

Année 2015

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS DE
CHOLANGITES FÉLINES RENCONTRÉS À
L'ENVA ENTRE 2007 ET 2013**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL
le.....

par

Alexis RACINE

Né le 2 novembre 1989 à Rouen (Seine-Maritime)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Dr C. Maurey-Guenec

Maître de conférences en Médecine à l'ENVA

Assesseur : Dr E. Reyes-Gomez

Maître de conférences en Histologie et Anatomie Pathologique à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.
Professeurs honoraires : Mme et MM. : BEHET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CHERMETTE René, CLERC Bernard, CRESPEAU François,
DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHOLON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département par intérim : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

UNITE DE CARDIOLOGIE - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier - Mme SECHI-TREHIOU Emilie, Praticien hospitalier UNITE DE CLINIQUE EQUINE - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - Mme BERTON Lélia, Maître de conférences contractuel - Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel UNITE D'IMAGERIE MEDICALE - Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier UNITE DE MEDECINE - M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier - Mme BENICHEKROUN Ghita, Maître de conférences - M. BLOT Stéphane, Professeur * - M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé - Mme FREICHE-LEGRAS Valérie, Praticien hospitalier - Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. FOITBOHNE Alain, Maître de conférences - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences - Mme YAGUIYAN-COLLARD Laurence, Maître de conférences contractuel	DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION - M. PARAGON Bernard, Professeur DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier - M. GUILLOT Jacques, Professeur * - Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Mme RISCO CASTILLO Verónica, Maître de conférences (rattachée au DSBP) UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur * - Mme RAVARY-PLUMONEN Béatrice, Maître de conférences (rattachée au DPASP) - Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences DISCIPLINE : URGENCES SOINS INTENSIFS - Mme STEBLAU Barbara, Praticien Hospitalier DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE - M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier
--	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMAN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur - M. BOLHOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES - Mme DUFOUR Barbara, Professeur * - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. MILLEMAN Yves, Professeur - Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier	UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences * - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE - M. ARNE Pascal, Maître de conférences - M. BOSSE Philippe, Professeur * - M. COURREAU Jean-François, Professeur - Mme DE PAULA-REIS Aline, Maître de conférences contractuel - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTIER Andrew, Professeur - Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier
--	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES - M. CHATEAU Henry, Maître de conférences * - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences DISCIPLINE : ANGLAIS - Mme CONAN Muriel, Professeur certifié UNITE DE BIOCHIMIE - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences * - Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences DISCIPLINE : BIostatistiques - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié DISCIPLINE : ETHOLOGIE - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur *	UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences * - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE - M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur * UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Professeur * UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE - Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - M. TIRET Laurent, Professeur * DISCIPLINE : VIROLOGIE - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences * DISCIPLINE : SCIENCES DE GESTION ET DE MANAGEMENT - Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel
--	--

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la faculté de médecine de Créteil,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

Au Dr Christelle MAUREY-GUENEC,

Maître de conférences, Unité pédagogique de Médecine, ENVA.

Pour son accompagnement, son soutien, sa disponibilité, sa gentillesse et sa patience au long de ce travail.

Au Dr Edouard REYES-GOMEZ,

Maître de conférences, Unité d'Histologie et d'Anatomie Pathologique, ENVA.

Pour sa disponibilité et sa gentillesse, merci d'avoir accepté l'assessorat de ce travail.

REMERCIEMENTS

A mes parents,

À qui je dois tout, merci de m'avoir soutenu et de toujours avoir été présents, je vous aime.

A Camille, Thibault et Victor,

Mes frères et sœurs, merci d'être comme vous êtes, je serai toujours là pour vous.

A Lucie, mon amour, ma chérie,

Je t'aime, merci d'être présente, aimante, patiente, tu es l'Amour de la vie. Je t'aime de tout mon cœur.

A mes grands parents,

Simplement merci comme vous êtes, je vous aime.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux	5
Liste de figures.....	6
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Première partie : partie bibliographique	11
I. Rappels d'anatomie et de physiologie hépatiques.	11
A. Anatomie et histologie du foie	13
B. Rappel de physiologie hépatique.....	15
1. Fonction métabolique.....	15
a) Métabolisme glucidique	15
b) Métabolisme lipidique.....	15
c) Métabolisme protéique	16
2. Fonctions digestives exocrines	16
II. Définition et classification des cholangites félines	19
A. Définitions	19
B. Classifications	19
1. Ancienne classification	19
2. Classification WSAVA.....	20
C. Caractéristiques histologiques	21
1. Cholangites neutrophiliques	21
2. Cholangites lymphocytaires.....	21
3. Cholangite dûe à la présence de la douve du foie	22
III. Étiologies et pathogénies	23
A. Étiopathogénie des cholangites neutrophiliques aiguës.....	23
1. L'infection bactérienne : une cause déterminante.....	23
i. Infection par voie ascendante	23
ii. Infection par translocation bactérienne.....	23
2. Affections associées aux cholangites	25
a) Anomalies congénitales ou acquises des voies biliaires	25
b) La triade féline	25
3. Complications des cholangites.....	27
a) Obstruction des voies biliaires.....	27
b) Coagulopathies	27
c) Abscès hépatiques	27
B. Etiopathogénie des cholangites lymphocytaires.	28
1. Comparaison avec les cholangites de l'Homme.....	28
2. Le rôle d' <i>Helicobacter</i>	28
a) <i>Helicobacter</i> et cholangites.....	28
b) <i>Helicobacter</i> et cholangites lymphocytaires	29

3.	Conclusion	29
C.	Étiopathogénie des cholangites par infestation par la douve du foie	29
IV.	Signes cliniques et diagnostics différentiels	31
A.	Signes cliniques.....	31
1.	Signes cliniques généraux	31
2.	Signes cliniques indicateurs d' une hépatopathie	31
a)	Hépatomégalie	31
b)	L'ictère	31
c)	Ascite.....	32
3.	Signes cliniques en fonction du type de cholangite	32
B.	Diagnostic différentiel	33
1.	Diagnostic différentiel des vomissements.....	33
2.	Diagnostic différentiel de l'ictère	33
3.	Diagnostic différentiel de l'ascite.	34
4.	Conclusion	35
V.	Démarche diagnostique	37
A.	Analyses sanguines	37
1.	Analyses biochimiques.....	37
a)	Alanine aminotransférase	37
b)	Phosphatase alcalines	37
c)	Aspartate aminotransférase.....	38
d)	Gamma Glutamyltransférase.....	39
e)	Bilirubinémie	39
f)	Albumine	39
g)	Acides biliaires.....	40
h)	Urée.....	40
i)	Glucose	40
B.	Numération et formule sanguines.....	41
C.	Analyse d'urine	41
D.	Échographie abdominale	41
1.	Aspect échographique normal.	41
2.	Anomalies échographiques lors de cholangite.....	42
E.	Examen cytologique et histologique.....	43
1.	Techniques de biopsies hépatiques.....	43
a)	Considérations préalables	44
i.	Les facteurs de coagulation	44
ii.	Protéines induites par l'absence de vitamine K (PIVKA).....	45
b)	Ponction à l'aiguille fine	45
c)	Biopsies échoguidées	46
d)	Biopsies par laparoscopie ou laparotomie.....	47
F.	Examens bactériologiques	47
a)	Cholécystocentèse.....	47
b)	Biopsies hépatiques.....	47
VI.	Traitement.....	50

A.	Traitement symptomatique	50
1.	Le traitement de soutien : la fluidothérapie et l'alimentation	50
a)	La fluidothérapie	50
b)	L'alimentation	50
i.	Généralités	50
ii.	La mirtazapine	51
2.	Anti-vomitifs	51
B.	Traitement non spécifique	51
1.	Traitement anti-oxydant	51
a)	S-adénosylméthionine	52
b)	La vitamine E	52
2.	l'acide ursodésoxycholique	52
a)	Propriétés	52
b)	Indications et contre-indications	53
3.	La vitamine K1	53
C.	Traitement étiologique	53
1.	Traitements immunomodulateurs	53
a)	Glucocorticoïdes	53
b)	Méthotrexate	55
c)	Le métronidazole	55
2.	Traitement antibiotique	55
a)	Choix de l'antibiotique	55
b)	Traitement empirique de la cholangite neutrophilique aigüe	56
c)	Traitement antibiotique des cholangites lymphocytaires	56
3.	Traitement antiparasitaire	56
D.	Traitement des cholangites mixtes	57
E.	Traitement des affections associées	57
a)	Pancréatite	57
b)	Maladie inflammatoire chronique des intestins	58
VII.	Pronostic	59
A.	Cholangite neutrophilique	59
B.	Cholangite lymphocytaire	59
C.	Cholangite à infiltration mixte	59
D.	Cholangite par la douve du foie	60
<i>Deuxième partie : étude restrospective</i>		61
I.	Objectifs de l'étude	63
II.	Matériels et méthodes	65
A.	Population de l'étude	65
1.	Critères d'inclusion	65
2.	Critères d'exclusion	65
B.	Paramètres étudiés	65
1.	Identifications des patients	65
2.	Signes cliniques	65
3.	Examens complémentaires	66

a)	Analyses sanguines	66
i.	Analyse biochimique	66
ii.	Numération et Formule Sanguines	66
iii.	Ionogramme	66
iv.	Temps de coagulation	67
b)	L'échographie abdominale	67
c)	Analyse urinaire	67
d)	Analyse bactériologique	67
e)	Examen histologique	67
4.	Traitement	68
III.	Statistiques	69
IV.	Résultats	71
A.	Données épidémiologiques de la population étudiée	71
1.	Incidence annuelle	71
2.	Race	72
3.	Sexe	73
4.	Âge	73
B.	Données cliniques	74
1.	Principaux signes cliniques observés	74
2.	Examens complémentaires	75
a)	Analyses sanguines	75
b)	Examens d'imagerie médicale : l'échographie abdominale	78
c)	Analyse urinaire	79
d)	Cytologie et histologie	79
C.	Diagnostic histologique et examens bactériologiques	80
D.	Traitement	81
1.	Antibiothérapie	81
a)	Molécules utilisées	81
b)	Durée et doses utilisées pour l'antibiothérapie	82
2.	Corticothérapie	83
3.	Vitamine K	83
4.	Les fluidifiants biliaires : l'acide ursodésoxycholique	83
5.	Traitement anti-oxydant : le S-Adénosylméthionine	84
E.	Pronostic et évolution	84
V.	Discussion	85
A.	Données épidémiologiques et cliniques	85
B.	Données paracliniques	85
a)	Examens sanguins	85
b)	Examen échographique	87
C.	Evolution et pronostic	88
VI.	Limites de l'étude et du projet	89
	Bibliographie	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Correspondance entre les hépatopathies et la localisation de bactéries dans le foie. d'après Twedt et al., 2013.....	24
Tableau 2 : Corrélation entre maladie inflammatoire de l'intestin, pancréatite et néphrite interstitielle chronique avec hépatite lymphocytaire chronique, cholangiohépatite et sans hépatite. D'après Weiss et al, 1996.	26
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différents diagnostics différentiels en fonction des différentes natures d'épanchements abdominaux (Ettinger et Feldman, 2010)	35
Tableau 4 : Concordance entre culture bactérienne et résultats du test FISH. D'après Twedt et al, 2013.....	48
Tableau 5 : Valeurs de références des paramètres biochimiques utilisées au laboratoire de l'ENVA	66
Tableau 6 : Valeurs de références du ionogramme.	66
Tableau 7 : Valeurs de références des temps de la coagulation.	67
Tableau 8 : Intervalles de confiance à 95 % pour les races,	72
Tableau 9 : Répartition des sexes dans notre étude et indice de confiance à 95 %.....	73
Tableau 10 : Répartition des classes d'âges et intervalles de confiance	73
Tableau 11 : Signes cliniques en fonction de la nature de la cholangite rencontrée.....	75
Tableau 12: Examens sanguins réalisés.....	76
Tableau 13 : Résultats des ionogrammes réalisés.....	78
Tableau 14 : Bilirubinurie en fonction du type de cholangite	79
Tableau 15 : répartition des différentes méthodes de prélèvements employées	79
Tableau 16: Les organes prélevés	80
Tableau 17 : Répartition des différents types de cholangites dans notre étude	80
Tableau 18 : Durée et dose de l'antibiothérapie utilisée	82
Tableau 19 : Durée et dose de la corticothérapie utilisée	83
Tableau 20 : Evolution des paramètres biochimiques au cours de l'hospitalisation	84
Tableau 21 : Comparaison des données de notre étude avec l'étude menée par Callahan et al. et son équipe en 2011.	86

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Schéma de l'organisation histologique du lobule hépatique</i>	<i>14</i>
<i>Figure 2 : Histophysiologie des canalicules et canaux biliaires.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 3 : Opisthorchis felineus, d'après Oliveira et al., 2005.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 4 : Courbes de survie chez les chats traités avec de la prednisolone et ceux traités avec de l'acide ursodésoxycholique, d'après Otte et al., 2013.</i>	<i>54</i>
<i>Figure 5 : Formule utilisée pour le calcul des IC95 %.....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 6 : Nombre de cas de cholangites féline par an en fonction de la nature de la cholangite rencontrée.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 7 : Répartition des races félines dans notre étude</i>	<i>72</i>
<i>Figure 8 : Répartition des classes d'âge des chats de notre étude.</i>	<i>73</i>
<i>Figure 9 : Signes cliniques rapportés dans notre étude.</i>	<i>74</i>
<i>Figure 10 : Différentes molécules antibiotiques utilisées dans notre étude</i>	<i>81</i>
<i>Figure 11 : Associations d'antibiotiques utilisées</i>	<i>82</i>

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT	: Alanine AminoTransférase
ASAT	: Aspartate AminoTransférase
AUDC	: Acide ursodésoxxucholique
CIVD	: Coagulation IntraVasculaire Disséminée
ENVA	: École Nationale Vétérinaire d'Alfort
FelV	: Virus leucémogène
FISH	: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
fPLI	: feline Pancreatic Lipase
GammaGT	: Gamma Glutamyltransférase
IBD	: Inflammatory Bowel Disease
PAL	: Phosphatase Alcalines
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PIF	: Péritonite Infectieuse Féline
PIVKA	: Proteins Induced by Vitamin K Absence
SAMe	: S-Adénosylméthionine
TCA	: Temps de céphaline activée
TP	: Taux de prothrombine
WSAVA	: World Small Animal Veterinary Association

INTRODUCTION

Avec 11 millions de chats domestiques sur le territoire français, l'espèce féline bénéficie d'un suivi et d'une prise en charge vétérinaire de plus en plus complets. Cette évolution a permis à la médecine vétérinaire de progresser considérablement dans la prise en charge et le traitement de certaines affections, largement sous-diagnostiquées auparavant.

Parmi celles-ci, les cholangites félines sont les maladies hépatobiliaires les plus communes du chat. En effet, lors de l'examen nécropsique, elles sont l'affection la plus répandue derrière le lymphome. La grande avancée des connaissances de ces maladies a permis l'émergence de grandes lignes directrices quant au diagnostic, à la prise en charge et au traitement.

Dans le but d'établir un état des lieux sur la prise en charge et le traitement des cholangites dans l'espèce féline, nous avons réalisé une étude rétrospective partir des cas présentés à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort entre 2007 et 2013. Des données épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques ont été rassemblées et décrites.

La première partie de notre travail est une étude bibliographique. Elle permet de rappeler l'anatomie du système hépatique particulière au chat ; l'étiopathogénie des différentes cholangites est également décrite. Les méthodes diagnostiques ainsi que la prise en charge thérapeutique viendront clore ce premier volet.

La deuxième partie est consacrée à l'étude rétrospective. Nos résultats sont exposés après une présentation du matériel et des méthodes utilisées. Pour finir, la discussion permet de comparer nos résultats à la littérature.

PREMIÈRE PARTIE :

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. RAPPELS D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE HÉPATIQUES

A. Anatomie et histologie du foie

Le foie est un des plus gros organes du corps. En effet, il représente environ 3 % du poids total chez le chien et le chat adulte. Chez les carnivores domestiques, les lobes hépatiques sont bien délimités alors qu'ils sont fortement fusionnés chez les autres espèces. La délimitation marquée des lobes qui sont reliés au hile, permet une résection complète d'un lobe chez le chien et le chat. Le lobe latéral gauche est le plus grand et représente environ 30 à 40 % de la masse totale du foie. Ce dernier est d'ailleurs le plus facile à atteindre en cas de biopsie hépatique. Chez le chat, le bord ventral du foie est souvent palpable. Comme les affections hépatiques félines sont souvent associées à une hépatomégalie, la palpation abdominale est très informative chez les chats présentant ce type d'affection. (Freiche, 2010)

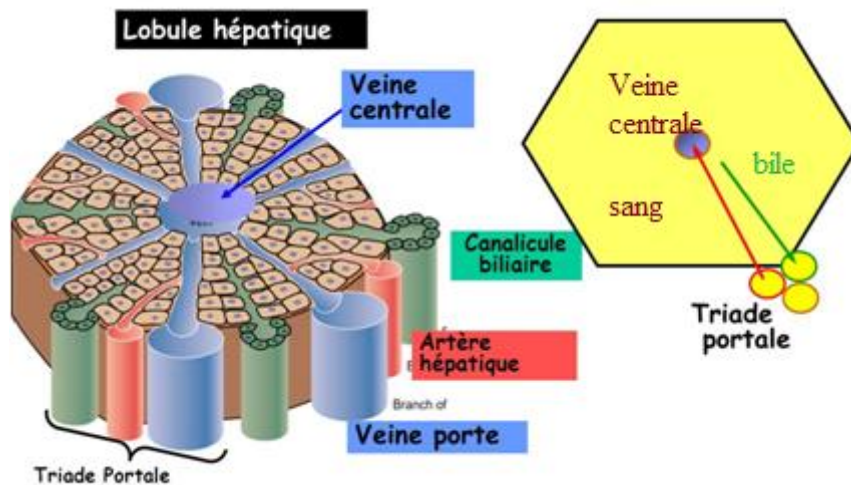
Le ligament falciforme est le point d'attache du foie au bord ventral de l'abdomen. Les autres points de fixation du foie sont le ligament triangulaire gauche et droit et le ligament coronaire court. Enfin le ligament hépatorénal droit relie le foie au rein droit.

La vascularisation du foie est double. Les artères hépatiques apportent un sang riche en oxygène mais il ne contient que 20 % du sang total parvenant au foie. Le reste du sang afférent est veineux et est apporté par la veine porte qui draine une partie du tube digestif (estomac, intestin grêle, cæcum et colon) et la rate.

Le foie est constitué de cellules hépatiques épithéliales nommées hépatocytes (60 % des cellules) et de cellules du système réticuloendothéliales : les cellules de Kupffer (40 % des cellules).

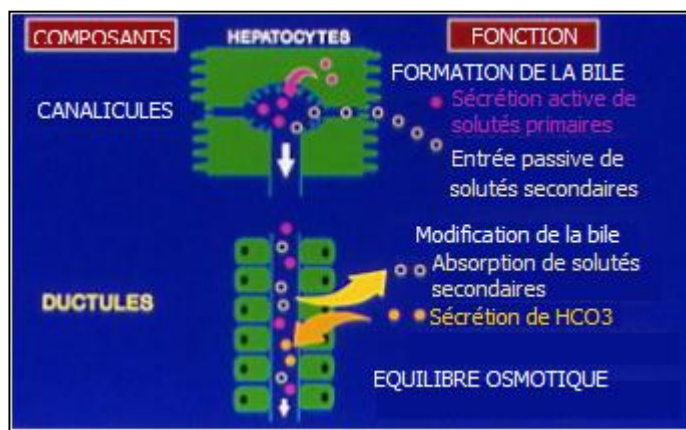
L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique. La veine hépatique centrolobulaire forme l'axe central du lobule. A la périphérie des lobules se trouvent des formations nommées espaces portes. Ils sont constitués de vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique ainsi que de canaux biliaires. Le sang circule entre les travées épithéliales formées par les hépatocytes dans des capillaires sinusoïdes. La circulation est centripète depuis l'espace porte jusqu'à la veine centrolobulaire. La bile progresse de façon centrifuge pour rejoindre les canaux biliaires situés dans les espaces portes. La figure n°1 résume l'organisation d'un lobule hépatique (Toutain, 2009). Les hépatocytes forment une monocouche autour de chaque capillaire et ils occupent 85 % du volume hépatique. Ils sont responsables de la formation de la bile et des différentes transformations métaboliques. Les cellules de Kupffer sont des macrophages situés dans la lumière des capillaires sinusoïdes. Elles ont pour rôle de phagocyter les particules étrangères qui arriveraient de l'intestin avant qu'elles ne gagnent la circulation générale.

Figure 1 : Schéma de l'organisation histologique du lobule hépatique



La bile est sécrétée par les hépatocytes. Elle est ensuite drainée par les sillons creusés sur la surface pariétale des hépatocytes. Ainsi les gouttières de deux hépatocytes adjacents vont former des canalicules borgnes qui vont converger pour former des canaux biliaires. Ceux-ci permettent à la bile de s'écouler et d'être ainsi stockée dans la vésicule biliaire et/ou de progresser dans le canal cholédoque dont l'extrémité est terminée par le sphincter d'Oddi. L'histophysiologie des canalicules et des canaux biliaires est rapportée dans la figure n°2 (Toutain, 2009).

Figure 2 : Histophysiologie des canalicules et canaux biliaires.



Chez le chat, le canal pancréatique rejoint le canal cholédoque avant son abouchement au duodénum. Ainsi, il est fréquent de rencontrer des affections biliaires associées à des affections pancréatiques.

B. Rappel de physiologie hépatique.

Seulement quelques unes des fonctions du foie seront traitées ici.

1. FONCTION MÉTABOLIQUE

a) *Métabolisme glucidique*

Le foie est le siège de la néoglucogénèse, voie de synthèse de glucose à partir des lactates, du glycérol et de certains acides aminés glucoformateurs (alanine, glutamine et sérine par exemple).

De plus, le foie assure la capture du glucose absorbé grâce à la glucokinase qui est une enzyme dont l'activité s'accroît avec le taux de glucose circulant. Ce glucose est stocké sous forme de glycogène synthétisé dans l'hépatocyte.

Cependant la glucokinase fait défaut dans l'espèce féline ce qui contribue au fait que la quantité de glucose absorbé par le foie est moindre dans cette espèce ; De plus la néoglucogénèse est active aussi bien durant les périodes de repas que pendant les périodes de jeûne. Les chats comblent leur besoins en glucose grâce à la néoglucogénèse réalisée à partir d'acides aminés alimentaires ou endogènes si la ration est insuffisante.

b) *Métabolisme lipidique*

Le foie joue un rôle essentiel dans l'absorption des lipides par le biais des sels biliaires et de la sécrétion de la bile (Biourge, 1997). Il assure à la fois la capture, le stockage, le transport, le catabolisme et la synthèse des lipides et de leurs dérivés.

La capture se fait de façon différente selon le type de lipides rencontrés. Les acides gras à chaînes courtes passent directement par le foie. En revanche, les acides gras à longue chaîne pénètrent les entérocytes au sein desquels ils vont subir une réestérification et une recombinaison au cholestérol afin de former des chylomicrons. Ceux-ci transiteront ensuite par la voie lymphatique puis par la voie sanguine *via* la veine porte pour être ensuite dégradés par les cellules endothéliales extrahépatiques.

