkenbeard, K., Cowell, R. et Tyler, R. (1988). Disseminated histoplasmosis in dogs: 12 cases (1981-1986). *JAVMA*, 11(1443-1447).
- Cole, T. L., Center, S. A., Flood, S. N., Rowland, P. H., Valentine, B. A., Warner, K. L. et Erb, H. N. (2002). Diagnostic comparison of needle and wedge biopsy specimens of the liver in dogs and cats. *JAVMA*, 220(1483-1490).
- Collett, M. e. (1987). Fatal disseminated cryptococcosis and concurrent ehrlichiosis in a dog. *J South Afr Vet Assos*, 4(197-202).
- Corapil, W., Ajithdoss, D., Snowden, K. et Spaulding, K. (2011). Multi-organ involvement of Heterobilharzia americana infection in a dog presented for systemic mineralization. *J Vet Diag Invest*, 23(826-831).
- Corpechot, C. et Chazouillères, O. (2010). Hépatites auto-immunes: actualités diagnostiques et thérapeutiques. *La revue de médecine interne*, 31(606-614).
- Croquet, V., Moal, F., Veal, N., Wang, J. et al (2002). Hemodynamic and antifibrotic effects of losartan in rats with liver fibrosis and/or portal hypertension. *Journal of hepatology*, 37(773-780).
- Cullen, J. (2009). Summary of the world small animal veterinary association standardization committee guide to classification of liver disease in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*, 39(395-418).
- De Novo, R. (2006a). Traitement des hépatites chroniques. *Prat Med Chir Anim Comp numéro spécial foie et pancréas*(261-268).
- De Novo, R. (2006b). Hépatites chroniques du chien. *Prat Med Chir Anim Comp*, 41(241-246).
- Derenszynski, D., Center, S., Randolph, J., Brooks, M. et al (2008). Clinical and clinicopathologic teatures of dogs that consumed foodborne hepatotoxic aflatoxins: 72 cases (2055-2006. *JAVMA*, 9(1329-1337).
- Dial, S. (1995). Clinicopathologic evaluation of the liver. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2(257-273).
- Doige, C. et Lester, S. (1981). Chronic active hepatitis in dogs: a review of fourteen cases. *J Am Anim Hosp Assos*, 17(725-730).
- Drevon-Gaillot, A. (2005). *Index thérapeutique en hépatologie des carnivores domestiques* (Vol. 150pages). ENVL: Thèse Méd Vét n°102.
- Eurekasanté. Consulté le 08 02, 2013, sur www.eurekasanté.fr.
- Fauchier, N. (2012). *Med'Vet 2012*. Paris: Med'com.
- Favier, R. P. (2009). Idiopathic hepatitis and cirrhosis in dogs. *Vet Clin Small Anim*(481-488).
- Feeney, D., Anderson, K., Ziegler, L., Jessen, C. et Daubs, B. (2008). Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 2(212-221).
- Fierbinteanu Braticevici, C., Papacoea, R., Tribus, L. et Badarau, A. (2011). Can We Replace Liver Biopsy with Non-Invasive Procedures? *Liver Biopsy, Dr Hirokazu Takahashi (Ed.)*, ISBN(978-953-307-644-7).
- Fieten, H., Dirksen, K., VanDenIngh, T., Winter, E. et al. (2013a). D-penicillamine treatment of copper-associated hepatitis in Labrador retrievers. *The Veterinary Journal*, 196(522-527).
- Fieten, H., Hooijer-Nouwens, B., Biourge, V., Leegwater, P. et al (2012). Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med*, 26(1274-1280).
- Fieten, H., Hugen, S., VanDenIngh, T., Hendriks, W., Vernooij et al. (2013b). Urinary excretion of copper, zinc and iron with and without D-penicillamine administration in relation to hepatic copper concentration in dogs. *The Veterinary Journal*.
- Frezza, M., Surrenti, C., Manzillo, G., Fiaccadorri, F., et al. (1990). Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 99(211-215).
- Friedman, L. F. et Keeffe, E. B. (2012). *Hanbook of liver disease*. Philadelphia: Elsevier.
- Friedman, S. L. (2007). Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis, is it all hype? *Nature Clinical Practice Gastoenterology and Hepatology*, 4(236-237).

