

Les maladies de surcharge du foie du chien

Application à l'étude de l'hépatopathie vacuolaire du Scottish terrier

P.Lecoindre DVM Dip ECVIM,
M.Chevallier DHM anapath


Hépatopathie de surcharge


- se différencie du groupe des hépatites par l'absence d'inflammation au moins dans la phase initiale de la maladie
- se caractérisent pas l'accumulation de substrats (lipides, glycogène, eau, déchets métaboliques..) dans les hépatocytes entraînant la formation de vacuoles cytoplasmiques
- «hépatopathie vacuolaire»

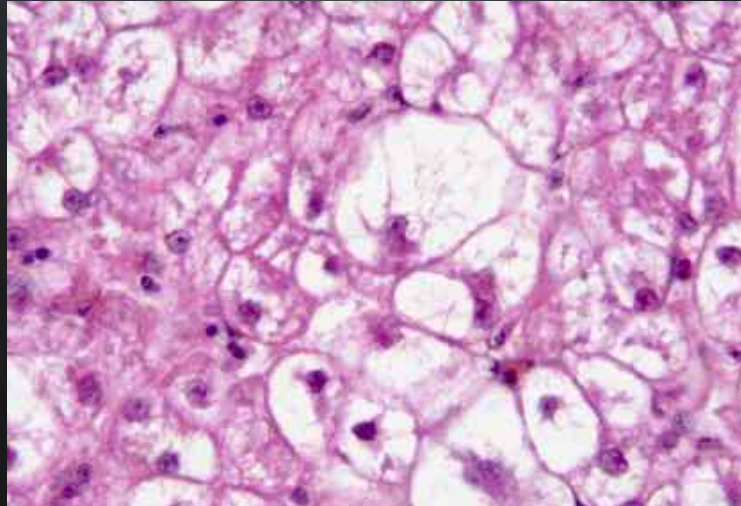
Hépatopathie vacuolaire: définition

Définition histomorphologique (Center S.A. et al. 1996)

3 critères  ballonisation de l'hépatocyte/
cytomégalie

 vacuolisation du cytoplasme

 réticulation cytoplasmique



GEM1 2011

Etiologie et classification des HV

- hépatopathies induites par les stéroïdes (55%) d'origine endogène ou exogène (HAC spontané ou iatrogène, hypercortisolisme induit par le stress d'une maladie chronique)
- stéatose hépatocellulaire (Ct, Cn diabétique, syndrome hépato-cutané)
- hépatopathies vacuolaires idiopathiques raciale et familiale

HV et stress cortisolique

Clinical correlations from 336 cases SEPESY et al
Study
(JAVMA 2006, 229 ; 246-252)

| Disease category | All dogs | | Moderate VH | | Severe VH | |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Glu+ | Glu- | Glu+ | Glu- | Glu+ | Glu- |
| Neoplastic disease | 50 (27) | 44 (29) | 15 (26) | 27 (31) | 35 (27) | 17 (27) |
| Acquired hepatobiliary disease | 7 (4) | 36 (24) | 3 (5) | 20 (23) | 4 (3) | 16 (25) |
| Adrenal gland dysfunction | 32 (17) | 8 (5) | 8 (14) | 2 (2) | 24 (19) | 6 (9) |
| Neurologic disease | 31 (17) | 7 (5) | 11 (19) | 3 (3) | 20 (16) | 4 (6) |
| Immune-mediated disease | 30 (16) | 4 (3) | 10 (18) | 1 (1) | 20 (16) | 3 (5) |
| Gastrointestinal tract disease | 16 (9) | 15 (10) | 6 (11) | 7 (8) | 10 (8) | 8 (13) |
| Portosystemic vascular anomaly | 1 (0.5) | 12 (8) | 0 (0) | 9 (10) | 1 (1) | 3 (5) |
| Renal disease | 6 (3) | 6 (4) | 2 (4) | 5 (6) | 4 (3) | 1 (2) |
| Infectious disease | 3 (2) | 3 (2) | 0 (0) | 2 (2) | 3 (2) | 1 (2) |
| Cardiac disease | 0 (0) | 5 (3) | 0 (0) | 4 (5) | 0 (0) | 1 (2) |
| Diabetes mellitus | 0 (0) | 3 (2) | 0 (0) | 2 (2) | 0 (0) | 1 (2) |
| Miscellaneous disorders | 10 (5) | 7 (5) | 2 (4) | 4 (5) | 8 (6) | 3 (5) |
| Total | 185 (55) | 150 (44) | 57 (40) | 86 (80) | 129 (67) | 64 (33) |

