

# ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2005 - Thèse n° .....

## *LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT - ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE*

# THESE

Présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 7 juillet 2005  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*PHILIPPON Anne*  
Né (e) le 11 décembre 1980  
à Digoïn





# ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2005 - Thèse n° .....

## *LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT - ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE*

### THESE

Présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 7 juillet 2005  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*PHILIPPON Anne*  
Né (e) le 11 décembre 1980  
à Digoïn





# DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉINAIRE DE LYON

Directeur : *Stéphane MARTINOT*

Au 1er JANVIER 2005

DEPARTEMENT	PREX	PR1	PR2	MC	Contractuel, Associé, IPAC Et ISPV	AERC	Chargés de consultations et d'enseignement
<b>DEPART. SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉINAIRE</b> Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. LACHERETZ M. ARTOIS	V. GUERIN-FAUBLEE 90 % A. KODJO D. GREZEL			
Pathologie infectieuse				J. VIALARD			
Parasitologie & Maladies parasitaires	MC. CHAUVÉ	G. BOURDOISEAU	P. DEMONT C. VERNOSZY	MP. CALLAIT CARDINAL L. ZENNER	S. COLARDELLE	ISPV	
Qualité et Sécurité des Aliments		G. CHANTEGRELET	A. LACHERETZ	A. GONTHIER			
Législation & Jurisprudence				P. SABATIER M.L. DELIGNETTE 80 % K. CHALVET-MONFRAY			
Bio-Mathématiques							
<b>DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE</b>							
Anatomie		E. CHATELAIN	T. ROGER	S. SAWAYA	R. DA ROCHA CARARO	MCC	BENREDOUANE K. N. GAY I. GOUJON
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. REMY		G. CHANOIT S. JUNOT K. PORTIER C. DECOSNE-JUNOT	MCC MCC MCC MCC	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie/ Hématologie		J.P. MAGNOL C. FOUNNEL	C. FLEURY	T. MARCHAL	D. WATRELOT-VIRIEUX P. BELLI D. PIN	MCC MCA MCA	I. BUBLOT C. GALET C. ESCRIOU
Médecine interne		J.L. CADORE		L. CHABANNE F. PONCE	M. HUGONNARD	MCC	F. DURIEUX
Imagerie médicale				E. CAUVIN	J. SONET	MCC	
<b>DEPART DES PRODUCTIONS ANIMALES</b>							
Zootéchnie, Ethologie & Economie rurale		M. FRANCK		P. LETERME			L. MOUNIER
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER L. ALVES & OLIVEIRA G. EGRON-MORAND S. BUFF P. GUERIN			
Biol & Patho de la Reproduction		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETTIN	R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND	D. LAURENT	MCA	N. GIRAUD P. DEBARNOT D. LAURENT
Patho Animaux de Production		P. BEZILLE	T. ALOGNINOUIWA				
<b>DEPART SCIENCES BIOLOGIQUES</b>							
Physiologie /thérapeutique	R. BOVIN			J.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN 90 % T. BURONFOSSE V. LAMBERT			
Biophysique/Biochimie		F. GARNIER	F. BENOIT F. GRAIN				
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK	P. JAUSSAUD P. BERRY				
Pharmacie / Toxicologie Législation du Médicament							
Langues							
<b>DEPART HIPPIQUE</b>							
Pathologie équine		IL. CADORE		A. LEBLOND			
Clinique équine		O. LEPAGE		A. BENAMOU-SMITH	C. FARMER R. SULLIVAN	IPAC IPAC	
Expertise nécropsique			C. FLEURY				



A Madame le Professeur J. TROUILLAS  
Du Laboratoire d'Histologie Embryologie Moléculaires de la Faculté de Médecine de Lyon  
Notre Président de Thèse,

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse  
Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Madame Le Docteur Vétérinaire F. PONCE, Maître de Conférences  
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon  
Notre Maître de Thèse,

Qui est à l'origine de ce travail  
Pour la confiance qu'elle nous a accordée  
Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J.-L. CADORÉ  
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon  
Notre deuxième assesseur,

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de Thèse  
Pour avoir accepté de juger ce travail  
Nous lui adressons nos respectueux hommages.

Sincères remerciements à Jean-Luc CADORÉ, Marine HUGONNARD, Didier PIN, Corinne FOURNEL et Elizabeth GRANJON (« Babette ») pour m'avoir permis d'illustrer cette thèse.



A mes parents, pour leur soutien tant moral que financier.

A mes grands-parents, sans qui je n'aurais certainement pas eu la vocation de faire ce métier.

A ma sœur et sa grande générosité.

A Yvain, pour ses encouragements et sa patience.

A Laëtitia, en te souhaitant tout plein de bonnes choses tant professionnellement que personnellement.

A Vodka, Puce, Mimoun, Loïs et Puce, Kim, Louvy et Romano, Silver, Croucrounette, Papaye, Ti-Chat et tous les autres animaux que j'adore.



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>I. Syndromes paranéoplasiques généraux</b>	<b>3</b>
<b>I.1. Anorexie</b>	<b>3</b>
I.1.1. Définition	3
I.1.2. Rappels	3
I.1.3. Etiologie et pathogénie	6
I.1.4. Signes cliniques	6
I.1.5. Diagnostic	6
I.1.6. Traitement	8
I.1.7. Chez l'homme	9
<b>I.2. Cachexie</b>	<b>10</b>
I.2.1. Définition	10
I.2.2. Rappels	10
I.2.3. Etiologie et pathogénie	13
I.2.4. Signes cliniques	15
I.2.5. Diagnostic	15
I.2.6. Traitement	17
I.2.7. Chez l'homme	18
<b>I.3. Fièvre</b>	<b>19</b>
I.3.1. Définition	19
I.3.2. Rappels	20
I.3.3. Etiologie et pathogénie	22
I.3.4. Signes cliniques	22
I.3.5. Diagnostic	22
I.3.6. Traitement	23
I.3.7. Chez l'homme	24
<b>I.4. Atteintes paranéoplasiques sanguines</b>	<b>24</b>
I.4.1. Rappels	24
I.4.2. Lignée rouge	34
I.4.3. Lignée blanche	54
I.4.4. Lignée plaquettaire	63
I.4.5. Lignée rouge, blanche et plaquettaire : pancytopenie	65
I.4.6. Troubles de l'hémostase	67
<b>II. Syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe</b>	<b>81</b>
<b>II.1. Hypercalcémie</b>	<b>81</b>
II.1.1. Définition	81
II.1.2. Rappels	81
II.1.3. Etiologie et pathogénie	84
II.1.4. Signes cliniques	87
II.1.5. Diagnostic	88
II.1.6. Traitement	91
II.1.7. Chez l'homme	92
<b>II.2. Syndrome d'hyperviscosité sanguine : l'hypergammaglobulinémie</b>	<b>95</b>
II.2.1. Définition	95
II.2.2. Rappels	95
II.2.3. Etiologie et pathogénie	96
II.2.4. Signes cliniques	98
II.2.5. Diagnostic	99
II.2.6. Traitement	102
II.2.7. Chez l'homme	102

<b>II.3.</b>	<b>Syndrome de Cushing spontané</b>	<b>104</b>
II.3.1.	Définition	104
II.3.2.	Rappels	104
II.3.3.	Etiologie et pathogénie	108
II.3.4.	Epidémiologie	111
II.3.5.	Signes cliniques	112
II.3.6.	Modifications biologiques	116
II.3.7.	Complications	117
II.3.8.	Diagnostic	117
II.3.9.	Traitement	122
II.3.10.	Pronostic	127
II.3.11.	Chez l'homme	127
<b>II.4.</b>	<b>Hyperthyroïdie féline</b>	<b>132</b>
II.4.1.	Définition	132
II.4.2.	Rappels	133
II.4.3.	Epidémiologie	135
II.4.4.	Etiologie et pathogénie	135
II.4.5.	Signes cliniques	136
II.4.6.	Modifications biologiques	138
II.4.7.	Diagnostic	138
II.4.8.	Traitement	142
II.4.9.	Chez l'homme	146
<b>II.5.</b>	<b>Hypocalcémie chronique</b>	<b>148</b>
II.5.1.	Définition	148
II.5.2.	Rappels	148
II.5.3.	Etiologie et pathogénie	149
II.5.4.	Signes cliniques	149
II.5.5.	Diagnostic	150
II.5.6.	Traitement	152
II.5.7.	Chez l'homme	152
<b>II.6.</b>	<b>Dysendocrinies sexuelles</b>	<b>153</b>
II.6.1.	Rappels	153
II.6.2.	Tumeurs ovariennes sécrétantes	156
II.6.3.	Tumeurs testiculaires chez le chien	161
<b>II.7.</b>	<b>Acromégalie chez le chat</b>	<b>167</b>
II.7.1.	Définition	167
II.7.2.	Rappels	167
II.7.3.	Etiologie et pathogénie	169
II.7.4.	Epidémiologie	169
II.7.5.	Signes cliniques	169
II.7.6.	Diagnostic	170
II.7.7.	Traitement	170
II.7.8.	Pronostic	171
II.7.9.	Chez l'homme	171
<b>II.8.</b>	<b>Hypertension Artérielle</b>	<b>174</b>
II.8.1.	Définition	174
II.8.2.	Rappels	174
II.8.3.	Etiologie et pathogénie	177
II.8.4.	Signes cliniques	177
II.8.5.	Diagnostic	179
II.8.6.	Traitement	182
II.8.7.	Chez l'homme	183

<b>III.</b>	<b>Syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante</b>	<b>187</b>
<b>III.1.</b>	<b>Affection paranéoplasique osseuse : l'ostéopathie hypertrophique</b>	<b>187</b>
III.1.1.	Définition	187
III.1.2.	Epidémiologie	187
III.1.3.	Etiologie et pathogénie	188
III.1.4.	Signes cliniques	188
III.1.5.	Diagnostic	189
III.1.6.	Traitement	192
III.1.7.	Pronostic	193
III.1.8.	Chez l'homme	193
<b>III.2.</b>	<b>Affections paranéoplasiques digestives : les ulcérations gastro-duodénales</b>	<b>195</b>
III.2.1.	Définition	195
III.2.2.	Rappels	195
III.2.3.	Etiologie et pathogénie	196
III.2.4.	Epidémiologie	197
III.2.5.	Signes cliniques	197
III.2.6.	Diagnostic	198
III.2.7.	Traitement	202
III.2.8.	Pronostic	206
III.2.9.	Chez l'homme	206
<b>III.3.</b>	<b>Affections paranéoplasiques nerveuses</b>	<b>207</b>
III.3.1.	L'hypoglycémie paranéoplasique	208
III.3.2.	Hypocalcémie aiguë	221
III.3.3.	Syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine	222
<b>III.4.</b>	<b>Affections paranéoplasiques neuromusculaires</b>	<b>229</b>
III.4.1.	La myasthénie grave ou myasthenia gravis	231
III.4.2.	Les polyneuropathies périphériques	241
III.4.3.	Chez l'homme	246
<b>III.5.</b>	<b>Affections paranéoplasiques dermatologiques</b>	<b>249</b>
III.5.1.	Chez le chien	249
III.5.2.	Chez le chat	258
III.5.3.	Chez l'homme	262
<b>III.6.</b>	<b>Affection paranéoplasique rénale : syndrome néphrotique et amyloïdose rénale</b>	<b>269</b>
III.6.1.	Définition	269
III.6.2.	Rappels	269
III.6.3.	Epidémiologie	270
III.6.4.	Etiologie et pathogénie	270
III.6.5.	Signes cliniques	272
III.6.6.	Modifications biologiques	273
III.6.7.	Diagnostic	273
III.6.8.	Traitement	274
III.6.9.	Pronostic	277
III.6.10.	Chez l'homme	277
<b>CONCLUSION</b>		<b>279</b>
<b>RÉSUMÉ</b>		<b>285</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>		<b>287</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>289</b>



# INTRODUCTION

Chez l'homme comme chez nos carnivores domestiques (chiens et chats), l'évolution d'un processus néoplasique peut se traduire cliniquement par deux types de symptômes : ceux induits par la présence physique de la tumeur qui altèrent directement les structures ou les fonctions de l'organisme et ceux produits indirectement par la tumeur à distance : dans ce deuxième cas, on parle de syndromes paranéoplasiques.

Les syndromes paranéoplasiques regroupent des manifestations cliniques produites par une tumeur ou par ses métastases à distance de celles-ci. Les signes cliniques observés sont en général liés à la présence de molécules synthétisées par la tumeur puis transportées aux organes cibles ou sensibles par voie hématogène. Certaines molécules sont des hormones normalement produites par l'organe atteint, mais en quantité supérieure aux valeurs usuelles : on est en présence d'un syndrome paranéoplasique eutopique. D'autres molécules ont des effets similaires à des hormones connues mais ne présentent pas leur structure polypeptidique exacte. Elles sont en général sécrétées par un tissu autre que celui qui les synthétise dans les conditions physiologiques : on est en présence d'un syndrome paranéoplasique ectopique.

Les tumeurs les plus fréquemment associées aux syndromes paranéoplasiques sont celles du système endocrine et des tissus lymphohématopoïétiques. Cependant, tous les types de tumeurs peuvent être associés à la présence d'un syndrome paranéoplasique, la majorité d'entre eux étant malins. Par ailleurs, les principaux signes cliniques observés découlent de la nature des tissus tumoraux mis en jeu.

Chez le chien et le chat, les syndromes paranéoplasiques sont relativement fréquents et regroupent des signes cliniques très polymorphes. Par ailleurs, l'origine de certains syndromes reste encore inexploquée à l'heure actuelle. Enfin, ils se manifestent parfois avant les signes cliniques en rapport direct avec la tumeur sous-jacente et sont alors le point de départ de la démarche diagnostique et thérapeutique. Devant la diversité des syndromes paranéoplasiques et la complexité de leur pathogénie, il nous est apparu nécessaire de réaliser cette étude bibliographique concernant les syndromes paranéoplasiques du chien et du chat, en apportant des éléments de pathologie comparée avec l'homme.

Ainsi, nous envisagerons successivement l'étude clinique (définition, étiologie et pathogénie, signes cliniques, diagnostic, et traitement) de l'ensemble des syndromes paranéoplasiques eutopiques et ectopiques rencontrés en médecine vétérinaire chez le chien et le chat. Nous commencerons par les syndromes paranéoplasiques généraux, c'est-à-dire qui ont un retentissement global sur l'état général de l'animal. Puis, nous poursuivrons par les syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe, c'est-à-dire qui affectent plusieurs organes cibles. Enfin, nous verrons les syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante, c'est-à-dire qui affectent préférentiellement un organe ou une fonction de l'organisme. Pour chaque syndrome, nous présenterons des éléments de comparaison entre les médecines vétérinaire et humaine.



# **I. SYNDROMES PARANEOPLASIQUES GENERAUX**

---

Les syndromes paranéoplasiques généraux peuvent accompagner tous les types de tumeurs et se caractérisent par une atteinte de l'état général. Ainsi, on peut observer de l'anorexie, de la cachexie, de la fièvre et des modifications hématologiques (anémie, polycythémie, leucocytose, leucopénie...).

## **I.1. Anorexie**

(Prévost, 2002, De Keuster, 2001, Hébert, 2002)

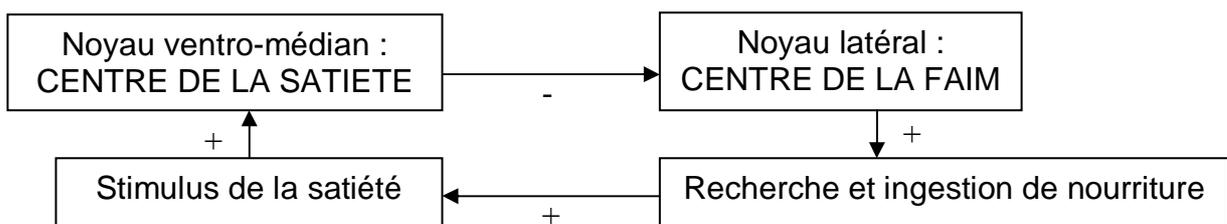
### ***I.1.1. Définition***

L'anorexie est une perte du désir d'ingérer de la nourriture, c'est-à-dire de l'appétit, évoluant depuis plus de deux jours. Si celle-ci est partielle, on parle d'hyporexie. Si la prise de nourriture est très fortement diminuée ou est inexistante, on parle d'anophagie. L'anophagie est la conséquence directe et la manifestation évidente de l'anorexie. Elle correspond donc à l'état d'un animal qui n'ingère plus de nourriture. Enfin, lorsque que l'appétit est irrégulier, on parle de dysorexie : on note une alternance de phases d'hyporexie voire d'anorexie, avec des périodes où l'appétit est normal ou augmenté. (Prévost, 2002, De Keuster, 2001)

### ***I.1.2. Rappels***

(De Keuster, 2001, Foucault, 1992)

La régulation de la faim et de la satiété fait intervenir plusieurs mécanismes :  
- L'action de deux centres hypothalamiques intimement liés :



*Figure 1 - Lien entre les deux centres hypothalamiques de la régulation de la faim*

La faim est donc la disparition de l'inhibition du centre de la satiété sur le centre de la faim. Or ces deux centres sont situés dans l'hypothalamus dont le fonctionnement implique la mise en jeu de la sérotonine ou 5HT (5 Hydroxy-Tryptamine). C'est un neuromédiateur excitateur libéré par le cortex, l'hypothalamus, l'épiphyse, le tronc cérébral et la moelle épinière. Les mécanismes d'action postsynaptiques font intervenir l'AMPC (adénosine monophosphate cyclique), l'IP3 (inositol triphosphate) et les canaux cationiques. La sérotonine pourrait donc intervenir dans la pathogenèse de l'anorexie.

D'autres régions de l'encéphale interviendrait également dans la régulation de l'appétit, notamment le cortex cérébral.

L'action de facteurs métaboliques, neurologiques et humoraux comme la réserve en matières grasses de l'organisme (via la leptine), l'état reproductif, la température ambiante, le type de nourriture... pourraient augmenter ou diminuer l'ingestion de nourriture.