- Fry, D., McSporran, K., Ellis, J. et Harvey, C. (2009). Protozoal hepatitis associated with immunosuppressive therapy in a dog. *J Vet Intern Med*, 23(366-368).
- Fuentealba, C. et Aburto, E. M. (2002). Animal models of copper-associated liver disease. *Comparative hepatology*(1-12).
- Fuentealba, C., Guest, S., Haywood, S. et Horney, B. (1997). Chronic hepatitis: a retrospective study in 34 dogs. *Can Vet J*, 38(365-373).
- Gabriel, A. (2009). Hépatite chronique chez le chien. *Pratique Vet*, 44(424-428).
- Gaschen, L. (2009). Update on hepatobiliary imaging. *Vet Clin Small Anim*, 39(439-467).
- Gaskill, L., Miller, L., Mattoon, J., Hoffmann, W. et al. (2005). Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Vet Pathol*, 42(147-160).
- Gaunt, S. et McGrath, R. (1984). Disseminated protothecosis in a dog. *JAVMA*, 8(906-907).
- Gillepsie, T., Washabau, R., Goldshmidt, M., Cullen, J. et Breitschwerdt, R. (2003). Detection of Bartonella henselae and Bartonella clarridgeiae DNA in hepatic specimens from two dogs with hepatic disease. *JAVMA*, 222(47-51).
- Gow, P. et Murtimer, D. (2001). Treatment of chronic hepatitis. *British Medical Journal*, 323(1164-1167).
- Guillot, J. et Bourdoiseau, G. (2013). Les étapes du diagnostic et du traitement de la leishmaniose canine: ce que nous recommandent les experts européens. *Pratique Vet*, 103(212-215).
- Haywood, S., Fuentealba, I. C., Kemp, S. J. et Trafford, J. (2001). Copper toxicosis in the Bedlington terrier: a diagnostic dilemma. *J Small Anim Pract*, 42(181-185).
- Hébert, F. et Bulliot, C. (2010). *Guide pratique de médecin interne du chien, du chat et des NAC*. Paris: Med'Com.
- Hebert, N. (1991). *Toxicité hépatique médicamenteuse chez les carnivores domestiques*. ENVA: Thèse Méd Vét.
- Hernandez, J. (2008). Maladies hépatiques du chien et du chat. *EMC (Elsevier Masson SAS Paris) Vétérinaire Gastroentérologie*(2300).
- Hill, T., Breitschwerdt, E., Cecere, T. et Vaden, S. (2008). Concurrent hepatic copper toxicosis and Fanconi's syndrome in a dog. *J Vet Intern Med*(219-222).
- Hoffmann, G. (2009). Copper-associated liver disease. *Vet Clin Small Anim*, 39(489-511).
- Hoffmann, G., VanDenIngh, T., Bode, P. et Rothuizen, J. (2006). Copper-associated chronic hepatitis in Labrador Retriever. *J Vet Intern Med*, 20(856-861).
- Hokari, A., Zeniya, M., Hiroyasu, E., Ishikawa, T. Kurasima et Toda, Y. (2005). Role of nitric oxide (NO) in interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Journal of infection*, 51(47-53).
- Holmberg, T., Verneau, W., Melli, A., & Conrad, P. (2006). Neospora caninum associated with septic peritonitis in an adult dog. *Vet Clin Path*, 2(235-237).
- Holscher, M., Shasteen, W., Powell, H. et Burka, N. (1976). Disseminated canine protothecosis: a case report. *JAVMA*, 12(49-52).
- Honeckman, A. (2003). Current concepts in the treatment of canine chronic hepatitis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 4(239-244).
- Hunt, D. M., Wake, S. A., Mercer, J. F. et Danks, D. M. (1986). A study of the role of metallothionein in the inherited copper toxicosis of dog. *Biochem J*, 236(409-415).
- Idexx. (2005). *Guide des analyses vétérinaires*. Idexx.
- Izembart, A. (1999). *Etude des lésions d'hépatite chronique associées à une infection par une souche de Leptospira interrogans dans un élevage de Beagle de laboratoire*. Thèse Méd Vét ENVN.
- Jacques, D. (2013). Biopsies hépatiques. *Pratique Vet*, 48(302-304).
- Jarrett, W. F. et O'Neil, B. W. (1985). A new transmissible agent causing acute hepatitis, chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. *The Vet Rec*, 116(629-635).
- Jarrett, W. F., O'Neil, B. W. et Lindholm, I. (1987). Persistent hepatitis and chronic fibrosis induced by canine acidophil cell hepatitis virus. *The Vet Rec*, 120(234-235).
- Kearns, S. (2009). Infectious hepatopathies in dogs and cats. *Topics in companion animal medicine*, 4(189-197).
- Kershenobich, D., Vargas, F., Garcia-Tsao, G. et Tamayo, R. P. (1988). [abstract] Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *National English Journal of Medicine*(1709-1713).