Moderate/severe vacuolar hepatopathy
No glucocorticoid exposure

45% (150 cas/336)

Neoplastic diseases
No glucocorticoid exposure

29% (44 cas/150)

GEMI 2011

HV et stress cortisolique

- **hypothèse:**
 - le stress associée à certaines affections (néoplasies) entraîne une libération de corticoïdes endogènes et d'hormones stéroïdiennes autre que le cortisol
 - apparition d'une HV secondaire
- **conséquence:**
 - en l'absence d'HAC, une hyperactivité phosphatasique est compatible avec une HV et nécessite de rechercher une affection intercurrente

Etiologie et classification des HV

- hépatopathies induites par les stéroïdes (55%) d'origine endogène ou exogène (HAC spontané ou iatrogène, hypercortisolisme induit par le stress d'une maladie chronique)
- stéatose hépatocellulaire (Ct, Cn diabétique, syndrome hépato-cutané)
- hépatopathies vacuolaires idiopathiques raciale et familiale



Chien berger 11 ans , ALP 3400UI/l,
ALT 560UI/l, ac bil PP>30 μ mol/l,
Glyc 1,4g/l

écho foie: échogénéicité mixte
histo foie: HV sévère (PAS-) et
zones de cirrhose macronodulaire
histo cutanée: dermatite
nécrolytique superficielle

Syndrome hépato-cutané

Etiologie et classification des HV

- hépatopathies induites par les stéroïdes (55%) d'origine endogène ou exogène (HAC spontané ou iatrogène, hypercortisolisme induit par le stress d'une maladie chronique)
- stéatose hépatocellulaire (Ct, Cn diabétique, syndrome hépto-cutané)
- hépatopathies vacuolaires idiopathiques raciale et familiale

- HV et hyperlipémie du Schnauzer nain, du Shetland
- cas particulier: HVI du Scottish terrier
 - Lecoindre et al. Description de 13 cas d'HV chez le Scottish terrier. 2009 ECVIM
 - caractérisation de la maladie sur le plan clinique, biologique, échographique et histologique
 - Zimmerman et al. Hyperphosphatasemia and concurrent adrenal gland dysfunction in Scottish terrier JAVMA 2010
 - HV secondaire à une hyperactivité cortisolique?

Question: une HV est une affection hépatique bénigne?

Fibrotic and malignant liver complications
from a series of 43 ST with VH.
P. Lecoindre, M.Chevallier, 2011