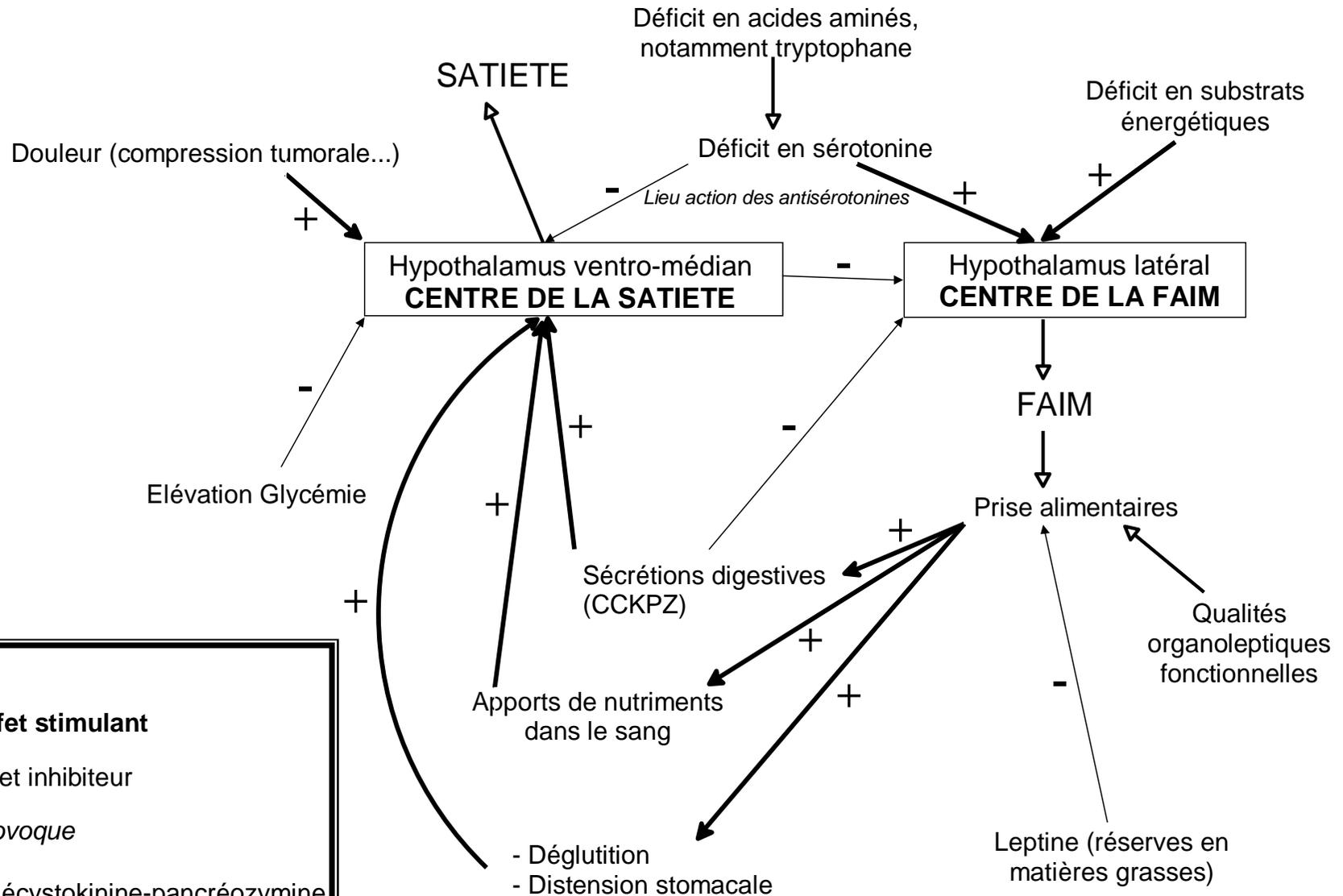
L'ingestion ou la production endogène de toxines, la déshydratation, la dilatation de l'estomac, ainsi que la production de cytokines pendant un processus inflammatoire, peuvent diminuer la prise alimentaire.

Tout processus diminuant le niveau de conscience de l'animal peut également influencer le comportement alimentaire.

*Voir Figure 2 - Schéma simplifié des mécanismes de régulation de l'appétit.*

Figure 2 - Schéma simplifié des mécanismes de régulation de l'appétit

(D'après Prévost, 2002, Foucault, 1992)



**Légende :**

+  
 → Effet stimulant

-  
 → Effet inhibiteur

→ Provoque

CCKPZ = Cholécystokinine-pancréozymine

### ***1.1.3. Etiologie et pathogénie***

(Prévost, 2002, De Keuster, 2001)

L'anorexie paranéoplasique est fréquente et d'étiologie multifactorielle. Elle est associée à de nombreux types de tumeurs chez le chien et le chat, notamment les lymphomes et les leucémies.

Elle peut être liée à la sécrétion de substances anorexigènes telle que la sérotonine qui intervient dans le fonctionnement des centres hypothalamiques de régulation de la faim, à une altération du goût ou de l'odorat, elle peut être secondaire à une hyperthermie provoquée par le processus tumoral ou par une surinfection (voir *Fièvre*, I.3.) et enfin, elle peut être liée à la douleur générée par la présence physique de la tumeur.

### ***1.1.4. Signes cliniques***

(Prévost, 2002, De Keuster, 2001)

Les signes cliniques de l'anorexie correspondent à sa définition, à savoir une perte de l'appétit de l'animal se traduisant par une anophagie voire une aphagie.

Les risques d'une anorexie prolongée sont importants : ils impliquent un risque de mort par inanition (épuisement de toutes les réserves), d'autant plus que l'anorexie est associée à une adipsie (déshydratation). Chez le chat, une anorexie prolongée (plus d'une à deux semaines) peut favoriser l'apparition d'une lipidose hépatique. Enfin, une baisse d'efficacité des défenses de l'organisme contre le processus tumoral peut être observée en raison d'un déficit d'apport des métabolites énergétiques et des acides aminés indispensables à la synthèse des protéines immunitaires.

### ***1.1.5. Diagnostic***

(Hébert, 2002, Prévost, 2002, De Keuster, 2001)

Le diagnostic de l'anorexie est basé sur le recueil de l'anamnèse : appétit modifié, durée d'évolution de l'anorexie, circonstances d'apparition... Le diagnostic différentiel de l'anorexie paranéoplasique avec les autres causes d'anorexie est difficile en raison de la non spécificité de ce signe clinique. Il conviendra de mettre en place une démarche diagnostique rigoureuse afin de caractériser l'origine tumorale de ce syndrome. (Voir *Figure 3 - Diagnostic différentiel de l'anorexie*)

**Légende :**

- PAL = Phosphatases alcalines
- ALAT = Alanine amino-transférases
- Ca-Pt = Calcium et Proteines totales
- Na = Sodium / K = Potassium / Cl = Chlore
- PIF = Péritonite Infectieuse Féline

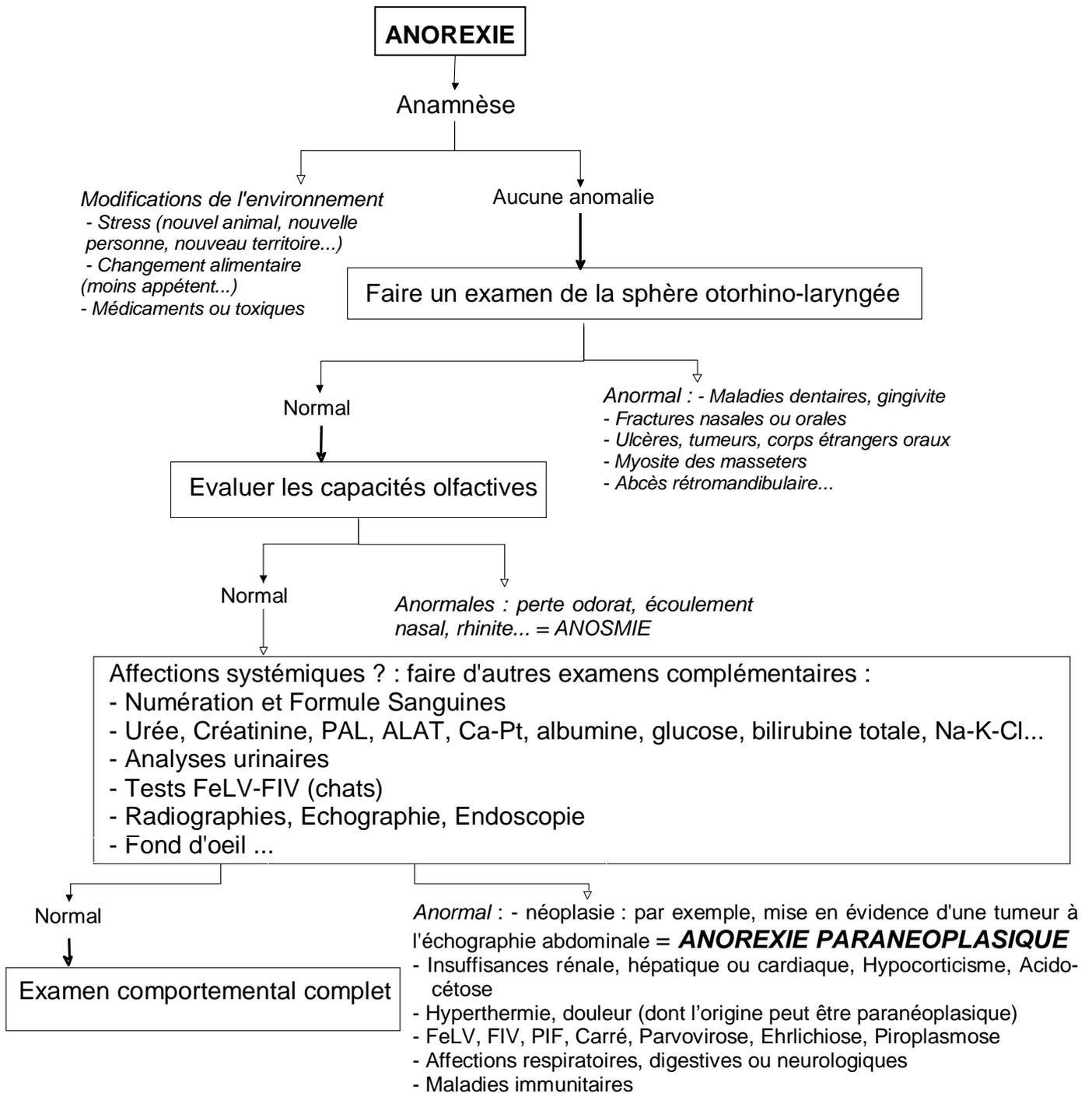


Figure 3 - Diagnostic différentiel de l'anorexie

(D'après Prévost, 2002, Hébert, 2002, Monroe, 2000)

### ***1.1.6. Traitement***

(Prévost, 2002, De Keuster, 2001)

Le traitement étiologique par élimination du processus tumoral sous-jacent reste le traitement de choix.

Toutefois, lorsque l'anorexie évolue depuis plus de soixante-douze heures, diverses molécules dites orexigènes peuvent être utilisées afin de stimuler l'appétit, leur effet étant limité dans le temps (Fox, 1995). Néanmoins, leurs effets délétères doivent être pris en compte et ils constituent souvent un obstacle à leur utilisation :

#### **◆ Les antisérotonines**

Ces molécules bloquent les récepteurs post-synaptiques 5HT, diminuent ainsi la transmission de la 5HT (= sérotonine) et donc augmentent la prise alimentaire. Ainsi, la cyproheptadine (PERIACTINE®), antisérotonine et antihistaminique, peut être utilisée per os chez le chien (0,2 à 0,4 mg/kg une à deux fois par jour) et chez le chat (4 mg/chat deux fois par jour) (Hébert, 2002). Chez le chat, il faut toutefois être prudent car elle provoque une excitation et de l'agressivité (par diminution de la transmission sérotoninergique). De plus, d'autres effets secondaires ont été rapportés : tachycardie, rétention urinaire, constipation (effets anti-cholinergiques), agitation ou somnolence.

#### **◆ Les benzodiazépines**

Elles sont classiquement utilisées pour stimuler la prise alimentaire, notamment le diazépam per os (VALIUM®, 1,25 mg par chat à la demande (Hébert, 2002)) ou en intra-veineux (1 mg/chat (Hébert, 2002)) avec des effets quasiment immédiats et qui durent environ une demi-heure (donc il faut distribuer le repas juste après l'injection). L'oxazépam (SERESTA®, 2,5 mg/chat deux fois par jour per os (Hébert, 2002)) aurait un effet orexigène plus puissant mais l'absence de forme parentérale réduit son efficacité clinique. Le chlordiazépoxyde (LIBRIUM®) est aussi utilisée per os à raison de 0,5 à 1 mg/kg. Toutefois, il convient de ne pas les utiliser lorsque l'animal est insuffisant hépatique (notamment en utilisation prolongée) et de tenir compte de leurs effets indésirables potentiels (sédation, ataxie, malpropreté, modification du comportement...). De plus, il faut souligner que leurs effets bénéfiques s'épuisent rapidement en deux ou trois jours avec éventuellement un effet rebond d'anorexie durable. Le mécanisme expliquant que ces molécules stimulent l'appétit n'est pas clairement établi. Elles pourraient stimuler le centre hypothalamique de l'appétit ou agir par leurs effets anxiolytiques.

#### **◆ Les corticoïdes**

Ils entraînent une polyphagie par une action antisérotoninergique (prednisone per os, à la posologie de 0,1 à 0,2 mg/kg deux fois par jour (Hébert, 2002)). Toutefois, ils convient de les utiliser avec prudence compte tenu de leurs nombreux effets secondaires (essentiellement un hypercorticisme iatrogène, des ulcérations gastro-intestinales, des infections récurrentes du tractus urinaire et une pancréatite chez le chien, et un diabète sucré transitoire chez le chat (Couto, 1999)) qui aggravent les effets délétères du jeûne.

◆ **L'acétate de mégestrol**

Il a également des propriétés orexigènes, mais ses effets sont plus aléatoires. De plus, ses effets secondaires sont graves (action diabétogène, inhibition des glandes surrénales, induction de tumeurs mammaires (Fox, 1995)) et fréquents, ce qui limite son utilisation prolongée dans le temps.

◆ **Les complexes de vitamines B**

Ils auraient un effet à plus long terme. Par exemple, on pourrait utiliser la cyanocobaltamine (vitamine B12) par voies sous-cutanée ou intra-veineuse (1000 µg/jour).

Il est certain que l'alimentation volontaire est de loin préférable car elle limite le stress et stimule les sécrétions gastriques et intestinales, permettant une meilleure digestion. Mais, si l'animal ne se nourrit toujours pas après deux ou trois jours, il conviendra de mettre en place une sonde oro-gastrique, naso-oesophagienne, de pharyngostomie, d'oesophagostomie, de gastrostomie ou d'entérostomie. Enfin, lorsque cette technique n'est pas réalisable, une alimentation parentérale est effectuée (Couto, 1990).

### ***1.1.7. Chez l'homme***

(John and al., 1997)

L'anorexie fait intervenir plusieurs facteurs et contribue au développement d'un état cachectique (voir *Cachexie*, I.2.).

Ainsi, des anomalies dans la perception du goût des aliments salés et sucrés ont été décrites. L'origine est mal connue : une carence en zinc ou en d'autres oligoéléments pourrait être impliquée. Mais les tumeurs produisent des facteurs qui peuvent changer la perception alimentaire des patients. La sérotonine est le principal neurotransmetteur responsable notamment lors de carcinome, mais d'autres molécules peuvent intervenir, comme la bombésine, le CRH (corticotropin releasing hormone) et l'ACTH (hormone adrénocorticotrophique) lors de tumeurs pulmonaires.

Par ailleurs, un effet local de la tumeur par obstruction (tumeurs du tube digestif, notamment proximal) ou un syndrome maldigestion-malabsorption (tumeurs intestinales ou pancréatiques) peut également être à l'origine d'une anorexie ou d'une diminution des apports énergétiques.

Enfin, des facteurs psychologiques telles que la dépression ou l'anxiété face à la maladie ou au traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie....) peuvent aussi intervenir.

## **I.2. Cachexie**

(Chuzel, 2004-c, Hébert, 2001-b, Ogilvie, 2000, Greco, 2000, Couto, 1990)

### ***I.2.1. Définition***

La cachexie paranéoplasique se définit comme une perte de poids extrême, même lorsque la prise calorique est suffisante. La prévalence de ce syndrome paranéoplasique en cancérologie vétérinaire est actuellement inconnue. Divers auteurs suggèrent que l'incidence de la cachexie paranéoplasique chez le chien et le chat est aussi fréquente que chez l'homme (Bergman, 2001-b, Dobson and al., 2003). Toutefois, une évaluation récente de la perte de poids des animaux dans un service d'oncologie vétérinaire, sur cent chiens, (Michel and al., 2004) décrit que globalement le pourcentage de chiens présentant des signes de cachexie paranéoplasique est inférieur aux valeurs rapportées en médecine humaine. Ainsi, les auteurs constatent que sur soixante-quatre chiens ayant un poids optimal avant le diagnostic de la tumeur, 31% restent stables ou prennent du poids au moment du diagnostic, 31% perdent 5% de leur poids, 14 % perdent 5 à 10% de leur poids et 23% perdent plus de 10% de leur poids. Par ailleurs, seulement 4% des animaux sont atteints de cachexie tumorale au moment du diagnostic, sachant que celle-ci est définie dans cette étude à partir de la silhouette et de la palpation du tissu adipeux (et même 29% des animaux présentent un surpoids au moment du diagnostic). Enfin, seulement 15% des animaux sont atteints d'amyotrophie au moment du diagnostic, sachant que celle-ci est définie dans cette étude à partir de la palpation des muscles squelettiques.

### ***I.2.2. Rappels***

(Lubert et al., 1992, Guesnet et al., 1987)

Lors de cachexie paranéoplasique, le métabolisme cellulaire est perturbé. Ainsi, pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu, quelques rappels concernant les voies glucidiques, lipidiques et protidiques sont intéressants (voir *Figure 4 - Métabolismes glucidique, lipidique et protéique*).

