

Colite histiocytaire chez le chien : présentation de 3 cas cliniques

E. KRAFFT¹, T. MARCHAL², L. GUILBAUD^{1,3}, M. HUGONNARD^{1*}

¹Unité de Pathologie Médicale des Animaux de Compagnie, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université de Lyon, 1 avenue Bourgelat, 69 280 Marcy-l'étoile, FRANCE.

²Unité d'Anatomie Pathologique, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université de Lyon, 1 avenue Bourgelat, 69 280 Marcy-l'étoile, FRANCE.

³Clinique Vétérinaire des Arcades, 544 boulevard Louis Blanc, 69 400 Villefranche sur Saône, FRANCE.

* Auteur chargé de la correspondance : m.hugonnard@vetagro-sup.fr

RÉSUMÉ

La colite histiocytaire canine qui se manifeste par des diarrhées avec hémochésie et qui est associée à une perte de poids est une maladie rare, principalement rencontrée chez le Boxer, et qui apparaît réfractaire aux immunosuppresseurs. Trois jeunes chiennes (2 de race Boxer et 1 de race Bouledogue français) sont présentées pour diarrhée chronique du côlon avec hémochésie et amaigrissement, évoluant depuis plusieurs mois. Une coloscopie révèle une colite proliférative marquée dans deux cas et une association de lésions prolifératives et ulcératives dans un cas. L'analyse histologique montre un infiltrat histiocytaire du chorion et la présence d'inclusions intracytoplasmiques PAS positives, compatibles avec des bactéries intracellulaires. Elle permet le diagnostic d'une colite histiocytaire dans les trois cas. En conséquence, de l'enrofloxacin est prescrite pour plusieurs semaines, associée à une corticothérapie à dose anti-inflammatoire de courte durée et à une alimentation hypoallergénique. Une réponse thérapeutique rapide est obtenue dans les trois cas, sans rechute à l'arrêt du traitement, avec un recul d'un an pour deux cas. Cette étude clinique confirme l'efficacité de l'enrofloxacin sur la colite histiocytaire, pour laquelle une cause bactérienne (souche entéro invasive d'*E. Coli*) a été récemment prouvée.

Mots-clés : Chien, colite histiocytaire, colite ulcérate, *E. coli*, enrofloxacin, rémission.

SUMMARY

Canine histiocytic ulcerative colitis: 3 clinical cases

Canine histiocytic colitis is an uncommon large bowel disease with haematochezia and weight loss, mainly seen in Boxer dogs, associated with an inconsistent response to immunosuppressive therapy. Three young female dogs (2 Boxer dogs and 1 French bulldog) are presented for chronic diarrhoea with haematochezia and weight loss for several months. Colonoscopy reveals a proliferative colitis in two cases and both proliferative and ulcerative lesions in the third. The histopathological examination, characterized by histiocytic infiltration of the chorion and PAS positive cytoplasmic inclusions (compatible with bacteria) within histiocytic cells, is diagnostic of histiocytic colitis in all three cases. Consequently, enrofloxacin is prescribed for several weeks, with short time of prednisolone therapy at an anti-inflammatory dose coupled to hypoallergenic diet regimen. Clinical signs rapidly resolve in all cases, without any relapse after treatment, with a one-year follow-up in two cases. This clinical study confirms the therapeutic efficiency of enrofloxacin on histiocytic colitis, for which a bacterial cause (invasive intramucosal *E. Coli*) has been recently proven.

Keywords: Dog, histiocytic colitis, ulcerative colitis, *E. coli*, enrofloxacin, remission.

Introduction

La colite histiocytaire est une entité pathologique rare, longtemps associée dans la littérature à un pronostic défavorable et réputée réfractaire aux immunosuppresseurs [2, 10, 13]. Majoritairement rencontrée chez le boxer, elle a aussi été décrite dans d'autres races [13]. Plusieurs études récentes rapportent une réponse satisfaisante et une rémission longue avec les fluoroquinolones. Cet article présente trois cas de colite histiocytaire diagnostiqués à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (ENVL) et traités avec de l'enrofloxacin.