*objectifs de l'étude



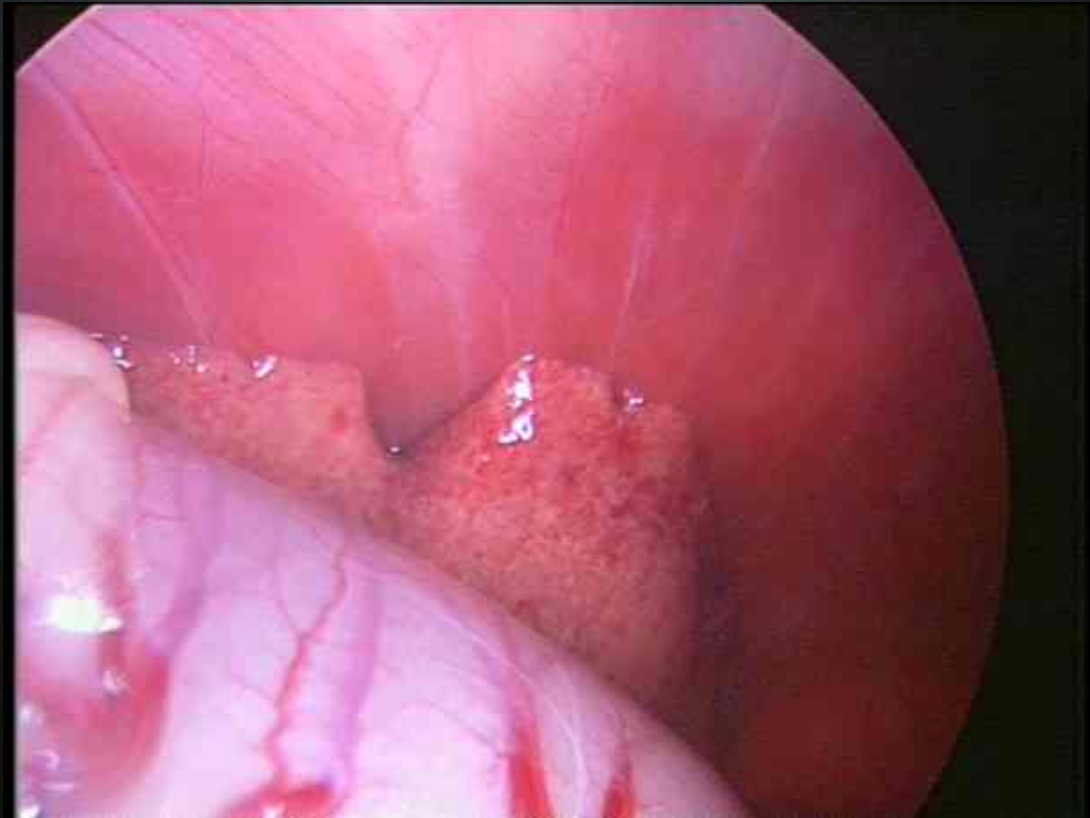
- *bilan histomorphologique du foie
- *identification des complications des HV
- *étude comparative en ultrastructure entre l'HV du Scottish et l'HV du Cushing
- *comparaison avec les hépatopathies humaines

Population étudiée

- 43 chiens, race Scottish Terrier:
 - 22 F dont 14 C
 - 21 M dont 4 C
- âge : 2 à 13 ans (moyenne : 8,4 ans)
- taux de PAL augmenté : 161- 8255 (moyenne : 1820 UI/l)
(NR<110U/l)

Etude morphologique du foie

- 55 biopsies : 39 PBF
16 chirurgicales (coelioscopie)
- Histologie conventionnelle :
HES, rouge de picrosirius (fibrose),
PAS (glycogène), Perl's (fer)
- Immunohistochimie : AC ! -actine ML (cellules étoilées du foie)
- Microscopie électronique (2 cas HV ; 1 cas Cushing)

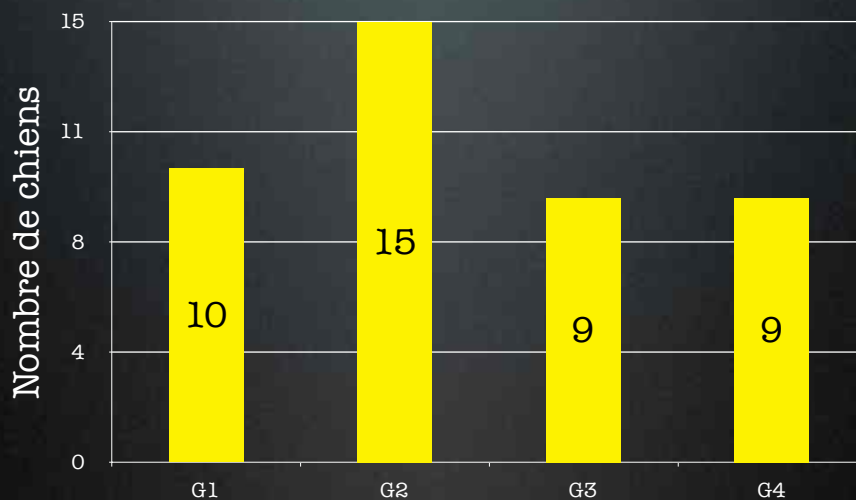




Résultats (1) : vacuolisation du parenchyme

Evaluation semi-quantitative selon Center et al. (1996)