- Kirk, R. W. et Bonagura, J. D. (1995). *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Saunders.
- Leifer, C., Page, R., Matus, R., Patnaik, A. et MacEwen, G. (1987). Proliferative glomerulonephritis and chronic active hepatitis with cirrhosis associated with *Corynebacterium parvum* in a dog. *JAVMA*, 190(78-80).
- Liggett, A. et Weiss, R. (1989). Liver necrosis caused by mushroom poisoning in dogs. *J Vet Diagn Invest*, 1(267-269).
- Little, C. J., McNeil, P. et Robb, J. (1991). Hepatopathy and dermatitis in a dog associated with the ingestion of mycotoxins. *J Small Anim Pract*, 32(23-26).
- MacPhail, C., Lappin, M., Meyer, D., Smith, S. et Armstrong, W. (1998). Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *JAVMA*, 12(1895-1901).
- Madison, J., Page, S. et Church, D. (2008). *Small Animal Clinical Pharmacology second edition*. Saunders.
- Mandigers, P. J., Van Den Ingh, T. S., Bode, P. et Rothuizen, J. (2005). Improvement in liver pathology after 4 months of D-penicillamine in 5 Doberman Pinschers with subclinical hepatitis. *J Vet Intern Med*, 19(40-43).
- Mandigers, P., Van Den Ingh, T., Spee, B., Penning, L., Bode, P. et Rothuizen, J. (2004). Chronic hepatitis in Dobermann pinchers. A review. *Veterinary Quarterly*, 3(98-106).
- Mathé, A., Voros, K., Nemeth, T., Biksi, I. et al. (2006). Clinicopathological changes and effect of imidocarb therapy in dogs experimentally infected with *Babesia canis*. *Acta Vet Hung*, 1(19-33).
- Mayer, U., Glos, K., Schmid, M., Power, H. et Mueller, B. (2008). Adverse effect of ketoconazole in dogs- a retrospective study. *Journal compilation of ESVD and ACVD*, 19(199-208).
- Medina, J., Garcia-Buey, L. et Moreno-Otero, R. (2003). Review article: immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 17(1-16).
- Meyer, D. J., Thompson, M. B. et Senior, D. F. (1997). Use of ursodesoxycholic acid in a dog with chronic hepatitis: effects on serum hepatic tests and endogenous bile acid composition. *Journal of veterinary internal medicine*, 3(195-197).
- Mylonakis, M., Kritsepi-Konstantinou, M., Dumler, J., Diniz, P. et al. (2010). Severe hepatitis associated with acute *Ehrlichia canis* infection in a dog. *J Vet Intern Med*, 24(633-638).
- Oliva, G., Roura, X., Crotti, A., Maroli, M. et al. (2010). Guidelines for treatment of leishmaniosis in dogs. *JAVMA*, 236(11 p1192-1198).
- O'Toole, D., Tharp, S., Thomsen, B., Tan, E. et Payeur, J. (2005). Fatal mycobacteriosis with hepatosplenomegaly in a young dog due to *Mycobacterium avium*. *J Vet Diagn Invest*(200-204).
- Pagès, J. P. (2006). Hépatites d'origine toxique et médicamenteuse. *Prat Med Chir Anim Comp*, 41(233-240).
- Partington, B. P. et Biller, D. S. (1995). Hepatic imaging with radiology and ultrasound. *Vet Clin Small Anim Pract*, 25(305-335).
- Poldervaart, J. H., Favier, R. P., Penning, L. C., Van Den Ingh, T. S. et Rothuizen, J. (2009). Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *J Vet Intern Med*, 23(72-80).
- Raffan, E., McCallum, A., Scase, T. et Watson, P. (2009). Ascite is a negative prognostic indicator in chronic hepatitis in dogs. *J Vet Intern Med*, 23(63-66).
- Rakich, P. et Latimer, K. (1984). Altered immune function in a dog with disseminated protothecosis. *JAVMA*, 6(681-683).
- Rallis, T., Day, M., Saridomichelakis, M., Adamama-Moraitou, K. et al. (2005). Chronic hepatitis associated with canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*): a clinicopathological study of 26 cases. *J Comp Pathol*, 132(145-152).
- Renaud, C., Andrews, S., Djelouadji, Z., Lecheval, S. et al. (2013). Prevalence of the *Leptospira* serovars bratislava, grippotyphosa, mozdok and pomona in French dogs. *The Veterinary Journal*, 196(126-127).
- Rodriguez, R. et Acosta, D. (1995). Comparison of ketoconazole and fluconazole-induced hepatotoxicity in a primary culture system of rat hepatocytes. *Toxicology*, 96(83-92).
- Rondeau, S. (2004). Etude bibliographique de l'hépatite chronique du Doberman. *thèse med. vet.* Toulouse.
- Rothuizen, J. (2006). *General principles in the treatment of liver disease in Textbook of veterinary internal medicine 7th ed par S.J. Ettinger et E.C. Feldman* (Vol. chap 276 p1629-1637). Saunders.