Cas clinique n°1

Une chienne Boxer non stérilisée de 1 an est présentée en consultation de gastro-entérologie pour une diarrhée hémorragique évoluant depuis 4 mois associée à un amaigrissement et une baisse de l'état général. La fréquence des défécations est très augmentée (plus de 10 fois par jour), les selles très liquides et la chienne présente du ténesme, des épreintes et une hémochésie. Plusieurs coproscopies sont revenues négatives et un dosage TLI (Trypsin Like Immunoreactivity) / folates / vitamine B12 n'a pas montré d'anomalie. Divers

traitements (fenbendazole, métronidazole, prednisolone) et le passage à une alimentation hypoallergénique n'ont apporté aucune amélioration.

Lors de l'examen clinique initial, la chienne est maigre (23 kg). Le toucher rectal révèle une muqueuse irrégulière, plissée et douloureuse ainsi que la présence de sang sur le gant. L'héogramme met en évidence une thrombocytose modérée ($798.10^9/L$, valeurs usuelles $200-500.10^9/L$). La seule anomalie révélée par l'examen biochimique est une hypoalbuminémie (albumine 20 g/L, valeurs usuelles : 27-38 g/L). La coproscopie (trois prélèvements de selles à 48 h d'intervalle) est négative. La coloscopie met en évidence un côlon court (35 cm) ainsi qu'une colite hémorragique et érosive marquée de l'ensemble de l'organe, associée à un épaississement et une irrégularité de la muqueuse colique (vascularisation sous-muqueuse non visible) (figures 1 et 2). Les lésions sont particulièrement prononcées dans le rectum. L'examen histopathologique des biopsies coliques confirme une érosion diffuse marquée de la muqueuse. Le chorion profond est infiltré par une abondante population à large dominante histiocytaire (figure 3). Des agents figurés, compatibles par leur taille et leur forme avec des bacilles, sont observés en quantité variable dans le cytoplasme des histiocytes (figure 4). La coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) est positive. L'ensemble de ces données confirme l'hypothèse d'une colite histiocytaire.

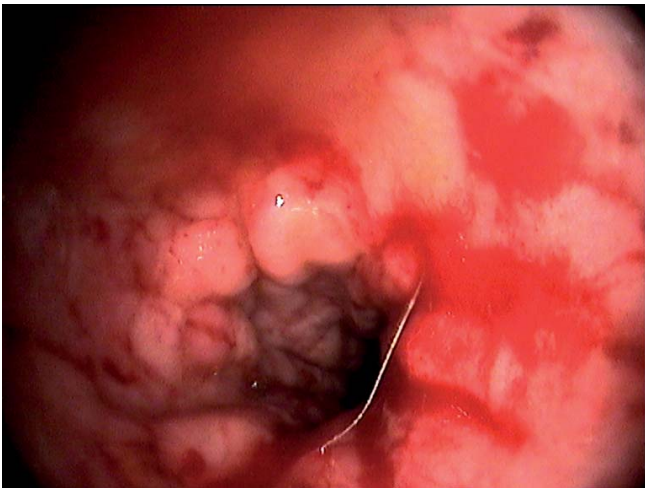


FIGURE 1 : Image endoscopique du côlon descendant. Noter l'aspect hémorragique et hypertrophique de la muqueuse.

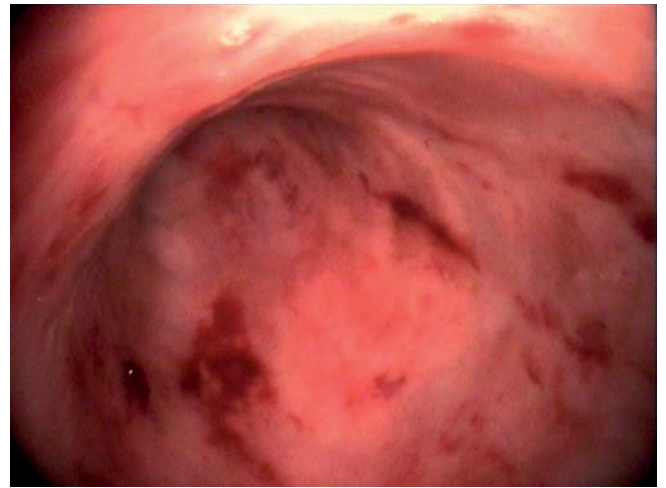


FIGURE 2 : Image endoscopique du côlon. Noter les érosions et l'aspect friable de la muqueuse.