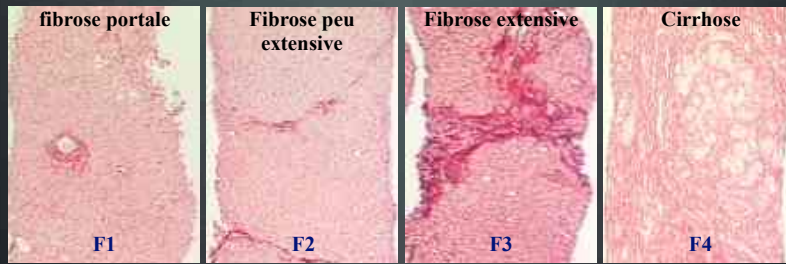
- G1 pas de vacuolisation
- G2 ≤ 25% (faible)
- G3 26-50% (modérée)
- G4 > 51% (sévère)



G3+G4=41%

Résultats (2) : Stades de fibrose

Evaluation semi-quantitative selon METAVIR (1996)



Résultats (3) : Activité nécrotico-inflammatoire

Evaluation semi-quantitative de l'activité selon METAVIR (1996)

Score A (activité)

Nécrose parcellaire

| | |
|---------|---|
| Absence | 0 |
| Minime | 1 |
| Modérée | 2 |
| Sévère | 3 |

A0 à A3

Nécrose lobulaire

Absente / Min

Modérée

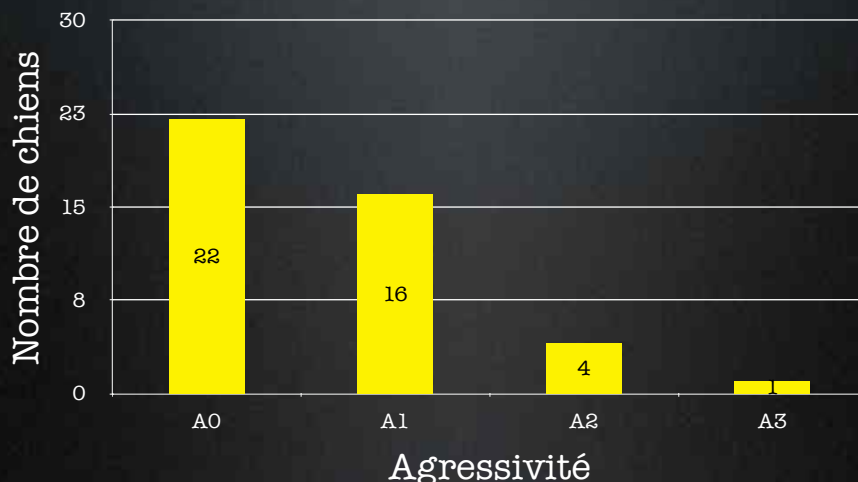
Sévère

| | |
|---------|---|
| Absence | 0 |
| Minime | 1 |
| Modérée | 2 |
| Sévère | 3 |