- Rothuizen, J. (2009a). Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin Small Anim*, 39(419-437).
- Rothuizen, J. (2009a). Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin Small Anim*, 39(419-437).
- Rothuizen, J. (2009b). Liver biopsy techniques. *Vet Clin Small Anim*, 39(469-480).
- Roura, X., Fondati, A., Lubas, G., Gradoni, L., Maroli M. *et al.* (2013). Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: a working group report. *The Veterinary Journal*.
- Rutgers, H., Haywood, S. et Batt, R. (1990). Colchicine treatment in a dog with hepatoportal fibrosis. *Journal of small animal practice*, 31(97-101).
- Scherk, M. et Center, S. (2010). *Toxic, metabolic, infectious and neoplastic liver disease in Textbook of veterinary internal medicine 7th ed SJ Ettinger et EC Feldman* (Vol. 280). Philadelphia: Saunders.
- Sevelius, E. (1995a). Diagnosis and prognosis of chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. *Journal of small animal practice*, 36(521-528).
- Sevelius, E. et Andersson, M. (1995). Serum protein electrophoresis as a prognostic marker of chronic liver disease in dogs. *Veterinary Record*, 137(663-667).
- Sevelius, E., Andersson, M. et Jonsson, L. (1994). Hepatic accumulation of alpha-1-antitrypsin in chronic liver disease in the dog. *J Comp Pathol*, 111(401-412).
- Shackelford, C. et Reed, W. (1989). Disseminated Mycobacterium avium infection in a dog. *J Vet Diag Invest*, 1(273-275).
- Shih, J. L., Keating, J. H., Freman, L. M. et Webster, C. R. (2007). Chronic hepatitis in Labrador Retrievers: clinical presentation and prognostic factor. *J Vet Intern Med*(33-39).
- Smedley, R., Mullaney, T. et Rumble, W. (2009). Copper-associated hepatitis in Labrador Retrievers. *Vet Pathol*, 46(484-490).
- Sommer, P. (2006). Les affections hépatiques des carnivores : bilan des cas observés à la clinique de l'ENVT (1996-2004). *Thèse Méd. Vét.* Toulouse: ENVT.
- Stellon, A., Portmann, B., Hegarty, J. et Williams, R. (1985). Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in auto-immune chronic hepatitis. *The Lancet*(668-670).
- Sterczar, A., Gaal, T., Perge, E. et Rothuizen, J. (2001). Endocrinology: Chronic hepatitis in the dog- a review. *Veterinary Quarterly*, 4(148-152).
- Stockham, S. et Scott, M. (2008). *Fundamentals of veterinary clinical pathology Second edition*. Blackwell.
- Stockhaus, C., Van Den Ingh, T., Rothuizen, J. et Teske, E. (2004). A multistep approach in the cytologic evaluation of liver biopsy sample of dogs with hepatic disease. *Vet Pathol*, 41(461-470).
- Strombeck, D. R., Miller, L. M. et Harrold, D. (1988). Effects of corticosteroid treatment on survival time in dogs with chronic hepatitis: 151 cases (1977-1985). *JAVMA*, 9(1109-1113).
- Sykes, J., Hartmann, K., Lunn, K., Moore, G. et Goldstein, S. (2011). 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis diagnosis, epidemiology, treatment and prevention. *J Vet Intern Med*, 25(1 p1-13).
- Szabo, J., et Shadduck, J. (1987). Experimental encephalitozoonosis in neonatal dogs. *Vet Pathol*, 2(99-108).
- Thornburg, L. P. (2000). A perspective on copper and liver disease in the dog. *J Vet Diagn Invest*, 12(101-110).
- Thornburg, L. et Rottinghaus, G. (1985). What is the significance of hepatic copper values in dogs with cirrhosis. *Vet Med*, may(50-54).
- Thornburg, L., Rottinghaus, G., McGowan, M., Kupka, K., Crawford, S., & Forbes, S. (1990). Hepatic copper concentrations in purebred and mixed-breed dogs. *Vet Pathol*, 27(81-88).
- Trepanier, L. (2013). Idiosyncratic drug toxicity affecting the liver, skin and bone marrow in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*, 43(1055-1066).
- Twedt, D. (1998). Reactive hepatopathies and chronic hepatitis in the dog. *The Veterinary Quarterly*(S46-S47).
- Twedt, D. C. (2006). Nouvelles approches thérapeutiques des affections hépatiques: la SAME. *Prat Med Chir Anim Comp (numéro spécial foie et pancréas)*, 41(269-272).
- Twedt, D. C., Webb, C. et Tetrick, M. (2003). [abstract] The effect of dietary vitamin E on the clinical, laboratory and oxidant status of dogs with chronic hepatitis. *American College of veterinary internal medicine*(418).