#### **◆ Métabolisme glucidique**

Il comprend diverses voies d'utilisation du glucose dont le but est de produire de l'énergie aux cellules (ATP). Tout d'abord, la glycolyse est une voie qui dégrade le glucose en pyruvate. Elle peut fonctionner en anaérobiose, le pyruvate étant alors transformé en lactate, ce qui permet la régénération du NAD<sup>+</sup>. Mais elle peut aussi fonctionner en aérobie, le pyruvate étant utilisé dans le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs) qui fournit les NADH<sub>2</sub> et FADH<sub>2</sub> aux chaînes de transport des électrons mitochondriales (dont l'oxygène est le dernier accepteur d'électrons), permettant une production d'énergie supérieure (ATP). Ainsi, la glycolyse aérobie dégrade le glucose pour former de l'ATP. Mais par ailleurs, elle fournit des éléments de construction pour la synthèse des composés cellulaires (acides aminés nécessaires aux synthèses protéiques, synthèse des porphyrines...). La voie des pentoses phosphates utilise aussi le glucose, voire le fructose issu de ce dernier, pour former du

ribose5phosphate qui pourra être réintégré dans la voie de la glycolyse. Cette voie permet également de produire de l'énergie aux cellules via la formation d'un coenzyme réduit : le NADH<sub>2</sub>. La néoglucogenèse hépatique permet une régénération des stocks de glucose et peut s'effectuer à partir de plusieurs substrats : le lactate (issu de la glycolyse anaérobie), les acides aminés glucoformateurs via le phosphoénolpyruvate (issu du cycle de l'acide citrique via l'oxaloacétate) et le glycérol issu de la lipolyse. La régulation du métabolisme glucidique fait entre autre intervenir l'insuline. Celle-ci stimule la glycogénogenèse (synthèse de glycogène à partir du glucose) et la glycolyse afin de produire des acides aminés mais surtout des acides gras qui seront stockés dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides.

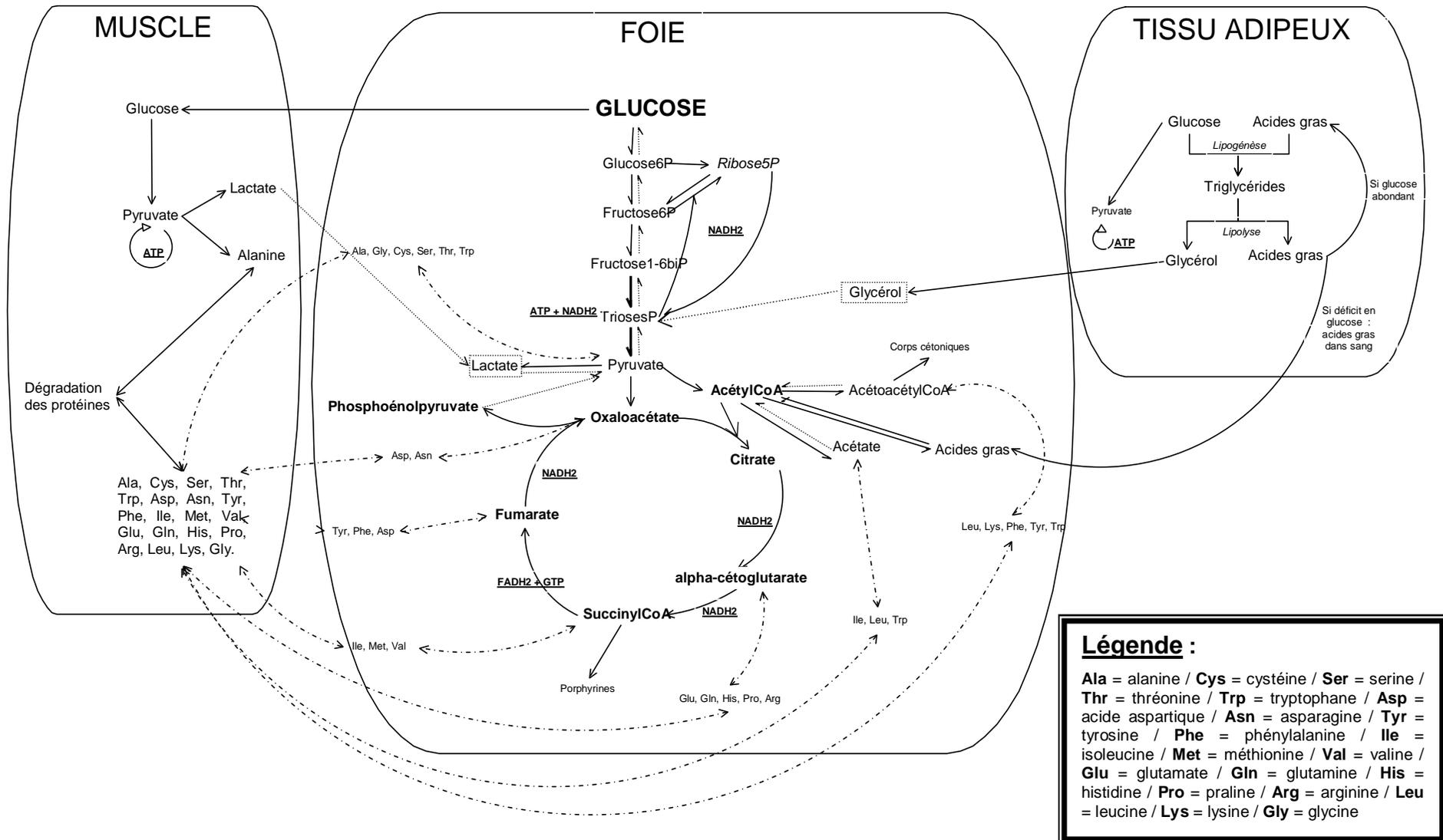
#### ◆ Métabolisme lipidique

La synthèse des triglycérides dans le tissu adipeux s'effectue à partir du glucose et des acides gras. La lipolyse fournit le glycérol pour la néoglucogenèse hépatique et des acides gras qui servent à régénérer le stock de triglycérides lorsque du glucose est en quantité abondante. Dans le cas contraire, ils sont libérés dans le sang puis transformés par  $\beta$ -oxydations en acétylCoA qui servira à produire de l'énergie cellulaire en réintégrant le cycle de Krebs.

#### ◆ Métabolisme protéique

Les acides aminés issus du cycle de l'acide citrique sont utilisés dans les synthèses protéiques. Inversement, le catabolisme protéique fournit les acides aminés glucoformateurs nécessaires à la néoglucogenèse lorsque l'organisme n'a plus de glucose disponible, ce qui peut aboutir à une fonte musculaire lorsque ce phénomène est intensifié.

**Figure 4 - Métabolismes glucidique, lipidique et protéique**  
(Lubert et al., 1992, Guesnet et al., 1987)



### ***1.2.3. Etiologie et pathogénie***

(Chuzel, 2004-c, Dobson and al., 2003, Morrison, 1998, Ogilvie, 1997, Couto, 1990, Fox, 1995)

La cachexie paranéoplasique est associée à de nombreux types de tumeurs chez le chien et le chat (notamment les lymphomes et les leucémies) et toucherait 25 à 30 % des animaux atteints d'un processus tumoral. (Chuzel, 2004-c, Bergman, 2001-b)

La cachexie résulte d'une profonde altération des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques. Les mécanismes responsables sont multiples et imparfaitement connus. Les effets des interleukines (IL-1 et IL-6), du tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) et de l'interféron  $\gamma$  seraient mis en cause. D'autres molécules comme le facteur-D (Fox, 1995), la growth hormone, la testostérone et les oestrogènes (Morrison, 1998) seraient également impliquées.

Ces mécanismes interviennent longtemps avant que les signes cliniques de cachexie ne deviennent visibles. Les modifications métaboliques induites ont des effets néfastes sur l'organisme et sont responsables de la réduction de la qualité et de l'espérance de vie. (Chuzel, 2004-c, Morris and al., 2001)

#### **◆ Modification du métabolisme glucidique**

La tumeur va grandir aux dépens de l'organisme. L'altération du métabolisme glucidique aboutit in fine à un gain d'énergie pour la tumeur et à une perte d'énergie pour l'animal lui-même. Les mécanismes à l'origine sont complexes et font notamment intervenir l'installation d'une hyperinsulinémie (anomalie de sécrétion de l'insuline par le pancréas) et d'une insulino-résistance (déficience au niveau des récepteurs à l'insuline des cellules de l'organisme, notamment chez des chiens atteints de lymphome (Ogilvie, 1997)). Ainsi, une majorité du glucose sanguin est utilisée par les cellules tumorales aux dépens des cellules de l'organisme (pertes énergétiques évaluées à 20% dans certains cas (Fox, 1995)). On assiste à une compétition entre l'animal et la tumeur (Finora, 2003).

L'utilisation du glucose disponible par les cellules tumorales fait majoritairement intervenir la glycolyse anaérobie et est donc associée à une production excessive de lactates, qui est ensuite utilisé pour la néoglucogenèse hépatique (cycle de Cori). Or, cette voie est déficiente en énergie ce qui diminue les apports énergétiques aux cellules de l'organisme (production de deux molécules d'ATP lors de la glycolyse anaérobie et consommation de six molécules d'ATP lors de la néoglucogenèse). (Morrison, 1998)

D'autres recherches (Ogilvie, 1997) mettent en évidence une élévation des concentrations sériques en insuline et en lactate chez des chiens atteints de lymphomes et d'autres tumeurs, par rapport aux valeurs rencontrées chez des chiens témoins lors d'un test de tolérance au glucose.

En conséquence, un traitement diététique sera fondamental pour combattre la cachexie.

#### ◆ **Modification du métabolisme protéique**

Le catabolisme protéique est augmenté et excède les synthèses protéiques, ce qui résulte en un bilan azoté négatif. En conséquence, on note une diminution de l'immunité cellulaire et humorale, de la fonction digestive, et de la cicatrisation des plaies. (Ogilvie, 2000) Cliniquement, on observe une amyotrophie, une hypoalbuminémie, un retard à la cicatrisation et des surinfections fréquentes.

L'hypoalbuminémie peut-être due à un défaut de synthèse hépatique et/ou une fuite digestive ou rénale des protéines alimentaires. La diminution de la synthèse hépatique de l'albumine pourrait être liée à la sécrétion tumorale d'interleukine Il-6 ayant des propriétés hépatotoxiques. Les fuites protéiques digestives seraient liées à la présence d'abrasions des villosités intestinales.

A la différence des acides gras, les acides aminés sont les premiers substrats utilisés par les cellules tumorales pour la néoglucogenèse (acides aminés glucoformateurs). Ainsi, chez des chiens atteints de lymphome, on note une diminution significative de la teneur en thréonine, glutamine, glycine, valine, cystine, et arginine, mais une augmentation des teneurs en leucine et phénylalanine. (Ogilvie, 2000, Ogilvie, 1997)

En conséquence, une correction des teneurs en acides aminés aura un impact important dans le traitement de la cachexie.

#### ◆ **Modification du métabolisme lipidique**

L'insulinorésistance stimule la lipolyse et inhibe les synthèses lipidiques. En effet, l'insuline a normalement pour effet de stimuler la synthèse des triglycérides dans les tissus adipeux et d'inhiber la lipolyse. Par ailleurs, les cellules tumorales ne peuvent pas utiliser facilement les acides gras pour la néoglucogenèse qui s'effectue donc à partir du glycérol. En conséquence, on note un accroissement de la concentration sérique en acides gras libres et en triglycérides et une diminution des teneurs en lipoprotéines de haute densité et en cholestérol.

Ainsi, une alimentation lipidique sélective permettrait de lutter contre la cachexie.

Tous ces mécanismes expliquent que chez des animaux ayant une cachexie paranéoplasique, on retrouve des concentrations sériques élevées en insuline, en lactates et en triglycérides.

En outre, l'origine de la cachexie s'explique également par la réduction de l'apport énergétique (hyporexie ou anorexie) et par la présence fréquente de troubles digestifs associés tels que de la diarrhée ou des vomissements.

### 1.2.4. Signes cliniques

Ils ne sont pas toujours remarqués lors de la phase d'installation du syndrome, mais ils deviennent patents au cours de l'évolution du processus tumoral associé. On observe de la dysorexie ou anorexie, une perte de poids progressive, de la faiblesse et de la léthargie, une amyotrophie, une diminution des performances et un affaiblissement des défenses immunitaires. Les altérations métaboliques et le mauvais état général secondaire sont responsables d'une augmentation des réactions toxiques ou néfastes suite à une chimiothérapie, à une radiothérapie ou une chirurgie, ce qui diminue la réponse au traitement et le pronostic. (Chuzel, 2004-c)

La cachexie et l'hypoalbuminémie seraient des indicateurs d'un mauvais pronostic. (Ogilvie, 2000)

### 1.2.5. Diagnostic

Le diagnostic de la cachexie paranéoplasique repose sur le recueil de l'anamnèse en s'attardant sur l'évolution des signes cliniques (intolérance à l'effort, léthargie, anorexie en début d'évolution puis amaigrissement évident et détérioration progressive de l'état corporel (Ogilvie, 1997) puis sur l'examen clinique de l'animal avec mise en évidence des signes cliniques précédemment décrits. (Bergman, 2001-b)

Un dosage de l'albumine sanguine permet d'objectiver une hypoalbuminémie dont l'origine hépatique peut être confirmée par l'obtention de valeurs élevées en phosphatases alcalines (PAL) et en alanines amino-transférases (ALAT) sanguines.

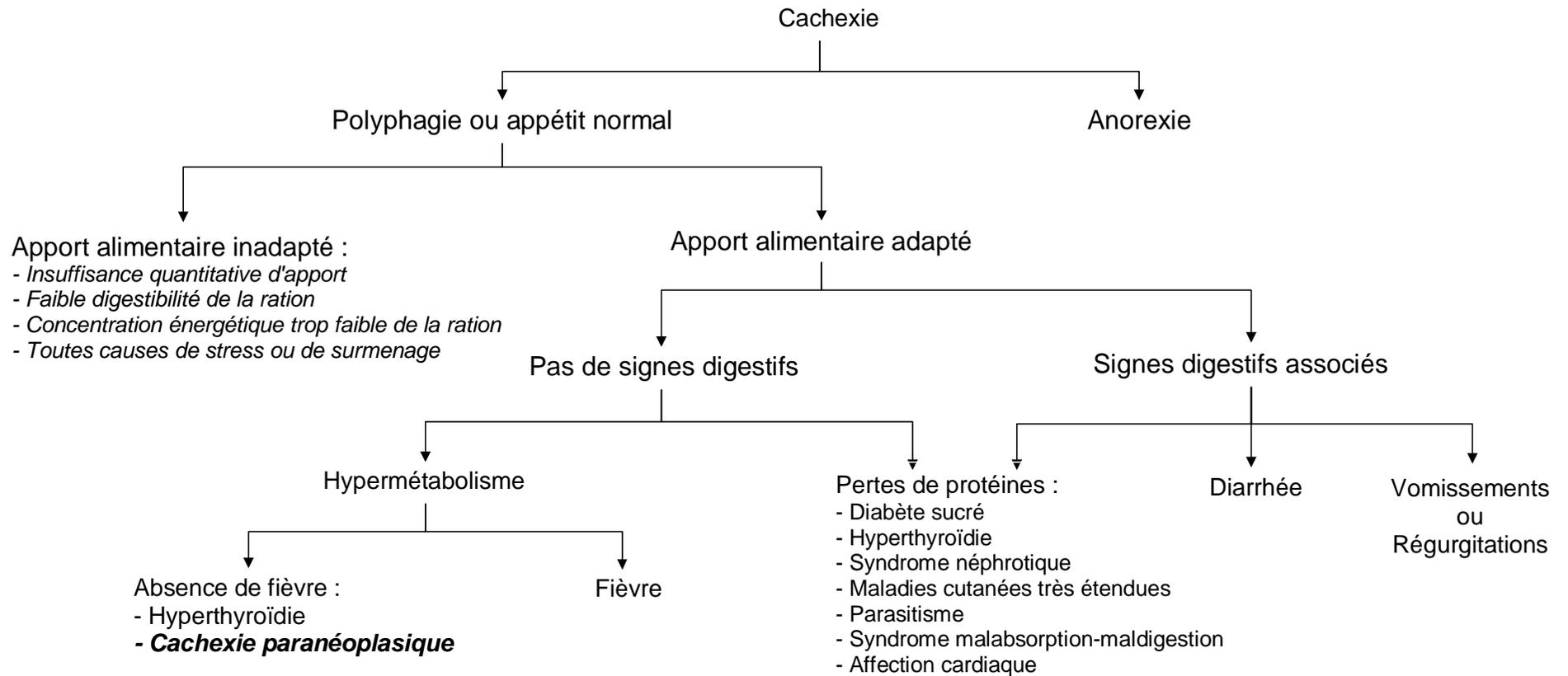
Le diagnostic différentiel doit être effectué avec les déficits d'apports énergétiques et les autres causes pathologiques de cachexie : voir *Figure 5 et Figure 6 - Diagnostic différentiel de la cachexie.*

<b>Diagnostic différentiel de la cachexie (D'après Wolter, 1982)</b>	
<b>Sans raison pathologique</b> (= apports énergétiques < besoins)	<b>Pathologique</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Sous-consommation</b> : l'animal reçoit une quantité insuffisante d'aliment quotidiennement, ou refuse un type de nourriture.</li><li>• <b>Faible digestibilité ou concentration énergétique trop basse</b> de la ration.</li><li>• <b>Travail musculaire trop soutenu, lactation épuisante, conditions climatiques sévères, toutes causes de stress et de surmenage.</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Parasitisme important</b> (digestif ou sanguin).</li><li>• <b>Troubles intestinaux</b> : malabsorption, maldigestion, diarrhée, vomissements, régurgitations.</li><li>• <b>Processus néoplasique : cachexie paranéoplasique.</b></li><li>• <b>Dysendocrinies, syndrome néphrotique, maladies cutanées très étendues, affections cardiaques.</b></li><li>• <b>Fièvre, anorexie.</b></li></ul>

Figure 5 - Diagnostic différentiel de la cachexie (tableau)

Figure 6 - Diagnostic différentiel de la cachexie (schéma)

(D'après Greco, 2000)



### ***1.2.6. Traitement***

(Chuzel, 2004-c, Dobson and al., 2003, Finora, 2003, Ogilvie, 2000, Ogilvie, 1997, Fox, 1995)

Le traitement étiologique par élimination du processus tumoral est primordial. Toutefois, un traitement spécifique de la cachexie (diététique) et des symptômes associés doit être instauré en parallèle, notamment le temps que le processus néoplasique sous-jacent soit identifié et traité.