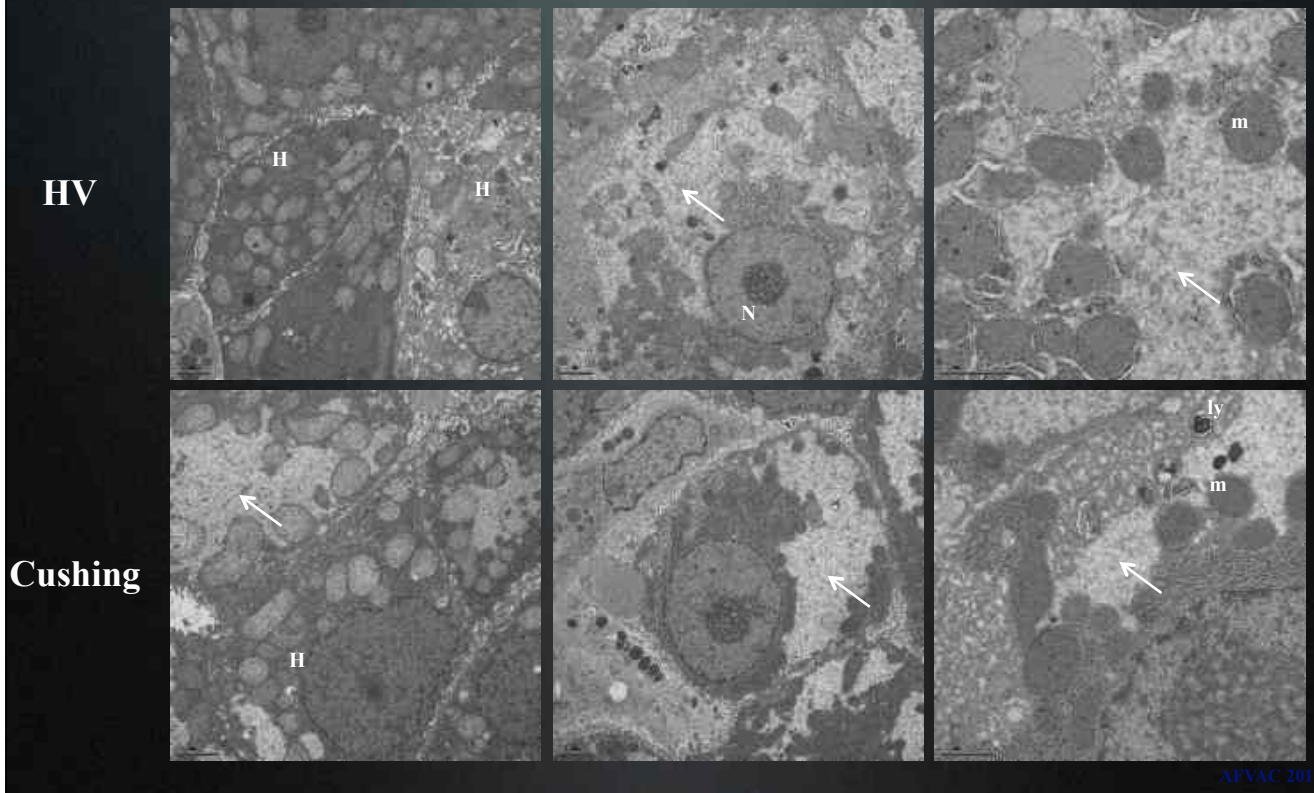
| | |
|---------------|----|
| Absente / Min | A0 |
| Modérée | A1 |
| Sévère | A2 |
| Sévère | A3 |