Une fois captés par les hépatocytes, les acides gras sont oxydés totalement ou partiellement dans les mitochondries pour fournir de l'énergie. Ils peuvent être utilisés pour former des phospholipides et du cholestérol ou métabolisés en triglycérides. Ces triglycérides, grâce à une apoprotéine, seront incorporés aux *Very Low Density Lipoprotein* (lipoprotéines très basse densité), qui seront libérées dans la circulation sanguine par les hépatocytes, transportées jusqu'aux tissus adipeux où les triglycérides seront libérés grâce à l'action d'une lipase lipoprotéinique et se déposeront dans les graisses périphériques. L'activité de cette lipase dépend de l'insulinémie : s'il n'y a pas d'insuline, les triglycérides ne sont pas hydrolysés et retournent au foie. La lipolyse des graisses périphériques est également réglée par l'insuline (la lipasémie est inversement proportionnelle à l'insulinémie). En présence d'insuline, la lipolyse est inhibée.

La lipidose hépatique correspond à l'accumulation de triglycérides dans les

hépatocytes, en quantité suffisante pour être vue au microscope. Elle apparaît quand 50 % des cellules sont touchées (Biourge, 1997).

c) Métabolisme protéique

Le foie assure la capture de certains acides aminés après un repas. De plus, il assure la synthèse des acides aminés non indispensables ainsi que le catabolisme des acides aminés essentiels. La dégradation des acides aminés servira de source de carbone pour la néoglucogénèse, la synthèse des corps cétoniques et la synthèse des acides gras.

Le chat présente ici une particularité. En effet, il est incapable de synthétiser l'arginine qui est exclusivement d'origine exogène. Il doit obligatoirement l'apporter par le biais de son alimentation. Ainsi une anorexie prolongée provoque notamment une diminution du taux d'arginine.

Le foie assure également la synthèse de nombreuses protéines plasmatiques comme l'albumine et certaines globulines. L'albumine représente 25 % de la totalité des protéines synthétisées par le foie. Elle joue un rôle dans le maintien de la pression oncotique intravasculaire et a un rôle majeur de transporteur. Le foie est également le siège de la synthèse de facteurs de coagulation (notamment le facteur X dont la synthèse nécessite la présence de la vitamine K).

Ainsi une insuffisance hépatique se traduira notamment par une baisse de l'albuminémie ainsi qu'un défaut de synthèse de facteurs de coagulation.

C'est dans le foie que sera dégradé l'ammoniac *via* le cycle de l'urée. Cette étape de dégradation nécessite la présence d'arginine chez le chat (car incapable de synthétiser l'ornithine à partir de la proline et du glutamate comme chez l'humain). Ainsi une carence en arginine se traduira par une hyperammoniémie.

Cependant un second mécanisme de dégradation de l'ammoniac existe. Il fait intervenir la synthèse de glutamine. Les hépatocytes de la zone périveineuse, *via* la glutamine synthétase, permettent la dégradation d'un tiers environ de l'ammoniac sanguin en urée.

2. FONCTIONS DIGESTIVES EXOCRINES

La bile est la sécrétion exocrine du foie. Son principal rôle est de favoriser l'absorption des graisses grâce aux sels biliaires qu'elle contient. La bile est un liquide jaune (bile hépatique) ou vert olive (bile vésiculaire). Son pH est basique entre 7,6 et 8,6. La bile est principalement formée d'eau (97 % pour la bile hépatique et 87 % pour la bile vésiculaire) et d'acides biliaires (1,5 à 3 % de la matière sèche de la bile), de cholestérol (rendu soluble par les sels biliaires et la lécithine), de phospholipides appelés lécithines, de pigments biliaires (déchets provenant de la dégradation de l'hémoglobine et donnant sa couleur à la bile) et d'ions notamment de bicarbonates. La bile est sécrétée en continu par le foie, puis éventuellement stockée dans la vésicule biliaire qui la concentre ce qui explique une composition différente pour la bile hépatique et la bile vésiculaire.

La bilirubine est formée dans le système de cellules réticulo-endothéliales (RES). C'est un produit de la dégradation enzymatique de l'hème. La bilirubine est un pigment liposoluble. Dans le plasma, elle est liée de façon réversible à l'albumine. Cette bilirubine non conjuguée est extraite de la circulation par le foie et est devenue bilirubine conjuguée par estérification grâce à l'action de la glucuronyl transférase. Une fois arrivée dans le tractus intestinal, elle est soit excrétée sous forme inchangée dans les fèces ou est convertie en urobilinogène par l'action des bactéries entériques. La majeure partie de l'urobilinogène est dégradée en un pigment brun : la stercobiline. L'absence de stercobiline dans les fèces provoque une décoloration des selles. De petites quantités d'urobilinogène entrent dans la circulation entéro-hépatique. La majorité est réexcrétée dans la bile, mais une petite quantité se retrouve dans l'urine.

Chez le chat sain, on note plusieurs particularités :

- la bilirubine sérique est entièrement non conjuguée, car le chat est déficitaire en glucuronyl transférase ;

- il n'y a pas de bilirubinurie décelable (car la bilirubine non conjuguée est liée à une protéine ne passant pas le filtre rénal) donc toute bilirubinurie dans cette espèce doit faire rechercher une augmentation de la bilirubinémie.

II. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES CHOLANGITES FÉLINES

A. Définitions

Les cholangites sont définies comme des inflammations des voies biliaires d'origine infectieuse ou non. Les lésions peuvent s'étendre aux espaces portes et aux hépatocytes adjacents. Ce sont des affections rencontrées fréquemment à l'examen nécropsique chez les chats (Center, 2009).

B. Classifications

1. ANCIENNE CLASSIFICATION

Cette classification était utilisée jusqu'en 2006. Elle comportait alors quatre entités qui se distinguaient à la fois sur le plan clinique et sur le plan histologique (Nakayama *et al.*, 1992). La première est la cholangite/cholangiohépatite suppurée (ou aigüe) qui est caractérisée par une inflammation aigüe des voies biliaires intra-hépatiques. Elle présente les caractéristiques principales d'une atteinte aigüe (hyperthermie, soudaineté d'apparition, abattement marqué, neutrophilie relative à l'infection). Histologiquement, elle présente une infiltration neutrophilique avec atteinte des canaux biliaires et une cholestase. L'inflammation touche d'abord les espaces portes, mais peut s'étendre aux hépatocytes adjacents.

La deuxième forme est la cholangite/cholangiohépatite lymphoplasmocytaire (ou chronique ou encore cholangite non suppurée), caractérisée par une infiltration inflammatoire mixte des espaces portes à dominante lymphocytaire. Sur le plan histologique, on retrouve une atteinte des canaux biliaires et des hépatocytes bordant les espaces portes.

L'hépatite portale lymphocytaire est une affection qui touche presque exclusivement les vieux chats (> 10 ans). Les signes cliniques sont frustrés et non pathognomoniques. Les lésions histologiques sont localisées exclusivement dans les espaces portes.

Enfin la cholangite/cholangiohépatite lymphocytaire progressive se caractérisait histologiquement soit par une infiltration de lymphocytes exclusivement dans les espaces portes (ce qui la distingue de la cholangite/cholangiohépatite lymphoplasmocytaire), soit par une infiltration lymphocytaire des espaces portes et des canaux biliaires (ce qui n'était jamais le cas de l'hépatite portale lymphocytaire).

2. CLASSIFICATION WSAVA

En 2006 s'est réuni un groupe de spécialistes reconnus des affections hépatiques des carnivores domestiques afin de proposer une classification nouvelle, la classification WSAVA. La classification présentée en II.B.1. est désormais obsolète. On retrouve cependant des similitudes entre les deux classifications.

Le World Small Animal Veterinary Association dirigé par le Dr J. Rothuizen propose une séparation des affections hépatiques en quatre groupes : les affections vasculaires, les affections des voies biliaires, les affections parenchymateuses et les néoplasies. La classification prend en compte les affections hépatiques à partir du moment où les premiers signes cliniques sont apparus jusqu'à l'obtention d'une augmentation des concentrations des enzymes hépatiques, des acides biliaires et/ou l'apparition d'un ictère.

Parmi les affections des voies biliaires, on retrouve quatre groupes : les malformations biliaires, les cholestases intra- ou extrahépatiques, les cholangites/cholangiohépatites et enfin les affections de la vésicule biliaire (cholécystite, mucocèle, infarctus de la vésicule biliaire)

Les cholangites sont divisés en quatre types en prenant en compte surtout le caractère aigu ou chronique de l'affection et les lésions histologiques présentes.

Ainsi on peut citer la cholangite neutrophilique aigüe (qui peut s'apparenter à la cholangite suppurée) caractérisée par une infiltration neutrophilique des espaces portes avec notamment une infiltration importante de la lumière des canaux biliaires. On retrouve souvent une hyperthermie et un abattement marqué qui marquent le caractère aigu de l'affection.

On rencontre ensuite la cholangite lymphocytaire caractérisée par une infiltration majoritairement lymphocytaire des espaces portes et des hépatocytes adjacents. Cette affection est plutôt chronique. Elle se rapproche de la cholangite non suppurée de l'ancienne nomenclature.

Il est possible de trouver des infiltrations mixtes (neutrophilique et lymphocytaire) notamment de la lumière des canaux biliaires lors d'examens histologiques. Les auteurs ont décidé de classer ce type d'affection dans la catégorie des cholangites neutrophiliques chroniques.

Enfin, la cholangite associée à l'infestation par les douves du foie est surtout présente dans les zones endémiques (Amérique du Nord, Amérique du Sud, Amérique Centrale, Royaume-Uni, Ukraine, Sibérie). Sur le plan histologique, elle est caractérisée par une dilatation des canaux biliaires associée à une fibrose des espaces portes. On peut retrouver des douves adultes et des œufs dans la lumière des canaux.

1. CHOLANGITES NEUTROPHILIQUES

Les cholangites neutrophiliques se divisent en deux sous-groupes : les cholangites neutrophiliques aiguës et les cholangites neutrophiliques chroniques. Ces deux entités se distinguent à la fois par la durée et la brutalité de l'installation des symptômes et par les lésions observées à l'histologie (Rothuizen *et al.*, 2006).

La cholangite neutrophilique aiguë se caractérise par la présence d'un œdème et d'une infiltration neutrophilique des espaces portes. Les neutrophiles se retrouvent principalement au sein de la paroi des canaux biliaires mais également à la périphérie de ces canaux. L'infiltration neutrophilique peut s'étendre au parenchyme hépatique et peut ainsi provoquer l'apparition d'abcès hépatiques.

Les cholangites neutrophiliques chroniques se caractérisent par l'infiltration mixte de neutrophiles, de lymphocytes et de plasmocytes. Une fibrose peut également s'installer et on constate parfois une prolifération des canaux biliaires.

L'intensité des lésions est variable d'un individu à un autre. Ainsi certains chats présentent des lésions sévères diffuses du foie, et d'autres des lésions plus localisées.

2. CHOLANGITES LYMPHOCYTAIRES

Les cholangites lymphocytaires sont des atteintes beaucoup plus chroniques que les cholangites neutrophiliques.

Les lésions sont caractérisées par une infiltration importante de lymphocytes restreintes aux espaces portes associée à une fibrose des espaces portes ainsi qu'à une prolifération des canaux biliaires. Histologiquement cette entité peut-être difficile à différencier d'un lymphome qui constitue la tumeur la plus fréquente chez le chat (Baxter *et al.*, 2012). En effet, les lésions en cas de lymphome hépatique se retrouvent préférentiellement au sein des espaces portes. Ainsi, en cas de suspicion de cholangite lymphocytaire, il conviendra d'étudier à la fois la clonalité de la population lymphocytaire (lymphocytes T, lymphocyte B ou les deux) et les récepteurs cellulaires aux lymphocytes T. Une étude menée par Warren et son équipe en 2010 a cherché à redéfinir les caractéristiques histologiques des cholangites lymphocytaires et à comparer les infiltrats lymphocytaires en cas de cholangites lymphocytaires et de lymphomes.

Cette étude portait sur 51 cas de cholangites lymphocytaires et sur 27 cas de lymphomes hépatiques. Les échantillons hépatiques de l'étude ont tous été recueillis par biopsie. Dix chats ne présentant aucune lésion ont été intégrés à l'étude et forment ainsi le groupe témoin.

Une analyse histologique a été réalisée sur chacun des échantillons de l'étude. Différents critères ont été retenus. Ainsi le degré d'inflammation a été noté de 0 à 3 (la note 0 correspondant à l'absence d'inflammation, i.e. moins de cinq cellules inflammatoires par espaces portes). Le degré de fibrose a également été noté de 1 à 4 (la note 1 correspondant à une absence de fibrose). Une note a également été

attribuée à la prolifération des canaux biliaires en cas d'inflammation. Celle-ci variait entre 1 et 4 (la note 1 correspondant à une absence de prolifération des canalicules biliaires). D'autres éléments histologiques ont été évalués. Si l'infiltration lymphocytaire est homogène et dense, qu'elle s'étend au delà des espaces portes et qu'elle présente des signes de malignité, alors le cas était considéré comme étant un lymphome.

Une analyse immunohistochimique a été réalisée sur chaque échantillon. Ainsi ont été testés les marqueurs spécifiques des lymphocytes T et B.

Une analyse PCR sur les gènes des récepteurs des lymphocytes T a été réalisée. Elle permettait de définir si l'échantillon était monoclonal comme oligoclonal ou polyclonal en fonction du nombre de bandes réactives à l'analyse.

Parmi les 78 cas recensés, 51 ont été diagnostiqués cholangites lymphocytaires et 27 comme lymphomes. Les analyses immunohistochimiques montraient que la plupart des chats atteints de cholangites lymphocytaires (68,6 %) présentaient des infiltrats composés majoritairement de lymphocytes T. Parmi les chats atteints de cholangites, 15 sur 51 avaient des infiltrats composés de lymphocytes T et B et 1 chat présentait un infiltrat composé de lymphocytes B. Parmi les chats atteints de cholangite et ayant un infiltrat de lymphocytes T, 22 sur 35 avaient un degré d'inflammation noté comme sévère. Les résultats étaient identiques en ce qui concerne les chats ayant une infiltration mixte. En ce qui concerne les chats atteints de lymphome, 18 étaient atteints de lymphome à lymphocytes T, 7 étaient des lymphomes de type B et 2 n'étaient ni B ni T.

La plupart des chats atteints de cholangites présentaient un profil polyclonal alors que la plupart des chats atteints de lymphome présentait un profil monoclonal.

Plusieurs éléments peuvent amener à conclure à un diagnostic de cholangite. En effet, l'étude montre que des critères tels que la présence de fibrose péricanalaire, une ductopénie (absence de canaux biliaires), le développement de lipogranulomes au sein de l'espace porte, associés à un profil PCR polyclonal peuvent aider à faire la différence entre lymphome et cholangite lymphocytaire.

3. CHOLANGITE DÛE À LA PRÉSENCE DE LA DOUVE DU FOIE

Les lésions les plus fréquemment observées en cas d'infestation par les douves du foie chez le chat sont nombreuses et variées. Ainsi il est fréquent de retrouver une congestion hépatique passive associée à une hyperplasie de l'épithélium des canaux biliaires (Center, 2009). Une fibrose périportale peut également être observée de même qu'une infiltration de l'espace porte par une population lymphoplasmocytaire. Une distension des canaux biliaires est parfois constatée du fait de la présence du parasite au sein même de ce canal. Plus le parasite grandit, plus la distension est importante. Ces lésions ne paraissent pas spécifiques d'une cholangite par infestation par la douve du foie.

III. ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIES

A. Étiopathogénie des cholangites neutrophiliques aiguës

1. L'INFECTION BACTÉRIENNE : UNE CAUSE DÉTERMINANTE.

De nombreux auteurs s'accordent à dire que l'infection bactérienne est la pierre angulaire des cholangites neutrophiliques. Cependant, plusieurs modalités d'infections des voies biliaires sont décrites.

i. *Infection par voie ascendante*

La première théorie repose sur l'anatomie particulière du chat (Center, 2009). En effet, la continuité anatomique entre la lumière intestinale et les canaux biliaires est un facteur prédisposant à l'infection bactérienne par une remontée des bactéries en provenance de l'intestin vers les voies biliaires. De plus, certains facteurs peuvent favoriser l'infection dite ascendante. Ainsi les cholélithiases, la cholestase et les anomalies anatomiques des voies biliaires sont des facteurs favorisant à l'infection ascendante.

ii. *Infection par translocation bactérienne*

Une étude menée par Twedt *et al.* en 2013 avait pour objectif d'évaluer par fluorescence la présence de bactéries en cas de maladies inflammatoires hépatique chez le chat.

Cette étude portait sur 39 chats atteints d'hépatopathies inflammatoires et 19 chats sains. Parmi les hépatopathies inflammatoires, les auteurs distinguaient la cholangite neutrophilique, la cholangite lymphocytaire, l'hépatite aigüe, l'hépatite réactionnelle, les obstructions du canal cholédoque, les cholestases et enfin les tumeurs. Cette classification s'appuyait sur la classification du WSAVA publiée en 2006. Les auteurs ajoutaient un degré d'atteinte (mineure, moyen ou sévère) en fonction du nombre de cellules inflammatoires retrouvées et du degré de la fibrose. Les patients ont été intégrés à l'étude si les biopsies hépatiques concluaient à un diagnostic d'hépatopathie inflammatoire. Les différentes biopsies recueillies ont été évaluées grâce à une hybridation *in situ* en fluorescence (Fluorescent In Situ Hybridization). Ce procédé permettait de visualiser des bactéries intactes au sein des tissus étudiés en utilisant des sondes à ARN dirigées spécifiquement contre les ARN des bactéries d'intérêt.

Des prélèvements d'autres tissus ont été faits sur 26 cas d'hépatites. Ainsi ont été prélevés le pancréas (23/39), le duodénum (24/39), l'estomac (7/39), la paroi de la vésicule biliaire (3/39), et le nœud lymphatique mésentérique (21/39).

Des affections intercurrentes ont été identifiées dans la plupart des cas atteints d'hépatopathies inflammatoires : pancréatites (n=15), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (n=11), lymphome intestinal (n=5).

Le tableau n°1 résume les résultats des analyses histologiques de l'étude.

Tableau 1 Correspondance entre les hépatopathies et la localisation de bactéries dans le foie. D'après Twedt *et al.*, 2013.

Hépatopathies (n)	FISH positif	Localisation de l'agent pathogène			
		Capsule	Parenchyme	Vaisseaux	Canal biliaire
Hépatite réactionnelle (12)	8	3	2	3	
Cholangite neutrophilique (12)	6	2	2	3	1
Cholangite lymphocytaire (7)	4	3	1		
Obstruction (3)	1			1	
Lymphome (3)	1			1	
Hépatite aigüe (2)	2		1	1	
Animaux sains (19)	3	2	1		

Les bactéries retrouvées sur la capsule sont issues d'une probable contamination extérieure selon les auteurs. La prévalence des bactéries retrouvées à la fois dans le parenchyme et dans les vaisseaux est significativement plus grande chez les chats atteints que chez les chats sains.

Dans cette étude il n'y a pas de relation significative entre la positivité de l'hybridation *in situ* et la classification histologique des lésions, ni entre la présence de bactéries et la quantité médiane de cellules inflammatoires (lymphocytes, neutrophiles, macrophages) ou le degré de fibrose à la périphérie du canal.

Chez les chats atteints, les bactéries sont plus fréquemment retrouvées au sein des vaisseaux portes, des capillaires sinusoides ou dans le parenchyme que dans les canaux biliaires.

L'infection ascendante des voies biliaires est décrite comme étant la voie d'entrée bactérienne vers le foie la plus probable (Twedt *et al.*, 2013). Les bactéries devraient donc être visualisées au sein de ces canaux biliaires. Or cette étude montre que les bactéries sont plus fréquemment visualisées au sein des vaisseaux portes et sinusoides. Une translocation bactériennes à travers la muqueuse intestinale vers la circulation porte parait être la voie d'infection la plus probable.

Le passage des bactéries de l'intestin vers la circulation porte est un phénomène décrit (Rutgers *et al.*, 1989). En effet, les bactéries peuvent, lors d'un repas par exemple, traverser la paroi intestinale et se retrouver dans la circulation porte. Arrivées au foie, elles sont filtrées et évacuées par voie biliaire. C'est le cycle entéro-hépatique des bactéries.

Ainsi en cas d'atteinte du foie ou des voies biliaires, l'élimination des bactéries ne se fait plus et celles-ci infectent les espaces portes.

Plusieurs mécanismes impliquant d'autres organes participent aussi à l'infection bactérienne des voies biliaires.

2. AFFECTIONS ASSOCIÉES AUX CHOLANGITES

a) Anomalies congénitales ou acquises des voies biliaires

Certaines malformations anatomiques ne sont pas rares chez le chat. La plus répandue reste la vésicule biliaire plurilobée. Une étude de cas publiée en 1983 montre que 2 des cinq cas étudiés présentent une malformation de la vésicule biliaire (vésicule biliaire bilobée) associée à une cholangite neutrophilique (dite « suppurée ») (Hirsch et Doige, 1983).

De plus, bien qu'étant rare chez le chat, les cholélithiases sont souvent associées à une cholangite neutrophilique. La même étude publiée en 1983 présente le cas d'un British Shorthair souffrant de cholélithiases récidivantes chez se compliquant ensuite d'une cholangite neutrophilique (Hirsch et Doige, 1983). Une autre étude portant sur 9 chats présentant des cholélithiases montre que 7/9 chats de l'étude souffrent également de cholangite (de nature non définie) (Eich et Ludwig, 2002).

Ces obstructions des voies biliaires favorisent la cholestase, ce qui favorise l'infection ascendante des voies biliaires ou un reflux des sécrétions pancréatiques dans le canal biliaire (Day, 1998).

La chirurgie des voies biliaires, une cholécystojéjunostomie par exemple, peut favoriser l'infection bactérienne et une cholangite neutrophilique peut être observée suite à une chirurgie des voies biliaires.

b) La triade féline

La triade féline se définit comme l'association d'une cholangite, d'une pancréatite et une d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez le chat.

✓ ***Les maladies inflammatoires chroniques chez le chat.***

Une étude menée par Weiss en 1996 a cherché à montrer s'il existait une relation entre les cholangites, les maladies inflammatoires de l'intestin, les pancréatites et les néphrites interstitielles chroniques. C'était une étude « cas-témoin » comprenant 78 chats. Les résultats sont reportés dans le tableau n°2.

Tableau 2 : Corrélation entre maladie inflammatoire de l'intestin, pancréatite et néphrite interstitielle chronique avec hépatite lymphocytaire chronique, cholangiohépatite et sans hépatite. D'après Weiss et al, 1996.

Nature de l'atteinte	Nombre de cas	IBD n = (%)	Pancréatite n = (%)	IBD + Pancréatite n = (%)	Néphrite chronique interstitielle n = (%)
Cholangite neutrophilique	18	15 (83)	9 (50)	7 (39)	6 (33)
Cholangite lymphocytaire	36	10 (28)	5 (14)	2 (6)	26 (72)
Cas sains	24	5 (21)	2 (8)	1 (4)	8 (33)
TOTAL	78	30	16	10	40

La prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et des pancréatites est significativement plus élevée chez les chats atteints de cholangites neutrophiliques que chez les chats sains. De plus, 39 % des chats atteints de cholangites neutrophiliques présentent à la fois une pancréatite et une maladie inflammatoire de l'intestin. L'étude histologique révèle que les lésions de l'intestin ont tendance à être plus graves en cas de cholangites neutrophiliques qu'en cas de cholangite lymphocytaire.

Néanmoins, au sein de l'échantillon, la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin et des pancréatites n'est pas significativement différente entre les chats présentant une cholangite lymphocytaire et les chats sains.

Cette étude a montré qu'il existe un lien entre cholangite neutrophilique, pancréatite et maladie inflammatoire de l'intestin.

Les maladies inflammatoires chroniques sont un facteur aggravant des cholangites. En effet, l'infection bactérienne peut se faire par passage des bactéries à travers la muqueuse intestinale vers la circulation porte. Or en cas d'entéropathie inflammatoire, les infiltrats cellulaires alors présents peuvent faciliter ce passage en fragilisant la barrière intestinale. Ainsi, une translocation bactérienne massive vers la circulation porte peut faciliter l'infection des voies biliaires par débordement du cycle entéro-hépatique des bactéries (Center, 2009).