#### **◆ Traitement diététique**

Chez l'homme, la thérapie nutritionnelle joue un rôle certain chez les patients souffrant de cachexie tumorale. Par exemple, une alimentation contenant 30 à 50 % des apports énergétiques sous forme de matières grasses, diminue les perturbations métaboliques liées au glucose, les pertes lipidiques liées à la lipolyse et la croissance de la tumeur, tout ceci étant en faveur du malade qui reprend du poids et retrouve un équilibre de ses bilans azoté et énergétique. (Ogilvie, 2000)

De la même façon, une simple modification du contenu lipidique de la ration permettrait de réduire l'état de cachexie chez nos animaux. Ainsi, des chiens atteints d'un lymphome nourris avec une alimentation riche en graisse évoluent plus rapidement vers la phase de rémission et des chiens nourris avec une alimentation riche en glucides ont une médiane de survie réduite. (Ogilvie, 2000)

Ainsi, l'addition d'acides gras à chaînes moyennes et longues (c'est-à-dire des acides gras omega-3) peut être bénéfique dans le traitement des chiens atteints d'un cancer. Des études in vitro sur des rongeurs ont montré que les acides gras poly-insaturés n-3 et l'arginine inhibent la croissance tumorale et l'apparition de métastases. Ces molécules pourraient restaurer les déséquilibres métaboliques, diminuer l'inflammation et améliorer la qualité de vie des animaux et leur médiane de survie (étude réalisée sur des chiens traités contre un lymphome). (Ogilvie, 2000)

Ainsi, une alimentation riche en acides gras omega-3 est la base du traitement diététique de la cachexie tumorale. Par exemple, on peut utiliser l'aliment Hills Patented Prescription Diet Canine N/D : il contient des protéines hyperdigestibles, une teneur réduite en glucides simples, de l'arginine et des acides gras oméga-3. Néanmoins, ces aliments étant restreints en fibres, il convient de compléter cet apport. (Ogilvie, 2000)

L'alimentation par voie entérale est privilégiée si l'animal est capable de manger seul. Une stimulation chimique de l'appétit par l'utilisation de molécules orexigènes (dérivés des benzodiazépines, cyproheptadine, acétate de mégestrol...) est préconisée lors d'une anorexie qui évolue depuis plus de soixante-douze heures (voir *Anorexie, I.1.*).

En cas d'anorexie prolongée, on mettra en place une alimentation assistée à l'aide de sondes naso-gastrique, de pharyngostomie, de gastrostomie ou de jéjunostomie. (Chuzel, 2004-c, Ogilvie, 2000)

La voie parentérale sera employée dans les cas où le tractus intestinal n'est plus fonctionnel. Pour cela, les fluides riches en lactate et en glucose seront évités. (Ogilvie, 2000)

Les besoins énergétiques quotidiens d'un animal cachectique sont multipliés par 1,5 (Fox, 1995) voire doublés (Chuzel, 2004-c), il convient donc de s'assurer que celui-ci ingère un nombre suffisant de calories. Pour réaliser un suivi diététique rigoureux, il existe des formules de calculs des apports énergétiques journaliers nécessaires :

- Chez le chien :  $60 * PV + 70 = 132 * PV^{0,75}$  en kcal par jour.
- Chez le chat : 200 à 300 kcal par animal et par jour.  
(Chuzel, 2004-c, Fox, 1995)

Les besoins protéiques quotidiens d'un animal cachectique ne présentant aucune anomalie rénale sont de 4 à 6 g/kg/jour. (Ogilvie, 2000)

Une alimentation adaptée permet en général de stopper la perte de poids, voire dans certains cas d'aboutir à une rémission totale de la cachexie tumorale. (Chuzel, 2004-c)

#### ◆ Traitement des symptômes associés

Traitement des nausées, des vomissements et de la diarrhée. (Ogilvie, 2000)

Ainsi, le traitement de choix de la cachexie tumorale consiste à éliminer la cause tumorale le plus rapidement possible. L'hypoalbuminémie et l'élévation des enzymes hépatiques disparaissent après élimination du processus néoplasique primitif, sous réserve qu'aucune métastase n'était présente lors du diagnostic et du traitement étiologique.

Un traitement diététique peut être instauré en parallèle pour apporter une meilleure qualité et espérance de vie aux animaux cancéreux. Elle prend progressivement une place importante dans le traitement adjuvant des tumeurs. (Chuzel, 2004-c, Ogilvie and al., 1997)

### ***1.2.7. Chez l'homme***

(John and al., 1997, Andrieu et al., 1997)

Comme chez nos carnivores domestiques, toutes les causes d'anorexie sont secondairement responsables d'une cachexie. De la même façon, on assiste à de profondes modifications des métabolismes glucidique, lipidique et protéique qui aboutissent à une insulino-résistance, une augmentation de la néoglucogenèse à partir de l'alanine et des lactates, une diminution des réserves lipidiques par mobilisation des acides gras et renouvellement accru des acides gras et du glycérol, et une balance azotée négative. Des anomalies électrolytiques ont également été décrites :

- Une augmentation des liquides extracellulaires et du pool de sodium de l'organisme.
- Une diminution des liquides intracellulaires et du pool de potassium de l'organisme.

De nombreux facteurs systémiques sécrétés en réponse à l'installation de la tumeur seraient responsables de ses modifications métaboliques, notamment les interleukines (IL-1 et IL-6), le tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), l'interféron  $\gamma$ , le leukaemia inhibitory factor (LIF) et décrit plus récemment un protéoglycane de 24 kd.

Comme chez le chien et le chat, l'anorexie et la cachexie ont un impact néfaste chez les patients traités par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie, en diminuant leur espérance de vie (par installation d'infections secondaires ou par des retards de cicatrisation). Le problème est amplifié lorsque le traitement mis en place exacerbe la malnutrition et la cachexie. Celui-ci ne peut alors pas être complètement réalisé.

Pour évaluer l'état de malnutrition chez des patients atteints d'une tumeur, il est important de recueillir des informations anamnestiques précises notamment sur l'appétit, le poids et l'amaigrissement depuis au moins six mois. Un suivi rigoureux de ces paramètres sera effectué suite au diagnostic de cachexie tumorale.

Le traitement de la cachexie tumorale est comme chez le chien et le chat basé sur un apport énergétique lipidique adapté. Des molécules orexigènes peuvent également être utilisées : la plus avantageuse (rapport efficacité et effets délétères) est l'acétate de mégestrol (MEGACE®).

Un suivi de la balance azotée peut être réalisé chez l'homme en calculant la différence entre la valeur exacte d'azote absorbé par l'organisme, et la teneur en azote dans les urines et les selles. Si la personne reçoit une alimentation adéquate, le bilan azoté doit être positif.

### **1.3. Fièvre**

(Chuzel, 2004-c, Dobson and al., 2003, Hébert, 2001-b, Ogilvie, 2000)

#### ***1.3.1. Définition***

L'hyperthermie paranéoplasique se définit comme une élévation inexplicée de la température de l'organisme, coïncidant avec la croissance d'une tumeur.

La fièvre est parfois le premier symptôme observable voire le motif de consultation d'un animal souffrant d'un processus tumoral. Mais, dans la majorité des cas, l'hyperthermie est secondaire à une infection, notamment lors de réalisation d'une chimiothérapie induisant une leucopénie (Fournel et al., 1993). (Chuzel, 2004-c)

Bien que l'incidence des fièvres paranéoplasiques soit inconnue chez l'animal, on a démontré chez l'homme que jusqu'à 40% des fièvres d'origine inconnue sont induites par un processus néoplasique sous-jacent. (Ogilvie, 1997)

### ***1.3.2. Rappels***

(Morailion, 1997)

La thermorégulation est sous contrôle d'un centre hypothalamique qui ajuste autour d'une valeur moyenne les variations quotidiennes de la température de l'organisme.

Les cellules phagocytaires mononuclées présentes dans les poumons, la rate et le foie ou qui sont dérivées de la moelle osseuse libèrent des pyrogènes endogènes comme les interleukines 1 (IL-1) ou les interférons, et ceux-ci provoquent une élévation de la température de l'organisme associée à une anorexie et de la dépression (syndrome fièvre). Les bactéries, virus, toxines, immuns-complexes et médicaments peuvent aussi libérer des substances pyrogènes exogènes qui induisent la production de pyrogènes endogènes par les cellules mononuclées et entraînent donc un syndrome fièvre.

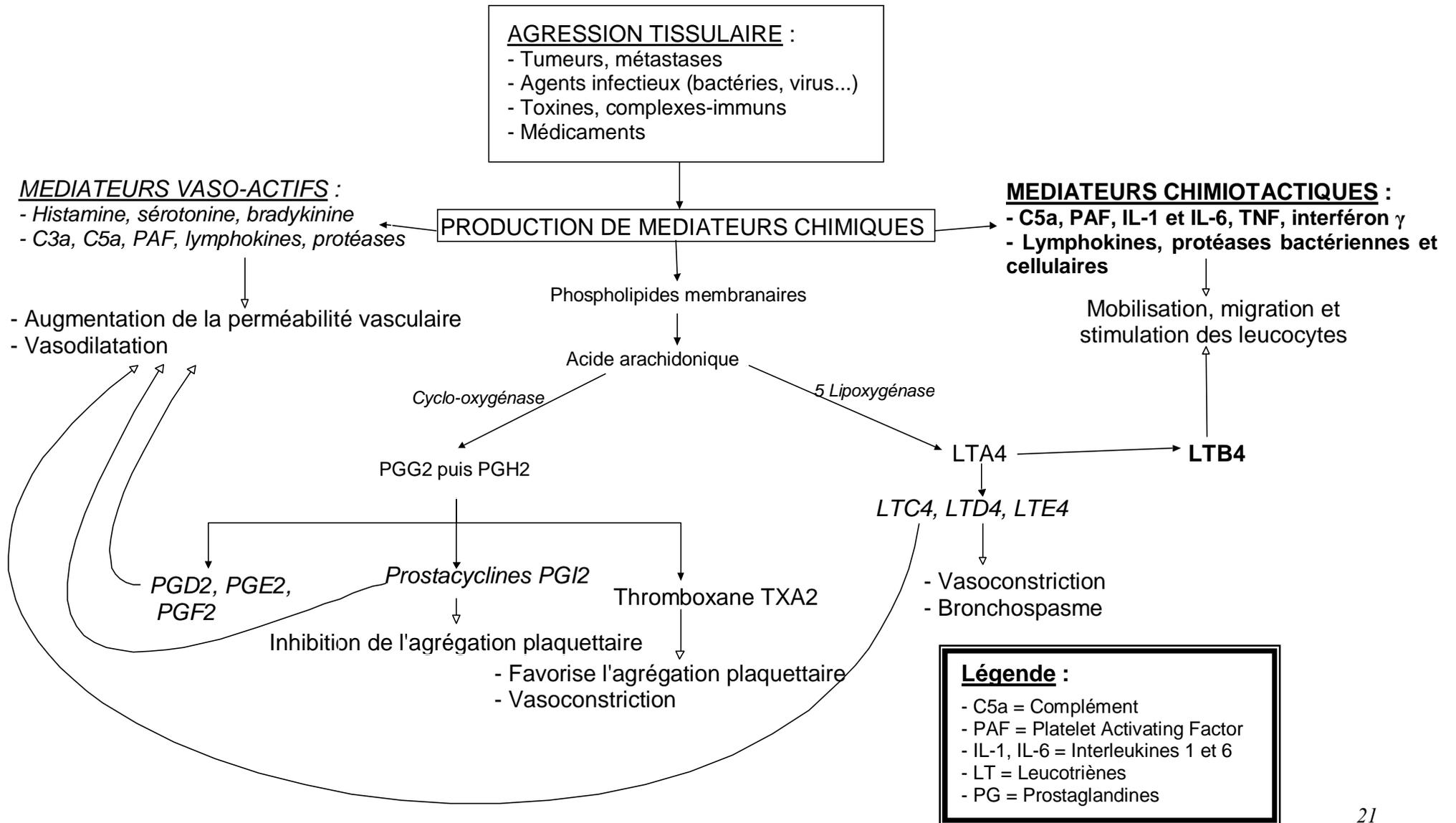
De nombreux médiateurs de l'inflammation peuvent également provoquer une hyperthermie, notamment les prostaglandines E, l'AMP cyclique et la sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine).

La fièvre a globalement un effet favorable sur la défense de l'organisme face à une agression, c'est pourquoi il est parfois nécessaire de ne pas la supprimer à l'aide d'un traitement symptomatique lorsqu'elle reste modérée.

*Voir Figure 7 - Réaction inflammatoire et cascade de l'acide arachidonique.*

**Figure 7 - Réaction inflammatoire et cascade de l'acide arachidonique**

(D'après Tizard, 1996, Cavillon, 1996)



### ***1.3.3. Etiologie et pathogénie***

Tout type de tumeur peut potentiellement induire une hyperthermie, notamment les syndromes lympho et myéloprolifératifs, les mastocytomes et les tumeurs cérébrales et hépatiques. (Fox, 1995) En 2001 (a), **Bergman** précise que les lymphomes concernés sont majoritairement à localisation hépatique. En 1999, **Couto** décrit d'autres tumeurs associées à une hyperthermie, notamment l'histiocytose maligne (chiens et chats), le myélome multiple (chiens et chats) et des tumeurs "solides" nécrotiques (chiens et chats). Il confirme également qu'elle est parfois induite par des leucémies aiguës (chiens et chats) ou chroniques (chiens) et des lymphomes (chiens et chats). (**Chuzel**, 2004-c)

Les cellules tumorales, les leucocytes normaux (macrophages et lymphocytes activés) voire d'autres cellules normales vont libérer des substances pyrétogènes tels que les interleukines IL-1 et IL-6 et l'interféron- $\gamma$ , qui stimulent la production de prostaglandines (notamment les PGE2) (**Bergman**, 2001-b, **Morrison**, 1998) et perturbent les mécanismes de régulation thermique (action sur l'hypothalamus). Lors de leucémie, le syndrome fébrile induit est souvent aggravé par une sensibilité particulière de l'animal aux infections due à un état de déficit immunitaire latent.

### ***1.3.4. Signes cliniques***

La fièvre peut provoquer une anorexie, de la faiblesse, une dépression et ainsi peut diminuer la qualité de vie, la réponse au traitement et la médiane de survie de l'animal. (**Chuzel**, 2004-c, **Bergman**, 2001-b)

### ***1.3.5. Diagnostic***

(**Hébert**, 2002, **Moraillon**, 1997)

Le diagnostic de l'hyperthermie est fondé sur la mesure de la température rectale (sur un animal non stressé, et à répéter plusieurs fois à huit-douze heures d'intervalle pour confirmer la persistance de l'hyperthermie (**Bergman**, 2001-a)) puis sur l'observation des signes cliniques du syndrome fébrile (abattement, anorexie, dépression, faiblesse...). Un examen clinique complet doit être effectué et une anamnèse précise doit être recueillie afin de déterminer la durée et la périodicité de la fièvre : est-elle persistante, intermittente (ou ondulante), rémittente ?

Deux situations s'ouvrent alors au clinicien :

#### **◆ Orientation par l'anamnèse et la clinique**

Si à l'issue de l'anamnèse et de l'examen clinique une orientation clinique vers un organe ou un appareil est suspectée, on réalise les examens complémentaires permettant de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse diagnostique.

#### ◆ Absence de signe clinique orientant le diagnostic

En l'absence de signe clinique orientant le diagnostic, on réalise progressivement (en trois étapes) les examens complémentaires nécessaires à l'identification du phénomène sous-jacent :

- *Dans un premier temps*, on commence par effectuer une numération et formule sanguines couplées à l'examen du frottis sanguin, un bilan biochimique complet (urémie, créatininémie, PAL, ALAT, glycémie, bilirubinémie, protéines totales, calcémie, albuminémie, lipase, amylase), un test FIV-FeLV (chats), une analyse urinaire (bandelette, culot et examen cytobactériologique des urines) et des radiographies abdominales et thoraciques.
- *Si à l'issue de ces premières explorations, aucune anomalie n'est décelée*, on réalise d'autres examens complémentaires : une échographie abdominale voire cardiaque si un souffle est audible à l'auscultation, des radiographies osseuses, des ponctions articulaires et ganglionnaires, des sérologies (maladies infectieuses), un dosage des facteurs anti-nucléaires, des hémocultures et des urocultures.
- *Enfin, si le diagnostic n'est toujours pas établi*, on réalise une troisième étape d'investigations complémentaires : une échocardiographie (si aucun souffle cardiaque n'est audible à l'auscultation), des radiographies dentaires, des ponctions et biopsies de moelle osseuse, une myélographie voire un scanner ou une IRM (imagerie par résonance magnétique) du cerveau et une ponction de liquide céphalo-rachidien (pour rechercher un dysfonctionnement hypothalamique), une endoscopie des voies respiratoires avec lavage broncho-alvéolaire, une laparotomie voire une trachéotomie exploratrices.

Cette démarche diagnostique (Hébert, 2002, Ogilvie, 1997) permet d'identifier un processus tumoral sous-jacent en éliminant les autres causes (très nombreuses) d'hyperthermie. Le diagnostic d'exclusion implique essentiellement l'éviction d'une infection (bactérienne, virale, parasitaire) et d'une affection inflammatoire ou à médiation immunitaire (dont une polyarthrite, un lupus érythémateux systémique, une méningite et une anémie hémolytique à médiation immune).

### ***1.3.6. Traitement***

(Morillon, 1997)

Le traitement étiologique est primordial c'est-à-dire qu'il faut en première intention éliminer le processus tumoral ou traiter les surinfections.

Toutefois, pour lutter contre les effets délétères de la fièvre lorsque celle-ci devient chronique et forte, il convient d'utiliser un traitement médical à l'aide de molécules antipyrétiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide tolfénamique, méloxicam...). Par contre, les anti-inflammatoires stéroïdiens doivent être évités avant d'avoir établi un diagnostic étiologique précis. (Chuzel, 2004-c)

Une fièvre aiguë mesurée à plus de 41°C nécessite un traitement symptomatique d'urgence.

Enfin, il ne faut pas oublier de corriger les déséquilibres hydro-électrolytiques induits par l'élévation de la température corporelle (pertes hydriques).

### ***1.3.7. Chez l'homme***

(John and al., 1997)

La fièvre est également classiquement associée à des processus tumoraux mais elle est plus souvent liée à une surinfection (notamment lors de neutropénie) qu'à un syndrome paranéoplasique. Les carcinomes rénaux sont les tumeurs les plus fréquemment associées à une hyperthermie paranéoplasique, mais on la rencontre aussi lors d'hépatomes, de maladie de Hodgkin et de lymphomes. Le traitement étiologique est à réaliser en première intention, mais s'il n'y a pas d'infection secondaire, on peut prescrire des anti-inflammatoires-non-stéroïdiens (indométacine ou naproxène (Bergman, 2001-b)).

La fièvre est un témoin important de la récurrence d'un lymphome ou d'une maladie de Hodgkin.

## **1.4. Atteintes paranéoplasiques sanguines**

Les anomalies hématologiques sont très fréquemment rencontrées lors d'évolution d'un processus tumoral, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. On observe des atteintes d'une ou plusieurs lignées cellulaires sanguines, ainsi que des troubles de l'hémostase. Les conséquences sur le pronostic sont variables mais peuvent aller jusqu'à compromettre la vie de l'animal.