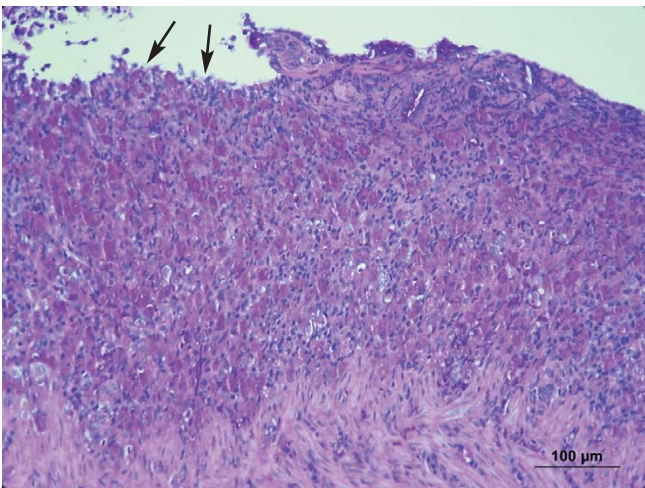


FIGURE 3 : Coupe histologique d'une biopsie colique, X 20. Noter les érosions de la muqueuse (flèches) et l'infiltration marquée du chorion par une population d'histiocytes PAS positifs.

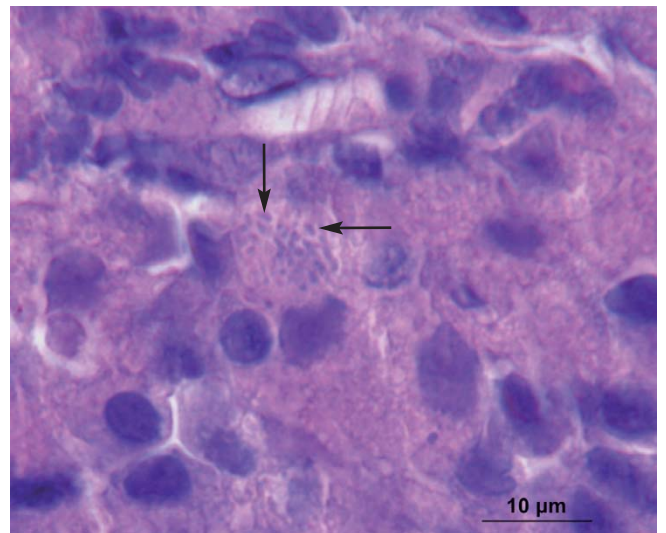


FIGURE 4 : Coupe histologique d'une biopsie colique, X 100. Noter les inclusions PAS positives au sein d'un histiocyte (flèches).

L'enrofloxacin (5mg/kg une fois par jour) est prescrite pour trois semaines, associée à une corticothérapie à dose anti-inflammatoire (prednisolone 0.5 mg/kg une fois par jour). L'alimentation hypoallergénique est poursuivie. Une réponse thérapeutique sensible mais progressive est obtenue en quelques semaines avec résolution totale des troubles digestifs et reprise du poids initial après 2 mois de traitement. Un an après l'arrêt du traitement, l'animal est toujours asymptomatique.

Cas clinique n°2

Une deuxième chienne Boxer non stérilisée de 14 mois est présentée en consultation de gastro-entérologie pour une diarrhée chronique du côlon évoluant depuis 3 mois, avec aggravation récente. La fréquence des défécations est très augmentée et on observe occasionnellement du ténesme et des épreintes. Une perte de 1 kg en trois mois est rapportée,

la chienne conservant par ailleurs un bon état général. Comme dans le cas précédent, le dosage TLI / folates / B12 s'est révélé normal. Un traitement au métronidazole de courte durée (11mg/kg, une fois par jour pendant 5 jours) et le passage à une alimentation hypoallergénique n'ont pas apporté d'amélioration.