✓ **Les pancréatites**

Les pancréatites sont des affections communes chez le chat (Armstrong et Williams, 2012). Bien que plusieurs études rapportent une association entre pancréatite, cholangite et maladies inflammatoires de l'intestin, les chats atteints de pancréatites présentent plus fréquemment une entéropathie qu'une cholangite. En revanche, les chats atteints de cholangites présentent fréquemment une pancréatite associée (Caney, 2013).

En début d'évolution, les pancréatites aiguës seraient stériles et elles se surinfecteraient ensuite (Armstrong et William, 2012). Cependant une étude menée

par Simpson *et al.* en 2001 montre la présence dans 35 % des échantillons de bactéries au sein du pancréas en utilisant la technique de fluorescence *in situ*.

Rappelons que le canal biliaire et le canal pancréatique se rejoignent pour s'aboucher au duodénum chez le chat. Ainsi une infection bactérienne du canal biliaire peut également impliquer le canal pancréatique. Cela peut expliquer partiellement la relation entre cholangite et pancréatite.

En conclusion, plusieurs modalités d'infection sont possibles. D'une part, la cholestase favorisée par une entérite, une pancréatite, des cholélithiases par exemple permet l'infection des bactéries par voie ascendante. Elle permet également un reflux des sécrétions pancréatiques ce qui va aggraver l'inflammation des voies biliaires. D'autre part, une entéropathie inflammatoire permet le passage massif des bactéries vers la circulation porte favorisant ainsi l'infection par voie hématogène.

3. COMPLICATIONS DES CHOLANGITES

a) Obstruction des voies biliaires

Certains auteurs montrent que la cholestase associée aux cholangites (Mayhew *et al.*, 2002) favorise l'apparition d'une boue biliaire. La cholestase altère la consistance de la bile qui devient alors plus visqueuse. La bile a alors des difficultés à circuler au sein des canaux biliaires (Harvey *et al.*, 2007)

Il est difficile de déterminer si la cholestase est une cause ou une conséquence des cholangites mais il est clair que ces deux affections sont fortement associées.

b) Coagulopathies

L'obstruction biliaire associée à l'inflammation des voies biliaires peut favoriser l'apparition de coagulopathies. En effet, l'obstruction des voies biliaires empêche la sécrétion de bile dans la lumière intestinale. Or, les sels biliaires contenus dans la bile favorisent l'absorption de la vitamine K1 par exemple. Ainsi, en cas d'obstruction des voies biliaires, la vitamine K1 n'est plus absorbée correctement (Ettinger et Feldman, 2010) favorisant l'apparition de troubles de l'hémostase en cas de cholangites.

c) Abscès hépatiques

L'infiltration neutrophilique peut s'étendre au parenchyme hépatique et peut ainsi être à l'origine d'abcès hépatique (Gagne *et al.*, 1996).

B. Etiopathogénie des cholangites lymphocytaires.

Cette entité se caractérise par une infiltration lymphocytaire des espaces portes. Une fibrose envahit également ces derniers en cas de cholangites lymphocytaires.

1. COMPARAISON AVEC LES CHOLANGITES DE L'HOMME

Une analogie avec une entité pathologique similaire chez l'homme est faite par certains auteurs (Ettinger et Feldman, 2010). En effet les cholangites lymphocytaires sont souvent comparées aux cholangites sclérosantes primitives chez l'homme. Les deux affections présentent en effet une infiltration lymphocytaire des espaces portes mais leur étiopathogénie est encore assez mal définie.

Chez l'homme, l'hypothèse principale reste un phénomène autoimmun mettant en jeu des anticorps dirigés contre les mitochondries (Wadström et al, 2001)

En revanche chez le chat, la présence de ces anticorps n'a pas été démontrée.

2. LE RÔLE D'*HELICOBACTER*

Les chats atteints de cholangites lymphocytaires présentent souvent une concentration plasmatique en globulines élevées. Cela signe souvent une infection chronique par un agent pathogène, bactérie ou virus. Cependant, l'antibiothérapie n'est pas efficace sur ces cas. Certains auteurs (Boomkens *et al.*, 2004 ; Otte *et al.* 2011) montrent cependant que *Helicobacter* spp. joue un rôle dans la pathogénie des cholangites lymphocytaires. Ces résultats ont déjà été montrés chez l'homme (Wadström *et al.*, 2001).

a) Helicobacter et cholangites

Une étude menée par Greiter en 2006 a cherché à déterminer une association entre l'infection par *Helicobacter* spp. et les cholangites au sens large. Des biopsies hépatiques ont été faites sur 32 chats atteints de cholangites, sur 13 chats atteints d'autres maladies hépatobiliaires et sur 4 chats sains.

L'amplification par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) a été effectuée sur les fragments d'ADN d'*Helicobacter* spp retrouvé dans l'estomac de trois chats de l'étude. Seulement 2/32 chats atteints de cholangites et un chat dans les autres groupes présentaient une réponse positive à ce test. Les fragments d'ADN retrouvés étaient similaires à ceux retrouvés chez les hommes atteints de cholangites sclérosantes.

Plusieurs théories s'affrontent afin d'expliquer la présence de cette bactérie dans l'arbre hépatobiliaire. En effet cette bactérie se retrouve essentiellement dans l'estomac voire les intestins (Boomkens *et al.*, 2004). Il est donc possible que la PCR révèle le cycle entérohépatique d'*Helicobacter* spp. ou alors une colonisation transitoire de l'arbre biliaire

b) *Helicobacter* et cholangites lymphocytaires

En 2004 une étude menée par Boomkens *et al.* a cherché à montrer l'association entre l'infection des canaux biliaires par *Helicobacter* spp. Et la cholangite lymphocytaire féline. Des ponctions de bile ont été effectuées sur 15 chats atteints de cholangites lymphocytaires et sur 51 autres chats présentant d'autres atteintes de l'arbre hépatobiliaire. Enfin 12 chats sains ont également été prélevés. Une amplification de type PCR sur les différents prélèvements a été faite pour rechercher l'ADN d'*Helicobacter* spp. dans l'estomac et les intestins.

Dans cette étude, des fragments d'ADN spécifique d'*Helicobacter pylori* sont retrouvés chez 26 % des chats atteints de cholangite lymphocytaire. Cependant, un grand nombre de chats sains présentent également des fragments d'ADN de cet agent pathogène. Il n'y a pas de différence significative entre la prévalence d'*Helicobacter* spp chez les chats atteints et les chats sains ($P = 0.44$). Néanmoins, l'injection d'antibiotiques dirigés spécifiquement contre *Helicobacter* au sein même de la vésicule biliaire est faite sur trois chats atteints. Ces chats présentent une rémission partielle.

Chez l'homme, certains auteurs supposent que la cholangite sclérosante est d'origine infectieuse ou que l'infection conduit à une réponse auto-immunitaire. Boomkens extrapole cette hypothèse aux chats (Wadström *et al.*, 2001)

3. CONCLUSION

La pathogénie des cholangites lymphocytaires reste mal définie. Une analogie avec les cholangites sclérosantes primitives chez l'homme est souvent rapportée. Chez l'homme cette maladie serait d'origine dysimmunitaire. Des agents pathogènes comme *Helicobacter* spp. sont souvent retrouvés dans les voies biliaires des patients atteints. D'aucuns pensent que cette bactérie déclenche le phénomène dysimmunitaire. Chez le chat, *Helicobacter* spp. est parfois retrouvé dans la bile des animaux atteints. Cependant son rôle dans la pathogénie de la maladie reste obscur. Une extrapolation de la pathogénie décrite dans cette affection chez l'homme est faite vers le chat. Néanmoins la pathogénie exacte de cette maladie reste à définir dans cette espèce.

C. Étiopathogénie des cholangites par infestation par la douve du foie

Des trématodes de la famille des *Opisthorchiidae* sont impliqués dans la pathogénie des ces cholangites. Ce sont des trématodes endémiques surtout du continent américain. Son cycle évolutif fait intervenir deux hôtes intermédiaires : des gastéropodes et des geckos, des crapauds ou des scinques. Les larves sont retrouvées dans les canaux biliaires des chats qui sont les hôtes définitifs du cycle évolutif. *Opisthorchis felineus* (figure n°3) est particulièrement retrouvée en Europe (en Angleterre notamment)

Cette infestation des canaux biliaires par les larves et parfois les œufs du parasite est souvent associée à une cholangite (Carreira *et al.*, 2008).

Figure 3 : Opisthorchis felineus, d'après Oliveira et al., 2005



IV. SIGNES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A. SIGNES CLINIQUES

Il n'existe pas de signes cliniques pathognomoniques d'une cholangite. Les signes cliniques sont souvent généraux mais on peut retrouver des signes spécifiques d'une insuffisance hépatique.

1. SIGNES CLINIQUES GÉNÉRAUX

La plupart du temps, ce sont des signes digestifs comme des vomissements, ou des signes mettant en évidence une atteinte de l'état général comme un abattement, une léthargie et un amaigrissement. Une anorexie est également souvent décrite. Une précédente étude rétrospective menée par Callahan et son équipe en 2011 porte sur 44 chats. Cette étude montre que 75 % des chats présentent une léthargie, 66 % des chats présentent des vomissements, 58 % présentent un amaigrissement et 50 % une dysorexie.

2. SIGNES CLINIQUES INDICATEURS D'UNE HÉPATOPATHIE

a) Hépatomégalie

Le foie du chat est aisément palpable lors de l'examen clinique. Aussi une augmentation de sa taille est décelable au cours de l'examen clinique initial de l'animal. Cette hépatomégalie est retrouvée dans 21 % des cas dans l'étude précédente (Callahan *et al.*, 2011).

b) L'ictère

L'ictère est également un signe clinique important à prendre en compte en cas d'hépatopathie. Il est la manifestation clinique de la rétention de bilirubine dans les tissus. Il apparaît quand il y a un déséquilibre entre production de bilirubine non conjuguée et excrétion biliaire de bilirubine conjuguée.

L'ictère peut être divisé en trois catégories : préhépatique, hépatique, et posthépatique.

- L'ictère préhépatique

L'ictère préhépatique est la réponse à une production excessive de bilirubine non conjuguée par destruction excessive de globules rouges par exemple. Chez le chat, les ictères hémolytiques sont dominés par les causes parasitaires (hémobartonellose notamment). Il existe aussi une hémolyse particulière au chat, qui est l'anémie hémolytique à corps de Heinz, causée par des oxydants comme le bleu de méthylène, le paracétamol ou le propylène glycol.

- L'ictère hépatique

Les causes non infectieuses d'ictère hépatique sont essentiellement la lipidose hépatique et la cholangite. Les tumeurs du foie peuvent aussi être à l'origine d'un ictère, surtout chez le chat, du fait du grand nombre d'infiltrations tumorales diffuses du parenchyme hépatique qu'on rencontre lors de leucémies et de lymphomes. On retrouve aussi ce type d'ictère lors de yersiniose, de Péritonite Infectieuse Féline (PIF) ou de maladies infectieuses.

- L'ictère post hépatique

Il évolue le plus souvent sur un mode chronique. Il correspond à un défaut d'écoulement de la bile en aval du foie, il y a alors accumulation de bile dans les voies biliaires puis refoulement et rétention dans le sang.

On le rencontre le plus souvent dans les maladies infectieuses (FeLV, PIF, yersiniose), la lipidose hépatique et la cholangiohépatite. En effet les phénomènes inflammatoires affectant les canaux biliaires peuvent aboutir à une obstruction partielle de ceux-ci. La bile ne parvient plus à s'écouler normalement, ce qui provoque l'apparition d'un ictère posthépatique.

Ainsi dans les cas de cholangites lymphocytaires ou les cholangites à infiltration mixte, l'ictère devrait être présent. Or l'étude menée par Callahan en 2011 montre que seulement 34 % des animaux présentaient un ictère à l'examen clinique initial. Ce signe clinique n'est pas pathognomonique des cholangites félines car il peut se retrouver dans d'autres maladies (lipidose hépatique...).

c) Ascite

Certains chats peuvent présenter une ascite lors de l'examen clinique initial. Plusieurs causes expliquent l'apparition de cette ascite. Dans un premier temps il peut s'agir d'une hypoalbuminémie, ou d'une hypertension portale sans hypoalbuminémie associée. Ce signe clinique reste rare chez le chat. L'ascite est un signe clinique de chronicité. Il sera retrouvé préférentiellement sur les chats atteints de cholangite lymphocytaire ou de cholangite à infiltration mixte (Center, 2009).

3. SIGNES CLINIQUES EN FONCTION DU TYPE DE CHOLANGITE

Souvent les chats atteints de cholangites neutrophiliques sont anorexiques, apathiques et présentent une hyperthermie. Un ictère peut être présent du fait d'une choléstase intrahépatique. Cependant l'absence d'ictère ne peut pas exclure une cholangite neutrophilique. Ces animaux peuvent également présenter une douleur abdominale associée à des vomissements.

En ce qui concerne les chats atteints de cholangites lymphocytaires, les deux signes cliniques les plus représentés sont l'ictère et l'ascite. Cependant chez certains animaux, le seul signe clinique observé est un amaigrissement progressif associé à

une dysorexie. Toutefois dans la plupart des cas, l'appétit est conservé et parfois une polyphagie est même rapportée.

Souvent, les chats atteints de cholangites lymphocytaires ne présentent pas ou peu de signes cliniques et ainsi il peut se passer du temps avant que l'animal soit présenté en consultation.

L'anamnèse et la prise de commémoratif sont essentielles dans la prise en charge de ces animaux. Parfois seuls les propriétaires sont capables d'indiquer si leur animal est plus abattu que d'habitude, s'il a perdu l'appétit ainsi que le degré d'atteinte de l'état général. Les signes cliniques peuvent parfois être frustrés (abattement modéré, perte d'appétit). Aussi il convient d'effectuer un examen clinique complet afin de mettre en évidence des signes d'hépatopathie comme un ictère ou une hépatomégalie.

B. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La plupart du temps les signes sont généraux (abattement, perte d'appétit, amaigrissement).

Ces signes sont non spécifiques et peuvent orienter vers un processus infectieux, inflammatoire ou néoplasique. Les signes cliniques digestifs sont présents dans la plupart des cas. Il conviendra d'établir le diagnostic différentiel des vomissements notamment (Gough, 2007).

1. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES VOMISSEMENTS

Les vomissements sont d'origines digestives ou extradigestives. Parmi les causes digestives, il est important de retenir l'occlusion intestinale, la gastrite aiguë (infectieuse ou non) ou l'entérite. La colite peut également provoquer des vomissements. Les tumeurs digestives peuvent être à l'origine de vomissements. En ce qui concerne les causes extradigestives, on retiendra les endocrinopathies telles que le diabète sucré acido-cétosique ou l'hyperthyroïdie. De plus des atteintes systémiques comme l'insuffisance rénale (aigüe ou chronique), les obstructions urinaires, les pyomètres, les pancréatites, les hépatites, les cholangites, les désordres électrolytiques sont également à prendre en considérations dans le diagnostic différentiel des vomissements.

On s'appuiera sur les signes cliniques évoquant une atteinte hépatique pour établir d'autres hypothèses diagnostiques.

2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'ICTÈRE

Comme écrit précédemment, un ictère peut être divisé en trois catégories : préhépatique, hépatique et posthépatique.

Un ictère préhépatique évoque une anémie hémolytique (infectieuse ou non)

Un ictère hépatique peut avoir diverses causes. Il peut être d'origine infectieuse (FIV, PIF, bactérienne etc...), d'origine inflammatoire, d'origine tumorale (lymphome hépatique, mastocytome...), d'origine toxique (diverses substances sont mises en causes). La lipidose hépatique, l'amyloïdose et la polykystose hépatique peuvent provoquer l'apparition d'un ictère hépatique.

L'ictère posthépatique est provoqué par une obstruction de l'écoulement de la bile par les canaux biliaires. L'obstruction est soit extraluminale, soit intraluminale. Ainsi parmi les causes d'obstruction extraluminale, il est important de retenir la pancréatite, une obstruction du canal cholédoque, un effet de masse dû à la présence d'une tumeur (pancréatique par exemple). Parmi les causes d'obstruction intraluminale, on retiendra les calculs biliaires, les cholangites et les mucocèles biliaires par exemple.

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'ASCITE.

L'ascite est rarement retrouvée en cas de cholangite féline. Néanmoins, en cas de signe du flot positif à l'examen clinique, il est important d'établir un diagnostic différentiel précis de l'épanchement abdominal mis en évidence.

La ponction de cet épanchement permet déjà d'orienter le diagnostic. On examinera son taux protéique et sa numération cellulaire.

Les résultats sont résumés dans le tableau n°3.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différents diagnostics différentiels en fonction des différentes natures d'épanchements abdominaux (Ettinger et Feldman, 2010)

	Transsudat pur	Transsudat modifié	Exsudat	Chyle	Sang
Aspect	Eau de roche	Séro-hémorragique	Troubles, hémorragique ou purulent	Laiteux	Hémorragique
Densité	< 1,015	1,015 - 1,025	< 1,025	< 1,025	
Taux de protéines (g/L)	< 25	> 25 (en général < 50)	> 25 (en général < 50)	> 50	> 25
Nombre de cellules / mm³	< 1500	1000 - 7000	> 7000	1000 - 7000	Volume cellulaire > 10 %
Type de cellule	Mésothéliales + macrophages	Neutrophiles et quelques lymphocytes	Neutrophiles dégénérés, parfois des bactéries	petits lymphocytes	Absence de plaquettes
Diagnostic différentiel	Hypertension portale présinusoïdale Hypoalbuminémie	Néoplasie Hypertension portale sinusoïdale ou postsinusoïdale	Non septique : Pancréatite, bile, néoplasie Septique : Perforation intestinale, corps étranger	Néoplasie traumatisme Infection	Traumatisme Coagulopathie Néoplasie

4. CONCLUSION

L'établissement d'un diagnostic différentiel est essentiel pour effectuer une démarche diagnostique correcte. Cependant, dans la plupart des cas de cholangite, les signes cliniques se limitent à une baisse de l'état général ce qui oriente peu le clinicien.

V. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Si l'analyse histologique est le seul moyen d'établir un diagnostic de certitude de cholangite chez le chat, les examens sanguins, urinaires et d'imagerie sont indispensables pour orienter le clinicien.

A. ANALYSES SANGUINES

Les analyses sanguines nécessaires sont les analyses biochimiques, la numération et formule sanguines, et l'analyse des temps de la coagulation.

1. ANALYSES BIOCHIMIQUES

a) Alanine Aminotransférase

L'alanine aminotransférase est une enzyme dont la concentration est fréquemment mesurée en médecine vétérinaire en cas de suspicion d'atteinte hépatique (Ettinger et Feldman, 2010). Ce sont des enzymes indispensables à la néoglucogénèse et au cycle de l'urée. De plus, cette enzyme facilite la mobilisation de carbone et de nitrogène vers le foie pour la synthèse de protéines, la production d'énergie ou pour le cycle de l'urée. On retrouve les ALAT surtout dans le foie, mais également au sein du myocarde et du rein à des concentrations respectivement quatre et dix fois plus faibles. Le temps de demi-vie des transaminases est estimé à 77 minutes chez le chat.

Une augmentation nette des ALAT est retrouvée en cas de nécrose hépatocellulaire et d'inflammation. Dans le cas d'atteinte hépatique aigue, une diminution de 50 % ou plus d'activité sérique des ALAT sur plusieurs jours est un bon facteur pronostique. Cependant lors d'atteinte sévère, il est possible de trouver une activité sérique normale des ALAT. Une étude sur 468 chats atteints de cholangite (diagnostic confirmé à la biopsie) a montré que la sensibilité du dosage des ALAT dans ce cas est de 81 % (Sharon, 2007).

b) Phosphatase alcalines

La phosphatase alcaline est une enzyme de la famille des métalloprotéines de zinc. Son rôle consiste à séparer les groupes phosphates extrêmes des esters organiques. Cette enzyme est rattachée directement à la membrane cellulaire grâce au glucosylphosphatidylinositol. Ce dernier doit être clivé afin de libérer l'enzyme qui

finira dans le torrent sanguin. Ce clivage est facilité en présence d'acides biliaires notamment.

Les enzymes seront de compositions différentes (différents degrés de glucosylation) en fonction de leur lieu de synthèse d'origine. Chez le chat, le temps de demi-vie des PAL intestinaux est de moins de 2 minutes. Ces isoenzymes ne peuvent donc pas être détectées par les tests en routine. Les PAL hépatiques ont une demi-vie de 6h chez le chat.

A l'inverse du chien, une administration chronique de corticoïdes n'induit pas une augmentation des PAL, tout comme une administration prolongée de phénobarbital. Cette augmentation est très rapide mais transitoire. De plus, nous avons dit plus haut que les PAL peuvent être synthétisés au sein du tissu osseux. Cette synthèse est maximale lors de la croissance du jeune. C'est pourquoi, une augmentation des PAL peut se retrouver chez le jeune en croissance.

L'inflammation de l'arbre biliaire augmente l'activité sérique des PAL suite à l'accumulation locale d'acides biliaires et donc une augmentation des phénomènes de clivages des PAL de la membrane hépatocellulaire. Chez le chat, la lipidose hépatique provoque une augmentation des PAL sériques. En cas d'atteinte hépatique aigüe sévère, l'activité des PAL double voire triple, se stabilise puis diminue en deux à trois semaines. Chez le chat en cas d'obstruction des canaux biliaires, l'activité sérique des PAL double en deux jours, est multipliée par 4 en une semaine et peut être multipliée par 9 en 2 semaines. Elle se stabilise ensuite et diminue mais ne retrouve pas des valeurs normales.

La spécificité et la sensibilité du dosage des PAL en cas d'atteinte hépatique chez le chat sont respectivement de 85 % et de 60 % (Callahan *et al.*, 2011 ; Sharon, 2007).

c) Aspartate aminotransférase

L'ASAT est présente en concentration élevée dans les hépatocytes avec une distribution cytosolique et mitochondriale. Elle est moins spécifique du foie que l'ALAT. En particulier, ASAT est présente en grande quantité dans le muscle, dans le rein, dans le cœur et dans le cerveau, la rate et l'intestin. L'ASAT a une demi-vie de $21,9 \pm 14,8$ h chez le chien et d'environ une heure chez le chat. En pratique son manque de spécificité fait qu'elle est peu utilisée dans l'exploration hépatique. Toutefois sa demi-vie plus courte peut la rendre plus intéressante que ALAT pour les suivis à condition de s'être assuré au préalable que son augmentation de l'activité catalytique plasmatique n'a pas une provenance extra-hépatique et en particulier musculaire (il faut pour cela doser les créatinines kinases). L'exercice musculaire peut induire chez le chien une augmentation modérée des ALAT et des ASAT.

La spécificité de ASAT pour écarter une hépatopathie est d'environ 70 % chez le chien et le chat. En général, une augmentation d'ASAT sans augmentation concomitante d'ALAT implique une origine extra-hépatique. Cependant, chez le chat l'ASAT peut être plus sensible que l'ALAT dans les cholangites, les obstructions des voies biliaires extra-hépatiques, les infiltrations tumorales hépatiques (le lymphome en particulier) ou la lipidose hépatique (Sharon, 2007).

d) Gamma Glutamyltransférase

Les GGT sont des glucoprotéines responsables de la transpeptidation et l'hydrolyse du groupe glutamyl du glutathion et dérivés (prostaglandines par exemple). Des études ont montré qu'un stress oxydatif provoque une augmentation de la synthèse des GGT. Ceux-ci activent alors la synthèse de glutathion, qui va protéger la cellule du stress oxydatif. La plus grande concentration tissulaire de GGT se trouve dans le rein et le pancréas principalement, mais également dans le foie et la vésicule biliaire notamment.