| | |
|---------|----|
| Modérée | A1 |
| Sévère | A2 |
| Sévère | A3 |

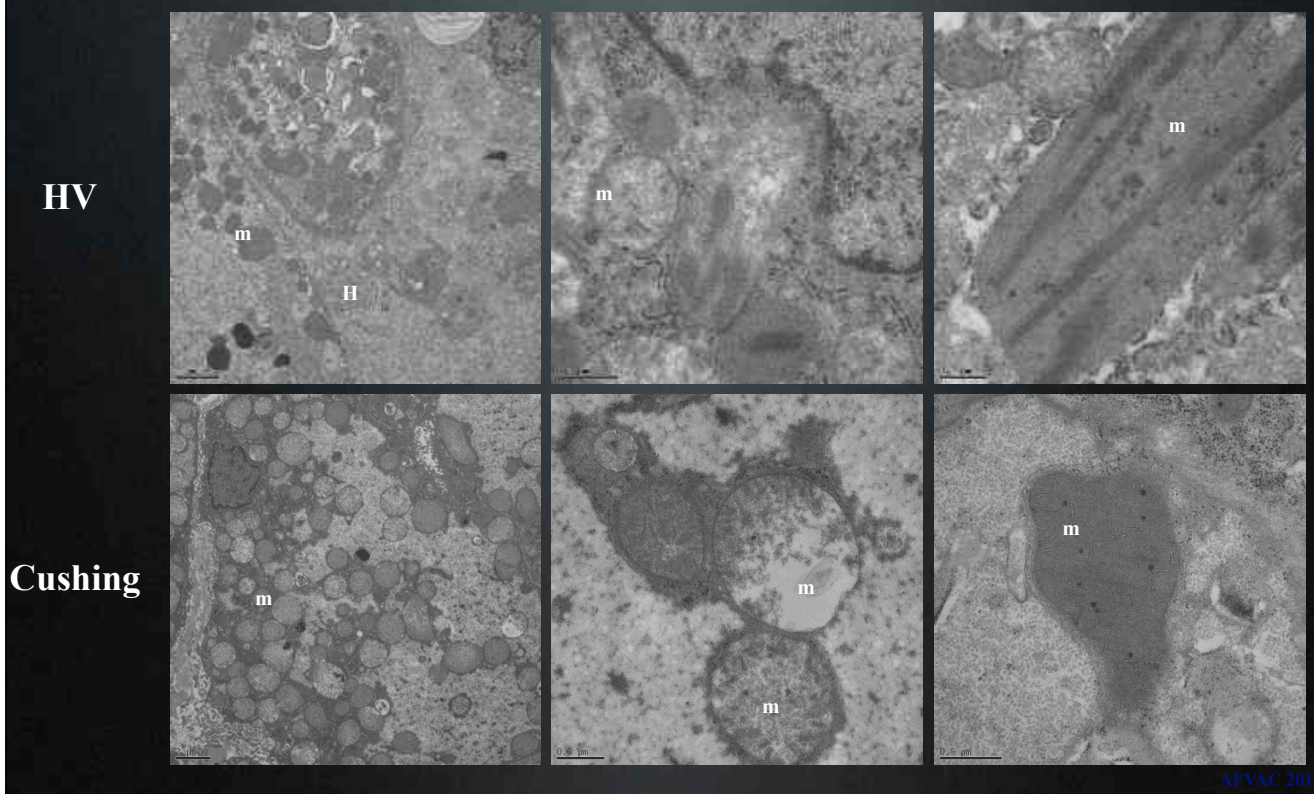
| | |
|--------|----|
| Sévère | A1 |
| Sévère | A2 |
| Sévère | A3 |



Comparaison des anomalies des organites intracellulaires Hépatite Vacuolaire / Cushing (MET)

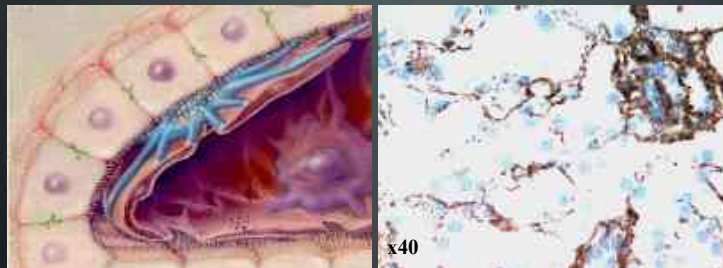


Comparaison des anomalies mitochondriales Hépatite Vacuolaire / Cushing (MET)



Dans le foie, la fibrogénèse résulte
d'une activation des cellules étoilées

Immunohistochimie (PO) : AC ! -actine ML

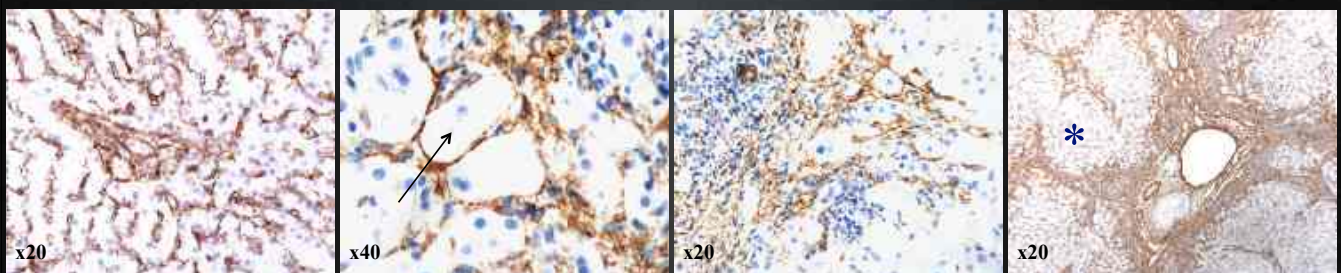


Normal

Fibrogenèse sinusoidale

Fibrose extensive

Cirrhose



Fibrogénèse active entourant les hépatocytes ballonnisés

AFVAC 2011

Les complications de l'HV

• Anomalies architecturales

- non cirrhotique de type hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) N=3
- fibrose extensive (F3) N=8 et cirrhose (F4) N=6