- Twedt, D., Diehl, K., Lappin, M. et Getzy, D. (1997). Association of hepatic necrosis with trimethoprim sulfonamide administration in 4 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 11(20-23).
- Twedt, D., Hunsaker, H. et Allen, K. (1988). Use of 2.3.2-tetramine as a hepatic copper chelating agent for treatment of copper hepatotoxicosis in Bedlington Terrier. *JAVMA*, 192(52-56).
- Van De Sluis, B., Rothuizen, J., Pearson, P. L., Van Oost, B. A. et Wijmenga, C. (2002). Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Human Molecular Genetics*, 11(165-173).
- Van Den Ingh, T. S. et Rothuizen, J. (1994). Lobular dissecting hepatitis in juvenile and young adult dogs. *J Vet Intern Med*(217-220).
- Van Den Ingh, T. S., Winkle, T. V., Cullen, J. M., Charles, J. A. et Desmet, V. J. (2006). *Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver in: WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases*. Elsevier.
- VanSteenhouse, J. et DeNovo, R. (1986). Atypical *Histoplasma capsulatum* infection in a dog. *JAVMA*, 5(527-528).
- Vidal. Consulté le 08 02, 2013, sur www.vidal.fr.
- Villar, D. et Buck, W. (1998). Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet Human Toxicol*, 3(156-161).
- Viviano, K. (2013). Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* , 43(1149-1170).
- Vlachogiannakos, J. (2001). Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonist as therapy in chronic liver disease. *Gut*, 49(303-308).
- Vogel, B. e. (1984). Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 73(3 p355-362).
- Wagner, K., Hartmann, F. et Trepanier, L. (2007). Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. *J Vet Intern Med*, 21(417-424).
- Wang, K., Panciera, D., Al-Rubikat, R. et Radi, Z. (2004). Accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990-2000). *JAVMA*, 1(74-78).
- Watson, P. J. (2004). Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression and treatment. *The Veterinary Journal*, 167(228-241).
- Watson, P., Roulois, A., Scase, T., Irvine, R. et Herrtage, M. (2010). Prevalence of hepatic lesions at post-mortem examination in dogs and association with pancreatitis. *Journal of small animal practice*, 51(566-572).
- Watt, P., Robins, G., Galloway, A. et O'Boyle, D. (1995). Disseminated opportunistic fungal disease in dogs: 10 cases (1982-1990). *JAVMA*, 207(1 p67-70).
- Webb, C. B., Twedt, D. C. et Meyer, D. J. (2002). Copper-associated liver disease in Dalmatians: a review of 10 dogs (1998-2001). *J Vet Intern Med* , 16(665-668).
- Webster, C. (2010). *History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease in Textbook of veterinary internal medicine 7th ed, Ettinger SJ et Feldman EC* (Vol. 1613-1625). Saunders.
- Webster, C. R. et Cooper, J. (2009). Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease. *Vet Clin Small Anim*(631-652).
- Weiss, D. J., Armstrong, P. J. et Mruthyunjaya, A. (1995). Anti-liver membrane protein antibodies in dogs with chronic hepatitis. *J Vet Intern Med*, 9(267-271).
- Willard, M. D. (2010). *Inflammatory canine hepatic disease in : Textbook of veterinary internal medicine Stephen J. Ettinger and Edward C. Feldman*. Saint Louis: Saunders Elsevier.
- Windmeier, C. et Gressner, A. (1997). Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *Gen. Pharmac.*, 29(181-196).
- Zeiss, C., Jardine, J. et Huchzermeyer, H. (1994). A case of disseminated tuberculosis in a dog caused by *Mycobacterium avium-intracellulare*. *J Am Anim Hosp Asso*, 30(419-424).
- Zentek, J., Bulh, K., Wolf, S., Nolte, I. et Pohlenz, J. (1999). [abstract] Ungewöhnliche Haufung von Leberzirrhosen mit Kupferspeicherung in einer Schäferhundzucht. *Der Praktische Tierarzt*, 3(170-175).