Chez les carnivores domestiques atteints d'hépatopathies aiguës sévères, l'activité sérique des GGT n'est pas ou peu augmentée. Chez le chat atteint d'obstruction des canaux biliaires, les GGT double en deux jours, et peuvent être multipliées par 6 en 5 jours, par 12 en une semaine et 16 en 2 semaines. On retrouve également une forte augmentation de l'activité sérique des PAL en cas d'inflammation de l'arbre biliaire. Chez le chat, la sensibilité et la spécificité du dosage des GGT pour les cholangites sont respectivement de 60 % et de 80 % (Center, 2009 ; Chapman et Hostutler, 2013 ; Ettinger et Feldman, 2010 ; Sharon, 2007)

L'augmentation de l'activité sérique des GGT ne permet pas de déterminer si l'animal souffre d'une atteinte parenchymateuse hépatique ou d'une obstruction des canaux biliaires. En cas d'inflammation hépatique chez le chat, le dosage des GGT est plus sensible que le dosage des PAL mais la combinaison des deux est néanmoins un bon élément diagnostique.

e) Bilirubinémie

Une augmentation de la bilirubinémie doit être interprétée :

- soit la concentration est inférieure à 30 mg/L, il s'agit alors d'un ictère biochimique, fréquent chez le chat. Il est la conséquence d'une discrète atteinte hépatique secondaire à une anorexie due à des maladies infectieuses ou des intoxications.
- soit la concentration est supérieure à 30 mg/L, il s'agit alors d'un ictère clinique, ce qui montre une forte corrélation avec une affection hépatique primitive (stéatose, hépatite toxique, obstruction biliaire, tumeur hépatique...) (Center, 2009 ; Sharon, 2007).

f) Albumine

Le foie est l'unique organe responsable de la synthèse d'albumine. La synthèse d'albumine se fait à 33 % de sa capacité maximale, de plus la demi-vie de l'albumine est de 8 à 9 jours. C'est pourquoi l'hypoalbuminémie se retrouve en cas d'atteinte hépatique chronique. L'hypoalbuminémie n'est pas spécifique d'une atteinte hépatique, elle est également retrouvée en cas d'entéropathie exsudative, de

néphropathie exsudative, d'hémorragie ou d'inflammation chronique (Ettinger et Feldman, 2010).

g) Acides biliaires

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol. Après conjugaison à la taurine ou la glycine, ils sont excrétés dans la bile. Après ingestion d'un repas, la vésicule biliaire déverse son contenu dans l'intestin. Dans la lumière intestinale, les acides biliaires permettent la solubilisation des graisses. Une fois que les acides biliaires ont atteints l'iléon, ils sont réabsorbés dans la circulation porte et recaptés par les hépatocytes : on parle de cycle entéro-hépatique (Center, 2009).

A jeûn, le cycle entérohépatique fonctionne au ralenti, la concentration en acides biliaires sériques totaux est basse. Mais au cours d'un repas, les acides biliaires sont déversés dans l'intestin et réabsorbés dans la circulation porte, ce qui augmente leur concentration sérique. Ainsi lorsque l'on veut doser la concentration sériques en acides biliaires, il convient d'effectuer un dosage à jeûn et après un repas afin d'apprécier le bon fonctionnement du cycle entérohépatique.

Une hépatopathie peut provoquer un dysfonctionnement dans le cycle entérohépatique, ce qui entraîne une augmentation de la concentration sériques en acides biliaires. Le dosage des acides biliaires est un excellent test d'exploration hépatique avec des sensibilités variant de 60 à 85 % et une spécificité variant de 85 à 100 % chez le chien et le chat. Il n'y a pas d'interprétation quantitative du test car il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte fonctionnelle ou son extension et le degré de perturbation du test (Trainor *et al.*, 2003).

Enfin le dosage des acides biliaires n'oriente pas vers un type d'atteinte hépatique en particulier.

h) Urée

L'urée est synthétisée exclusivement dans le foie à partir d'ions ammonium et bicarbonate. Chez les sujets insuffisants hépatiques, la synthèse est diminuée et la concentration plasmatique de cette molécule réduite. La diminution de l'urémie ne doit pas être considérée comme un marqueur spécifique d'insuffisance hépatique. Les situations les plus fréquemment associées à une hypo-urémie sont les shunts porto systémiques, les hépatites cirrhotiques à un stade avancé (Ettinger et Feldman, 2010).

i) Glucose

Le foie a pour fonction de stocker du glucose sous forme de glycogène afin de couvrir les besoins de l'organisme en glucose lors de périodes de jeûn. Les hypoglycémies peuvent accompagner les insuffisances hépatocellulaires lors de shunt portosystémiques ou d'hépatopathie aigüe cytolytique sévère. Dans ce cas, l'hypoglycémie est un marqueur pronostique péjoratif (Ettinger et Feldman, 2010).

B. Numération et formule sanguine

Une anémie peut se retrouver chez les chiens ou les chats présentant une atteinte hépatobiliaire. L'anémie est le plus souvent non régénérative, et généralement normocytaire normochrome. Une étude menée par Callahan et son équipe montre la présence d'une anémie dans 34 % des cas seulement et une leucocytose est observée dans 39 % des cas. Différentes études montrent par ailleurs une neutrophilie associée à une lymphopénie chez les chats atteints de cholangite. Cependant la gravité de la leucocytose (neutrophiles $> 25 \times 10^9/L$) est de mauvais pronostic et est souvent associée à une mortalité élevée.

Les chats atteints de cholangites neutrophiliques présentent le plus souvent une leucocytose neutrophilique tandis qu'une lymphopénie associée à une neutrophilie voire une anémie est présente chez les chats atteints de cholangites lymphocytaires.

C. Analyse d'urine

La bilirubinurie indique la présence de bilirubine conjuguée dans l'urine (Gagne *et al.*, 1996). La présence de bilirubine dans l'urine des chiens peut être physiologique. En effet, l'épithélium tubulaire rénal du chien est capable de produire de la bilirubine. Cependant chez le chat, la bilirubine non conjuguée est liée à une protéine qui n'est pas filtrée par le rein. Ainsi une bilirubinurie chez le chat conduit à rechercher systématiquement une augmentation de la bilirubinémie.

De plus, l'acide urique, sous-produit de la dégradation des bases puriques des nucléotides, est converti en allantoiné sous l'action de l'urate oxydase hépatique. En cas d'atteinte hépatique, cette enzyme fait défaut. Ainsi l'absence d'urate oxydase associée à une hyperammoniémie favorise la précipitation de cristaux d'urates d'ammonium dans les urines.

D. L'échographie abdominale

L'échographie du foie est un outil standard dans le diagnostic des atteintes hépatobiliaires.

1. ASPECT ÉCHOGRAPHIQUE NORMAL.

Le foie a une échogénicité homogène qui est hypoéchogène à celle de la rate et généralement hyperéchogène à celle du cortex rénal. Il a des bords lisses et nets et contient de nombreuses structures circulaires anéchogènes et tubulaires de taille variable. Ce sont les veines hépatiques et la veine porte. La paroi des veines portes apparaît hyperéchogène, ce qui facilite son identification. Les artères hépatiques ne sont pas systématiquement visualisées.

La vésicule biliaire se présente comme une structure anéchogène avec une paroi mince, de forme ovale ou « en poire », elle peut être bilobée chez le chat. La paroi est inférieure à 1 mm d'épaisseur chez le chat.

Les voies biliaires intrahépatiques ne sont généralement pas visualisées. Le canal biliaire peut être visualisé. C'est une structure tubulaire anéchogène de 4 mm de large chez le chat.

2. ANOMALIES ÉCHOGRAPHIQUES LORS DE CHOLANGITE

Une étude rétrospective a montré que sur la base d'images échographiques, il est possible de différencier les cholangites des autres atteintes hépatiques (Newelle *et al.*, 1998) Cette étude a pris en compte 72 chats atteints de maladies hépatobiliaires. Parmi eux, 23 présentaient une cholangite (diagnostic établi par histologie).

Les images échographiques des animaux atteints de cholangites étaient différentes de celles trouvées chez les animaux atteints d'autres hépatopathies. En effet, 4/23 chats présentaient des lésions focales à multifocales et bien que de nombreux chats (11/23) présentaient une hypoéchogénicité hépatique diffuse, la plupart des animaux atteints de cholangite n'avaient pas d'anomalie parenchymateuse. La majorité des chats atteints de cholangite (17/23) avait une vascularisation portale importante. Enfin 12/23 ont une anomalie du tractus biliaire. Ainsi en cas d'hépatopathies, des lésions du parenchyme sont souvent retrouvées. Elles peuvent être focales, multifocales ou diffuses.

D'après cette étude, la plupart des animaux atteints de cholangite n'ont pas d'atteinte parenchymateuse et la vascularisation portale est visible dans 74 % des cas.

Une anomalie du tractus biliaire est retrouvée dans 52 % des cas.

L'évaluation des anomalies de l'arbre biliaire par l'échographie est importante en cas de suspicion de cholangite. Le diamètre normal du canal cholédoque est de 4 mm.

Les animaux atteints de cholangites neutrophiliques présentent des caractéristiques échographiques propres. En effet, un épaississement de la paroi de la vésicule biliaire (> 1 mm), une distension du canal cholédoque (> 5 mm) et un contenu de la vésicule biliaire hétérogène avec présence de boue biliaire notamment peuvent être observés dans ces cas (Ettinger et Feldman, 2010, Feeney *et al.*, 2008).

Dans les cas de cholangites lymphocytaires, le foie peut paraître hétérogène avec des bords irréguliers. Dans les cas d'atteintes sévères, il peut paraître hyperéchogène

Une deuxième étude ayant pour but d'affiner les critères diagnostiques et de déterminer s'il était possible de différencier les cholangites neutrophiliques et lymphocytaires par l'échographie concerne 26 animaux (Marolf *et al.*, 2012). Dans cette étude également, la plupart des chats ne présentaient pas d'anomalies échographiques du parenchyme hépatique (taille et échogénicité normales). Les autres animaux présentaient un foie de taille augmentée, une hyperéchogénicité hépatique, des canaux biliaires dilatés et un contenu de la vésicule biliaire

hétérogène. Tous ces critères échographiques pris ensemble permettaient de différencier les cholangites des autres hépatopathies.

Il est rapporté dans différentes études que les chats atteints de cholangites neutrophiliques peuvent présenter des affections concomitantes, notamment pancréatite et maladies inflammatoires de l'intestin.

Ainsi, dans cette étude, la différenciation échographique entre cholangite neutrophilique et lymphocytaire, peut se faire grâce à l'évaluation échographique du pancréas. Cependant ceci n'est pas significatif, certainement dû au faible nombre de cas dans l'étude.

Par ailleurs la sensibilité de l'examen échographique du pancréas en cas de pancréatite varie de 24 à 67 % en fonction de l'aptitude de l'imageur. En revanche, cet examen a une spécificité proche de 100 % (Armstrong et Williams, 2012).

Une étude menée sur 42 chats (Hittmair *et al.*, 2001) a comparé l'épaisseur de la paroi de la vésicule biliaire chez les chats sains et celle de chats atteints de maladies hépatobiliaires.

Ainsi, l'échographie est un bon outil pour évaluer l'épaisseur de la paroi de la vésicule biliaire. Le fait de distinguer la paroi de la vésicule biliaire à l'échographie n'est pas indicateur d'une atteinte hépatobiliaire. En revanche si cette paroi est supérieure à 1 mm, une atteinte hépatobiliaire peut être suspectée et plus particulièrement une cholangite neutrophilique.

E. Examen cytologique et histologique

Seule l'étude histologique des lésions lors de suspicion de cholangite chez le chat permet d'établir un diagnostic de certitude (Rothuizen *et al.*, 2006).

Il existe différentes méthodes de prélèvements des tissus atteints (foie, vésicule biliaire, bile). Chaque méthode présente un certain nombre d'avantages et d'inconvénients qui seront important à prendre en compte lors de l'établissement du diagnostic.

Parmi les méthodes d'obtention d'échantillons, on retrouve, la biopsie échoguidée, la biopsie par laparoscopie et la biopsie par laparotomie. Enfin une ponction à l'aiguille fine permet une analyse cytologique ; son intérêt sera discuté.

1. TECHNIQUES DE BIOPSIES HÉPATIQUES

Les atteintes hépatobiliaires peuvent être difficiles à diagnostiquer en s'aidant seulement des signes cliniques, des anomalies biologiques et de l'imagerie. Ce diagnostic nécessite souvent un prélèvement de tissu hépatique pour une évaluation cytologique et surtout histologique. Toutes les techniques ont des avantages et des inconvénients, qui doivent être examinés avec soin avant de choisir une méthode d'échantillonnage.

a) Considérations préalables

Une augmentation persistante de l'activité sérique des enzymes hépatiques, une augmentation des acides biliaires sériques, des modifications focales ou diffuses de l'échostructure du foie sont autant d'indications aux biopsies hépatiques. La principale préoccupation à avoir dans ce cas est la probabilité d'apparition d'une hémorragie (Ettinger et Feldman, 2010).

i. Les facteurs de coagulation

Le foie joue un rôle primordial dans l'hémostase. En effet, il synthétise les facteurs de coagulation, le fibrinogène, et le plasminogène mais également les produits de dégradation de la Fibrine (PDF). Le foie est également le site d'activation des facteurs II, VII, IX, X. cette activation est vitamine K dépendante.

L'évaluation de la coagulation est importante en cas d'atteinte hépatique car une hémostase altérée peut contribuer à l'apparition de manifestations cliniques et peut compliquer des procédures invasives (biopsies...).

Afin d'évaluer la coagulation, deux mesures sont utilisées communément : le TP (*taux de prothrombine*) et l'TCA (*Temps de céphaline activée*). Un déficit de ces deux paramètres peut être le reflet d'une insuffisance hépatique, d'un déficit en vitamine K, ou d'une coagulopathie (CIVD). Les anomalies de la coagulation sont fréquentes en cas d'hépatopathie chez le chien et le chat. Chez le chat présentant une hépatopathie, une augmentation des PT est présente dans 82 % des cas (Ettinger et Feldman, 2010). Cette augmentation des PT est présente tout d'abord en cas de déficit en vitamine K. En cas d'hépatopathie, un déficit en vitamine K se développe pour plusieurs raisons. Une obstruction chronique des voies biliaires interrompt la circulation entéro-hépatique des acides biliaires, ce qui entraîne une carence intestinale de l'acide biliaire qui, à son tour provoque une malabsorption de la vitamine K. De plus, les antibiotiques oraux liposolubles modifient la flore bactérienne intestinale normale, aboutissant à la destruction des bactéries productrices de vitamine K. En raison du rôle central du foie dans la coagulation et la fibrinolyse, il peut être assez difficile de différencier si des anomalies de la coagulation sont associées à une CIVD ou à une maladie grave du foie. La CIVD se reconnaît par un allongement de TP, TCA, une diminution du taux de fibrinogène, une thrombocytopénie et une augmentation des PDF, mais toutes ces modifications peuvent également se rencontrer en cas d'insuffisance hépatique.

ii. *Protéines induites par l'absence de vitamine K (PIVKA)*

Le foie est le lieu de synthèse de précurseurs de facteurs de coagulation vitamine K dépendant (facteurs II, VII, IX, X). La présence de vitamine K active ces précurseurs par carboxylation via la gamma glutamylcarboxylase. Or en cas de déficit en vitamine K, ces précurseurs non fonctionnels s'accumulent et ainsi le taux de facteurs de coagulation fonctionnel diminue (Center, 2000). Ces précurseurs accumulés sont appelée « Proteins Induced by Vitamin K Absence » (PIVKA). Une étude menée par Center et son équipe a évalué l'utilité du Thrombotest. Ce test détermine le temps de prothrombine uniquement sensibles à la présence de protéines présentes en l'absence de vitamines K (PIVKA).

Le test PIVKA est deux fois plus sensible pour la détection de coagulopathies chez les chiens et trois fois plus sensibles chez les chats, par rapport au taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA). La plupart des cas d'hémorragies avérées après une biopsie hépatiques ou une ponction à l'aiguille fine sont le plus souvent dues à des erreurs techniques (rupture d'un vaisseau sanguin de calibre important). Chez le chien sain, la plupart des techniques de prélèvement entraîne une hémorragie minime (< 2 mL). Cependant cela ne permet pas d'évaluer le risque d'hémorragie chez les chiens ou les chats atteints de maladies hépatiques (Mansfield et Clark, 2005) .

b) Ponction à l'aiguille fine

La ponction à l'aiguille fine est le plus souvent effectuée sous échographie et consiste à obtenir une petite quantité de tissu hépatique pour une analyse cytologique (Ettinger et Feldman, 2010 ; Cole *et al.*, 2002). Une aiguille de calibre 22 Gauge (G) montée sur une seringue est plusieurs fois introduite dans le tissu hépatique. Cette méthode repose sur l'action capillaire, plutôt que l'aspiration, afin d'acquérir du tissu dans l'aiguille. L'échantillon est ensuite expulsé sur une lame de verre pour l'examen cytologique. Souvent trois à cinq essais distincts sont faits pour augmenter la taille de l'échantillon. L'échographie permet l'échantillonnage des lésions focales ou des anomalies diffuses (Cole *et al.*, 2002). Les différents sites d'aspiration doivent être choisis par rapport à leur accessibilité et au risque limité d'endommager les organes adjacents, y compris la vésicule biliaire et les vaisseaux de grand calibre. Une sédation ou une anesthésie peut être nécessaire selon le tempérament de l'animal.

La ponction à l'aiguille fine est une méthode rapide et peu coûteuse. Elle nécessite généralement peu ou pas de sédation et comporte un faible risque d'hémorragie. Plusieurs sites peuvent être faciles à échantillonner, et la procédure peut généralement être effectuée sur une base ambulatoire. Le principal inconvénient de la ponction reste la précision (Wang *et al.*, 2004). La taille de l'échantillon limite souvent le nombre de cellules disponibles pour obtenir un diagnostic précis.

Cependant cette méthode d'échantillonnage manque de précision (Wang *et al.*, 2004).

Plusieurs études ont comparé les résultats issus de l'étude cytologique d'échantillons provenant de ponctions à l'aiguille fine et les résultats issues de

l'étude histologique des biopsies hépatiques. Sur 34 cas, il y avait une bonne corrélation entre la cytologie et l'histologie dans 35 % des cas, une corrélation partielle dans 35 % des cas, et aucune corrélation dans 30 % des cas (Fondacaro, 1999)

Dans une étude similaire regroupant 97 cas, il y avait une bonne concordance entre la cytologie et l'histologie dans 51 % des cas seulement chez les chats (Wang *et al.*, 2004). Parmi les chats présentant une inflammation du tissu hépatique, la concordance entre cytologie et histologie s'élevait à 25 %, parmi ceux présentant une tumeur (lymphome), la cytologie était corrélée à l'histologie dans 33 % des cas. Enfin parmi les chats présentant une hépatopathie vacuolaire, la cytologie et l'histologie présentaient des résultats similaires dans 64 % des cas (Wang *et al.*, 2004). En résumé, compte tenu de ses limites évidentes, la ponction à l'aiguille fine doit être utilisée comme une modalité diagnostique d'appoint en association avec d'autres techniques ou des résultats cliniques, et elle ne remplace certainement pas l'examen histologique. Les cliniciens doivent donc être conscients des inexactitudes inhérentes à la ponction à l'aiguille fine.

c) Biopsies échoguidées

Afin d'effectuer des biopsies guidées par échographie, on utilise des aiguilles adaptées. Ce sont des aiguilles montées sur des pistolets automatiques ou semi-automatiques. Ces aiguilles sont des aiguilles à guillottes tranchantes de type *Tru-Cut* semi-automatiques ou automatiques (Ettinger et Feldman, 2010).

L'avantage réside dans le fait que tout peut se faire d'une seule main, l'autre main servant à tenir la sonde échographique afin de voir précisément la localisation de l'échantillonnage. Cette méthode nécessite, au minimum une sédation voire une anesthésie générale. Les échantillons récoltés sont de taille acceptable pour l'analyse histologique et souvent ne sont pas dégradés. Le site de biopsie doit être propre et relativement stérile puisqu'une incision est faite sur la peau afin de positionner le mandrin convenablement vers le site de prélèvement. L'opérateur doit être vigilant à bien visualiser l'aiguille avant d'effectuer le prélèvement. Aucune autre structure tissulaire et surtout vasculaire doit se trouver entre l'aiguille et le site de prélèvement. Une fois le mandrin déployé dans la lésion, une pression sur l'extrémité de l'aiguille déclenche la guillotine tranchante et permet le prélèvement d'une carotte tissulaire.

Outre le fait que cette méthode est rapide et que les fragments de tissus sont peu altérés lors de la récolte, les biopsies échoguidées présentent certains inconvénients.

Dans un premier temps, l'anesthésie générale parfois nécessaire présente un risque non négligeable. De plus certains chats souffrent d'hypotension suite à l'intervention. Cette réaction peut dans certains cas s'avérer fatale (Proot et Rothuizen *et al.*, 2006). En effet, lors du déclenchement du pistolet *Tru-Cut*, la pression alors exercée peut provoquer l'apparition d'un choc vagal conduisant à la mort de l'animal (Proot et Rothuizen *et al.*, 2006).

Malgré le fait que les fragments récoltés présentent du tissu intact, en cas d'atteinte diffuse cette méthode peut ne pas suffire à établir un diagnostic.

Une étude menée par Cole *et al.* en 2002 a comparé les résultats histologiques sur des échantillons issus de biopsies écho guidées et de biopsies par laparoscopie ou laparotomie. Cette étude incluait 26 chats présentés pour exploration d'atteinte hépatique. Deux échantillons par biopsies écho guidées et un échantillon par biopsie par laparotomie ont été effectués sur chaque animal. Parmi ces chats, 9 chats présentaient des lésions compatibles avec une cholangite. Treize échantillons ont été étudiés chez ces chats. Les résultats d'histologie étaient concordants entre la biopsie écho guidée et la biopsie par laparotomie dans 2/13 cas. Ainsi, les résultats issus des biopsies écho guidées doivent être interprétés avec précaution.

d) Biopsies par laparoscopie ou laparotomie

Cette méthode reste la méthode standard de biopsie hépatique. Elle offre plusieurs avantages. En effet elle permet d'apprécier macroscopiquement les lésions. Comme le foie des carnivores domestiques présente une lobation marquée ce qui permet dans certains cas l'ablation complète d'un lobe atteint par l'étude histologique (Ettinger et Feldman, 2010). Ceci est surtout valable en cas de tumeur hépatique par exemple, cela reste anecdotique dans les cas de cholangite.

Cela reste néanmoins une intervention chirurgicale avec tous les risques inhérents.

Le prélèvement par laparoscopie permet un abord moins invasif que par laparotomie

F. Examens bactériologiques

Les prélèvements mis en culture peuvent être issus d'une cholecystocentèse ou alors de biopsies (Otte *et al.*, 2012).

Leur mise en culture permet de confirmer la présence de bactéries et le cas échéant de disposer d'un antibiogramme.

a) Cholécystocentèse

La cholécystocentèse échoguidée est une technique peu invasive et sûre chez les chats sains. En revanche, chez les chats atteints de maladies hépatobiliaires, une péritonite peut se développer à la suite de cet examen (Savary-Bataille *et al.*, 2002). Ainsi, une cholécystocentèse sera à éviter s'il y a des signes de cholécystite majeure (épaississement de la paroi vésicale).

b) Biopsies hépatiques

Les cultures bactériennes des échantillons hépatiques sont plus sensibles pour la détection des bactéries que la technique utilisant le pistolet *Tru-Cut*. La culture bactérienne des échantillons issus de cholécystocentèse présente plus de résultats positifs que les cultures issus des biopsies hépatiques (Roth, 2001 ; Wagner *et al.*, 2007)

Plusieurs auteurs ont isolé les agents pathogènes responsables des cholangites neutrophiliques (Twedt *et al.*, 2013 ; Wagner *et al.*, 2007).