Aucune anomalie n'est notée à l'examen clinique. Une discrète hypoalbuminémie est mise en évidence à l'examen biochimique sanguin (albumine 26 g/L). La coproscopie est négative. La coloscopie révèle un côlon court (40 cm), avec une inflammation diffuse et marquée de la muqueuse qui prend un aspect irrégulier et friable. L'examen histopathologique des biopsies coliques est comparable au cas 1 (infiltrat histiocytaire massif du chorion avec inclusions intracytoplasmiques prenant la coloration PAS).

Un traitement à base d'enrofloxacin (5mg/kg une fois par jour) et de prednisolone à dose anti-inflammatoire (0.25 mg/kg une fois par jour) est instauré tandis que l'aliment hypoallergénique est poursuivi. Une amélioration nette est observée

après une semaine de traitement avec reprise de poids, normalisation de la consistance et de la fréquence des selles et regain de vitalité. Un sevrage progressif de la corticothérapie est réalisé et l'antibiothérapie est arrêtée après six semaines de traitement. Aucune récurrence n'est notée un an après la fin du traitement.

Cas clinique n°3

Une chienne bouledogue français non stérilisée de 1 an est référée pour ténésme et hémochésie. Les troubles ont débuté par un prolapsus rectal traité chirurgicalement. Une diarrhée avec hémochésie et ténésme est apparue secondairement, responsable d'une récurrence du prolapsus rectal. La fréquence des défécations n'est pas augmentée mais les selles sont liquides avec présence de mucus et de sang en nature. Une perte de poids est suspectée.

Le toucher rectal est douloureux et met en évidence une striction annulaire en regard de la suture en bourse (toujours en place) ainsi que la présence abondante de sang en nature et de mucus sur le gant. La coproscopie est négative. L'hémo-gramme est dans les valeurs usuelles. L'animal est vermifugé avec du fenbendazole à la dose de 50 mg/kg trois jours de suite. Du métronidazole est également prescrit à la dose de 10 mg/kg matin et soir pendant 3 semaines. Le passage à une alimentation hyper-digestible est préconisé. Une nette amélioration est observée sans résolution complète des symptômes (persistance d'une hémochésie intermittente). Une coloscopie est alors réalisée qui révèle une muqueuse très épaissie d'aspect non inflammatoire (absence d'hémorragie, d'ulcère ou d'érosions visibles). L'examen histopathologique met en évidence une colite érosive étendue associée à la présence d'un infiltrat histiocytaire massif du chorion. Des inclusions PAS positives sont présentes dans de nombreux histiocytes. En conséquence, comme dans les 2 cas précédents, de l'enrofloxacin est prescrite à la dose de 5mg/kg une fois par jour pendant 3 semaines ainsi que de la prednisolone à dose anti-inflammatoire (0.5 mg/kg une fois par jour pendant une semaine puis dose dégressive sur 2 semaines). Une alimentation hypoallergénique est préconisée. Une résolution rapide et complète des symptômes est observée. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible à long terme pour cet animal, ce dernier étant perdu de vue.

Discussion

La colite histiocytaire, également appelée colite granulomateuse, est une affection rare mais grave touchant principalement la race boxer [2, 6, 7, 11]. Elle a également été décrite de manière sporadique dans d'autres races, dont le bouledogue [13, 14]. Six séries de cas ont été publiées jusqu'à ce jour, la dernière datant de 2006 (1965 : 9 cas [15], 1994 : 7 cas [7], 1997 : 8 cas [2], 2001 : 3 cas [10], 2004 : 9 cas [6] et 2006 : 13 cas [11]), ainsi qu'une étude immunohistochimique en 2000 [5], et quelques descriptions isolées (1978 : 1 cas [14], 2003 : 1 cas [13] et 2004 : 2 cas [3]). La prévalence de cette affection n'est pas connue. Seule une étude de 1992 [1] rapporte une prévalence de la colite histiocytaire de 5.1 % au

sein d'une population de 527 chiens. Aucune prédisposition de sexe n'a été démontrée. Néanmoins certains auteurs rapportent une prévalence plus élevée chez la femelle [2, 8]. Dans cette étude, les 3 cas cliniques décrits concernent des individus femelles.