Quelques rappels physiologiques sont nécessaires à la compréhension des mécanismes pathogéniques.

### ***1.4.1. Rappels***

Nous verrons successivement différents mécanismes ou données physiologiques nécessaires à la compréhension de la pathogénie des syndromes paranéoplasiques hématologiques.

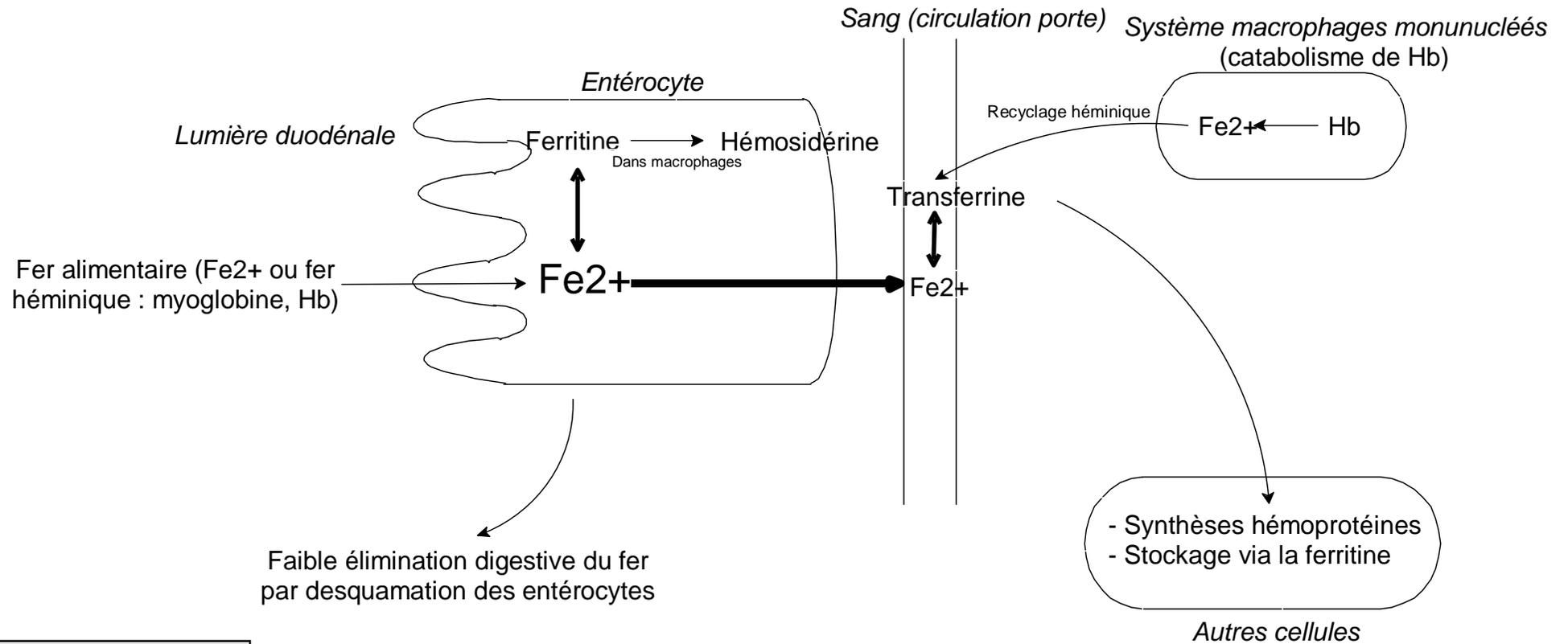
#### **◆ Le métabolisme du fer (Braun et al., 2001, Médaille, 2001, Feldman and al., 2000)**

C'est un métabolisme essentiellement fondé sur un recyclage très actif. Le fer alimentaire ( $Fe^{2+}$  ou fer héminique c'est-à-dire contenu dans la myoglobine des muscles ou l'hémoglobine sanguine) est absorbé par les entérocytes. Une partie est

stockée sous forme de ferritine (dont la capacité de stockage est considérable : jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule de ferritine) et le reste est exporté dans le sang où le fer sera transporté par la transferrine. Mais l'essentiel du fer plasmatique provient du recyclage du fer héminique par le système des macrophages mononucléés qui participent au catabolisme de l'hémoglobine. Puis le fer est distribué via la transferrine à toutes les cellules de l'organisme pour effectuer leurs synthèses protéiques (notamment les hémoprotéines et les enzymes), le reste étant stocké sous forme de ferritine. L'hémosidérine est une autre forme de stockage du fer intracellulaire issue de la dénaturation irréversible de la ferritine. L'élimination du fer est très faible et est quasi-exclusivement digestive par desquamation des entérocytes (voir *Figure 8 - Métabolisme du fer*).

La ferritine est une molécule intracellulaire de stockage du fer qui n'est donc présente qu'en très faible quantité dans le plasma où sa concentration est proportionnelle aux réserves martiales de l'organisme. La ferritinémie est donc un bon indicateur des réserves en fer de l'organisme.

**Figure 8 - Métabolisme du fer**  
 (D'après Braun et al., 2001)



**Légende :**  
 - Fe = Fer  
 - Hb = Hémoglobine

◆ **Les compartiments médullaires (Fournel et al., 1993, Feldman and al., 2000)**

On distingue deux compartiments au sein de la moelle osseuse hématopoïétique selon la genèse et le devenir des cellules concernées :

- *Le compartiment lymphoïde* qui concerne les cellules lymphoïdes. La particularité de ces cellules est qu'elles ont la capacité de se multiplier et de subir une maturation en dehors de la moelle osseuse. En effet, la formation des précurseurs T et B a lieu dans cette dernière, mais ensuite les cellules passent dans la circulation sanguine et peuvent subir une différenciation et maturation dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, nœuds lymphatiques, plaques de Peyer...) suite à une stimulation antigénique. C'est donc un compartiment minoritaire dans la moelle osseuse.
- *Le compartiment myéloïde* qui concerne toutes les autres lignées hématopoïétiques : les érythrocytes, les plaquettes et les leucocytes sauf les lymphocytes. Les différentes lignées sont issues de cellules souches totipotentes et subissent la totalité de leurs multiplications et différenciations dans la moelle osseuse. C'est donc un compartiment majoritaire mais aussi très labile (car en production permanente) et fragile (car en mitoses permanentes). Les anti-mitotiques ont donc beaucoup d'effets secondaires sur ce compartiment.

(Voir Figure 10 - Hématopoïèse et devenir des cellules sanguines).

◆ **L'érythropoïèse (synthèse des hématies) (Médaille, 2001, Feldman and al., 2000)**

Elle a lieu principalement dans la moelle osseuse hématopoïétique à partir de cellules souches totipotentes qui suivent un processus de divisions et de maturations successives, sous l'action de l'érythropoïétine, une hormone sécrétée par le rein. Cette différenciation des cellules souches en hématies s'effectue en cinq jours. Les stades d'évolution des cellules sont les suivants : cellules souches → proérythroblastes → érythroblastes basophiles → érythroblastes polychromatophiliques → érythroblastes acidophiles → réticulocytes → hématies.

Les réticulocytes sont libérés dans la circulation sanguine pour finir leur transformation dans la rate. Les érythroblastes acidophiles sont parfois retrouvés dans le sang lors de phénomènes régénératifs intenses.

La durée de vie des hématies est d'environ cent-dix à cent-quinze jours chez le chien et soixante-huit jours chez le chat. (Médaille, 2001, Feldman and al., 2000)

Les valeurs usuelles des concentrations sanguines en hématies sont  $5,5$  à  $8,5 \cdot 10^{12}/L$  chez le chien adulte et  $5$  à  $10 \cdot 10^{12}/L$  chez le chat adulte. Les valeurs usuelles des paramètres érythrocytaires sont les suivantes : le VGM (Volume Globulaire Moyen) =  $60-77 \cdot 10^{-15}$  L chez le chien et  $39-55 \cdot 10^{-15}$  L chez le chat, la CCMH (Concentration Corpusculaire Moyenne d'une Hématie) =  $32-36$  g/dL ou % chez le chien et  $31-35$  g/dL ou % chez le chat, (Feldman and al., 2000) et la TCMH (Teneur Corpusculaire Moyenne d'une Hématie) =  $19-25$  picogrammes chez le chien et  $12-18$  pg chez le chat. (Médaille, 2001)

A l'examen du frottis sanguin, plusieurs modifications de formes sont reconnaissables, le terme global désignant la présence de formes anormales étant la poikilocytose. L'anisocytose est la présence d'hématies de tailles différentes.

(Voir Figure 10 - *Hématopoïèse et devenir des cellules sanguines*).

◆ **La thrombopoïèse (genèse des plaquettes sanguines) (Feldman and al., 2000)**

La multiplication et la différenciation de la lignée mégacaryocytaire ont lieu dans la moelle osseuse hématopoïétique à partir de cellules souches totipotentes, et aboutissent à la production des plaquettes sanguines. C'est la seule lignée où les cellules augmentent de taille au fur et à mesure de leur maturation. La multiplication s'effectue par endocytose sans division. Les stades d'évolution des cellules sont les suivants : cellules souches → mégacaryoblastes → promégacaryocytes → mégacaryocytes. Les plaquettes sont le produit de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes, elles sont donc anucléées. Un mégacaryocyte donne environ 4000 plaquettes sanguines par fragmentation. Les plaquettes ont une durée de vie beaucoup plus courte que les hématies, à savoir environ dix jours dans le sang. Les plaquettes ont un rôle majeur dans l'hémostase primaire. La concentration sanguine physiologique en plaquettes varie de 150000 à 400000/mm<sup>3</sup>.

(Voir Figure 10 - *Hématopoïèse et devenir des cellules sanguines*).

◆ **La genèse des lignées myéломonocytaires (Feldman and al., 2000)**

La multiplication et la différenciation des lignées myéломonocytaires ont lieu dans la moelle osseuse hématopoïétique à partir de cellules souches totipotentes et aboutissent à la production des monocytes d'une part (lignée monocyttaire) et des polynucléaires d'autre part (lignée granulocytaire).

*Les granulocytes* ont le même type de maturation que les cellules de la lignée rouge : ils diminuent de taille et acquièrent progressivement leurs granulations. Les stades d'évolution des cellules souches sont les suivants : cellules souches → myéloblastes → promyélocytes → myélocytes → métamyélocytes → polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles (PNE) et basophiles (PNB). Ils ne survivent qu'une dizaine d'heures dans le sang et deux jours dans les tissus. L'examen morphologique des PNN peut aider dans la démarche diagnostique d'un syndrome plutôt d'origine centrale (médullaire) ou périphérique. En effet, les PNN matures ont une lobulation caractéristique et qui augmente avec le vieillissement des cellules : de deux à plus de cinq lobes peuvent être observés. Par contre les PNN très jeunes (immatures) ont un noyau non segmenté : les métamyélocytes ont un noyau en forme de "banane" et au stade suivant celui-ci prend la forme d'une "banane refermée". La courbe de Harnett représente la répartition des différents stades (âges) des PNN présents dans le sang. Un déplacement à gauche de cette courbe est observé lors d'augmentation du nombre de cellules non ou peu lobées, et correspond lors de neutrophilie à une anomalie d'origine centrale : augmentation de la production médullaire des PNN. Inversement, un déplacement à droite de la courbe de Harnett est observé lors d'augmentation du nombre de cellules plurilobées, et correspond lors de neutrophilie à une anomalie d'origine périphérique : séquestration des PNN dans le secteur vasculaire (diminution du passage vers les tissus).

*Les monocytes* ont une maturation plus simple. Les stades d'évolution des cellules sont les suivants : cellules souches → monoblastes → promonocytes → monocytes. Ils ne survivent qu'une dizaine d'heures dans le sang mais jusqu'à deux mois dans les tissus où ils donnent les histiocytes. Ceux-ci ont un rôle de macrophage et de présentation des antigènes.

La concentration sanguine physiologique de leucocytes varie de 6000 à 17000/mm<sup>3</sup> chez le chien et de 5500 à 19500/mm<sup>3</sup> chez le chat. Les valeurs usuelles des différents leucocytes sont les suivantes (**Feldman and al., 2000**) :

	CHIEN	CHAT
<b><i>PNN</i></b>	3000 à 11500/mm <sup>3</sup>	2500 à 12500/mm <sup>3</sup>
<b><i>PNE</i></b>	100 à 1250/mm <sup>3</sup>	0 à 1500/mm <sup>3</sup>
<b><i>PNB</i></b>	rare	rare
<b><i>Monocytes</i></b>	150 à 1350/mm <sup>3</sup>	0 à 850/mm <sup>3</sup>
<b><i>Lymphocytes</i></b>	1000 à 4800/mm <sup>3</sup>	1500 à 7000/mm <sup>3</sup>

*Figure 9 - Valeurs usuelles des différents leucocytes chez le chien et le chat*

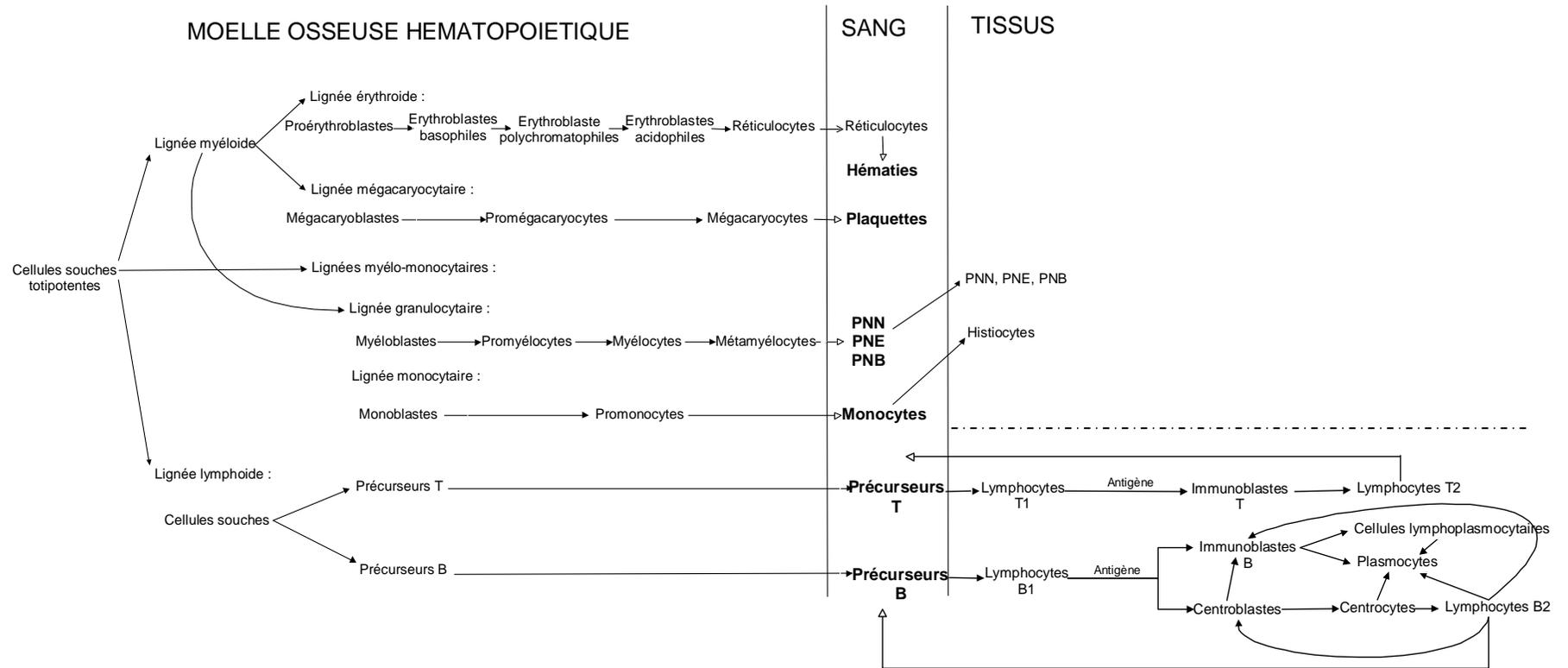
(Voir *Figure 10 - Hématopoïèse et devenir des cellules sanguines*).

◆ **Les lymphocytes (Feldman and al., 2000)**

Ce sont les cellules support de la réponse immunitaire qui ont donc une fonction de mémoire. Ainsi, les lymphocytes matures ont une durée de vie beaucoup plus longue que les autres cellules sanguines : on les retrouve pendant plusieurs mois dans le sang. De part leur capacité de reconnaissance antigénique et de différenciation dans les organes lymphoïdes secondaires, on a un renouvellement permanent du stock des lymphocytes mémoires sous réserve qu'ils soient stimulés par un antigène.

(Voir *Figure 10 - Hématopoïèse et devenir des cellules sanguines*).