Chez les chats, la plupart des cultures positives mettent en évidence une seule espèce bactérienne (83 %) (Twedt *et al.*, 2013). Les bactéries aérobies que l'on retrouve sont : *E.coli* (19 %), *Enterococcus* spp. (16 %), *Streptococcus* spp (7 %). les bactéries anaérobies les plus souvent rencontrées sont : *Bacteroides* spp (12 %), et *Clostridium* spp. *Staphylococcus* spp. était retrouvé dans la plupart des cas de contamination bactérienne (28 %).

En conclusion, comme chez l'Homme, les bactéries isolées en cas d'atteinte aiguë de l'arbre hépatobiliaire et plus particulièrement en cas de cholangite neutrophilique, sont pour la plupart des Enterobacteriaceae (Lapointe *et al.*, 2000 ; Wagner *et al.*, 2007).

Concernant la sensibilité de la mise en culture de la bile, Twedt *et al.* en 2013 montrent que cette technique n'est pas parfaitement sensible en comparaison à une technique de FISH. Ainsi il démontre qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre la culture bactérienne et le procédé FISH ($P > 0.05$). FISH et la culture bactérienne étaient concordants dans 15/23 cas. Dans 6/15 cas ils étaient tous les deux positifs, et dans 9/15 ils étaient tous les deux négatifs. Le tableau n°4 résume les résultats.

Tableau 4 : Concordance entre culture bactérienne et résultats du test FISH. D'après Twedt *et al.*, 2013

		FISH (avec cultures)		TOTAL (n/23)
		positif (n/23)	negatif (n/23)	
Culture	positive (n/23)	6	5	11
	negative (n/23)	3	9	12
TOTAL (n/23)		9	14	23

Une autre étude menée par Wagner *et al.* en 2007 a cherché à déterminer la prévalence et à identifier les agents pathogènes bactériens présents en cas d'affection hépatobiliaires chez le chien et le chat. L'étude a porté sur 190 chiens et 58 chats. Des biopsies de tissus hépatiques et biliaires et des ponctions de bile ont été effectuées. Ces différents prélèvements ont été mis en culture aérobie et anaérobie pendant respectivement 5 et 7 jours. Les résultats ont montré que 14 % des cultures hépatiques et 36 % des cultures biliaires chez les chats étaient positives à une croissance bactérienne.

Les cultures biliaires avaient un pourcentage de positivité à la croissance bactérienne significativement supérieur aux cultures hépatiques chez les deux espèces (30 %) et parmi les chats atteints d'inflammation hépatique, 23 % des cultures biliaires et 6 % des cultures hépatiques étaient positives.

Cependant cette étude ne distingue pas les différentes causes d'inflammation hépatique (cholangites vs hépatites).

.La bile des chats atteints de cholangites lymphocytaires n'est pas toujours stérile. Soit les bactéries profitent de la faiblesse du système immunitaire pour coloniser les voies biliaires, soit celles-ci sont à l'origine du phénomène auto-immunitaire responsable selon certains auteurs de l'inflammation chronique de l'arbre biliaire.

Une étude menée par Otte *et al.* en 2012 a cherché à montrer la présence de bactéries dans la bile des chats atteints de cholangites lymphocytaires. Une ponction de bile a été faite chez 13 chats atteints de cholangites lymphocytaires et chez 14 chats sains. L'ADN bactérien était recherché par PCR. Un cas témoin chez qui *E.coli* est implanté au sein de l'échantillon a également été pris en compte

Chez cinq patients (38 %), la PCR a révélé la présence d'un agent bactérien dans les échantillons. Aucun animal du groupe contrôle ne présentait de bactérie dans les échantillons. *E.coli* a bien été détecté par la méthode PCR. L'identification des agents détectés a mis en évidence *E.coli*, *Micrococcus* spp, *Helicobacter* spp. etc... La multitude d'agents détectés laisse à penser que l'infection bactérienne de la bile des chats atteints est une conséquence de la maladie.

VI. TRAITEMENT

A. Traitement symptomatique

1. LE TRAITEMENT DE SOUTIEN : LA FLUIDOTHÉRAPIE ET L'ALIMENTATION

a) La fluidothérapie

La fluidothérapie a pour objectif de corriger la déshydratation de l'animal tout en corrigeant les désordres électrolytiques. Une hypokaliémie est fréquemment rencontrée en cas de cholangites chez les chats (Simpson *et al.*, 2000). L'anorexie, les vomissements et la diarrhée peuvent être à l'origine de l'hypokaliémie. Une fluidothérapie sera ainsi choisie en fonction du degré de déshydratation, de l'hypokaliémie mais également des éventuelles coagulopathies ou une hypoalbuminémie qui sont moins fréquemment rencontrées.

Le NaCl 0,9 % est préféré au Ringer Lactate qui semble contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique. Une complémentation en KCl pourra être apportée pour corriger l'éventuelle hypokaliémie.

b) L'alimentation

i. Généralités

Dans les formes chroniques de cholangites (neutrophiliques ou lymphocytaires), les animaux peuvent être présentés en anorexie depuis plusieurs jours. Il convient alors de bien gérer la reprise alimentaire de ces animaux lors de l'hospitalisation. Si l'animal refuse de manger spontanément, il est possible de lui poser une sonde nasooesophagienne, et s'il peut supporter une anesthésie, une sonde de gastrotomie ou d'oesophagostomie (Silverstein et Hopper, 2014)

Le calcul du BER (Besoin Energétique au Repos) permet de déterminer la quantité d'aliment à administrer lors de l'hospitalisation de l'animal. Il se calcule grâce à la formule suivante : $B.E.R. = 70 \times (\text{poids idéal de l'animal})^{0,73} \text{ kcal/jour}$

Néanmoins, notons que l'excès d'apport énergétique peut être à l'origine de troubles électrolytiques, des dysfonctionnements hépatiques et des anomalies cardiaques. Certains auteurs recommandent (Center, 2009) donc de réalimenter progressivement afin d'éviter l'apparition de ce syndrome de renutrition. Ainsi dès le premier jour d'hospitalisation, l'animal reçoit un tiers du B.E.R., le deuxième jour, il reçoit deux tiers et à partir du troisième jour il reçoit la totalité. Un aliment appétent est choisi de préférence.

Une utilisation d'agents orexigènes est toutefois possible.

ii. La mirtazapine

Chez l'homme, la mirtazapine est utilisée en tant qu'anxiolytique en cas de dépression. Chez le chat, son action orexigène est particulièrement recherchée. Quimby et son équipe en 2010 ont montré que l'administration de mirtazapine augmente de 40 % la quantité d'aliments ingérée et déclenche une prise alimentaire chez 89 % des chats totalement anorexiques. Par ailleurs elle permet de diminuer significativement la fréquence des vomissements. La dose préconisée est un quart de comprimé par chat tous les trois jours (Plumbs, 2011).

Le diazépam, possible orexigène, est contre-indiqué dans les cas d'atteintes hépatiques compte tenu de son hépatotoxicité.

2. ANTI-VOMITIFS

Les vomissements sont fréquents chez les chats atteints de cholangites (Center, 2009 ; Callahan *et al.*, 2011)

Le maropitant est un antiémétique antagoniste des récepteurs aux neurokinines NK-1 inhibant ainsi la liaison avec la substance P, principal neurotransmetteur impliqué dans le vomissement. Le maropitant a une action centrale. (Plumbs, 2011)
La dose recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel une fois par jour.

Le métoclopramide est un antiémétique antagoniste des récepteurs D2 dans le système nerveux central. Il présente de plus un effet prokinétique liée notamment à l'activité muscarinique au niveau gastrointestinal. La dose recommandée est de 0,22 à 0,55 mg/kg par voie parentérale. Mais une perfusion continue à la dose de 1,1 à 2,2 mg/kg sur 24h paraît plus efficace.

B. Traitement non spécifique

1. TRAITEMENT ANTIOXYDANT

Les mécanismes d'action du stress oxydatif et des radicaux libres sont à l'étude. Une hypoperfusion tissulaire, les réactions inflammatoires et l'accumulation de fer dans le foie sont des éléments qui peuvent être à l'origine de la nécrose des hépatocytes (Ettinger et Feldman, 2010 ; Webster et Cooper, 2009). Cette lyse cellulaire provoque la libération de radicaux libre d'oxygène issus des mitochondries des hépatocytes. Ces radicaux libres détruisent des molécules comme les lipides, les protéines et parfois même l'ADN. Les cellules adjacentes développent alors des mécanismes de défense. Elles synthétisent des enzymes comme la superoxyde dismutase (SOD), des catalases et la GSH peroxidase, molécule dérivée du glutathion. Dans les cas de cholangites félines, ce stress oxydatif est une conséquence directe d'une pathogénie plus complexe. Le traitement antioxydant est

donc un traitement adjuvant et ne remplace en aucun cas le traitement de fond de la cholangite.

a) S-adenosylméthionine

Le SAM est un métabolite naturel des hépatocytes (Center, 2009) Il est un précurseur de la cystéine, acide aminé qui compose la glutathione peroxydase, enzyme de défense cellulaire en cas d'intoxication. Une exposition chronique de la cellule à un toxique peut conduire à un épuisement cellulaire en glutathione peroxydase. Cette diminution provoque l'apparition d'un stress oxydatif. L'administration de SAM exogène permet donc de restaurer le déficit en glutathione peroxydase et permet donc de lutter contre le stress oxydatif. Aucune étude n'a permis de démontrer l'efficacité d'un tel traitement mais certains auteurs préconisent son utilisation en cas d'atteinte hépatique (Center, 2009). Cela est surtout valable en cas de risque de nécrose tissulaire. Ainsi une administration de 20 à 40 mg/kg par jour est recommandé jusqu'à amélioration des signes cliniques. Des vomissements peuvent apparaître et une administration d'antiémétique peut être indiquée en association avec le SAM.

b) La vitamine E

La vitamine E ou tocophérol est un antioxydant retrouvé à l'état naturel chez les chats. Comme c'est une vitamine liposoluble, sa concentration peut être diminuée en cas de cholestase. Un surdosage en vitamine E n'a pas d'effet connu. Ainsi une supplémentation en vitamine E en cas de cholangite peut être envisagée sans risque. Une administration quotidienne de 10 UI par kg par voie orale est préconisée.

2. L'ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE

a) Propriétés

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est un acide biliaire présentant trois propriétés thérapeutiques intéressantes (Nicholson *et al.*, 1996) :

- Hépatoprotecteur : les acides biliaires hydrophobes sont hépatotoxiques car ils déstabilisent les membranes cellulaires des hépatocytes. L'acide ursodésoxycholique est hydrophile, il permet donc de renforcer la présence des acides biliaires hydrophiles dans le flux entéro-hépatique, diminuant ainsi l'effet cytotoxique global des acides biliaires ;
- Cholérétique : en stimulant la sécrétion de bile et le flux biliaire, l'AUDC permet d'éviter une trop forte concentration en bilirubine ou cholestérol dans le foie. Il est donc indiqué dans le traitement des cholestases ;
- Immunomodulateur : il inhibe la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B et la production de certains médiateurs de l'inflammation par les lymphocytes T. Il possède un effet immunomodulateur propre par diminution de l'expression des antigènes membranaires. Associé à une corticothérapie, il joue un rôle immunomodulateur majeur dans le traitement des cholangites lymphocytaires (Center, 2009 ; Plumbs, 2011).

b) Indications et contre-indications

Son action cholérétique rend cette molécule intéressante dans le traitement des choléstases. Ses propriétés hépatoprotectrices et immunomodulatrices sont utilisables dans le traitement des maladies chroniques du foie. L'AUDC est donc une molécule intéressante dans le traitement des cholangites félines. Elle permettrait de limiter l'évolution de la maladie tout en diminuant l'expression des signes cliniques (disparition de l'ictère, reprise de l'appétit...)

La contre indication majeure au traitement à base d'AUDC est l'obstruction des voies biliaires. Son action cholérétique aggraverait la situation (vomissement, ictère franc ...)

Le traitement à base d'AUDC est instauré sur une durée variant de 3 à 4 mois avec une administration quotidienne de 10 à 15 mg/kg par voie orale. Les principaux effets secondaires en cas de surdosage sont des diarrhées.

3. LA VITAMINE K1

Une supplémentation en vitamine K1 est nécessaire chez les animaux présentant des troubles de la coagulation en particulier avant une chirurgie ou des biopsies hépatiques. Des doses variant de 0,5 à 1 mg/kg sont administrées deux fois par jour par voie sous-cutanée pendant deux jours.

Une administration par voie intraveineuse peut provoquer une réaction anaphylactique et des hématomes peuvent se former sur le site d'injection lors d'administration par voie intramusculaire (Center, 2009 ; Gagne *et al.*, 1996). De plus, il n'est pas absorbé lors de prise par voie orale chez le chat. Une amélioration clinique est attendue quelques jours plus tard (Center, 2009).

C. Traitement étiologique

1. TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS

Les cholangites lymphocytaires sont suspectes d'avoir une origine dysimmunitaire. Ainsi l'action immunomodulatrices des glucocorticoïdes et de quelques autres molécules est la base de leur utilisation dans le traitement de cette entité.

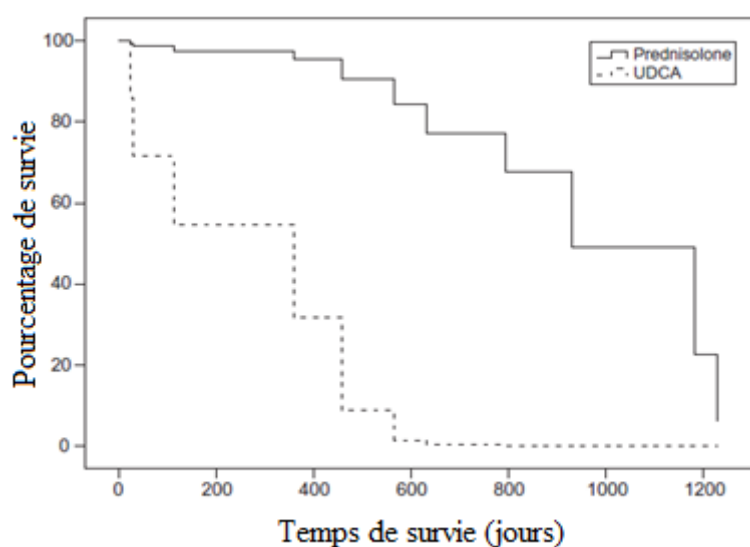
a) Glucocorticoïdes

La cholangite lymphocytaire est souvent comparée à la cholangite sclérosante primitive chez l'homme. Ainsi l'étude des traitements mis en place contre la cholangite sclérosante primitive peut s'avérer utile dans la mise en place d'un

traitement adapté chez le chat. Chez l'homme la corticothérapie d'avère peu efficace. Elle augmente le risque d'infection par des agents pathogènes opportunistes. En revanche l'administration d'acide ursodésoxycholique en cas de cholangite sclérosante primitive chez l'homme conduit à une bonne rémission des patients (Cullen *et al.*, 2008).

En extrapolant à l'espèce féline, la corticothérapie peut donc être considérée comme peu efficace chez le chat et l'acide ursodésoxycholique paraît être une bonne alternative. Otte et son équipe évaluent l'effet d'une corticothérapie ou d'un traitement à base d'acide ursodésoxycholique dans le temps de survie chez 26 chats atteints de cholangites lymphocytaires. Dans cette étude, 26 chats atteints de cholangites lymphocytaires sont divisés en trois groupes en fonction du traitement reçu : Dix chats sont traités par corticothérapie, 13 par AUDC et un chat reçoit les deux traitements. Un chat est décédé peu après son admission. Des courbes de survie sont établies par Otte et son équipe. Les résultats sont rapportés dans la figure n°4.

Figure 4 : Courbes de survie chez les chats traités avec de la prednisolone et ceux traités avec de l'acide ursodésoxycholique, d'après Otte *et al.*, 2013.



Ainsi le traitement à base de corticoïde permet un meilleur temps de survie que l'administration d'acide ursodésoxycholique chez les animaux de l'étude. Les auteurs expliquent ceci par le fait que la prednisolone stimule l'appétit et protège donc le foie de l'apparition de lipidose. Cependant la principale limite de cette étude est le faible nombre de cas recrutés. De plus, la nature rétrospective de l'étude est également un inconvénient, en effet les données peuvent être incomplètes.

A partir du moment où une cholangite lymphocytaire est diagnostiquée, un traitement corticoïde doit être instauré au plus vite. La prednisolone est utilisée en première intention comme traitement initial à la dose de 1 à 2 mg/kg deux fois par jour, puis des doses régressives sont instaurées pendant 6 à 12 semaines.

b) Méthotrexate

Cette molécule est utilisée en association avec les glucocorticoïdes chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive en médecine humaine. Bien que cette molécule soit hépatotoxique (Plumbs, 2011), des essais cliniques effectués chez les chats atteints de cholangite lymphocytaire sclérosante ont montré l'intérêt de cette molécule en association avec la corticothérapie.

Des doses de 0,13 mg/kg toutes les 12 heures et jusqu'à trois fois par jour sont administrées par voie orale. L'opération est répétée tous les 7 à 10 jours. Il est possible d'administrer le méthotrexate par voie intraveineuse ou intra musculaire, mais les doses doivent être réduites de 50 %. Une adjonction d'acide folique à raison de 0,25 mg/ chat par voie orale doit être faite afin de limiter l'hépatotoxicité du méthotrexate. Un bilan biochimique doit être effectué régulièrement. En effet, la dose de méthotrexate doit être réduite si le chat présente une augmentation de son urémie.

Cette molécule induit une forte immunosuppression. Ceci oblige le clinicien à bien limiter le risque infectieux avant d'induire un traitement au méthotrexate. Ainsi des biopsies hépatiques doivent être faites systématiquement et un diagnostic précis de cholangite lymphocytaire doit être établi avant de commencer le traitement immunosuppresseur.

c) Le métronidazole

Outre ses propriétés antibiotiques, le métronidazole possède également une activité immunomodulatrice dans les phénomènes d'inflammation chronique. L'association de métronidazole à une corticothérapie est préconisée en cas d'inflammation chronique de l'intestin associée à une cholangite. En revanche, les doses doivent être adaptées : 7,5 mg/kg deux fois par jour pendant au minimum deux semaines.

Ainsi, plusieurs molécules immunomodulatrices sont disponibles dans le traitement de la cholangite lymphocytaire féline. Cependant le principe de traitement de cette entité repose sur une extrapolation de la médecine humaine à la médecine vétérinaire. Dans la mesure où l'étiologie des cholangite lymphocytaire demeure inconnue, le traitement reste empirique et les effets secondaires sont importants à prendre en compte (Callahan *et al.*, 2011).

2. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

a) Choix de l'antibiotique

La mise en culture des prélèvements hépatiques (biopsies, ponction de bile) permet d'identifier un éventuel agent pathogène. Twedt et son équipe identifient des bactéries retrouvées sur des prélèvements hépatiques. *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. et

Staphylococcus spp. sont les bactéries retrouvées le plus fréquemment sur les prélèvements hépatiques chez les chats atteints de cholangites neutrophiliques. Ainsi un antibiotique à spectre large ayant une action sur les bactéries aérobies et anaérobies sera adapté dans ce cas. Il faut cependant que l'antibiotique choisi soit excrété sous forme active dans la bile.

L'hépatotoxicité des tétracyclines et de l'érythromycine notamment ne permet pas d'utiliser ces antibiotiques en cas d'hépatopathies. L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique est bien adapté ici : le spectre est large, il prend en compte les germes aérobies et anaérobies et se trouve excrétée sous forme active dans la bile. Le métronidazole a également un spectre large, et se concentre dans la bile. Il est particulièrement indiqué en cas d'entéropathie associée à une cholangite. Si la cytologie biliaire ou hépatique met en évidence des bactéries GRAM négatif, il sera judicieux de prescrire une quinolone (enrofloxacin) en association avec un antibiotique à spectre plus large.

b) Traitement empirique de la cholangite neutrophilique aigüe

L'étude des différentes études rétrospectives (Callahan *et al.*, 2011) permet de mettre en évidence un certain consensus sur la combinaison d'antibiotique suivante :

- Amoxicilline et acide clavulanique 15 à 20 mg/kg toutes les huit heures.
- Métronidazole à 12.5 mg/kg deux fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi au minimum 4 semaines (Ettinger et Feldman, 2010).

c) Traitement antibiotique des cholangites lymphocytaires

Une origine auto-immune est suspectée dans les cas de cholangite lymphocytaire. Ainsi le traitement adapté sera la mise en place d'une corticothérapie à dose immuno-suppressive. L'élimination des agents pathogènes éventuellement présents dans ces cas est indispensable avant la mise en place d'un tel traitement. L'antibiothérapie peut également être mise en place dans le but de limiter la bactériémie transitoire observée lors de maladie inflammatoire de l'intestin.

En conclusion, le traitement antibiotique des cholangites chez le chat sera d'autant plus efficace s'il fait suite à l'établissement d'un antibiogramme. En ce qui concerne les cholangites neutrophiliques, l'antibiothérapie seule peut être suffisante. La mise en place d'un traitement antibiotique chez les chats atteints de cholangites lymphocytaires permet de limiter les surinfections bactériennes.

3. TRAITEMENT ANTIPARASITAIRE

Un traitement antiparasitaire interne à base de praziquantel à la dose de 20 mg/kg une fois par jour pendant 3 à 5 jours est préconisé pour les cas de cholangites dûe à la présence de douves du foie (Carreira *et al.*, 2009 ; Center, 2009).

Une corticothérapie est recommandée afin de limiter l'inflammation éosinophilique provoquée par la présence de douves dans les canaux biliaires.

Une antibiothérapie est préconisée afin de limiter les surinfections bactériennes.

Une administration d'AUDC est possible à la dose de 15 à 25 mg/kg deux fois par jour peut être indiquée pour ses fonctions cholérétiques notamment.

Enfin, la mise en place d'un traitement antioxydant paraît judicieuse afin de limiter le stress oxydatif provoqué par la possible nécrose tissulaire.

D. TRAITEMENT DES CHOLANGITES MIXTES

Le traitement des cholangites à infiltration mixte est un vrai challenge. Un choix doit être fait entre la mise en place dans un premier temps d'une antibiothérapie ou d'une corticothérapie. Selon les recommandations du WSAVA, il est préférable de commencer par un traitement antibiotique dans l'attente des résultats des prélèvements hépatiques. Si la culture bactérienne est positive, alors le traitement est poursuivi pendant 4 à 6 semaines. En revanche, s'il n'y a pas d'amélioration de l'état général de l'animal en une à deux semaines, alors une corticothérapie à base de prednisolone à la dose de 0,5 à 1 mg/kg par jour est mise en place.

Néanmoins si les cultures bactériennes sont négatives, alors l'antibiothérapie est poursuivie sur 2 semaines afin de limiter les surinfections bactériennes et la corticothérapie est commencée plus tôt.

E. Traitement des affections associées

a) Pancréatite

Le traitement de la pancréatite repose avant tout sur une fluidothérapie adaptée (Armstrong et Williams, 2012). En effet, les vomissements et la diarrhée peuvent conduire à un degré de déshydratation modéré à majeur. Une complémentation en potassium est recommandée (20 à 30 mEq/L).