La maladie touche principalement de jeunes animaux, le plus souvent âgés de moins de 2 ans (78 % des cas dans l'étude d'EWING et GOMEZ [4]) et parfois des chiots de 3 à 4 mois [13]. Elle s'exprime par une diarrhée chronique avec une fréquence très augmentée des défécations, souvent associée à du ténésme et des épreintes, comme illustré par la série de cas présentés ici. L'examen clinique met généralement en évidence un déficit pondéral. Contrairement aux autres causes de diarrhée du côlon, la colite histiocytaire est fréquemment associée à une perte de poids ou un retard de croissance, constamment retrouvées dans la série de cas présentés, ainsi qu'à un abattement dans les cas les plus graves. La présence de mucus et de sang non digéré dans les selles ou lors du toucher rectal est également fréquemment rapportée, présente dans cette étude dans 2 cas sur 3. Bien que l'anémie soit fréquemment rapportée comme conséquence de l'hémochésie lors de colite histiocytaire, à notre connaissance, seul un cas reporté dans une étude de 1994 [7] présentait une anémie avérée sur la totalité des cas publiés. Cet animal souffrait également d'insuffisance rénale chronique, l'anémie pouvant donc être multifactorielle. Dans l'étude présente, aucun chien n'a présenté d'anémie. Une hypoalbuminémie généralement modérée est plus fréquemment rapportée (44% des chiens dans une étude de 9 cas [6], deux cas sur trois dans la série présentée ici). L'échographie est peu informative : elle met parfois en évidence un épaississement de la paroi du côlon et une adénomégalie colique ou mésentérique [6], mais ces anomalies sont peu spécifiques. Aucun examen d'imagerie n'a été pratiqué dans les trois cas présentés compte tenu de la supériorité de l'endoscopie sur l'échographie dans l'exploration d'une diarrhée du côlon. La coloscopie permet de visualiser la muqueuse colorectale et d'effectuer des biopsies qui seules autorisent le diagnostic de colite histiocytaire. Il n'existe pas de lésion macroscopique caractéristique de ce type de colite même si cette hypothèse doit être évoquée face à toute lésion érosive ou ulcéraire. Mais ce caractère érosif ou ulcéraire n'est toutefois pas systématique comme le souligne le cas n°3.

Les prélèvements endoscopiques doivent être multiples et étagés, les lésions étant souvent éparses et espacées de zones saines [5, 15]. Lors de colite histiocytaire, l'examen histopathologique montre une infiltration mixte du chorion par des lymphocytes, des plasmocytes et des histiocytes qui représentent la population dominante. Des ulcérations de l'épithélium sont souvent présentes. Le diagnostic de certitude est établi par la mise en évidence d'inclusions bacilliformes colorées par le PAS dans un certain nombre d'histiocytes du chorion. En immunohistochimie, on note une augmentation du nombre de lymphocytes T CD3⁺, de plasmocytes sécrétant des immunoglobulines G₃ et G₄ et de cellules exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II [5]. Ces modifications sont comparables à celles rencontrées chez l'homme [5] lors de colite ulcéraire (apparence macroscopique et immunomarquages identiques), de la maladie de Crohn (inflammation granulomateuse, bactéries identifiées dans les macrophages,

réponse clinique satisfaisante aux fluoroquinolones) et de la maladie de Whipple (macrophages PAS positifs, bactéries identifiées au sein des macrophages).