**Figure 10 - Hématopoïèse et devenir des cellules sanguines**  
 (D'après Fournel et al., 1993, Feldman and al., 2000)



**Légende :**

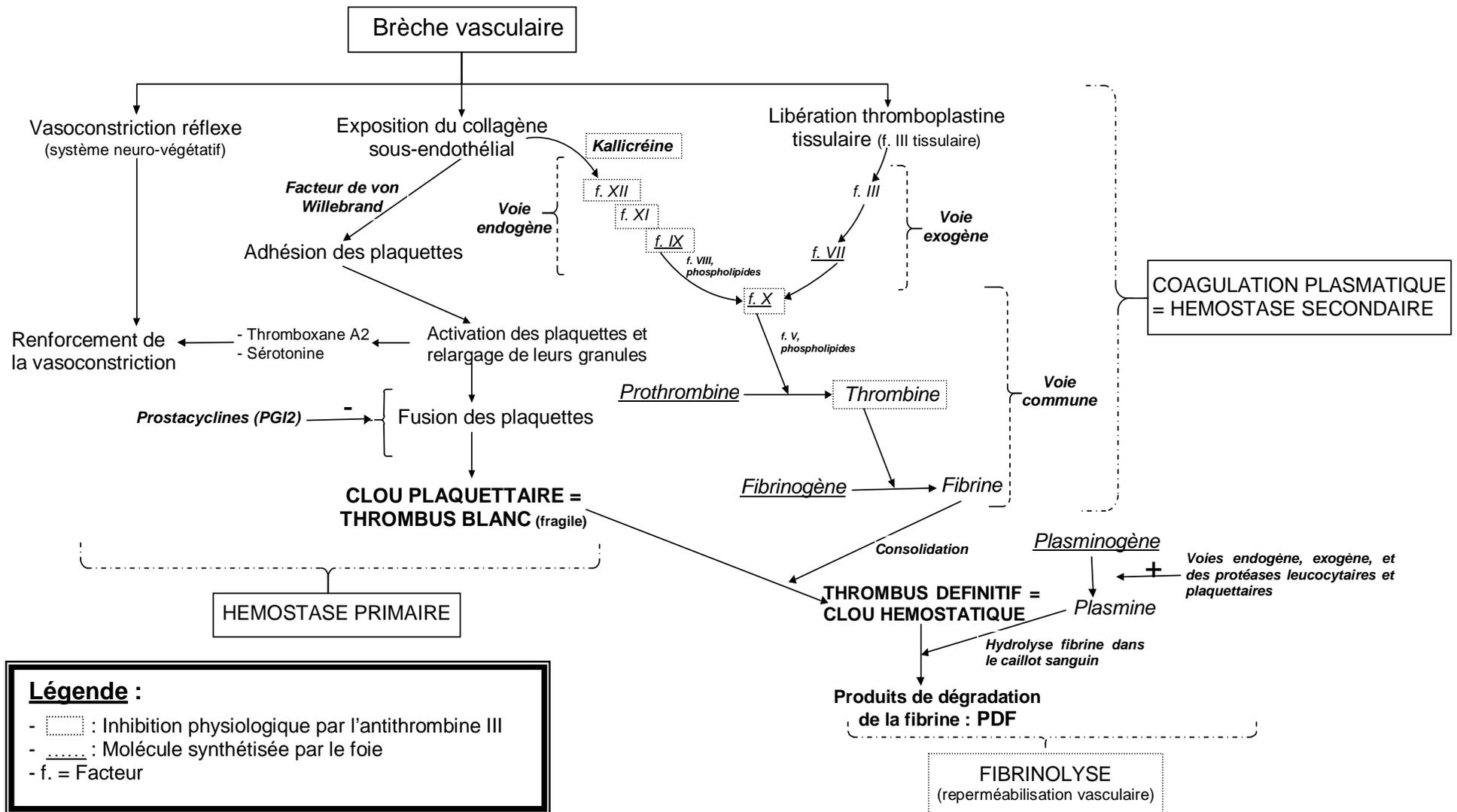
- PNN = Polynucléaires neutrophiles
- PNE = Polynucléaires éosinophiles
- PNB = Polynucléaires basophiles

◆ **La physiologie de l'hémostase (Feldman and al., 2000, Guelfi et al, 1994, Cloet-Chabre, 1996)**

L'hémostase primaire est l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à la formation du clou plaquettaire lors de brèche vasculaire. Ils suffisent à arrêter le saignement des capillaires, mais si la plaie concerne un vaisseau plus volumineux, l'hémostase primaire est renforcée par la coagulation plasmatique (ou hémostase secondaire) nécessaire à la formation d'un caillot de fibrine insoluble et solide dans lequel sont retenues les hématies. Lorsque la cicatrisation du vaisseau est achevée, la transformation du plasminogène en plasmine permet la dissolution du caillot (fibrinolyse). Dans les conditions physiologiques, la plasmine et l'antithrombine III sécrétées par le foie (mais également d'autres facteurs) interfèrent avec les mécanismes hémostatiques pour inhiber toute thrombogenèse excessive.

*(Voir Figure 11 - Physiologie de l'hémostase).*

**Figure 11 - Physiologie de l'hémostase**  
(D'après Guelfi et al, 1994, Cloet-Chabre, 1996, Doliger, 1996)



◆ **L'exploration de l'hémostase (Doliger, 1996)**

Elle repose sur la réalisation d'un hémogramme, de différents dosages et de mesures de différents temps d'exploration de l'hémostase primaire et secondaire :

- *Temps de saignement buccal* : normalement il est compris entre une et cinq minutes. Son allongement important traduit un trouble de l'hémostase primaire (anomalie des plaquettes, des vaisseaux ou de certains facteurs plasmatiques).
- *Temps de coagulation sur tube sec* (avec réalisation d'un tube témoin) : s'il est supérieur à dix minutes, cela révèle une anomalie de la coagulation plasmatique depuis l'activation du facteur XII jusqu'à la synthèse de fibrine. Mais ce test manque de sensibilité.
- *Numération plaquettaire* : les valeurs usuelles se situent entre 150000 et 400000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. En dessous de 100000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, on considère qu'il y a thrombopénie. Cependant, un trouble de l'hémostase primaire ne sera cliniquement décelable qu'en dessous de 50000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. De plus, les résultats doivent être confrontés à l'examen du frottis sanguin.
- *Temps de céphaline activée (TCA) ou de céphaline-kaolin* : il explore la voie endogène ainsi que la voie commune, sans intervention des plaquettes.
- *Temps de Quick (TQ)* : il explore la voie commune et la voie exogène à l'exception du facteur III (déficit impossible car présent en permanence dans les tissus).
- *Temps de thrombine (TT)* : il teste la transformation du fibrinogène en fibrine (ultime étape de la voie commune).

L'allongement des temps de coagulation (TCA, TQ, et TT) est considéré comme significatif au dessus de 20 à 30 % par rapport aux temps du témoin.

- *Produits de dégradation de la fibrine (PDF)* : dans les conditions normales, la concentration sanguine en PDF est inférieure à 10 µg/mL (Guelfi et al, 1994). Elle est augmentée lors d'hyperfibrinolyse primitive ou secondaire comme lors de CIVD où l'on retrouve fréquemment des concentrations sanguines en PDF supérieures à 40 µg/mL (Doliger, 1996).
- *Dosage du fibrinogène plasmatique* : sa concentration sanguine varie de 0,5 à 3 g/L chez le chat, et de 2 à 4 g/L chez le chien. (Hébert, 2002)
- *Dosage de l'antithrombine III (AT III)* : une chute de la concentration sanguine en AT III indique un excès de consommation (CIVD ou thrombose massive), un défaut de synthèse (affection hépatique) ou une fuite rénale (affection rénale).

## **I.4.2. Lignée rouge**

### *I.4.2.1. Anémie*

(Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-b, Ogilvie, 2000, Couto, 1999)

#### *a. Définition*

C'est le syndrome paranéoplasique hématologique le plus fréquemment rencontré chez le chien et le chat. Ses conséquences sont non négligeables car il diminue la qualité de vie, la réponse au traitement et l'espérance de vie des animaux atteints. (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003)

#### *b. Etiologie et pathogénie*

Trois mécanismes sont plus fréquemment rencontrés : (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Finora, 2003, Morrison, 1998)

##### ◆ **Anémie chronique inflammatoire**

Elle est notamment observée lors de tumeurs disséminées ou métastasées (leucémies...). (Bergman, 2001-b) Le fer est accumulé et piégé dans les macrophages et devient non disponible pour la synthèse d'hémoglobine, ce qui diminue la production érythrocytaire médullaire. Ce mécanisme ferait intervenir des sécrétions de cytokines (interféron  $\gamma$ , interleukines IL-1, et TNF- $\beta$ ) par la tumeur ou par le tissu péri-tumoral, entraînant une anémie par manque de disponibilité du fer. Par ailleurs, le temps de demi-vie des hématies serait diminué (chez l'homme la demi-vie des hématies passerait de cent-vingt jours à soixante/quatre-vingt-dix jours) (Hébert, 2001-b). La destruction précoce des hématies semblerait liée à leur passage dans la vascularisation anormale de la tumeur, à des phénomènes inflammatoires chroniques, à une destruction prématurée par les cellules du système réticulo-endothélial ou à l'adhésion de complexes immuns sur les membranes érythrocytaires. Enfin, un déficit en transferrine et en érythropoïétine pourrait également être à l'origine de l'anémie chronique inflammatoire.

##### ◆ **Anémie hémolytique à médiation immune**

Elle est notamment lors de lymphomes associés à une infiltration de la moelle osseuse. (Gould, 2003) La sensibilisation érythrocytaire est liée à une rupture de tolérance immunitaire provoquée par la tumeur. Il en résulte une destruction prématurée des globules rouges. Les anticorps peuvent être dirigés contre les hématies ou contre un haptène (virus ou médicament) associé aux globules rouges. (Ogilvie et al., 1997)

##### ◆ **Anémie hémolytique micro-angiopathique**

Elle est moins fréquente mais est rencontrée lors de CIVD (Coagulation IntraVasculaire Disséminée) induite par un hémangiosarcome splénique le plus souvent. Des lésions endothéliales artériolaires et/ou des dépôts de fibrine provoquent une hémolyse des hématies dans les artères et la formation de schizocytes (fragments hématie) et d'acanthocytes (hématies ayant un contour épineux). (Ogilvie et al., 1997, Gould, 2003)

On peut également citer d'autres mécanismes responsables d'une anémie paranéoplasique (plus rares) :

◆ **L'hypoplasie de la moelle osseuse**

Elle est induite par l'hyperoestrogénisme présent lors de sertolinomes chez les mâles et de tumeurs ovariennes de la granulosa chez les femelles. La myélotoxicité des oestrogènes provoque une cytopénie d'une ou plusieurs lignées cellulaires sanguines, dont les globules rouges. (Chuzel, 2004-b)

(Voir *Lignées rouge, blanche et plaquettaire : Pancytopénie, I.4.5.*)

◆ **Anémie liée à des hémorragies tumorales**

Celles-ci sont évidentes lorsqu'elles sont superficielles ou insidieuses lors de saignement gastro-intestinal (voir *Affections paranéoplasiques digestives : les ulcérations gastro-duodénales, III.2.*) ou vésical par exemple. Elle peut être liée à un effet direct de la tumeur ou être le résultat indirect d'une coagulopathie.

(Voir *Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), I.4.6.2.a.*) (Ogilvie et al., 1997)

◆ **Anémie par myéloptosis**

Il s'agit d'une infiltration tumorale de la moelle osseuse, notamment lors de lymphome de grade IV ou de leucémie myéloïde aiguë. (Hébert, 2001-b)

◆ **Anémie par défaut de stimulation de l'érythropoïèse par un déficit en érythropoïétine lors de tumeur rénale.** (Hébert, 2001-b)

◆ **Anémie par insuffisance médullaire quantitative (globale lors d'anémie leucoérythroblastique ou isolée lors d'érythroblastopénie).** (Ogilvie, 2000)

◆ **Anémie liée à une dysplasie hématopoïétique, à une splénomégalie ou à une érythrophagocytose.** (Ogilvie, 2000)

◆ **Anémie mégaloblastique (les mégaloblastes étant de gros érythroblastes dystrophiques).** (Ogilvie, 2000)

Plusieurs mécanismes peuvent être présents simultanément. Mais, dans la majorité des cas, aucun mécanisme précis n'est identifié. (Gould, 2003)

Un autre type d'anémie associée à une tumeur est rencontré lors de mise en place d'une chimiothérapie pour lutter contre celle-ci. Cependant, ce mécanisme ne correspond pas à la définition d'un syndrome paranéoplasique car l'anémie est secondaire au traitement et non à la tumeur elle-même.

### *c. Signes cliniques*

La pâleur des muqueuses peut ne pas être aisée à mettre en évidence lors d'anémie peu sévère, lors d'ictère (muqueuses sub-ictériques) ou chez le chat. La gravité des symptômes dépend surtout de la rapidité d'installation et de la vitesse de progression de l'anémie. Ainsi, lors d'hémorragie aiguë, l'animal présente un état de choc lié à l'anémie et l'hypovolémie.

Par contre, lors d'affection myéloproliférative entraînant souvent une anémie progressive, on assiste à une dégradation lente de l'état général de l'animal (Savary-Bataille, 2002-a), avec notamment une intolérance à l'effort et une léthargie de plus en plus marquées. (Ogilvie et al., 1997)

- *Lors d'anémie chronique inflammatoire*, l'anémie est discrète ou modérée (hématocrite autour de 30%) et est rarement à l'origine de signes cliniques, sauf lors de décompensation de l'affection primitive. (Savary-Bataille, 2002-a)
- *Lors d'anémie hémolytique à médiation immune*, l'animal présente de la léthargie, des muqueuses pâles subictériques, une bilirubinurie voire une hémoglobinurie et une hépato-splénomégalie. (Chuzel, 2004-b)

#### *d. Diagnostic*

La suspicion diagnostique est fondée sur l'anamnèse et les signes cliniques. Des examens complémentaires permettent de confirmer l'hypothèse d'anémie et de la caractériser.

Voir les figures suivantes :

- *Figure 12 - Diagnostic différentiel des anémies centrales ou périphériques*
- *Figure 13 - Diagnostic différentiel des anémies périphériques*
- *Figure 14 - Diagnostic différentiel des anémies centrales.*

*Figure 12 - Diagnostic différentiel des anémies centrales ou périphériques*

(D'après Savary-Bataille, 2002-a, Feldman and al., 2000, Day and al., 2000)

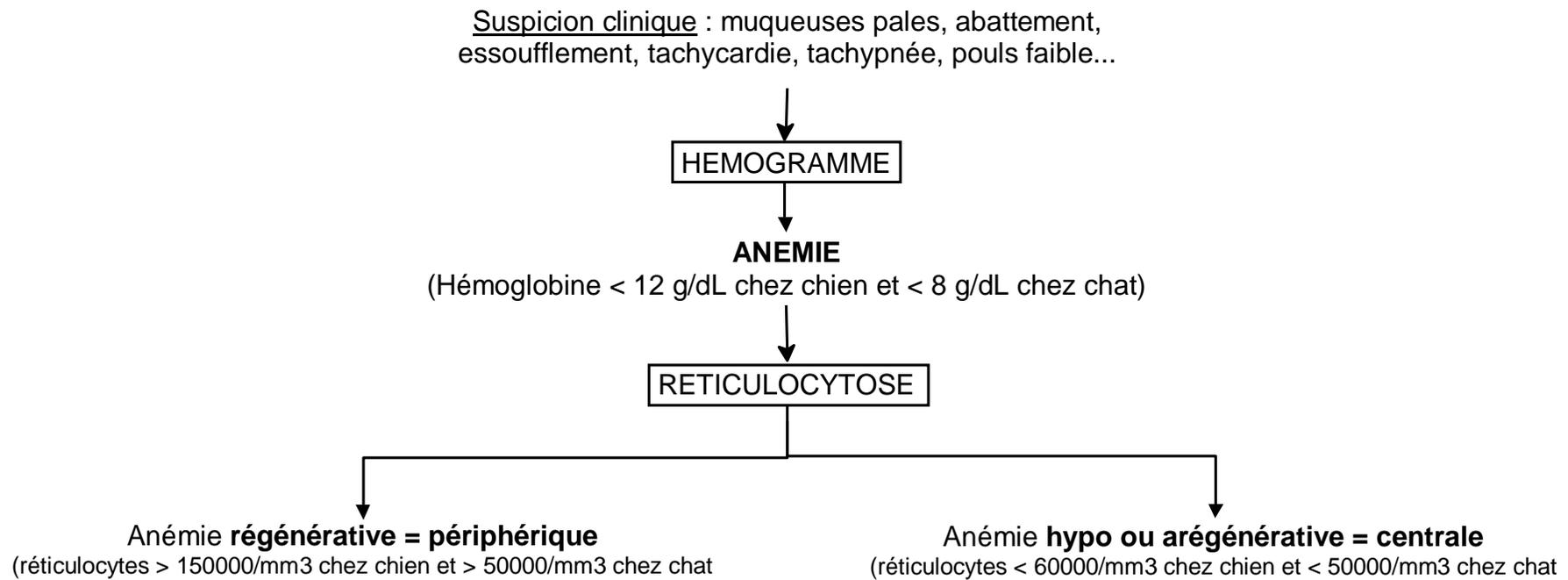


Figure 13 - Diagnostic différentiel des anémies périphériques (régénératives)

(D'après Savary-Bataille, 2002-a, Feldman and al., 2000, Day and al., 2000)