La gestion de la douleur est primordiale en cas de pancréatite. Des opioïdes tel que la buprénorphine à 30 µg/kg sont utilisés. La morphine est peu utilisée puisqu'elle induit des vomissements. Un patch de fentanyl libèrera 25 µg/h d'antalgique et paraît être un excellent traitement analgésique.

Un traitement antiémétique est mis en place.

Un traitement antiacide est également mis en place afin de limiter notamment l'apparition d'ulcères gastriques. Il permet de protéger les muqueuses gastriques et oesophagiennes de l'acidité provoquée par les vomissements. Les inhibiteurs des pompes à protons semblent être efficaces.

Il a longtemps été considéré qu'un animal atteint de pancréatite doit être mis à la diète pendant au moins 24h. Cependant de nouvelles données ont montré que l'arrêt de la stimulation intestinale par l'alimentation provoque une atrophie de la muqueuse intestinale, ce qui va favoriser les complications septiques comme les translocations bactériennes. Ainsi une reprise alimentaire doit être faite le plus tôt possible. Si l'animal ne mange pas seul, il est possible de le nourrir à l'aide d'une sonde nasooesophagienne ou une sonde d'oesophagostomie.

Chez le chat, une antibiothérapie en cas de pancréatite peut être mise en place (Simpson *et al.*, 2001). Un antibiotique à spectre large est alors utilisé (amoxicilline et acide clavulanique par exemple)

Ainsi le traitement des pancréatites félines reste un traitement symptomatique avec prise en charge de la déshydratation, des vomissements, des reflux gastriques et de l'anorexie. Ces différentes recommandations thérapeutiques ne sont pas en inadéquations avec le traitement de la cholangite chez le chat.

b) Maladie inflammatoire chronique des intestins

Une antibiothérapie peut être mise en place. Le métronidazole est souvent utilisé chez les chats. En plus de ses propriétés antibiotiques, le métronidazole possède une action immunomodulatrice ce qui en fait un excellent candidat thérapeutique.

Un traitement immunomodulateur est recherché en cas de maladie inflammatoire chronique. Une corticothérapie paraît adaptée.

L'alimentation joue un rôle primordial dans la gestion thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chat. Un aliment hyperdigestible sera indiqué car il permettra de limiter l'inflammation de la muqueuse intestinale. Une complémentation en vitamine B12 est indiquée en cas d'hypocobalaminémie.

VII. PRONOSTIC

A. Cholangite neutrophilique

Dans une étude menée par Brain et son équipe publiée en 2006, cinq chats sur six ont survécu plus d'un an après que le diagnostic de cholangite ait été établi. Lors de cholangite neutrophilique chez le chat, le pronostic paraît bon à condition qu'un traitement adapté ait été mis en place. L'antibiothérapie est essentielle dans ces cas. Une antibiothérapie basée sur un antibiogramme et prolongée après la rémission des signes cliniques permet de réduire le risque de rechute (Ettinger et Feldman, 2010).

Le pronostic des chats ayant eu besoin d'une chirurgie pour rétablir un flux biliaire correct est réservé. Néanmoins si ces chats survivent peu de temps après la chirurgie, alors le pronostic est plutôt bon (Mayhew *et al.*, 2002).

La présence concomitante d'une pancréatite et d'une entéropathie chronique complique le pronostic. En effet, le traitement de l'entéropathie peut passer par une corticothérapie à doses immunosuppressives, ce qui risque d'aggraver fortement la cholangite neutrophilique. Cependant certains auteurs ont montré que le traitement des entéropathies chroniques dans le cadre d'une triade féline peut être exclusivement diététique. Si une corticothérapie est néanmoins nécessaire, une dose de 1 mg/kg paraît adéquate et ne complique pas la cholangite ni la pancréatite.

B. Cholangite lymphocytaire

Malgré le peu d'éléments disponibles en ce qui concerne le pronostic des cholangites lymphocytaires félines, la plupart des chats répondent bien au traitement. Dans une étude rétrospective de 1996, Gagne et son équipe montre que sur 25 chats atteints de cholangite lymphocytaire, la moyenne de temps de survie s'élève à 35 mois, avec 16 animaux ayant survécu plus d'un an. Dans certains cas, une corticothérapie sera nécessaire sur plusieurs courtes périodes, tandis que d'autres cas nécessiteront une corticothérapie à long terme à doses régressives. Pour évaluer la réponse au traitement immunomodulateur, il convient d'effectuer des bilans sanguins réguliers, afin de doser spécifiquement l'activité des enzymes hépatiques, ainsi que les acides biliaires. Une diminution de 50 % de l'activité des ALAT paraît être un bon facteur pronostic.

C. Cholangite à infiltration mixte

Peu d'informations sont disponibles en ce qui concerne le pronostic des cholangites infiltration mixte. En effet, certains auteurs considèrent cette affection comme étant une forme chronique de cholangite neutrophilique. Ainsi le pronostic serait réservé à bon. En effet, une bonne réponse au traitement antibiotique prescrit dans un premier temps est de bon pronostic. En revanche si le cas nécessite la mise en place d'une corticothérapie alors le pronostic est plutôt réservé.

D. Cholangite par la douve du foie

Les récurrences sont fréquentes dans les zones endémiques d'infection par la douve du foie chez le chat. Il est important d'effectuer régulièrement des prélèvements de selles afin de s'assurer de l'absence d'œufs de douves.

.

DEUXIÈME PARTIE :

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les cholangites félines sont des affections parfois difficiles à mettre en évidence. Le diagnostic final repose sur une étude histologique des lésions hépatiques (Ettinger et Feldman, 2010).

Nous avons recensé tous les chats sur la période d'étude qui ont eu un diagnostic histologique de cholangite. Notre étude a pour objectifs :

- De décrire les différentes formes de cholangites présentes dans un centre hospitalier vétérinaire et de préciser l'épidémiologie de cette affection dans une étude française ;
- De préciser les intérêts et limites des examens complémentaires pour prédire la présence et le type de cholangite.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Population de l'étude

L'étude porte sur les cholangites diagnostiquées chez le chat à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA) entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013.

1. CRITÈRES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Espèce féline ;
- Diagnostic histologique de cholangite ;
- Analyse réalisée au laboratoire d'anatomopathologie de l'ENVA.

2. CRITÈRES D'EXCLUSION

Nous avons exclu de l'étude les cas dont le dossier médical était incomplet ainsi que les cas où les cholangites diagnostiquées n'étaient pas l'affection principale de l'animal.

B. Paramètres étudiés

Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques ont été obtenues grâce au logiciel informatique Clovis, fichier informatique rassemblant toutes les informations relatives à un animal présenté à l'ENVA.

1. IDENTIFICATIONS DES PATIENTS

Trois critères sont retenus : la race, le sexe, l'âge.

Les chats sont classés en deux catégories : mâle ou femelle.

2. SIGNES CLINIQUES

Les animaux de l'étude présentent différents signes cliniques. Ces derniers sont regroupés en « signes digestifs » et « signes non digestifs ».

3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

a) Analyse sanguine

i. Analyse biochimique

Les valeurs de référence utilisées dans cette étude sont regroupées dans le tableau n°5. Ce sont les valeurs de référence utilisées par l'analyseur du laboratoire central de l'ENVA.

Tableau 5 : Valeurs de références des paramètres biochimiques utilisées au laboratoire de l'ENVA

Albumine (g/L)	Acides biliaires (μmol/L)	ALAT (UI/L)	Bilirubine totale (mg/L)	Créatinine (mg/L)	Glycémie (g/L)	Urée (g/L)	PAL (UI/L)
[23 - 39]	[0 ; 12]	[12 - 130]	[0 - 9]	[8 - 24]	[0,71 - 1,59]	[0,336 - 0,756]	[14 - 111]

ii. Numération et Formule Sanguines

Trois paramètres sont principalement étudiés : le taux de globules rouges (GR), le taux de leucocytes (Le) et l'hématocrite.

iii. Ionogramme

Sont étudiés ici la kaliémie, la calcémie et la natrémie.
Les valeurs usuelles sont rapportées dans le tableau n°6.

Tableau 6 : Valeurs de références du ionogramme.

	Na ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)
Valeurs usuelles	[144 -160]	[1,24 - 1,43]	[3,5 - 5,8]

iv. Temps de coagulation

Les temps de Quick (PT) et de Céphaline activée (aPTT) ont été étudiés. L'analyse est réalisée sur l'analyseur du laboratoire central. Les valeurs usuelles (VU) sont regroupées dans le tableau n°7.

*Tableau 7 : Valeurs de références des temps de la coagulation. *VU = Valeurs usuelles*

Paramètres	PT (secondes)	a-PTT (secondes)
VU*	[15 ; 22]	[65 ; 119]

b) Échographie abdominale

L'échogénicité du foie, l'épaisseur de la paroi de la vésicule biliaire, l'aspect du contenu de la vésicule biliaire (présence de boue biliaire notamment) ont été rapportés. Enfin le diamètre du canal cholédoque, l'aspect du pancréas et des anses intestinales ont été étudiés.

L'échographie abdominale a été réalisée au sein du CHUVA par un vétérinaire spécialisé ou un expert en imagerie médicale.

c) Analyse urinaire

La bilirubinurie et la cristallurie ont été étudiées.

d) Analyse bactériologique

Le résultat des mises en culture de bile ou de parenchyme hépatique ont été étudiés. L'antibiogramme est réalisé par le laboratoire de microbiologie par une technique de diffusion en milieu gélosé.

e) Examen histologique

L'étude rétrospective porte sur les résultats d'analyse histologique de ces six dernières années. Elle permet de différencier trois catégories : les animaux atteints de cholangites neutrophiliques, de cholangites lymphocytaires et de cholangites mixtes. L'analyse histologique a été effectuée par un vétérinaire spécialiste en anatomie pathologique.

4. TRAITEMENT

L'antibiothérapie, les molécules immunomodulatrices et les traitements symptomatiques utilisés ont été étudiés.

III. STATISTIQUES

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2010 et du site internet www.stat trek.com.

Concernant la partie épidémiologique, seules les données calculées par Excel® ont été décrites (moyennes, minimum, maximum). Des écarts à la moyenne ont été calculés à partir d'Excel. Les écarts à la moyenne renvoient la moyenne des écarts absolus des observations par rapport à leur moyenne arithmétique.

La loi binomiale a été utilisée, et le coefficient « p » a été calculé à l'aide du site internet www.stat trek.com (programme intitulé « binomial calculator »).

Des intervalles de confiance ont été calculés pour chaque pourcentage. Nous nous sommes basés sur les IC 95 %. Les formules suivantes (figure 5) ont été utilisées :

Figure 5 : Formule utilisée pour le calcul des IC95 %

$$\begin{aligned} \text{IC min} &= p - 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \\ \text{IC max} &= p + 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \end{aligned}$$

Avec p = le pourcentage observé

1,96 = Degré de confiance à 95 %

n = le nombre d'animaux total dans notre population.

Des biais statistiques sont à prendre en compte, à savoir des biais d'échantillonnage et des biais de mesure. Le biais d'échantillonnage est le protocole qui conduit à une sur ou sous-estimation systématique lors de la sélection des individus. Le biais de mesure est le fait que la technique de mesure va sur ou sous-estimer nos résultats.

IV. RÉSULTATS

A. Données épidémiologiques de la population étudiée

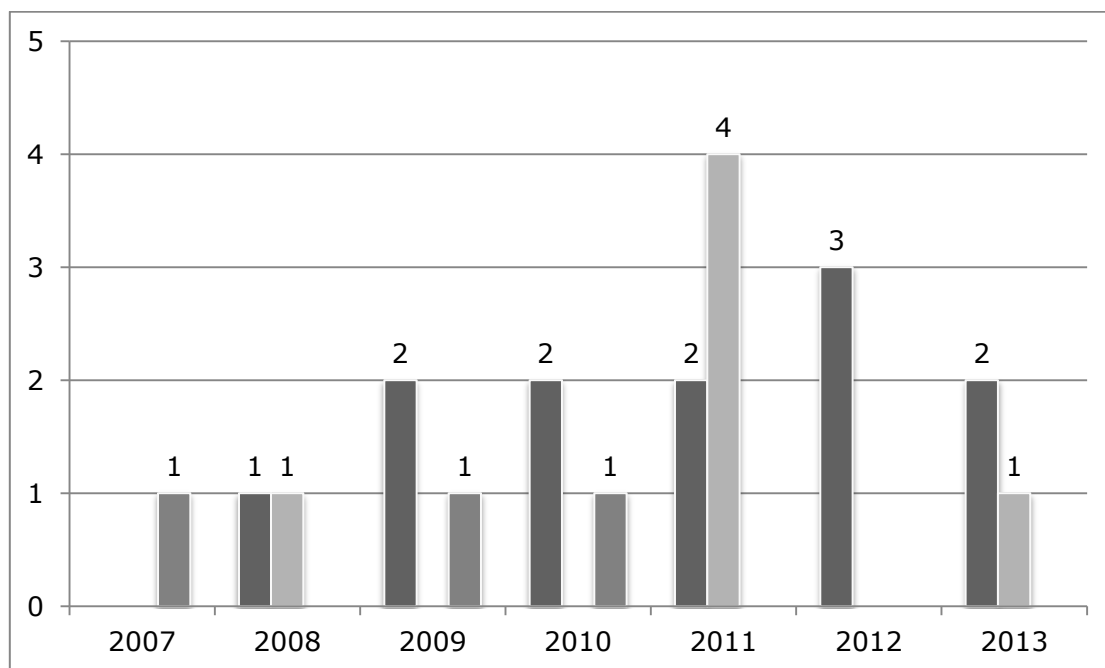
Parmi les 26 analyses histologiques mettant en évidence une cholangite, seuls ont été retenus les animaux dont la cholangite était l'affection principale. Cinq chats ont été exclus de l'étude car ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion.

Au total, 21 chats atteints de cholangites admis au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort entre 2007 et 2013, ont été retenus et constituent notre population d'étude. Parmi les 21 chats atteints de cholangites, nous retrouvons 12 chats atteints de cholangite lymphocytaire, 6 chats atteints de cholangite neutrophilique et 3 chats atteints de cholangite mixte.

1. INCIDENCE ANNUELLE

La figure n°6 résume la répartition des différents types de cholangite par an.

Figure 6 : Nombre de cas de cholangites féline par an en fonction de la nature de la cholangite rencontrée

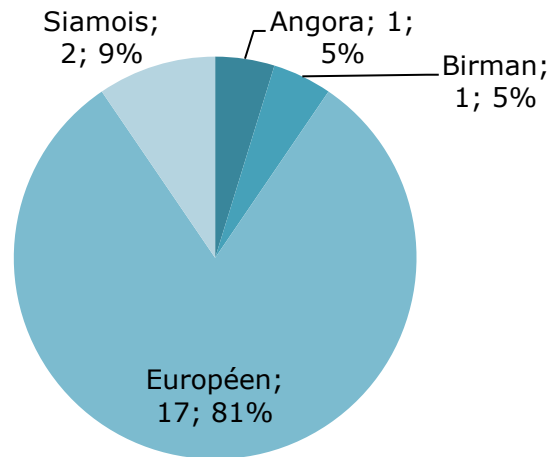


-  Cholangite mixte
-  Cholangite neutrophilique
-  Cholangite lymphocytaire

2. RACE

La figure 7 représente la répartition des différentes races de la population étudiée

Figure 7 : Répartition des races félines dans notre étude



Les chats de notre étude appartiennent à quatre races (Européen, Birman, Siamois et Angora). Plus de 80 % des chats atteints sont des chats de race européenne. Les intervalles de confiance sont reportés dans le tableau n°8.

Tableau 8 : Intervalles de confiance à 95 % pour les races, IC min : valeur minimale et IC max : valeur maximale

Races	Pourcentage estimé	IC min	IC max
Européen	81 %	0,0 %	21,2 %
Siamois	9 %	64,2 %	97,8 %
Angora	5 %	0,0 %	14,3 %
Birman	5 %	0,0 %	14,3 %

Ainsi dans la population des chats français, il y a 95 % de chances que le pourcentage de chats atteints de race européenne soit compris entre 64,2 % et 97,8 %.

3. SEXE

Tous les animaux de l'étude étaient stérilisés. La répartition des sexes est représentée dans le tableau 9 :

Tableau 9 : Répartition des sexes dans notre étude et indice de confiance à 95 %

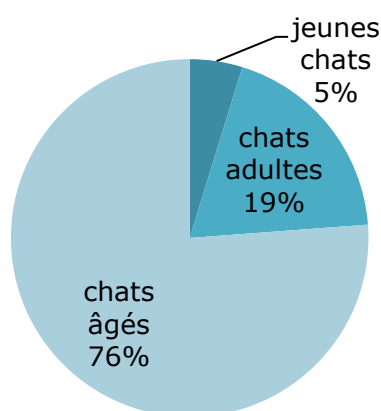
Sexe	Pourcentage estimé	IC min	IC max
Mâle	71 %	51,6 %	90,4 %
Femelle	29 %	9,6 %	48,4 %

En utilisant la loi binomiale au sein de notre échantillon, on constate que davantage de mâles sont représentés dans l'étude. Les mâles de l'échantillon sont significativement plus atteints que les femelles ($p=0.02$).

4. ÂGE

L'âge moyen des animaux de l'étude s'élève à $10,8 \pm 4$ ans. La médiane s'élève à 13 ans. Tous les chats de l'étude ont entre 2 et 16 ans.

Figure 8 : Répartition des classes d'âge des chats de notre étude.



Les jeunes animaux sont rarement atteints et que cette affection touche préférentiellement les chats âgés. Les intervalles de confiance sont réunis dans le tableau 10.

Tableau 10 : Répartition des classes d'âges et intervalles de confiance

Classe d'âge	Pourcentage estimé	IC min	IC max
Jeunes	5 %	0 %	14,3 %
Adultes	19 %	2,2 %	35,8 %
Âgés	76 %	57,7 %	94,3 %

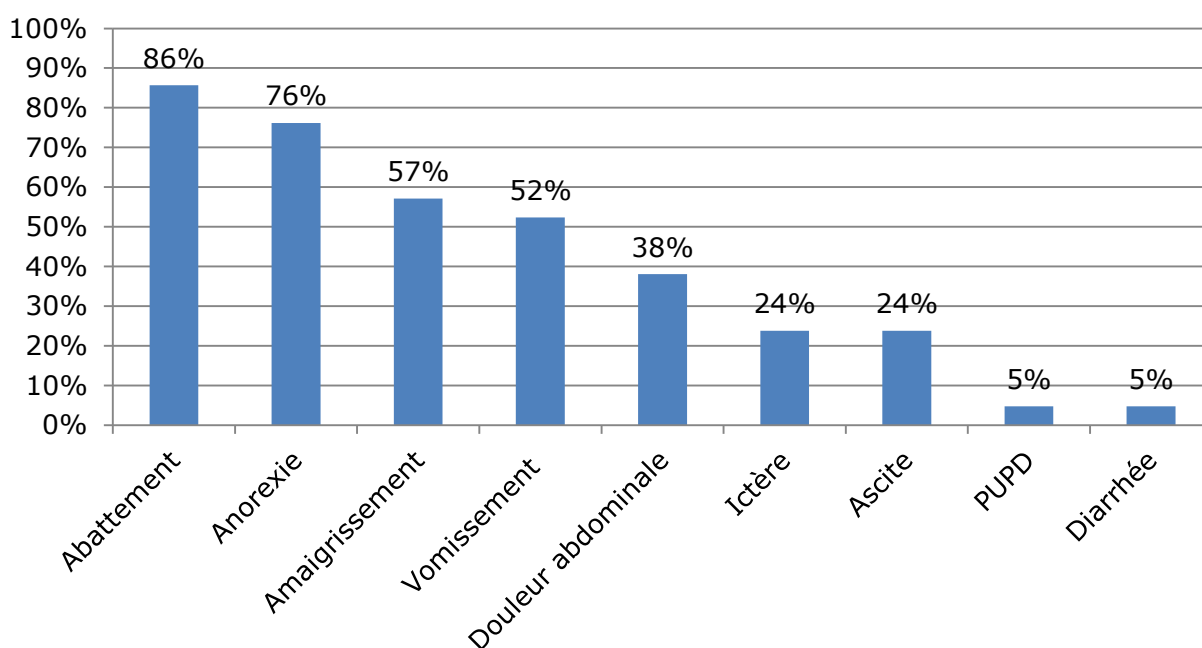
L'âge moyen des animaux atteints de cholangite neutrophilique est de $10 \pm 4,4$ ans, l'âge moyen des animaux souffrant de cholangite lymphocytaire est de $10,9 \pm 4,9$ ans et l'âge moyen des animaux atteints de cholangite mixte est de $11,6 \pm 3,8$ ans. L'âge moyen des différentes catégories n'est pas significativement différent.

B. Données cliniques

1. PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES OBSERVÉS

Les symptômes rencontrés chez les chats de l'étude sont présentés dans la figure n°9 et le tableau 11.

Figure 9 : Signes cliniques rapportés dans notre étude.



Les symptômes les plus fréquents étaient l'abattement (86 %, n=18), l'anorexie (76 % ; n=16) et l'amaigrissement (57 % ; n=12). Les symptômes digestifs étaient majoritairement des vomissements (52 %, n=11), une douleur abdominale (38 %, n=8) et de la diarrhée (5 %, n=1). D'autres symptômes comme l'ictère (24 %, n=5) et l'ascite (24 %, n=5) ont également été rapportés.

Tableau 11 : Signes cliniques en fonction de la nature de la cholangite rencontrée

Signes cliniques	Cholangite lymphocytaire (n=12)	Cholangite neutrophilique (n=6)	Cholangite mixte (n=3)
	% (N)	% (N)	% (N)
Abattement	83 (10)	83 (5)	100 (3)
Anorexie	67 (8)	50 (3)	33 (1)
Amaigrissement	58 (7)	67 (4)	33 (1)
Vomissement	58 (7)	50 (3)	33 (1)
Douleur abdominale	50 (6)	17 (1)	33 (1)
Ictère	25 (3)	17 (1)	33 (1)
Ascite	17 (2)	0	33 (1)

Les signes cliniques les plus rapportés en cas de cholangite lymphocytaire sont l'abattement, l'anorexie, l'amaigrissement et des vomissements. Un ictère et une ascite sont également rapportés.

En cas de cholangite neutrophilique les signes cliniques es plus rapportés sont l'abattement, l'amaigrissement, l'anorexie et des vomissements. Un cas présente un ictère. Il n'existe pas de différences significatives entre les cholangites neutrophiliques et les cholangites lymphocytaires.

En cas de cholangite mixte, l'abattement est le signe clinique le plus rapporté.

2. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

a) Analyses sanguines

L'ensemble des résultats est disposé dans le tableau n°12. La moyenne et l'écart à la moyenne ont été calculés pour chaque paramètre, ainsi que le pourcentage de chats concernés par chaque mesure. Les paramètres étudiés sont biochimiques, hématologiques et électrolytiques.