La colite histiocytaire a longtemps été associée à un pronostic plus réservé que les autres maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en raison de nombreux échecs thérapeutiques. Elle est en particulier réputée réfractaire aux immunosuppresseurs [4]. Les premières études rapportaient une réponse clinique satisfaisante inconstante avec une antibiothérapie par le chloramphénicol [15] ou la tylosine [16]. Par la suite, le traitement a longtemps reposé sur une association d'immunosuppresseurs (prednisolone, aziathoprine), de sulfasalazine, d'antibiotiques (chloramphénicol, tylosine, métronidazole...) et des mesures diététiques. Les résultats obtenus étaient inconstants avec un nombre non négligeable d'échecs thérapeutiques, conduisant parfois à l'euthanasie de l'animal. Deux publications récentes [3, 6] sur un total de 11 chiens rapportent une évolution favorable sur tous les chiens lors d'utilisation d'enrofloxacin à la dose de 5 mg/kg une à deux fois par jour, seule ou en association avec d'autres antibiotiques. Une résolution rapide des symptômes est généralement obtenue en deux à trois semaines. L'antibiothérapie a pu être arrêtée chez certains chiens (5 chiens sur 11) après plusieurs semaines de traitement sans récurrence à long terme [6]. Ainsi, dans l'étude portant sur 9 cas, un tiers des chiens étaient indemnes de signes cliniques 5 à 14 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie [6]. Pour les autres, l'antibiothérapie a dû être maintenue à une dose variant entre 68 mg une fois par jour à 68 mg une fois tous les trois jours, indépendamment du poids. L'évolution clinique des 3 cas présentés ici plaide également dans le sens d'une très bonne efficacité de l'enrofloxacin sur la colite histiocytaire. Ce traitement semble permettre non seulement une amélioration clinique voire une guérison mais aussi une résolution lésionnelle macro- et microscopique [3]. La disparition des anomalies histologiques semble toutefois différée par rapport à la rémission des symptômes [6]. Ces données méritent d'être confirmées à plus grande échelle, notamment pour préciser l'intérêt éventuel de répéter l'histologie dans le cadre du suivi [12]. Un contrôle histologique permettrait peut-être d'éviter l'interruption trop précoce de l'antibiothérapie, potentiellement responsable des récurrences chez certains chiens. En l'absence d'amélioration avec l'enrofloxacin, SIMPSON [12] conseille la mise en culture de biopsies coliques suivie d'un antibiogramme. Un traitement additionnel peut être proposé, comme dans la série de cas présentés, à l'aide d'une alimentation hypoallergénique et d'une corticothérapie à dose anti-inflammatoire et de courte durée. Le bénéfice de ce traitement adjuvant est toutefois incertain. Un retour progressif à une alimentation physiologique a pu être effectué dans un des cas sans récurrence.

La pathogénie de la colite histiocytaire demeure mal connue même si des données récentes ont apporté des éléments déterminants dans la compréhension du processus pathologique. La forte prédisposition raciale chez le boxer et l'impossibilité à mettre en évidence un agent infectieux ont longtemps conduit à considérer la colite histiocytaire comme une maladie inflammatoire chronique intestinale idiopathique avec une prédisposition génétique. Néanmoins, les réponses obtenues avec certains antibiotiques comme le

chloramphénicol laissent supposer une possible cause bactérienne sous-jacente de même que l'observation d'inclusions PAS positives au sein des histiocytes. Une étude de 2006 [11] a permis d'isoler une souche d'*Escherichia coli* entéropathogène au sein de la muqueuse colique de chiens atteints de colite histiocytaire. De plus, une étude récente [9] démontre une disparition des bactéries entéropathogènes sur des biopsies réalisées à la faveur d'une endoscopie de contrôle, chez les chiens en rémission alors que cette *E. coli* était retrouvée chez le seul chien ayant rechuté. Les bactéries isolées possédaient des propriétés d'adhérence et d'invasion tissulaire similaires à celles observées pour les souches d'*E. coli* impliquées dans la maladie de Crohn chez l'homme. L'hybridation *in situ* pourrait constituer une méthode de mise en évidence directe des souches entéropathogènes d'*E. coli* au sein de la muqueuse colique des chiens suspects de colite histiocytaire [11, 12] mais cette méthode n'est pas encore accessible en routine.