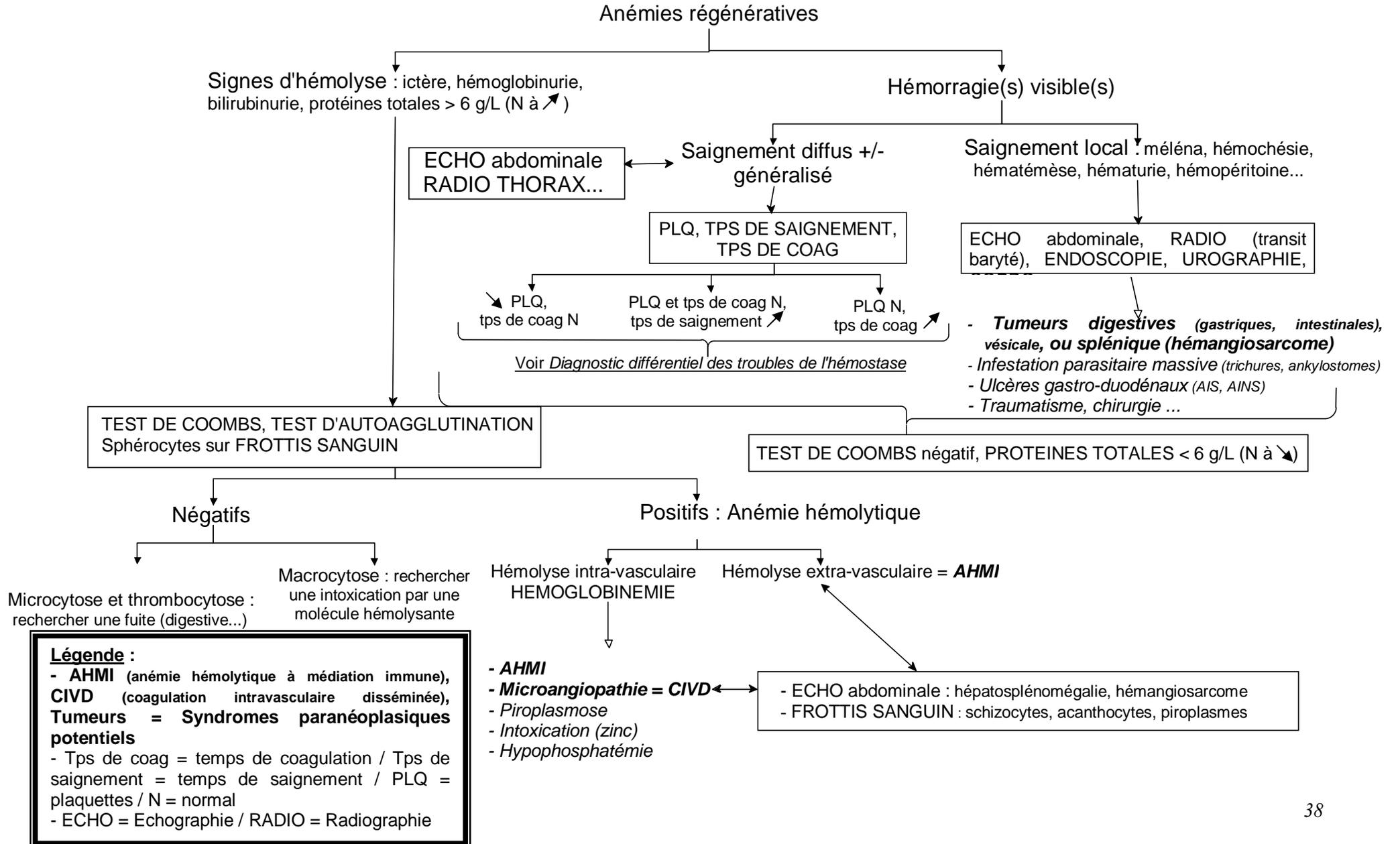
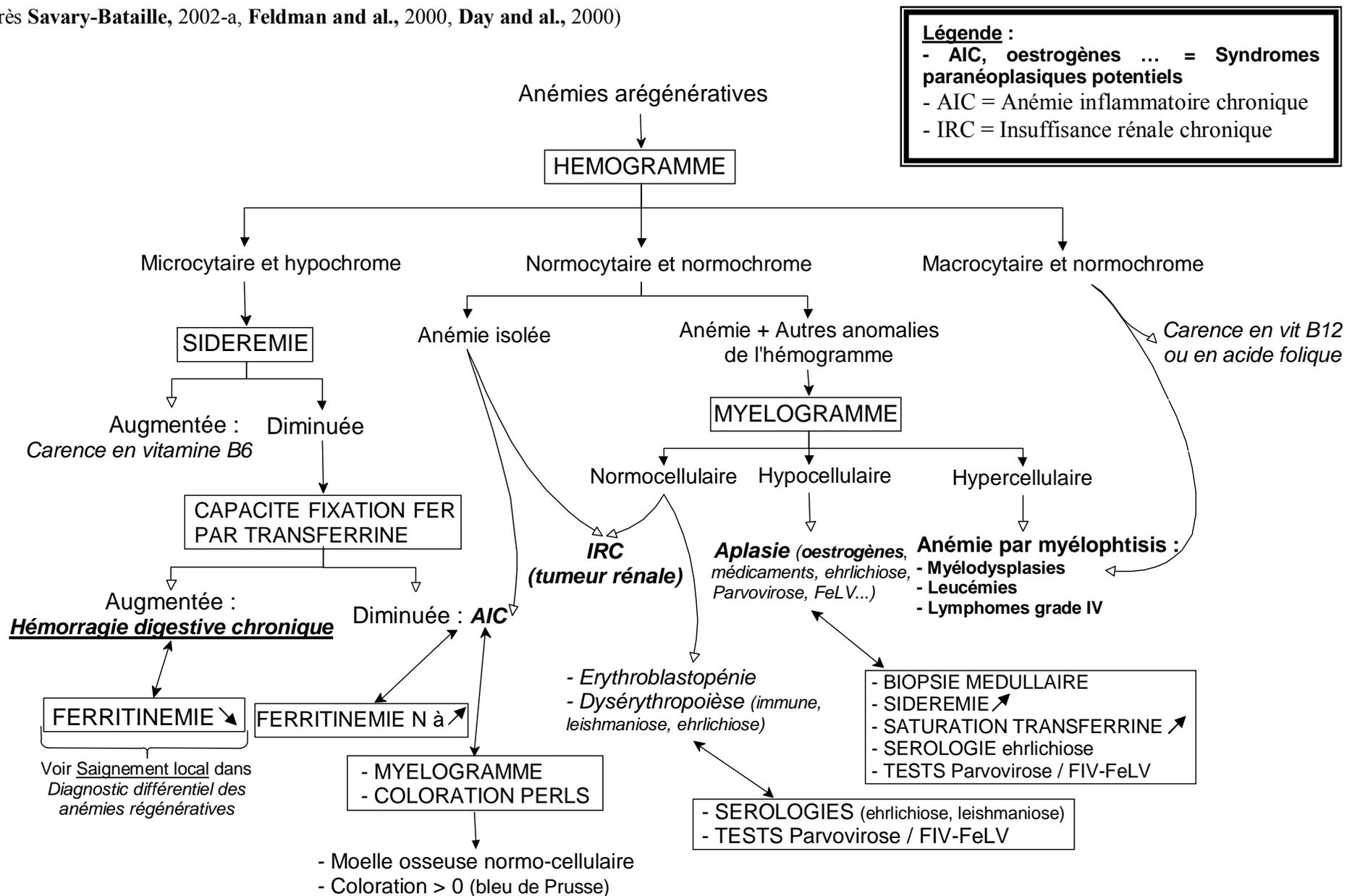


Figure 14 - Diagnostic différentiel des anémies centrales (arégénératives)

(D'après Savary-Bataille, 2002-a, Feldman and al., 2000, Day and al., 2000)



#### ◆ Caractérisation d'une anémie chronique inflammatoire (ACI)

(Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Finora, 2003, Bergman, 2001-b, Morrison, 1998, Ogilvie et al., 1997)

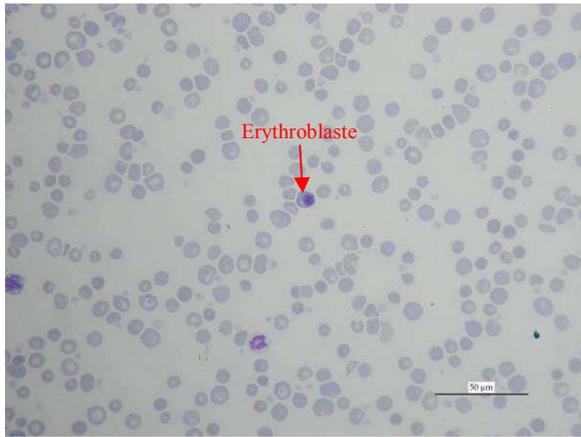
- *Numération et formule sanguines et réticulocytose* : si l'hémoglobininémie est inférieure à 12 g/dL chez le chien et 8 g/dL chez le chat, l'anémie est confirmée. La CCMH et le VGM nous permettent de caractériser l'anémie qui est souvent normochrome normocytaire (CCMH et VGM dans les valeurs usuelles), mais parfois hypochrome et microcytaire (CCMH et VGM diminués). L'obtention d'une réticulocytose inférieure à 60000 /mm<sup>3</sup> chez le chien et 50000 /mm<sup>3</sup> chez le chat (Feldman and al., 2000) nous indique que l'anémie est arégénérative (carence en érythropoïétine). Le frottis sanguin révèle souvent une anisocytose et parfois une poïkilocytose (hématies plus ou moins fragmentées).
- *La réalisation d'un myélogramme avec coloration de Perls* peut mettre en évidence l'accumulation du fer dans les monocytes (en milieu acide, le fer forme avec le ferrocyanure de potassium un complexe fortement coloré en bleu vert : bleu de Prusse). Par ailleurs, la cellularité médullaire osseuse est normale.
- *Le dosage de la sidérémie* (valeur usuelle = 10 à 15 µmol/L chez l'adulte) *et de la capacité totale de fixation du fer plasmatique par la transferrine* donne des résultats inférieurs aux valeurs normales (ce qui s'explique par le manque de disponibilité du fer). (Savary-Bataille, 2002-a)
- *Le dosage de la ferritine sérique* donne des valeurs normales à augmentées, ce qui s'explique par la séquestration du fer. (Savary-Bataille, 2002-a)

#### ◆ Caractérisation d'une anémie hémolytique à médiation immune

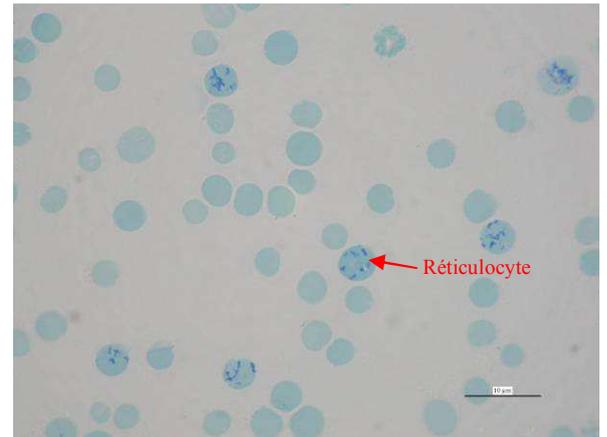
(Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Finora, 2003, Bergman, 2001-b, Morrison, 1998, Ogilvie et al., 1997)

- *Numération et formule sanguines et réticulocytose* : l'anémie est modérée, normochrome normocytaire et régénérative (réticulocytose supérieure à 150000/mm<sup>3</sup> chez le chien et 50000 /mm<sup>3</sup> chez le chat (Feldman and al., 2000)). Une thrombopénie est parfois associée.
- *Frottis sanguin* : il révèle la présence de sphérocytes (globules rouges microcytiques sans pâleur centrale) (Savary-Bataille, 2002-a), une anisocytose, une polychromatophilie et des érythroblastes circulants.

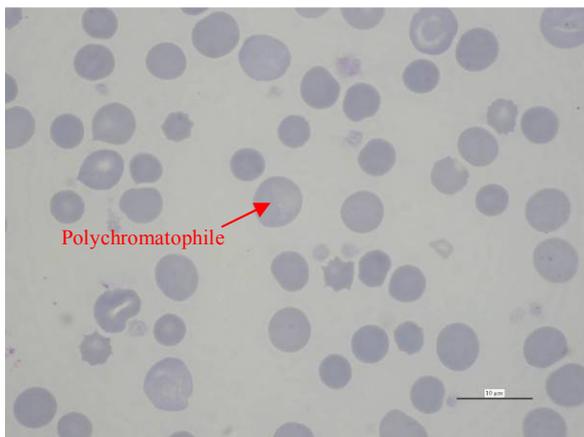
Voir Figure 15 – Frottis sanguins caractéristiques d'une anémie régénérative avec anisocytose polychromatophilique et présence de sphérocytes.



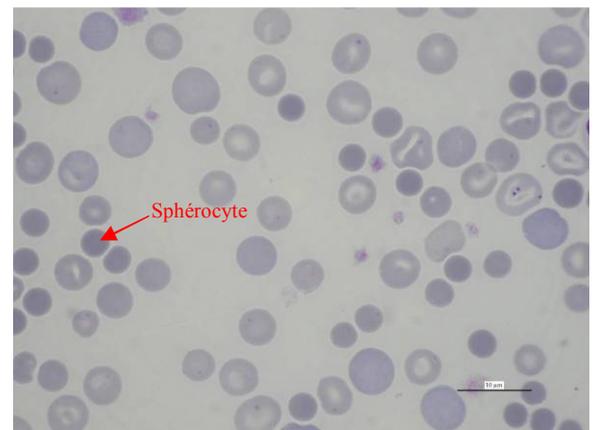
Anisocytose polychromatophilique  
(Grossissement [G] 40, Coloration May- Gründwald Giemsa [MGG])



Anémie régénérative – Nombreux réticulocytes  
(G 100, Coloration au bleu de crésyl brillant)



Anisocytose polychromatophilique  
(G 100, Coloration MGG)



Sphérocytose  
(G 100, Coloration MGG)

**Figure 15 - Frottis sanguins caractéristiques d'une anémie régénérative avec anisocytose polychromatophilique et présence de sphérocytes.**

**(Service d'Hématologie de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon [ENVL])**

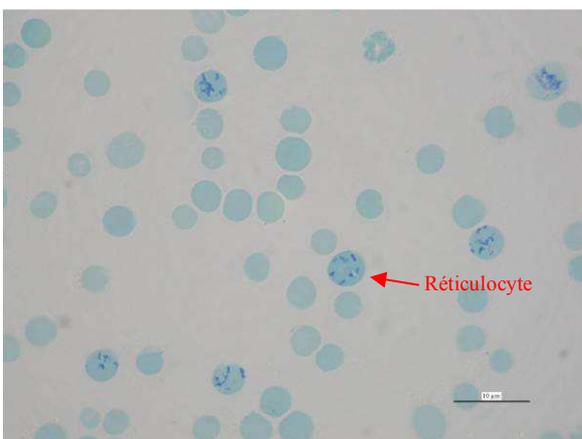
- *Test de Coombs direct à chaud et à froid* : lorsqu'il est positif, il permet de confirmer la présence d'anticorps et du complément en surface des hématies.
- *Test d'agglutination sur lame* : lorsqu'il est positif, cela est en faveur d'un processus à médiation immune.
- *Analyse d'urines* : lors d'hémolyse intravasculaire, on note une bilirubinurie voire une hémoglobinurie.
- *Lorsque la palpation abdominale est anormale* (douleur, masse, modification de taille des organes...), on peut réaliser une échographie abdominale qui peut révéler une hépto-splénomégalie.

◆ **Caractérisation d'une anémie hémolytique micro-angiopathique**

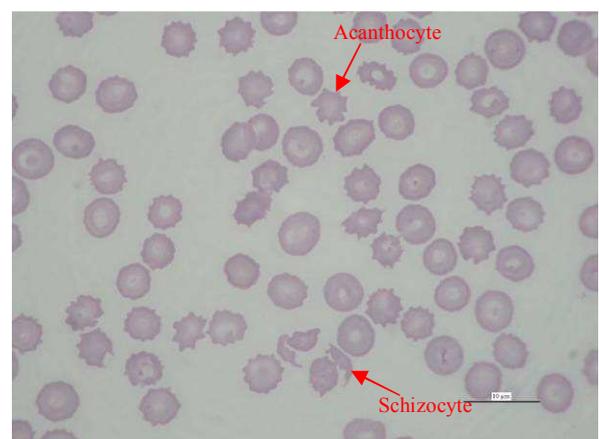
(Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Finora, 2003, Bergman, 2001-b, Morrison, 1998, Ogilvie et al., 1997)

- *Numération et formule sanguines et réticulocytose* : l'anémie est normochrome normocytaire et régénérative.
- *Frottis sanguin* : il révèle la présence de schizocytes et d'acanthocytes.

Voir *Figure 16 – Frottis sanguins caractéristiques d'une anémie régénérative avec présence de schizocytes et d'acanthocytes.*



Anémie régénérative – Nombreux réticulocytes  
(G 100, Coloration au bleu de crésyl brillant)



Schizocytes et Acanthocytes  
(G 100, Coloration MGG)

*Figure 16 - Frottis sanguins caractéristiques d'une anémie régénérative avec présence de schizocytes et d'acanthocytes.*

(Service d'Hématologie de l'ENVL)

- *Analyse d'urines* : on peut noter une bilirubinurie voire une hémoglobinurie (hémolyse intravasculaire).
- *Lorsque la palpation abdominale est anormale* (douleur, masse, modification de taille des organes...), on peut réaliser une échographie abdominale qui peut révéler une masse splénique (hémangiosarcome).

◆ **Caractérisation d'une anémie liée à une atteinte médullaire**

(Savary-Bataille, 2002-a, Gould, 2003, Finora, 2003, Bergman, 2001-b, Morrison, 1998)

- *Numération et formule sanguines et réticulocytose* : l'anémie est arégénérative. D'autres cytopénies sont souvent associées.
- *Myélogramme* : il permet de différencier trois catégories d'anémies hypoprolifératives, selon leur pathologie : moelle osseuse hypo- ou aplasique, dysplasique ou néoplasique.
- *Biopsie médullaire* : elle est recommandée lors d'hypoplasie médullaire.
- *La sidérémie et la saturation de la transferrine* peuvent être élevées (fer non utilisé par arrêt de la synthèse de l'hémoglobine).

◆ **Caractérisation d'une anémie liée à une hémorragie tumorale**

(Médaille, 2001, Gould, 2003, Finora, 2003, Bergman, 2001-b, Morrison, 1998, Ogilvie et al., 1997)

- *Numération et formule sanguines* : l'anémie est microcytaire (VGM diminué), hypochrome (CCMH diminuée) par diminution de la synthèse d'hémoglobine et régénérative. Une thrombocytose est parfois associée.
- *Frottis sanguin* : on observe parfois une poïkilocytose et une microleptocytose (les leptocytes sont des hématies dont l'épaisseur est diminuée et le diamètre augmenté, comme si elles "s'étaient").
- *La sidérémie* est inférieure aux valeurs usuelles mais la capacité totale de fixation du fer à la transferrine est augmentée.

Si l'hémorragie devient chronique, l'animal développe une anémie ferriprive par carence : l'anémie est normochrome normocytaire régénérative au début puis quand le saignement devient chronique l'anémie devient hypochrome microcytaire (CCMH inférieure à 32 g/L chez le chien) et arégénérative. Sur le frottis sanguin, on note la microcytose et la présence d'annulocytes (hématies avec une pâleur centrale plus marquée). La sidérémie et la ferritinémie sont très basses (diagnostic de certitude). Ces anomalies hématologiques seront associées à une diminution du nombre d'hématies et de l'hématocrite.

### *e. Traitement*

(Gould, 2003, Finora, 2003, Bergman, 2001-b)

#### ◆ **Lors d'anémie chronique inflammatoire**

L'exérèse de la tumeur est le traitement de choix. Dans certain cas, on peut l'associer à un apport oral de fer sous forme de sulfate ferreux (10 à 40 mg/kg/jour (Chuzel, 2004-b) ou 10 à 20 mg/kg/jour (Ogilvie, 2000)) voire à la réalisation d'injections d'érythropoïétine humaine recombinante (75 à 100 UI/kg (Ogilvie et al., 1997) ou 100 UI/kg (Hébert, 2001-b), trois fois par semaine en injections sous-cutanées, puis ajustement de la posologie pour obtenir un hémocrite supérieur à 30%). Comme l'EPO humaine recombinante est quelque peu spécifique d'espèce, les animaux peuvent développer des anticorps contre celle-ci, qui peuvent réagir de façon croisée avec l'EPO endogène. (Ogilvie et al., 1997)

#### ◆ **Lors d'anémie hémolytique à médiation immune (Chuzel, 2004-b)**

L'exérèse de la tumeur est le traitement de choix. Lorsque le diagnostic étiologique est établi, on peut associer un traitement médical à l'aide de molécules immunosuppressives. Par exemple, on peut utiliser la prednisolone (2 à 4 mg/kg/jour en deux prises et per os) ou dans les cas réfractaires l'azathioprine (2mg/kg/jour pendant 4 jours puis 0,5 à 1 mg/kg par jour (Ogilvie, 2000) ou tous les deux jours (Ogilvie et al., 1997), mais pas chez le chat), la ciclosporine (5 mg/kg deux fois par jour, à ajuster selon les résultats des hémogrammes (Ogilvie et al., 1997)) ou le cyclophosphamide. Une transfusion sanguine en urgence est parfois nécessaire lorsque l'hémoglobinémie est trop basse et entrave le pronostic vital à court terme de l'animal.