ANNEXE 1

Valeurs usuelles des paramètres sanguins chez le chien d'après (Idexx, 2005) :

- ALAT : 5 à 125 U/L
- ASAT : 15 à 120 U/L
- PAL : <110 U/L,
- GGT : <6 U/L
- Protéines totales : 55 à 77 g/L
- Albuminémie : 3.2 à 4.7 g/dL
- Cholestérolémie : 1 à 3g/L
- Acides biliaires : valeur basale <20µmol/L et post-prandiale<40µmol/L
- Urémie : 0.21 à 0.53 g/L
- Ammoniémie : <120 µg/dL
- Temps de Quick ou temps de Prothrombine : <8.8sec.
- Temps de Céphaline ou temps de thromboplastine partielle :<13.5sec.
- Temps de Thrombine :<18sec.
- Fibrinogène : 1.2 à 2.9 g/L
- Test de tolérance à l'ammoniac : <120µg/dL.
- Bilirubine :<3m g/L
- Glycémie : 0.54 à 1 g/L
- Densité urinaire : 1.015-1.045
- Kaliémie : 3.6 à 5.8 mmol/L
- Natrémie : 140 à 155mmol/L

ANNEXE 2

Grille Métavir version simplifiée d'après (Izembart, 1999):

- I. Identification
N° d'identification
- II. Interprétabilité
0 : non ; 1 : oui
- III. Longueur du fragment
Longueur en millimètres
- IV. Fibrose espace porte (EP), septa, cirrhose
0 : EP normaux ; 1 : EP élargis ; 2 : EP élargis avec quelques septa ; 3 : septa sans cirrhose ; 4 : cirrhose
- V. Inflammation portale et/ou septale
 - 1. Quantification générale (il s'agit de l'intensité moyenne de l'infiltrat inflammatoire appréciée au faible grossissement sur l'ensemble des espaces portes et des septa)
0 : absente ; 1 : minime ; 2 : modérée ; 3 : sévère
 - 2. Nodules lymphoïdes
0 : aucun ; 1 : présents dans au moins 1/3 des EP ; 2 : 1/3 à 2/3 des EP ; 3 : plus de 2/3 des EP (nodules lymphoïdes avec ou sans centre germinatif)
- VI. Nécrose
 - 1. Nécrose parcellaire péri portale et/ou péri septale
0 : absente ; 1 : minimale ; 2 : modérée ; 3 : sévère
(Cet item inclut aussi bien la nécrose acidophile isolée péri portale, la lésion associant lymphocytes et nécrose acidophile que l'infiltrat lymphoïde isolé dissociant la lame bordante)
 - 2. Nécrose acidophile intra-lobulaire
0 : absente ou minime ; 1 : modérée ; 2 : sévère
(Cette nécrose exclut les nécroses situées à proximité immédiate des espaces portes. Elle inclut les corps acidophiles, les amas lympho-histiocytaires isolés ou l'association d'amas lympho-histiocytaires et de cellules nécrosées. La présence d'un corps acidophile sur l'ensemble de la biopsie n'est pas pathologique ; la présence d'un corps acidophile par lobule est classée 1 ; la présence de plusieurs corps acidophiles par lobule correspond à une lésion classée 2).
- VII. Stéatose
0 : absente ; 1 : <10% des hépatocytes (minime) ; 2 : 10 à 30 % des hépatocytes (modérée) ; 3 : >30% (sévére)
- VIII. Classification de l'hépatite chronique
 - 0 : Hépatite chronique sans activité histologique
 - 1 : Hépatite chronique avec activité minime
 - 2 : Hépatite chronique avec activité modérée
 - 3 : Hépatite chronique avec activité sévère
 - 4 : Hépatite chronique lobulaire
- IX. Cirrhose
0 : non ; 1 : cirrhose possible ; 2 : cirrhose certaine
- X. Conclusion
 - La conclusion reprend la lésion VIII et la lésion IV
 - Sans activité (A0)
 - Avec activité minime (A1)
 - Avec activité modérée (A2)
 - Avec activité sévère (A3)
 - Sans fibrose