Suite à ces données récentes, la colite histiocytaire n'est plus considérée comme une maladie inflammatoire chronique idiopathique mais comme une entéropathie secondaire à la présence d'une souche entéro-invasive d'*E. coli*. Cette souche est susceptible d'induire une réponse immunitaire inadaptée, excessive et inapte à éradiquer le germe chez l'animal infecté. Une prédisposition génétique est plausible. L'enrofloxacin est actuellement considérée comme le traitement de choix de la colite histiocytaire sans que la durée optimale du traitement n'ait pu encore être précisée.

Bibliographie

1. - BUSH T.M.: Boxer colitis. *Vet. Rec.*, 1992, **130**, 191.
2. - CHURCHER R.K., WATSON A.D.: Canine histiocytic ulcerative colitis. *Aust. Vet. J.*, 1997, **75**, 710-713.
3. - DAVIES D.R., O'HARA A.J., GUILFORD W.G.: Successful management of histiocytic ulcerative colitis with enrofloxacin in two Boxer dogs. *Aus. Vet. J.*, 2004, **82**, 58-61.
4. - EWING G.O., GOMEZ J.A.: Canine ulcerative colitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1973, **9**, 395-406.
5. - GERMAN A.J., HALL E.J., KELLY D.F.: An immunohistochemical study of histiocytic ulcerative colitis in Boxer dogs. *J. Comp. Pathol.*, 2000, **122**, 163-175.
6. - HOSTUTLER R.A., LURIA B.J., JOHNSON S.E., WEISBRODE S.E., SHERDING R.G., JAEGER J.Q., GUILFORD W.G.: Antibiotic-responsive histiocytic ulcerative colitis in 9 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, **18**, 499-504.
7. - HALL E.J., RUTGERST H.C., SCHOLE S.F.E., MIDDLETON D.J., TENNANT B.J., KING N.M., KELLY D.F.: Histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs in the UK. *J. Small. Anim. Pract.*, 1994, **35**, 509-515.
8. - KENNEDY P.C., CELLO R.M.: Colitis of boxer dogs. *Gastroenterology*, 1966, **51**, 926-931.
9. - MANFIELD C.S., JAMES F.E., CRAVEN M., DAVIES D.R., O'HARA A.J., NICHOLLS P.K., DOGAN B., MACDONOUGH S.P., SIMPSON K.W.: Remission of histiocytic ulcerative colitis in Boxer dog correlates with eradication of invasive intramucosal *Escherichia coli*. *J. Vet. Intern. Med.*, 2009, **23**, 964-969.
10. - STOKES J.E., KRUGER J.M., MULLANEY T., HOLAN K., SCHALL W.: Histiocytic ulcerative colitis in three non-Boxer dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2001, **37**, 461-465.
11. - SIMPSON K.W., DOGAN B., RISHNIW M., GOLDSTEIN R.E., KLAESSIG S., MCDONOUGH P.L., GERMAN A.J., YATES R.M., RUSSELL D.G., JOHNSON S.E., BERG D.E., HAREL J., BRUANT G., Mc DONOUGH S.P., SCHUKKEN Y.H.: Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in Boxer dogs. *Infect. Imm.*, 2006, **74**, 4778-4792.

12. - SIMPSON K.W.: Ulcerative colitis in Boxer. *Stand.care*, 2008, **10**, 1-11.
13. - TANAKA H., NAKAYAMA M., TAKASE K.: Histiocytic ulcerative colitis in a French bulldog. *J. Vet. Med. Sci.*, 2003, **65**, 431-433.
14. - VAN DER GAAG I., VAN TOORENBURG J.V., VOORHOUT G., HAPPE R.P., AALFS R.H.: Histiocytic ulcerative colitis in a French Bulldog. *J. Small. Anim. Pract.*, 1978, **19**, 283-290.
15. - VAN KRUININGEN H.J., MONTALI R.J., STRANDBERG J.D., KIRK R.W.: A granulomatous colitis of dogs with histologic resemblance to Whipple's disease. *Pathol. Vet.*, 1965, **2**, 521-544.
16. - VAN KRUININGEN H.J.: Clinical efficacy of tylosin in canine inflammatory bowel disease. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1976, **12**, 498-501.