Tableau 12: Examens sanguins réalisés, % >/< : pourcentage de chats ayant une valeur supérieure (>) ou inférieure (<) aux valeurs usuelles (VU)

	TOUS (N=21)		Cholangite lymphocytaire (N=12)		Cholangite neutrophilique (N=6)		Cholangite mixte (N=3)	
	n		n		n		n	
	Moy		Moy		Moy		Moy	
	(+/- σ)	% >/<	(+/- σ)	% >/<	(+/- σ)	% >/<	(+/- σ)	% >/<
Urée	20		11		6		3	
g/L	0,57	25 % >	0,6	18 % >	0,5	17 % >	0,7	67 % >
VU : 0,336 - 0,756	(+/- 0,29)	12,5 % <	(+/- 0,3)	17 % <	(+/- 0,2)		(+/- 0,3)	
Créatinine	20		11		6		3	
mg/L	16,48	15 % >	16,8	17 % >	13,7		20,7	17 % >
VU : 8 - 24	(+/- 7,31)	5 % <	(+/- 8,5)	9 % <	(+/- 5)		(+/- 6,1)	
Protéines totales	20		11		6		3	
g/L	79,25	20 % >	63,9	9 % >	87,3	33 % >	82,7	17 % >
VU : 57 - 89	(+/- 16)	10 % <	(+/- 17,9)	17 % <	(+/- 7,4)		(+/- 18)	
Glycémie	16		10		3		3	
g/L	1,61	50 % >	1,5	50 % >	1,8	33 % >	1,7	67 % >
VU : 0,71 - 1,59	(+/- 0,65)		(+/- 0,6)		(+/- 0,7)		(+/- 0,3)	
PAL	20		11		6		3	
UI/L	211,3	40 % >	316,4	25 % >	56,7	17 % >	135,3	67 % >
VU : 14 - 111	(+/- 347,6)		(+/- 443,9)		(+/- 40,2)		(+/- 131,7)	
ALAT	18		10		6		2	
UI/L	384,8	72 % >	429	70 % >	373,5	83 % >	397,5	17 % >
VU : 12 - 130	(+/- 321,2)		(+/- 397,3)		(+/- 209,6)		(+/- 211,4)	
Albumine	17		8		6		3	
g/L	26,5	29 % <	24	50 % >	30,8		24,7	17 % <
VU : 23 - 39	(+/- 5,5)		(+/- 4,7)		(+/- 3,5)		(+/- 6,5)	
Bilirubine totale	14		7		5		2	
g/L	42,9	64 % >	44,3	57 % >	55,7	100 % >	6	
VU : 0 - 9	64,2		(+/- 81,8)		(+/- 49,5)		(+/- 2,8)	
Acides biliaires préP	5		1		1		3	
μmol / L	31,3	60 % >	6,8		5,1		48,3	100 % >
VU < 12	(+/- 34,7)						(+/- 36,6)	
Acides bil. postP	4		1		0		3	
μmol/L	54,3	75 % >	5,9				70,4	100 % >
VU < 12	(+/- 57,4)						(+/- 56,2)	
Temps de Quick	16		8		5		3	
sec	17,6		18		16,6		18	
VU : 15-22	(+/- 1,8)		(+/- 2,3)		(+/- 1,1)		0	
TCA	16		8		5		3	
sec	110,7	38 % >	114,4	38 % >	95,4	20 % >	126,3	67 % >
VU : 65 -119	(+/- 24,4)		(+/- 22,5)		(+/- 22,3)		(+/- 26,3)	

Seulement 40 % des animaux présentent une activité sérique des PAL augmentée. Un quart des chats atteints de cholangite lymphocytaire présente une augmentation des PAL, seulement 17 % des animaux atteints de cholangite neutrophilique et deux tiers des animaux atteints de cholangite mixte.

En revanche, 11/14 des animaux ont une bilirubinémie augmentée soit 79 % des chats. Parmi eux, 5/11 des animaux présentant une bilirubinémie augmentée sont atteints de cholangite neutrophilique, 5/11 de cholangite lymphocytaire et un seul une cholangite neutrophilique chronique.

On constate que 50 % des animaux atteints de cholangite lymphocytaire présentent une hyperalbuminémie tandis que 17 % des animaux atteints de cholangites mixte présente une hypoalbuminémie.

Tous les animaux atteints de cholangite mixte présentes une des concentrations en acides biliaires pré et postprandiaux augmentés.

Une hyperglycémie est retrouvée dans la moitié des cas de cholangite lymphocytaire, ainsi que dans un tiers des cas de cholangite neutrophilique et dans deux tiers des cas de cholangite mixte.

Le temps de Céphaline Activée est augmenté dans deux tiers des cas de cholangite mixte, une augmentation du TCA est retrouvée dans 38 % des cas de cholangite lymphocytaire et dans 20 % de cholangite neutrophilique.

Parmi les animaux ayant subi une exploration biochimique de la fonction pancréatique (dosage des lipases pancréatiques félines (fPLI) ou SNAP test fPLI), 7/11 des ces animaux présentent un test en faveur d'une pancréatique soit 64 %. Parmi eux, 4 animaux sont atteints de cholangite neutrophiliques aigües, 1 animal est atteint de cholangite neutrophilique chronique et 2 animaux atteints de cholangites lymphocytaires.

Les résultats des différents ionogrammes réalisés sont résumés dans le tableau n°13. Une hypocalcémie ionisée modérée est retrouvée dans 82 % des cas avec 75 % des cas de cholangite lymphocytaire présentant une hypocalcémie ionisée et 83 % des cholangite neutrophilique présentent ce trouble. La totalité des cas de cholangite mixte présente une hypocalcémie ionisée.

Tableau 13 : Résultats des ionogrammes réalisés

% >/< : pourcentage de chats ayant une valeur supérieure (>) ou inférieure (<) aux valeurs usuelles (VU)

	TOUS (N=21)		Cholangite lymphocytaire (N=12)		Cholangite neutrophilique (N=6)		Cholangite mixte (N=3)	
	n		n		n		n	
	Moy	% >/<	Moy	% >/<	Moy	% >/<	Moy	% >/<
	(+/- σ)		(+/- σ)		(+/- σ)		(+/- σ)	
Ca²⁺	16		8		5		3	
mmol/L	1,2	6 % >	1,1	13 % >	1,2	83 % <	1,2	100 % <
VU : 1,24 - 1,43	(+/- 0,2)	82 % <	(+/- 0,2)	75 % <	(+/- 0,1)		(+/- 0,1)	
K⁺	17		8		6		3	
mmol/L	4	12 % <	4,2	13 % <	4,1		3,6	17 % <
VU : 3,5 - 5,8	(+/- 0,6)		(+/- 0,7)		(+/- 0,3)		(+/- 0,7)	
Na⁺	17		8		6		3	
mmol/L	151,1	6 % >	150	13 % <	151,2	17 % <	154,3	17 % >
VU : 144 - 160	(+/- 6)	12 % <	(+/- 4,4)		(+/- 6,2)		(+/- 10,2)	

On retrouve également une leucocytose dans 3 cas sur 17 (soit dans 18 % des cas). Parmi eux 2/17 cas sont atteints de cholangite neutrophilique mixte et un cas est atteint de cholangite lymphocytaire.

b) Examens d'imagerie médicale : l'échographie abdominale

Echogénicité hépatique

Pour 6/19 des animaux, le parenchyme hépatique apparaît hypoéchogène, tandis que pour 10/19 animaux, il apparaît hyperéchogène.

Parmi les animaux atteints de cholangite lymphocytaire, cinq présentent un parenchyme hyperéchogène et quatre un parenchyme hépatique hypoéchogène. Les chats atteints de cholangite neutrophilique présentent un parenchyme hépatique hyperéchogène dans la moitié des cas. Les animaux présentant une cholangite mixte ont un parenchyme hépatique hyperéchogène dans 66 % des cas (deux cas)

Canal cholédoque et vésicule biliaire

Le canal cholédoque paraît dilaté dans 32 % des cas (6/19 chats). Une dilatation du canal cholédoque a été retrouvée chez 4 cas atteints de cholangite lymphocytaire (soit dans 33 % des cas de cholangite lymphocytaire) et deux cas atteints de cholangite neutrophilique (soit dans 33 % des cas de cholangite neutrophilique).

Neuf chats sur 19 ont une paroi vésicale très épaissie, soit 47 % des animaux de l'étude. Elle est épaissie dans deux cas sur 6 (soit dans 33 % des cas) parmi les animaux atteints de cholangite neutrophilique. Un épaississement de la paroi vésicale est retrouvé dans 2 cas sur 3 (soit 67 %) parmi les animaux atteints de cholangite mixte. Il n'y a pas de différence significative entre les différents types de cholangite.

Pancréas

En ce qui concerne le pancréas, le parenchyme paraît anormal dans 4 cas avec un cas présentant une masse et trois cas ont un parenchyme hétérogène, compatible avec une pancréatite. Des images compatibles avec une pancréatite sont retrouvées dans 2 cas sur 6 soit dans 33 % des cas de cholangites neutrophiliques. Parmi les cas de cholangite lymphocytaire, deux cas présentent des images échographiques compatibles avec une pancréatite. Deux de ces cas présentait en plus une stéatite péripancréatique.

c) Analyse urinaire

Une bilirubinurie est présente dans 8 cas sur 13, soit dans 62 % des cas de l'étude. Le tableau n°14 résume la présence de bilirubinurie est fonction du type de cholangite retrouvée.

Tableau 14 : Bilirubinurie en fonction du type de cholangite

	Cholangite lymphocytaire (N=12)	Cholangite neutrophilique (N=6)	Cholangite mixte (N=3)
Bilirubinurie n (%)	2 (17 %)	4 (67 %)	2 (67 %)

n : Nombre de cas présentant un bilirubinurie

En cas de cholangite lymphocytaire, 2 cas sur 12 présentent une bilirubinurie. Tous les cas de cholangite neutrophilique chez lesquels une bilirubinurie est retrouvée présentent une bilirubinémie augmentée (5 cas sur 6).

Seulement 8 culots urinaires ont été effectués. Aucun cas ne présentait de cristallurie.

d) Cytologie et histologie

Cette étude rétrospective repose sur le diagnostic histologique des lésions hépatiques.

Le tableau 15 représente la répartition des différentes méthodes de prélèvement employées.

Tableau 15 : répartition des différentes méthodes de prélèvements employées

	Biopsie par laparoscopie	Biopsie échoguidée
Nombre de cas	7	14

La plupart des animaux ont subi des biopsies échoguidées (n=13). Un seul animal a subi des ponctions à l'aiguille fine en complément d'une biopsie échoguidée.

Cinq animaux ont subi plusieurs prélèvements sur différents organes (tableau 16).

Tableau 16: Les organes prélevés

Organes prélevés	Nœuds lymphatiques mésentériques	Estomac	Pancréas
nombre de cas	3	1	1

Un cas a eu trois prélèvements (foie, nœud lymphatique mésentérique et estomac). Le pancréas a été prélevé une seule fois. On remarque qu'aucun prélèvement n'a été réalisé sur l'intestin.

Une ponction de la vésicule biliaire a été faite dans 13 cas sur 21.

C. Diagnostic histologique et examens bactériologiques

L'étude repose sur le diagnostic final des lésions histologiques récoltées. Le tableau 17 expose les résultats.

Tableau 17 : Répartition des différents types de cholangites dans notre étude

Diagnostic histologique	Cholangite neutrophilique aiguë	Cholangite neutrophilique chronique	Cholangite lymphocytaire
Nombre de cas	6	3	12

On constate qu'aucun animal n'est atteint de cholangite induite par une infestation par la douve du foie. Cette entité reste endémique des régions infestées. Les chats sont préférentiellement atteints de cholangite lymphocytaire dans notre échantillon (p=0.001).

Les biopsies hépatiques ont toutes été mises en culture. Quatre cultures reviennent positives. On retrouve ainsi des cultures positives à *Escherichia coli* (n=2), *Streptococcus aerogenes* (n=1) et *Yersinia enteritica* (n=1).

D. Traitement

Dans cette étude, tous les chats ont reçu un traitement médical, à savoir 24h de fluidothérapie au minimum. Le traitement médical consiste en l'administration d'un ou de plusieurs principes actifs. L'antibiothérapie, la corticothérapie, le traitement symptomatique et le traitement d'aide de la fonction hépatique seront rapportées ci-dessous.

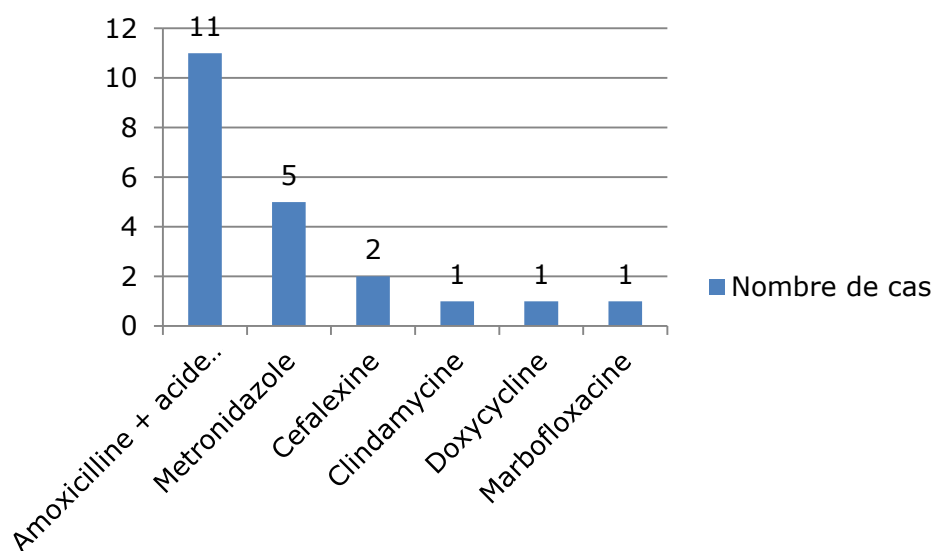
1. ANTIBIOTHÉRAPIE

Dans cette étude, quinze animaux reçoivent un traitement antibiotique, soit 71 % des cas.

a) Molécule utilisée

Différentes molécules antibiotiques ont été utilisées dans le traitement dans cette étude. Elles sont regroupées dans la figure ci-après.

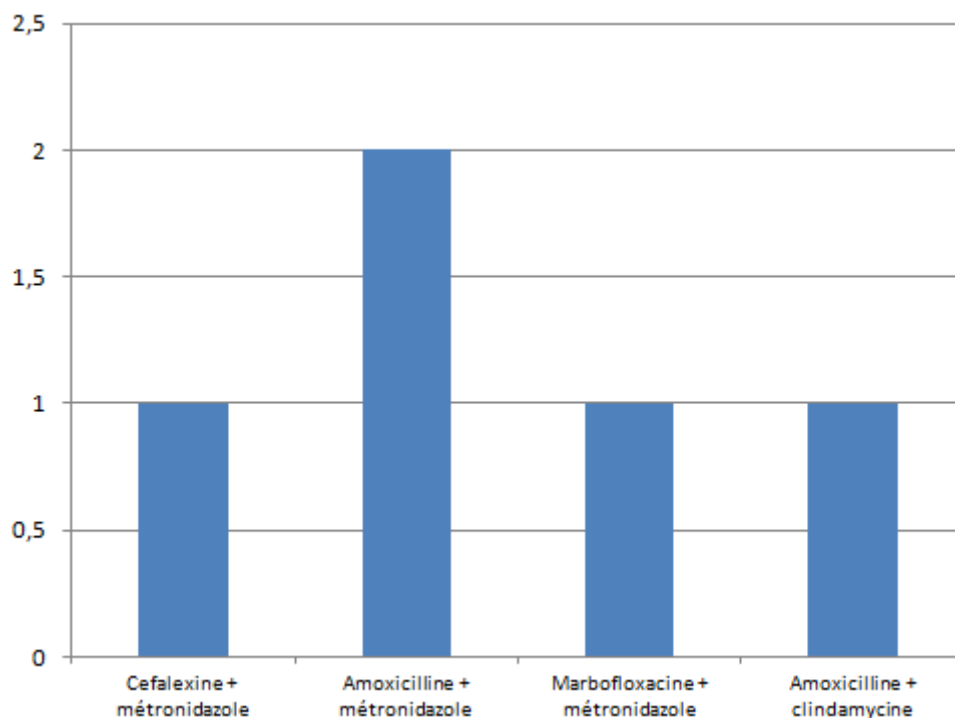
Figure 10 : Différentes molécules antibiotiques utilisées dans notre étude



On constate que 11 animaux sur 15 reçoivent un traitement à base d'amoxicilline et d'acide clavulanique, soit 73 % des cas. Cinq animaux reçoivent un traitement à base de métronidazole (33 %). La clindamycine, la doxycycline et la marbofloxacin ont été prescrits dans un seul cas à chaque fois.

De plus 6 cas sur 15 reçoivent une double antibiothérapie (figure 11), soit 40 % des cas.

Figure 11 : Associations d'antibiotiques utilisées



Quatre associations d'antibiotiques sont rapportées. Deux cas présentent une association « amoxicilline + métronidazole ».

b) Durée et doses utilisées pour l'antibiothérapie

La durée de l'antibiothérapie varie selon les cas. Le tableau 18 résume les différents temps d'administration d'antibiotiques ainsi que les doses employées.

Tableau 18 : Durée et dose de l'antibiothérapie utilisée

Principes actifs	Pourcentage d'animaux concernés	Dose moyenne	Durée moyenne
Amoxicilline+ acide clavulanique	73 % (n=11)	15,4 mg/kg/j	21 jours
Metronidazole	33 % (n=5)	12,5 mg/kg/j	17 jours
Cefalexine	13 % (n=2)	20 mg/kg/j	2,5 jours
Marbofloxacin	7 % (n=1)	3 mg/kg/j	40 jours
Clindamycine	7 % (n=1)	10 mg/kg/j	10 jours
Doxycycline	7 % (n=1)	15 mg/kg/j	7 jours

Les doses d'amoxicilline utilisée sont en moyenne de 15.4 mg/kg/j variant de 7.5 à 20 mg/kg/j en deux prises quotidiennes. La durée moyenne de ce traitement varie de 2 à 45 jours avec une moyenne de 21 ± 13 jours. La deuxième molécule la plus employée est le métronidazole avec une dose de 12.5 mg/kg pour chaque cas. La durée de traitement varie entre 3 et 30 jours avec une durée moyenne de 17 jours.

Parmi les cas de cholangite neutrophilique, 5 cas sur 6 reçoivent une antibiothérapie soit 83 % des cas. La durée moyenne du traitement est de $28,4 \pm 13,2$ jours. Parmi les cas de cholangite lymphocytaire, une antibiothérapie est mise en place dans 7 cas sur 12 soit dans 58 % des cas avec une durée moyenne de traitement de $15,4 \pm 16,2$ jours.

2. CORTICOTHÉRAPIE

Une corticothérapie a été mise en place dans 7 cas sur 21 soit dans 33 % des cas (tableau 19).

Tableau 19 : Durée et dose de la corticothérapie utilisée

Molécule utilisée	Nombre d'animaux concernés	Dose moyenne	Durée moyenne
Dexaméthasone	1	0,2 mg/kg/j	3 jours
Prednisolone	6	0,88 mg/kg/j	26 jours

Un cas reçoit de la dexaméthasone à 0.2 mg/kg en une prise quotidienne sur une durée de trois jours. Six autres cas reçoivent un traitement à base de prednisolone avec une dose de moyenne de 0.88 mg/kg en une prise quotidienne sur une durée moyenne de 26 jours, la durée d'administration variant de 10 à 48 jours.

Cinq cas de cholangite lymphocytaire reçoivent une corticothérapie, et deux cas de cholangite neutrophilique.

3. VITAMINE K

Un traitement à base de vitamine K est mis en place dans 6 cas sur 21 soit dans 29 % des cas. La dose moyenne utilisée est de 2.7 mg/kg en deux prises quotidiennes. La durée du traitement varie de 2 à 30 jours avec une moyenne de 8 ± 10 jours.

4. LES FLUIDIFIANTS BILIAIRES : L'ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE

Six chats reçoivent de l'acide ursodésoxycholique, soit 29 % des animaux de l'étude. La dose de traitement varie de 10 à 25 mg/kg/j, avec une dose moyenne de 15.2 mg/kg/j. Le traitement peut durer de 4 à 30 jours avec une durée moyenne de 17.5 jours.

5. TRAITEMENT ANTI-OXYDANT : LE S-ADÉNOSYLMÉTHIONINE

Un traitement antioxydant est mis en place dans 12 cas soit dans 57 % des cas. La dose moyenne utilisée est de $92 \pm 19,5$ mg par jour avec des doses variant de 50 à 100 mg par jour. La durée du traitement varie entre 7 et 45 jours avec une durée moyenne de 28 ± 14 jours.

E. Pronostic et évolution

La durée moyenne d'hospitalisation est de $6,2 \pm 3$ jours avec pour médiane 5.5 jours. Les durées d'hospitalisation varient entre 0 et 12 jours. Deux animaux ont été euthanasiés au cours de leur hospitalisation car leur état général ne s'améliorait pas.

Des contrôles sanguins ont été réalisés pour certains cas (n=6) en moyenne 79 jours [5 ; 180] après leur admission. On s'intéressera ici aux paramètres hépatiques (PAL et ALAT). Le tableau 20 indique l'évolution des paramètres sanguins pour les cas ayant eu un contrôle de ces paramètres.

Tableau 20 : Évolution des paramètres biochimiques au cours de l'hospitalisation

Numéro du cas	ALAT 1 (UI/L)	ALAT 2 (UI/L)	Différence (UI/L)	PAL 1 (UI/L)	PAL2 (UI/L)	Différence (UI/L)
1	71	51	20	21	41	-20
2	587	447	140	69	225	-156
3	48	43	5	15	23	8
4	931	983	-52	1352	574	778
5	67	61	6	405	139	266
6	800	246	554	152	137	15

La diminution moyenne entre ALAT 1 et ALAT 2 s'élève à 112 UI/L et la diminution moyenne entre PAL 1 et PAL 2 s'élève à 149 UI/L.

Quatre cas présentent au moins un épisode de récurrence dans les mois qui suivent (en moyenne 11.8 mois). Parmi eux, deux cas de cholangites neutrophiliques, un cas de cholangite lymphocytaire et un cas de cholangite mixte.

V. DISCUSSION

A. Données épidémiologiques et cliniques

La race féline la plus représentée dans notre étude est la race européenne (81 % des cas de l'étude), la race siamoise est présente dans 2 cas, la race birmane dans un cas et l'angora dans un cas également. Ces résultats semblent confirmer l'absence de prédispositions raciales (Callahan *et al.*, 2011 ; Otte *et al.* 2013)

Parmi les 21 animaux atteints de cholangites et inclus dans l'étude, 77 % étaient des mâles et 23 % étaient des femelles. Ces résultats évoquent une prédisposition des mâles pour les cholangites.

L'âge au diagnostic est de $10,8 \pm 4$ ans [2 ; 16] avec une médiane à 13 ans. Ce résultat n'est pas significativement différent des résultats observés dans les études menées par Callahan *et al.* en 2011, par Otte *et al.* en 2013.

Les symptômes retrouvés chez les animaux de l'étude sont tous rapportés dans la littérature (Callahan *et al.*, 2011 ; Otte *et al.*, 2013) dans des proportions similaires. L'abattement est retrouvé dans 75 % des cas de l'étude Callahan en 2011 et dans 86 % des animaux de notre étude. L'anorexie est présente dans 76 % des cas de notre étude et dans un cas sur deux dans l'étude de Callahan *et al.*, et enfin, les vomissements sont retrouvés dans près d'un cas sur deux dans notre étude, contre 66 % des chats de l'étude de Callahan *et al.*

Cependant, certains symptômes décrits dans la bibliographie n'ont pas été retrouvés dans notre étude, comme la polyuro-polydipsie, l'hématémèse ou l'hématochézie.

Notre étude ne met pas en évidence de différences cliniques significatives entre les cholangites lymphocytaires et neutrophiliques comme cela peut être évoqué dans la littérature (Ettinger et Feldman, 2010). Ce résultat est compatible avec l'étude de Callahan *et al.* menée en 2011.

B. Données paracliniques

a) Examens sanguins

De nombreux auteurs évoquent une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques dans la plupart des cas de cholangite. Cependant, notre étude met en évidence une augmentation de l'activité sérique des PAL dans 40 % des cas seulement. Cette valeur, qui peut apparaître faible est compatible avec celle retrouvée dans la littérature (Callahan *et al.*, 2011). En effet dans cette étude, une augmentation des PAL est retrouvée dans 48 % des cas. Ainsi, nos données soulignent la faible sensibilité de l'activité sérique des PAL pour mettre en évidence une cholangite chez le chat.