• Etat précancéreux

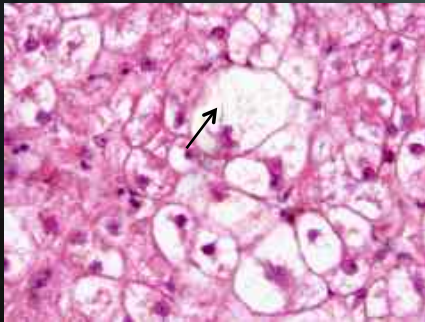
- dysplasie à petites cellules (DPC) N=3
- cirrhose N=6

• Cancer

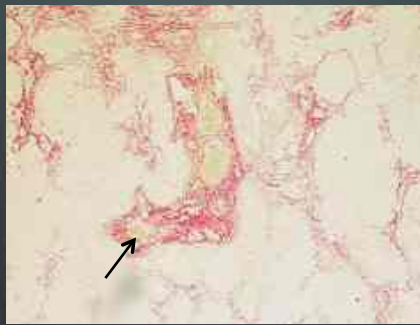
- Hépatocarcinome bien différencié N=9
 - associé à une cirrhose N=4 ou sans cirrhose N=5

Les complications de l'Hépatopathie Vacuolaire

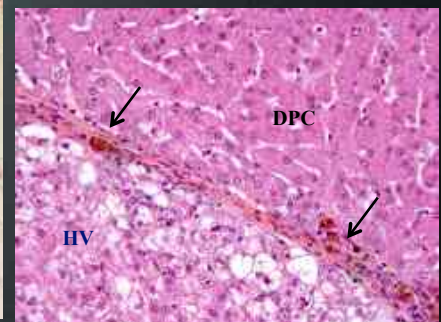
Hépatopathie Vacuolaire (HV)



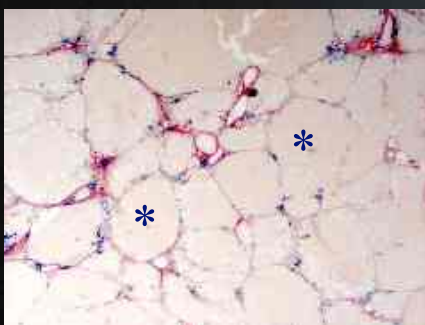
Fibrose Extensive



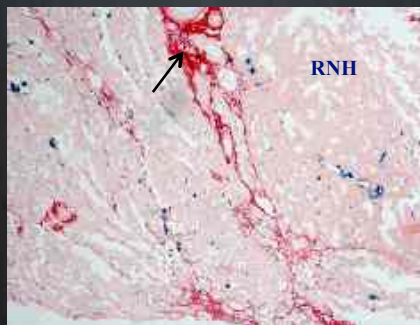
Pré Cancer :
Dysplasie à petites cellules (DPC)



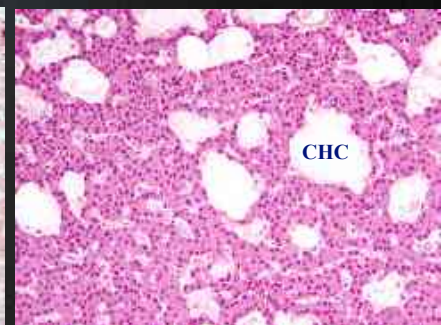
Cirrhose



Hyperplasie Nodulaire Régénérative (HNR)