Avec fibrose sans septa (F1)
Avec fibrose et quelques septa (F2)
Avec fibrose septale sans cirrhose (F3) Avec Cirrhose (F4)

BILAN DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES HÉPATITES CHRONIQUES DU CHIEN

NOM et Prénom : GADREAUD Alexia

Résumé

Les hépatites chroniques sont de plus en plus fréquemment rencontrées chez les carnivores domestiques, en particulier chez le chien. Soit leur prévalence a augmenté ces dernières années, soit l'évolution des méthodes diagnostiques permet de mieux les identifier. Le but de ce travail a été de faire une synthèse, d'après la lecture d'articles et d'ouvrages vétérinaires, sur l'étiologie, le diagnostic et le traitement des hépatites chroniques du chien. Après un bref rappel sur le fonctionnement du foie, l'épidémiologie et les différentes causes d'hépatites chroniques chez le chien sont décrites, on détaillera en particulier les hépatites héréditaires (cupriques ou non) et les hépatites idiopathiques en raison de leur prévalence élevée. Dans une deuxième partie, une démarche diagnostique est décrite basée sur un tableau clinique habituellement non pathognomonique ou sur des signes biologiques souvent présents avant l'apparition des signes cliniques. On retiendra ici l'importance des analyses biochimiques, de l'échographie et de l'analyse histologique. Enfin, les différents traitements disponibles sont décrits en insistant sur l'importance de la prise en compte du stress oxydatif et de l'usage d'agents anti-oxydants. Pour chaque traitement, la présence d'une preuve de son efficacité est précisée.

Mots clés :

HEPATITE CHRONIQUE - MALADIE HEREDITAIRE - MALADIE IDIOPATHIQUE - ETIOLOGIE -
DIAGNOSTIC - TRAITEMENT - CARNIVORE - CHIEN

Jury :

Président : Pr.
Directeur : Pr. Ghita BENCHEKROUN
Assesseur : Dr. Eve LALOY

ASSESSMENT OF THE CURRENT KNOWLEDGE ABOUT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS IN DOGS

SURNAME: GADREAUD

Given name: Alexia

Summary

Chronic hepatitis in companion animals, and particularly in dogs, is being diagnosed at an increasing rate. This can be explained either by a recent increase in the occurrence of the disease or by changes in the detection rate.

The main objective of this work was to make a global assessment of the etiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs.

After a brief review of hepatic physiology, the causes of chronic hepatitis will be described. Hereditary hepatitis (copper storage related or not) and idiopathic hepatitis will be described in details

We then propose a diagnostic approach based on the observation of clinical signs consistent with liver disease or biochemical abnormalities that often precede clinical signs. Blood analysis, abdominal ultrasound and histological analysis of liver biopsies are particularly important in the diagnosis of chronic hepatitis.

Accordingly, the evidence supporting various aspects of managing chronic hepatitis is discussed.

Finally, the therapy is described and the use of cytoprotective agents in particular is emphasized.

Accordingly, the evidence supporting various aspects of managing chronic hepatitis is discussed.

Keywords:

- CHRONIC HEPATITIS - HEREDITARY DISEASE - IDIOPATHIC DISEASE - ETIOLOGY-
DIAGNOSIS - TREATMENT - CARNIVORE - DOG

Jury :

President : Pr.

Director : Pr. Ghita BENCHEKROUN

Assessor : Dr. Eve LALOY