Une étude a montré que l'activité sérique des PAL est plus augmentée lors de cholangite lymphocytaire que neutrophilique (55 % vs 14 %) (Gagne *et al.*, 1996). La

différence entre ces deux types de cholangites n'est pas significative dans notre étude.

Nous avons mis en évidence une augmentation de l'activité sérique des ALAT dans 70 % des cas ce qui est compatible avec ce qui est rapporté dans la littérature (plus de 80 % des cas dans l'étude de Sharon en 2007). Le manque de sensibilité de ces paramètres hépatiques explique que plus récemment le dosage des gammaGT et de l'activité sérique des ASAT soit proposé. En revanche nous ne disposons pas de résultats sur la période d'étude.

Une hyperbilirubinémie est rapportée dans 79 % des cas. Il n'y a pas de différence significative entre les chats atteints de cholangite neutrophilique, de cholangite neutrophilique chronique ou de cholangite lymphocytaire parmi les chats présentant une bilirubinémie élevée. De plus tous les chats chez qui une bilirubinurie était rapportée présentaient une hyperbilirubinémie. L'analyse d'urine est une méthode simple qui permet donc d'orienter le diagnostic.

Les concentrations en acides biliaires pré et post prandiaux sont augmentés dans tous les cas de cholangites mixtes. Ce résultat est compatible avec la littérature (sensibilité de 96 % selon Chapman et Hostutler, 2013) (tableau 21). Il faut cependant interpréter ces résultats avec précautions. En effet, en cas d'atteinte entérique (et notamment de l'iléon), les résultats peuvent être faussement augmentés car l'iléon est le siège principal de l'absorption des acides biliaires. Toutefois, il n'est pas rapporté d'entéropathies concomitantes chez ces animaux. De plus, le dosage des acides biliaires chez le chat a une spécificité de l'ordre de 54 % (Ettinger et Feldman, 2010).

Le temps de Céphaline activé est augmenté pour deux tiers des cas de cholangite mixte.

Tableau 21 : Comparaison des données de notre étude avec l'étude menée par Callahan et son équipe en 2011.

Etudes	Augmentation de l'activité des PAL (% de cas)	Hyperbilirubinémie (% de cas)	Leucocytose
Nos résultats (21 chats)	40	79	19
Callahan et al, 2011 (44 chats)	50	66	39

Nos résultats sont comparables à l'étude menée par Callahan *et al.* en 2011 ($p>0.05$). Cependant la leucocytose n'est pas préférentiellement retrouvée dans les cas atteints de cholangites neutrophiliques ($p>0.05$), Néanmoins l'effectif est insuffisant pour affirmer ce résultat.

Il est fréquemment rapporté une association entre cholangite, pancréatite et entérite chez le chat (Armstrong et Williams, 2002 ; Center, 2005 ; Ettinger et Feldman, 2010 ; Gagne *et al.*, 1996). Cette association est appelée « triade féline ».

Une pancréatite concomitante a été montrée dans 7 cas, parmi eux 4 cas de cholangite neutrophilique aiguë, 1 cas de cholangite neutrophilique chronique et deux cas de cholangite lymphocytaire. Il apparaît que les pancréatites sont plus fréquemment rencontrées en cas de cholangites neutrophiliques aiguës. Mais le faible nombre de cas ne nous permet pas d'affirmer ce résultat. Néanmoins ce résultat concorde avec la littérature.

b) Examen échographique

Dans notre étude, Le parenchyme hépatique paraît anormal dans tous les cas de l'étude. Cela peut signifier une atteinte hépatobiliaire sans pour autant distinguer une cholangite (Ettinger et Feldman, 2010).

L'examen échographique met en évidence une dilatation du canal cholédoque dans 42 % des cas. Il n'y a pas de différence significative entre les cholangites neutrophiliques et lymphocytaires.

La vésicule biliaire a une paroi épaissie dans 53 % des cas de l'étude. Ces résultats sont compatibles avec ceux rapportés dans différentes études rétrospectives (Callahan *et al.*, 2011 ; Otte *et al.*, 2013) ($p < 0.05$). Il n'y a pas de différences significatives entre les différents types de cholangite. Cette dilatation est rapportée dans 67 % des cas de cholangites neutrophiliques, résultats compatibles avec ceux de la littérature (Marolf *et al.*, 2012).

Le pancréas présente un parenchyme anormal dans 4 cas sur 21 (soit dans 19 % des cas). Ce résultat n'est pas significativement différent de ceux rapportés par la littérature (Armstrong et Williams, 2012) ($p > 0.05$). Dans notre étude la sensibilité de l'examen échographique pour les cholangites inférieure à 70 %⁴. Il permet de mettre en évidence une anomalie hépatique sans pour autant affiner le diagnostic à une cholangite.

L'échographie est un bon outil pour mettre en évidence une atteinte hépatobiliaire chez le chat, mais notre étude ne met pas en évidence de critères échographiques pathognomoniques des cholangites. D'ailleurs, elle ne permet pas non plus de distinguer cholangites lymphocytaires et cholangites neutrophiliques.

Notre étude a montré que les chats sont préférentiellement atteints de cholangites lymphocytaires (57 % des cas). Ce résultat paraît différent de celui retrouvé dans l'étude menée par Callahan *et al.* en 2011. Dans cette étude, les chats sont préférentiellement atteints de cholangite mixte. Les animaux atteints de cholangites lymphocytaires présentent parfois très peu de signes cliniques. Ils ne sont parfois même pas présentés en consultation. Et souvent ces derniers succombent d'une autre affection. C'est pourquoi dans l'étude menée par Callahan *et al.*, basée sur l'analyse des chats décédés suite à une cholangite, les animaux atteints de cholangites lymphocytaires sont certainement sous-représentés.

Des ponctions de bile sont réalisées dans 62 % des cas de l'étude et pourtant seulement 4 prélèvements sur 21 présentent une culture positive. Ce résultat peut

s'expliquer car 10 chats sur 21 recevaient une antibiothérapie au moment du prélèvement. De plus l'étude menée par Twedt montre que la culture bactérienne est moins sensible que la technique par immunofluorescence pour mettre en évidence une infection bactérienne.

C. Evolution et pronostic

Une diminution de 50 % de l'activité des ALAT est un bon pronostic pour les animaux atteints de cholangites lymphocytaires. Dans notre étude, nous comptons deux cas de cholangites lymphocytaires ayant eu un contrôle sanguin de l'activité des ALAT et des PAL. Le premier cas montre une augmentation de 52 UI/L des ALAT entre les deux prises de sang et le deuxième indique une diminution de 554 UI/L (diminution de 70 % environ). Compte tenu du faible nombre de cas, nous ne pouvons pas conclure.

Les récurrences sont retrouvées dans quatre cas. Parmi eux, nous retrouvons deux cas de cholangites neutrophiliques aiguës, un cas de cholangite mixte et un cas de cholangite lymphocytaire. Il n'y a pas de prédisposition d'un type de cholangite par rapport à un autre.

VI. LIMITES DE L'ÉTUDE ET DU PROJET

La limite principale de notre étude repose sur le faible nombre de cas recensés. En effet, seuls 21 cas ont été inclus dans notre étude. Or notre étude s'étend sur 5 ans, soit environ 4 cas par an. Les cholangites restent une entité sous-diagnostiquée en médecine vétérinaire. Cependant, elles représentent la deuxième entité retrouvée à l'examen nécropsique après le lymphome chez le chat.

De plus les dossiers médicaux n'étaient pas tous complets. Il manquait souvent des valeurs d'analyses biochimiques, ou des résultats d'examens complémentaires). Le suivi n'était de plus pas assuré pour tous les animaux de l'étude.

La recherche des cas était faite en passant par la base de données du service d'anatomie pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Ainsi un grand nombre de cas n'ayant pas subi d'analyse histologique n'ont pas pu être intégré à l'étude.

Notre étude a permis de mettre en évidence une augmentation du nombre de cas au fil des années. Nous pouvons expliquer cette évolution par une meilleure approche diagnostique ces dernières années. De plus le rassemblement des différents services (imagerie médicale, hospitalisation, soins intensifs...) au sein d'une même structure (CHUVA) permet d'éviter la perte de données et permet d'approfondir plus facilement les cas.

Nous avons cherché à déterminer des facteurs de risque de cholangites chez le chat. Néanmoins le faible nombre de cas de l'étude ne nous permet pas d'effectuer une étude analytique de nos données. Seule une étude descriptive a pu être réalisée. Ainsi il n'a pas été possible de déterminer des facteurs de risque de cholangite chez le chat. Nous avons pu comparer nos résultats à la littérature. Une étude prospective serait plus intéressante dans ce cas pour déterminer des facteurs de risque de cholangite chez le chat.

CONCLUSION

Notre étude rétrospective a permis de nous conforter sur les données épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de la littérature.

Les cholangites félines restent des entités difficiles à mettre en évidence de part la faible spécificité des signes cliniques présentés. Le diagnostic final repose sur une analyse histologique des lésions hépatiques. Il convient donc de systématiser la mise en place de biopsies hépatiques dans les cas de suspicion de cholangite afin d'adapter au mieux les traitements.

Notre étude a permis de mettre en évidence une certaine prédisposition des mâles aux cholangites. De plus, les chats seraient préférentiellement atteints de cholangites lymphocytaires.

Les examens complémentaires (analyses sanguines et imagerie médicale) permettent d'orienter le diagnostic de cholangite sans pour autant permettre de différencier le type de cholangite rencontrée. Seul l'analyse histologique permet de différencier les cholangites lymphocytaires, neutrophiliques et mixtes.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRADE R.L.F.S., DANTAS A.F.M., PIMENTEL L.A., GALIZA G.J.N., CARVALHO F.K.L., COSTA V.M.M., *et al.* Platynosomum fastosum-induced cholangiocarcinomas in cats. *Vet. Parasitol.*, 2012 **190**, n° 1-2, pp. 277–280.
- ARMSTRONG P.J. et WILLIAMS D.A. Pancreatitis in cats. *Top Companion Anim Med*, 2012. **27**, n° 3, pp. 140–147.
- BAXTER K.J., HILL R.C., PARFITT S.L., BERRY C.R., HESKETT T.W. et SHEPPARD B.J. Gastrointestinal small-cell lymphoma with gall bladder involvement in a cat. *J. Feline Med. Surg.*, 2012. **14**, n° 4, pp. 267–271.
- BIOURGE V. Nutrition and liver disease. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 1997. **12**, n° 1, pp. 34–44.
- BOOMKENS S.Y., KUSTERS J.G., HOFFMANN G., POT R.G.J., SPEE B., PENNING L.C., *et al.* Detection of Helicobacter pylori in bile of cats. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2004. **42**, n° 3, pp. 307–311.
- BRAIN P.H., BARRS V.R., MARTIN P., BARAL R., WHITE J.D. et BEATTY J.A. Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *J. Feline Med. Surg.*, 2006. **8**, n° 2, pp. 91–103.
- CALLAHAN CLARK J.E., HADDAD J.L., BROWN D.C., MORGAN M.J., VAN WINKLE T.J. et RONDEAU M.P. Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986-2008). *J. Feline Med. Surg.*, 2011. **13**, n° 8, pp. 570–576.
- CANEY S.M.A. Pancreatitis and diabetes in cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2013. **43**, n° 2, pp. 303–317.
- CARREIRA V.S., VIEIRA R.F.C., MACHADO G.F. et LUVIZOTTO M.C.R. Feline cholangitis/ cholangiohepatitis complex secondary to Platynosomum fastosum infection in a cat. *Rev Bras Parasitol Vet*, 2008. **17** Suppl 1, pp. 184–187.
- CENTER S.A., WARNER K., CORBETT J., RANDOLPH J.F. et ERB H.N. Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000. **14**, n° 3, pp. 292–297.

- CENTER S.A. Diseases of the gallbladder and biliary tree. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2009. **39**, n° 3, pp. 543–598.
- CHAPMAN S.E. et HOSTUTLER R.A. A Laboratory Diagnostic Approach to Hepatobiliary Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2013. **43**, n° 6, pp. 1209–1225.
- COLE T.L., CENTER S.A., FLOOD S.N., ROWLAND P.H., VALENTINE B.A., WARNER K.L., *et al.* Diagnostic comparison of needle and wedge biopsy specimens of the liver in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002. **220**, n° 10, pp. 1483–1490.
- CULLEN S.N., RUST C., FLEMING K., EDWARDS C., BEUERS U. et CHAPMAN R.W. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. 2008. **48**, n° 5, pp. 792–800.
- DAY M.J. Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. *J. Comp. Pathol.*, 1998. **119**, n° 2, pp. 135–147.
- EICH C.S. et LUDWIG L.L. The surgical treatment of cholelithiasis in cats: a study of nine cases. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2002. **38**, n° 3, pp. 290–296.
- ETTINGER S.J. et FELDMAN E.C. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat.* 1 2. Elsevier Saunders, St. Louis, 2010.
- FEENEY D.A., ANDERSON K.L., ZIEGLER L.E., JESSEN C.R., DAUBS B.M. et HARDY R.M. Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2008. **69**, n° 2, pp. 212–221.
- GAGNE J.M., WEISS D.J. et ARMSTRONG P.J. Histopathologic Evaluation of Feline Inflammatory Liver Disease. *Vet Pathol*, 1996. **33**, n° 5, pp. 521–526.
- GOUGH A. *Differential Diagnosis in Small Animal Medecine*. 2007. 480 pages.
- GREITER A., SCANZIANI E., SOLDATI S., McDONOUGH S.P., McDONOUGH P.L., CENTER S.A., *et al.* Association of Helicobacter with cholangiohepatitis in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006. **20**, n° 4, pp. 822–827.

- HARVEY A.M., HOLT P.E., BARR F.J., RIZZO F. et TASKER S. Treatment and long-term follow-up of extrahepatic biliary obstruction with bilirubin cholelithiasis in a Somali cat with pyruvate kinase deficiency. *J. Feline Med. Surg.*, 2007. **9**, n° 5, pp. 424–431.
- HIRSCH V.M. et DOIGE C.E. Suppurative cholangitis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1983. **182**, n° 11, pp. 1223–1226.
- HITTMAIR K.M., VIELGRADER H.D. et LOUPAL G. Ultrasonographic evaluation of gallbladder wall thickness in cats. *Vet Radiol Ultrasound*, 2001. **42**, n° 2, pp. 149–155.
- LAPOINTE J.M., HIGGINS R., BARRETTE N. et MILETTE S. Enterococcus hirae enteropathy with ascending cholangitis and pancreatitis in a kitten. *Vet. Pathol.*, 2000. **37**, n° 3, pp. 282–284.
- MANSFIELD C.S. et CLARK P. Pyruvate kinase deficiency in a Somali cat in Australia. *Aust. Vet. J.*, 2005. **83**, n° 8, pp. 483–485.
- MAROLF A.J., LEACH L., GIBBONS D.S., BACHAND A. et TWEDT D. Ultrasonographic findings of feline cholangitis. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2012. **48**, n° 1, pp. 36–42.
- MAYHEW P.D., HOLT D.E., MCLEAR R.C. et WASHABAU R.J. Pathogenesis and outcome of extrahepatic biliary obstruction in cats. *J Small Anim Pract*, 2002. **43**, n° 6, pp. 247–253.
- NAKAYAMA H., UCHIDA K., LEE S.K., UETSUKA K., HASEGAWA A. et GOTO N. Three cases of feline sclerosing lymphocytic cholangitis. *J. Vet. Med. Sci.*, 1992. **54**, n° 4, pp. 769–771.
- NEWELL S.M., GRAHAM J.P., ROBERTS G.D., GINN P.E., GREINER E.C., CARDWELL A., *et al.* Quantitative Hepatobiliary Scintigraphy in Normal Cats and in Cats with Experimental Cholangiohepatitis. 2001. **42**, n° 1, pp. 70–76.
- NICHOLSON B.T., CENTER S.A., RANDOLPH J.F., ROWLAND P.J., THOMPSON M.B., YEAGER A.E., *et al.* Effects of oral ursodeoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features of the liver. *Res. Vet. Sci.*, 1996. **61**, n° 3, pp. 258–262.

- OLIVEIRA P., PIRES M.A., RODRIGUES P., GINJA M., PIRES M.J., PIRES I., *et al.*
Opisthorchis felineus in cat: case report. 2005. **57**, n° 4, pp. 556–558.
- OTTE C.M.A., GUTIÉRREZ O.P., FAVIER R.P., ROTHUIZEN J. et PENNING L.C. Detection of bacterial DNA in bile of cats with lymphocytic cholangitis. *Vet. Microbiol.*, 2012. **156**, n° 1-2, pp. 217–221.
- OTTE C.M.A., PENNING L.C., ROTHUIZEN J. et FAVIER R.P. Retrospective comparison of prednisolone and ursodeoxycholic acid for the treatment of feline lymphocytic cholangitis. *Vet. J.*, 2013. **195**, n° 2, pp. 205–209.
- PLUMB D.C. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7th Edition., 2011. 1080 pages.
- PROOT S.J.M. et ROTHUIZEN J. High complication rate of an automatic Tru-Cut biopsy gun device for liver biopsy in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006. **20**, n° 6, pp. 1327–1333.
- ROTH L. Comparison of liver cytology and biopsy diagnoses in dogs and cats: 56 cases. *Vet Clin Pathol*, 2001. **30**, n° 1, pp. 35–38.
- ROTHUIZEN *et al.* *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease*. Elsevier Health Sciences, 2006. 143 pages.
- RUTGERS M., HEUSDENS F.A., BONTHUIS F., DE HERDER W.W., HAZENBERG M.P. et VISSER T.J. Enterohepatic circulation of triiodothyronine (T3) in rats: importance of the microflora for the liberation and reabsorption of T3 from biliary T3 conjugates. *Endocrinology*, 1989. **125**, n° 6, pp. 2822–2830.
- SAVARY-BATAILLE K.C.M., BUNCH S.E., SPAULDING K.A., JACKSON M.W., LAW J.M. et STEBBINS M.E. Percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003. **17**, n° 3, pp. 298–303.
- SHARON A. CENTER. Interpretation of Liver Enzymes *In : Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 2007. pp. 297–333
- SILVERSTEIN D. et HOPPER K. *Small Animal Critical Care Medicine*. Elsevier Health Sciences, 2014. 1159 pages.

- SIMPSON K.W., FYFE J., CORNETTA A., SACHS A., STRAUSS-AYALI D., LAMB S.V., *et al.*
Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with
gastrointestinal disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2001. **15**, n° 1, pp. 26–32.
- TOUTAIN P. Le foie et la vésicule biliaire. 2009.
- TRAINOR D., CENTER S.A., RANDOLPH F., BALKMAN C.E., WARNER K.L., CRAWFORD
M.A., *et al.* Urine sulfated and nonsulfated bile acids as a diagnostic test for liver
disease in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003. **17**, n° 2, pp. 145–153.
- TWEDT D.C., CULLEN J., MCCORD K., JANECKO S., DUDAK J. et SIMPSON K.
Evaluation of fluorescence in situ hybridization for the detection of bacteria in
feline inflammatory liver disease. *J. Feline Med. Surg.*, 2013.
- WADSTRÖM, T., LJUNGH A. et WILLÉN R. Primary biliary cirrhosis and primary
sclerosing cholangitis are of infectious origin! *Gut*, 2001. **49**, n° 3, pp. 454.
- WAGNER K.A., HARTMANN F.A. et TREPANIER L.A. Bacterial culture results from liver,
gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-
2003. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. **21**, n° 3, pp. 417–424.
- WANG K.Y., PANCIERA D.L., AL-RUKIBAT R.K. et RADI Z.A. Accuracy of ultrasound-
guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats:
97 cases (1990-2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004. **224**, n° 1, pp. 75–78.
- WARREN A., CENTER S., MCDONOUGH S., CHIOTTI R., GOLDSTEIN R., MESECK E., *et al.*
Histopathologic features, immunophenotyping, clonality, and eubacterial
fluorescence in situ hybridization in cats with lymphocytic
cholangitis/cholangiohepatitis. *Vet. Pathol.*, 2011. **48**, n° 3, pp. 627–641.
- WEBSTER C.R.L. et COOPER J. Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and
feline hepatobiliary disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2009. **39**,
n° 3, pp. 631–652.

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS DE CHOLANGITES FÉLINES RENCONTRÉS À L'ENVA ENTRE 2007 ET 2013

Alexis RACINE

Résumé : En 2006, le World Small Animal Veterinary Association (W.S.A.V.A.) a proposé une classification des cholangites chez le chat en quatre catégories en fonction des lésions histologiques rapportées. Sont alors distinguées les cholangites lymphocytaires, les cholangites neutrophiliques, les cholangites mixtes et les cholangites dues à la présence de la douve du foie. Notre étude a pour objectif d'une part de décrire les différentes formes de cholangites présentes dans un centre hospitalier vétérinaire et de préciser l'épidémiologie de cette affection dans une étude française et d'autre part de déterminer l'intérêt et les limites des examens complémentaires afin de prédire la présence et le type de la cholangite. Préalablement, nous avons étudié les différentes analyses histologiques mettant en évidence la présence de cholangite chez le chat entre 2007 et 2013 puis nous avons analysé les données cliniques et paracliniques des cas alors recensés. Il apparaît que la majorité des chats sont atteints de cholangite lymphocytaire. Les mâles sont plus représentés dans notre étude. Une léthargie, un amaigrissement, une baisse de l'appétit et des vomissements sont les signes cliniques le plus fréquemment rencontrés. Il n'y a pas de différence significative entre les différents types de cholangite. Une augmentation de la concentration en Phosphatases Alcalines est retrouvée dans seulement 40 % des cas, le dosage des acides biliaires est un bon outil diagnostique en ce qui concerne les cholangites à infiltration mixte. L'échographie abdominale ne permet pas de distinguer les différents types de cholangite dans notre étude.

Mots-clés : CHOLANGITE / MALADIES DES VOIES BILIAIRES / CLASSIFICATION / CAS CLINIQUES / ECHOGRAPHIE / CARNIVORES DOMESTIQUES / CHAT / ENVA

Jury :

Président :

Directeur : Dr C. MAUREY-GUENEC

Assesseur : Dr E. REYES-GOMEZ

RETROSPECTIVE STUDY OF FELINE CHOLANGITIS BASED ON CASES PRESENTED AT ENVA BETWEEN 2007 AND 2013

Alexis RACINE

Resume : In 2006, the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) proposed a classification of cholangitis in cats into four categories based on the reported histological lesions . Are then distinguished from lymphocytic cholangitis , the neutrophilic cholangitis , mixed cholangitis and cholangitis due to the presence of the liver flukes . Our study aims firstly to describe the various forms of cholangitis present in a veterinary hospital and clarify the epidemiology of the disease in a French study and secondly to determine the benefits and limitations of examinations complementary to predict the presence and type of cholangitis. Previously, we studied the different histological analyzes highlighting the presence of cholangitis in cats between 2007 and 2013 and then we analyzed the clinical and laboratory data of the cases so identified. It appears that the majority of cats are infected with lymphocytic cholangitis. Males are represented in our study. Lethargy, weight loss, decreased appetite, and vomiting are the clinical signs most frequently encountered. There was no significant difference between the different types of cholangitis . An increase in the concentration of alkaline phosphatase was found in only 40 % of cases, the dosage of bile acids is a good diagnostic tool for the mixed cholangitis . Abdominal ultrasound does not distinguish between different types of cholangitis in our study.

Key words : CHOLANGITIS / BILIARY TRACT DISEASES / CLASSIFICATION / CLINICAL CASES / ABDOMINAL ULTRASOUND / CARNIVORE / CAT / ENVA

Jury :

President :

Director : Dr C.MAUREY-GUENEC

Assessor : Dr E.REYES-GOMEZ