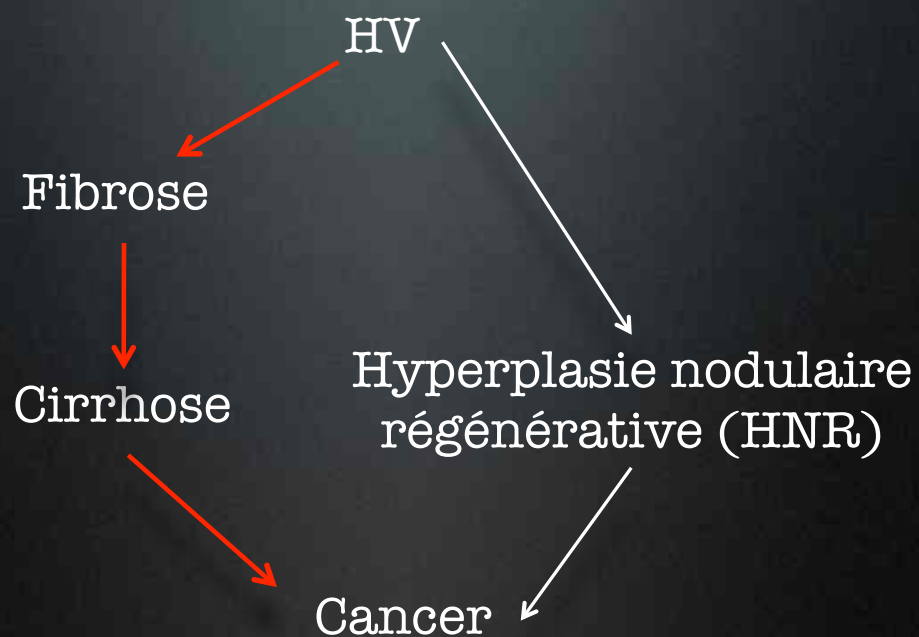


Cancer :
Carcinome hépatique (CHC)



AFVAC 2011

Voies de cancérogénèse dans l'hépatopathie vacuolaire : Hypothèses

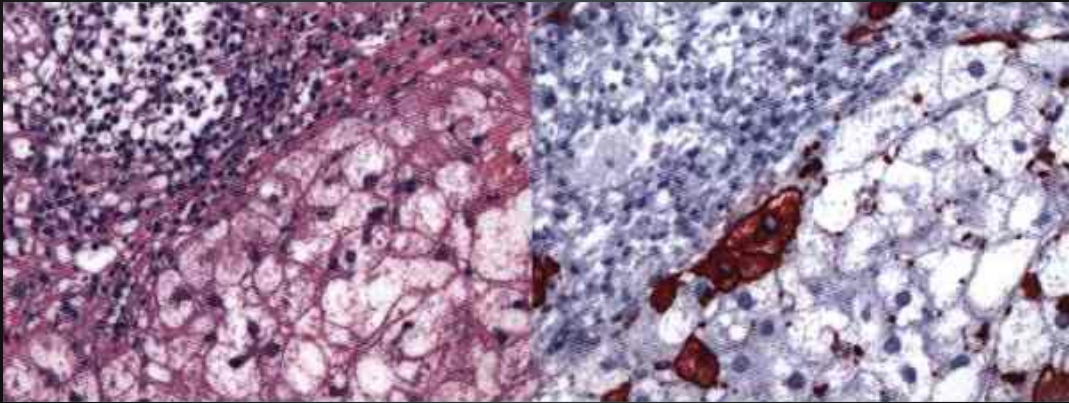


AFVAC 2011

Stéato-hépatite non alcoolique de l'homme

Ballooned hepatocytes in human steatohepatitis (from Lackner et al., J. Hepatol 2008, 48 ; 821-828)

*la forme la plus commune d'hépatopathie chez l'adolescent obèse
prédisposition familiale
étiologie: hyperlipémie, insulino-résistance, obésité
risque important de cirrhose voir de carcinome*



© DMI 2011

Conclusion

- HV du Scottish: maladie touchant près de 70% de la population
- HV du Scottish terrier: modèle animal de la NASH de l'homme
- Etudes en cours:
 - Etude génétique: Institut de génétique de Rennes C. André
 - Etude en hépatologie comparée (INSERM)

Remerciements

- Dr M.Chevallier (Biomnis)
- Mme S.Guerret (Novotec)
- C.André (IGDR)
- Idexx et Royal Canin