#### ◆ **Lors d'anémie hémolytique micro-angiopathique (Chuzel, 2004-b)**

Le traitement étiologique par exérèse de la tumeur reste le traitement de choix. Une transfusion sanguine, des perfusions, une héparinothérapie voire d'autres mesures de réanimation peuvent être nécessaires.

#### ◆ **Lors d'hyperoestrogénisme (Chuzel, 2004-b)**

L'exérèse de la tumeur est le traitement de choix. Mais la régénération médullaire est souvent faible voire nulle lorsque les cytopénies sont installées.

#### ◆ **Lors d'anémie par myélodysplasie**

La chimiothérapie est le seul traitement envisageable. Le pronostic est en général sombre. (Hébert, 2001-b)

## *f. Chez l'homme*

(John and al., 1997, Andrieu et al., 1997)

Les anémies paranéoplasiques sont les anomalies hématologiques les plus fréquentes. Certains mécanismes sont similaires à ceux précédemment décrits chez le chien et le chat mais chez l'homme il existe une classification plus précise.

### ◆ **Les anémies par hémorragie aiguë ou subaiguë**

Le mécanisme est en général évident sauf lors d'hémorragie inaugurale induite par une tumeur déjà responsable d'un syndrome inflammatoire. L'élévation de la réticulocytose peut paradoxalement être faible ou nulle.

### ◆ **Les anémies par carence en fer**

L'origine est le plus souvent un saignement chronique, notamment lors d'adénocarcinome ou de lymphome gastrique et de tumeur du colon. L'anémie est microcytaire hypochrome et est liée à une insuffisance médullaire qualitative et s'accompagne donc d'une réticulocytose faible. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence de l'hyposidérémie, parfois de l'élévation de la capacité de fixation de la sidérophiline (ou transferrine) et de l'effondrement de la concentration sérique en ferritine. Une thrombocytose est souvent associée. Le traitement étiologique est primordial mais peut être associé à un apport de fer per os (100 à 200 mg de fer métal par jour).

### ◆ **L'anémie mégaloblastique**

Elle tient sa définition de l'aspect du myélogramme présentant une richesse en mégaloblastes (gros érythroblastes dystrophiques), des anomalies morphologiques des précurseurs granuleux (géants) et des mégacaryocytes (dystrophiques). L'étiologie est une carence en vitamine B12 (maladie de Biermer) ou en acide folique (dénutrition, malabsorption par infiltration de la muqueuse de l'intestin grêle proximal par un lymphome ou consommation exagérée d'acide folique par une tumeur volumineuse). L'anémie est macrocytaire non régénérative, et est souvent associée à une thrombopénie et une leucopénie.

### ◆ **L'anémie inflammatoire chronique (AIC)**

Le mécanisme fait intervenir une inhibition de l'effet de l'érythropoïétine par l'IL-1 et le TNF notamment et une captation du fer par les macrophages du tissu péri-tumoral. L'anémie est souvent normochrome normocytaire puis devient microcytaire hypochrome et est arégénérative bien que la moelle osseuse soit souvent riche en érythroblastes. Le diagnostic est établi par mise en évidence d'une hyposidérémie modérée, d'une diminution de la capacité de fixation de la sidérophiline (ou transferrine) et d'une ferritinémie souvent très élevée (parfois normale). Le myélogramme met en évidence la surcharge en fer des cellules macrophagiques. Les signes biologiques accompagnant un syndrome inflammatoire sont également retrouvés dans l'AIC : élévation de la vitesse de sédimentation par augmentation des protéines de l'inflammation (alpha2-globulines, CRP [protéine C réactive],

haptoglobine), thrombocytose (jusqu'à 1 million/mm<sup>3</sup>, leucocytose et parfois légère myélémie (passage dans le sang circulant de cellules médullaires granuleuses immatures). Le traitement est exclusivement étiologique. L'utilisation d'érythropoïétine peut être efficace dans 50% des cas. Une transfusion peut être nécessaire en urgence.

#### ◆ **L'anémie sidéroblastique acquise**

Elle accompagne les tumeurs de la prostate par exemple. L'évolution peut se faire vers une leucémie aiguë. L'anémie est parfois hypochrome, progressivement microcytaire, arégénérative et s'accompagne d'une sidéremie élevée. Le myélogramme montre une moelle riche avec un net excès de sidéroblastes "en couronne" (érythroblastes surchargés en fer à la coloration de Perls). Le traitement est le plus souvent symptomatique (transfusion de culots globulaires phénotypés) en dehors des rares cas répondant à la vitamine B6.

#### ◆ **L'anémie réfractaire à myéloblastose partielle**

Elle associe une cytopénie des différentes lignées sanguines, une dysmyélopoïèse et un excès de blastes médullaires. Elle évolue dans 60% des cas vers une leucémie aiguë.

#### ◆ **Les anémies hémolytiques**

- *Les anémies hémolytiques à médiation immune* : elles sont souvent associées aux leucémies lymphoïdes chroniques, mais également lors de lymphomes lymphocytiques ou lymphoplasmocytaires voire de certains lymphomes T pléiomorphes. L'anémie est normochrome, normocytaire ou macrocytaire, régénérative et est accompagnée d'une haptoglobulinémie basse (l'haptoglobine se fixe à l'hémoglobine circulante pour former un complexe non filtrable au niveau rénal, d'où la diminution de l'haptoglobulinémie en cas d'hémolyse (Collet, 1995)), par des signes de régénération médullaire (leucocytose avec myélémie, érythroblastose et thrombocytose sanguines) et un test de Coombs direct positif. Le traitement est en premier lieu étiologique mais on peut utiliser une corticothérapie (prednisone) notamment lors de lymphome.
- *Les microangiopathies thrombotiques* : elles sont souvent associées à des tumeurs gastriques, pancréatiques et du sein, presque dans tous les cas avec des métastases médullaires diffuses. Les hématies sont fragmentées sur des microthrombi disséminés et constitués à partir des métastases, notamment lorsque la tumeur sécrète de la mucine. Le frottis sanguin met en évidence de nombreux schizocytes. Une érythromyélie, une thrombopénie, une diminution des facteurs de coagulation de la fibrine et une élévation des produits de dégradation de la fibrine sont souvent associés. Le traitement est basé sur l'utilisation d'héparine et la réalisation de transfusions associées à la chimiothérapie.

#### ◆ Les anémies par insuffisance médullaire quantitative

- *L'insuffisance médullaire globale* est souvent associée à des leucémies aiguës et des syndromes myéloprolifératifs très évolués.
- *L'érythroblastopénie* est très rare. Elle est souvent associée aux leucémies lymphoïdes chroniques ou à un thymome. L'anémie est normocytaire arégénérative et s'accompagne d'un myélogramme ayant pour seule anomalie une absence d'érythroblaste. Le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques fait appel aux corticoïdes associés à un agent alkylant per os. Dans les autres tumeurs, c'est le traitement étiologique qui est indiqué.

Comme chez le chien et le chat, on rencontre des anémies secondaires à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, mais elles ne correspondent pas à un syndrome paranéoplasique.

#### *I.4.2.2. Polycythémie*

(Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-b, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000, Hernandez et al., 2000, Couto, 1999, Morrison, 1998)

##### *a. Définition*

La polycythémie est l'augmentation du nombre d'hématies sanguines. Elle se manifeste par une augmentation de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et de la concentration sanguine en hémoglobine. Ces modifications hématologiques sont également rencontrées lors d'hémoconcentration liée à une hypovolémie ou lors de contraction splénique. Il convient donc de distinguer une polyglobulie absolue correspondant à une réelle augmentation du contingent érythrocytaire circulant, d'une pseudo-polyglobulie liée à une hémoconcentration ou une splénocontraction. Le plus généralement, si l'hématocrite est supérieur à 60%, l'augmentation peut être absolue (polycythemia vera, hypoxie grave, augmentation de la production d'érythropoïétine rénale) ou relative (déshydratation, contraction splénique). Mais s'il est supérieur à 70%, l'augmentation signe une origine absolue. Toutefois, il convient de mettre en place une démarche diagnostique rigoureuse afin de confirmer la suspicion de polyglobulie absolue ou relative.

##### *b. Rappel*

Chez le chien et le chat, l'érythropoïétine est physiologiquement produite par les reins. (Ogilvie et al., 1997)

##### *c. Etiologie et pathogénie*

La polycythémie paranéoplasique est liée à une production accrue d'érythropoïétine par une tumeur rénale primitive sécrétante (adénocarcinome, fibrosarcome, lymphome) (Gould, 2003) ou en réponse à une hypoxie rénale chronique induite par la présence physique d'une tumeur (infiltration ou compression tumorales). Ainsi, des tumeurs autre que rénales sont parfois associées à une polycythémie paranéoplasique : les lymphomes, les tumeurs

hépatiques (hépatomes), les fibrosarcomes nasaux, les phéochromocytomes, les léiomyomes utérins et les tumeurs vénériennes transmissibles (syndrome de Sticker).

L'augmentation de la concentration sanguine en érythropoïétine (EPO) peut être expliquée par quatre mécanismes (Ogilvie et al., 1997) :

- *La production d'EPO ou d'une substance érythropoïétine-like par la tumeur elle-même.* Un cas clinique récent confirme ce mécanisme chez un chien atteint d'un schwannome (Yamauchi A. and al., 2004) : il s'agit d'une chienne de onze ans présentant une masse extradurale au niveau des sixième et septième vertèbres cervicales, avec une compression médullaire associée. Une hémilaminectomie et une exérèse de la masse sont réalisées. Un schwannome est identifié à l'examen histopathologique de la masse. Mais une résurgence tumorale associée à une érythrocytose survient dix mois après cette chirurgie. La masse est à nouveau retirée. On note alors une diminution temporaire de l'érythrocytose associée à une baisse de la concentration plasmatique d'EPO. Un examen immuno-histochimique de la tumeur permet de détecter la production d'EPO par les cellules néoplasiques.
- *L'hypoxie rénale stimulant la production d'EPO rénale* (il existe une corrélation entre la pression partielle en oxygène et la concentration sérique en EPO).
- *L'élaboration par les cellules tumorales de molécules stimulant la production d'EPO.*
- *Une modification du métabolisme de l'EPO induite par la tumeur.*

#### d. Signes cliniques

De nombreux cas sont asymptomatiques.

Lorsqu'il y a expression clinique, on note de la léthargie, une dépression, de l'anorexie et de la polyuro-polydipsie (due à un diabète insipide hypophysaire dont la pathogénie n'est pas encore connue (Hernandez et al., 2000)).

Si l'érythrocytose est provoquée par une hypoxie généralisée, des signes cliniques en rapport avec la baisse de l'oxygénation peuvent prédominer (ce qui dans de rares cas peut inclure une décompensation cardio-vasculaire, une intolérance à l'effort, de l'ascite, une dyspnée et une cyanose). (Ogilvie et al., 1997)

Une hyperviscosité sanguine peut s'installer notamment lorsque l'hématocrite excède 70% et s'accompagne d'une congestion des muqueuses, d'une dilatation artériolaire, d'érythème cutané, d'hémorragies (épistaxis chez le chien), une faiblesse des postérieurs chez le chien (liée à l'ischémie musculaire), de thromboses multiples (souvent à l'origine de signes cliniques neurologiques comme des troubles du comportement, des syncopes voire des convulsions...) et d'anomalies ophtalmologiques (vaisseaux rétiniens tortueux et dilatés, hémorragies chorio-rétiniennes, œdème cornéen diffus, troubles de l'humeur aqueuse avec effet Tyndall positif [visualisation à la lampe à fente de cellules inflammatoires et présence de protéines en suspension dans l'humeur aqueuse]...).

La palpation abdominale peut mettre en évidence une néphromégalie ou une hépatomégalie.

Lors de polyglobulies non paranéoplasiques, l'auscultation thoracique peut révéler la présence d'un souffle cardiaque ou d'une anomalie pulmonaire à l'origine d'une hypoxie.

#### *e. Diagnostic*

(Hernandez et al., 2000, Ogilvie et al., 1997)

Le diagnostic de polycythémie paranéoplasique repose sur une démarche d'exclusion des autres causes de polycythémie. (Chuzel, 2004-b) En effet, l'étiologie paranéoplasique n'est pas la plus fréquente. La déshydratation et l'hypovolémie secondaire, les affections cardiaques et pulmonaires hypoxémiantes, les shunts artério-veineux, l'hypercorticisme et la polyglobulie essentielle ou *polycythemia vera* (syndrome myéloprolifératif chronique avec prolifération clonale des cellules souches érythrocytaires) sont plus souvent à l'origine d'une augmentation du nombre d'hématies.

Concernant l'élimination clinique d'une polyglobulie relative, on recherchera des signes de déshydratation (pli de peau persistant, sécheresse des muqueuses, enophtalmie...). Ensuite, il convient de mettre en place différents examens complémentaires :

##### ◆ Hémogrammes

Si la concentration sanguines en hématies est supérieure à  $8,5 \cdot 10^{12}/L$  chez le chien et supérieure à  $10 \cdot 10^{12}/L$  chez le chat, (Hébert, 2002) et qu'il y a une augmentation de l'hémoglobininémie et de l'hématocrite, on a un diagnostic de polyglobulie absolue ou relative. La persistance de ces anomalies hématologiques permet d'exclure une pseudo-polyglobulie liée à une splénocontraction induite par un stress (notamment lors d'intoxication par des convulsivants) car dans ce cas, les modifications de l'hémogramme ne durent que quelques heures.

##### ◆ Bilan biochimique

Les protéines totales et l'albuminémie sont élevées en cas de déshydratation et le dosage du cholestérol et des phosphatases alcalines (PAL) permet d'écarter un hypercorticisme ou une hyperthyroïdie. En cas de suspicion de polyglobulie vraie par carence martiale (anamnèse de phlébotomies successives), un dosage de la sidérémie révélant des valeurs diminuées permettra de confirmer cette hypothèse.

##### ◆ Analyses d'urine (bandelette et culot urinaires)

Elles permettent de mettre en évidence une protéinurie, une cylindrurie et/ou une leucocyturie, cela étant en faveur d'une anomalie rénale de type néphrite à mettre en relation avec le résultat de l'échographie rénale.

##### ◆ Examens d'imagerie médicale

Des radiographies thoraciques permettent de mettre en évidence des anomalies cardiaques et/ou pulmonaires (insuffisance respiratoire chronique). Une échocardiographie permet d'exclure une malformation cardiaque n'ayant pas de répercussion sur les clichés radiographiques du thorax (shunt droite-gauche). Une

échographie abdominale peut révéler la présence d'une tumeur (rénale, hépatique...) et ainsi apporter le diagnostic de polyglobulie paranéoplasique. De plus, elle permet de faire le diagnostic différentiel avec d'autres anomalies rénales (plus rares) non paranéoplasiques mais néanmoins à l'origine d'une polyglobulie par augmentation de sécrétion d'EPO, notamment une hydronéphrose, une pyélonéphrite, une glomérulonéphrite, des kystes rénaux, une sténose ou thrombose de l'artère rénale...

#### ◆ Analyse des gaz du sang

Lorsque la pression artérielle en oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) est inférieure à 60 mmHg, la présence d'une polyglobulie secondaire à une hypoxémie chronique est confirmée. La détermination du degré de saturation en oxygène de l'hémoglobine ( $\text{SatO}_2$ ) apporte la même information diagnostique lorsqu'il est inférieur à 92%. Ainsi, l'absence d'hypoxémie artérielle permet d'éliminer les causes de polycythémies secondaires à une hypoxémie chronique.

#### ◆ Mesure de l'érythropoïétine endogène

Le dosage de l'EPO doit être corrélé à la valeur de l'hémoglobinémie. En effet, une érythropoïétinémie jugée normale est en fait diminuée si la valeur de l'hémoglobinémie est basse (anémie). (Hernandez et al., 2000) Lors de polyglobulie par hypoxémie chronique, la valeur de l'EPO sérique sera élevée. Par contre, lors de polyglobulie paranéoplasique liée à une tumeur sécrétant de l'EPO ou de l'EPO-like, le dosage de l'EPO sérique ne présente que peu d'intérêts. En effet, si sa concentration sérique est basse ou normale, on ne peut pas exclure l'action d'une protéine EPO-like non dosée. De plus, une concentration sanguine élevée en EPO n'est pas spécifique d'une polyglobulie paranéoplasique comme on l'a vu précédemment (hypoxémie chronique).

#### ◆ Myélogramme

Il permet d'exclure une *polycythemia vera* (ou maladie de Vaquez). En effet dans ce syndrome myéloprolifératif, les cellules souches érythroblastiques ont la capacité de se différencier en l'absence d'EPO (anomalie cellulaire intrinsèque probablement d'origine génétique). On assiste donc à une multiplication érythroblastique sans rétrocontrôle. Ainsi, la ponction de moelle osseuse révèle une érythroblastose souvent associée à une mégacaryocytose. Pour exclure totalement une *polycythemia vera*, on utilise également les résultats de l'hémogramme qui révèle parfois une thrombocytose voire une leucocytose en plus de l'érythrocytose (seule anomalie présente lors de polycythémie paranéoplasique), de l'échographie abdominale qui peut mettre en évidence une splénomégalie non présente lors de polycythémie paranéoplasique et du dosage de l'EPO qui est normal à diminué.

Le myélogramme permet également d'exclure d'autres syndromes myéloprolifératifs plus rares chez le chien et le chat. Ainsi, les formes érythroïdes de leucémies myéloïdes chroniques sont associées à un « étouffement » des autres lignées par les cellules tumorales. L'hémogramme révèle alors la présence d'une polyglobulie associée à une cytopénie des autres cellules myéloïdes et lymphoïdes, et le frottis sanguin met souvent en évidence des cellules érythroïdes tumorales.

Voici un tableau résumant la classification et les éléments du diagnostic différentiel des polyglobulies (légende : N = normal, ↓ = diminué, ↑ = augmenté) :

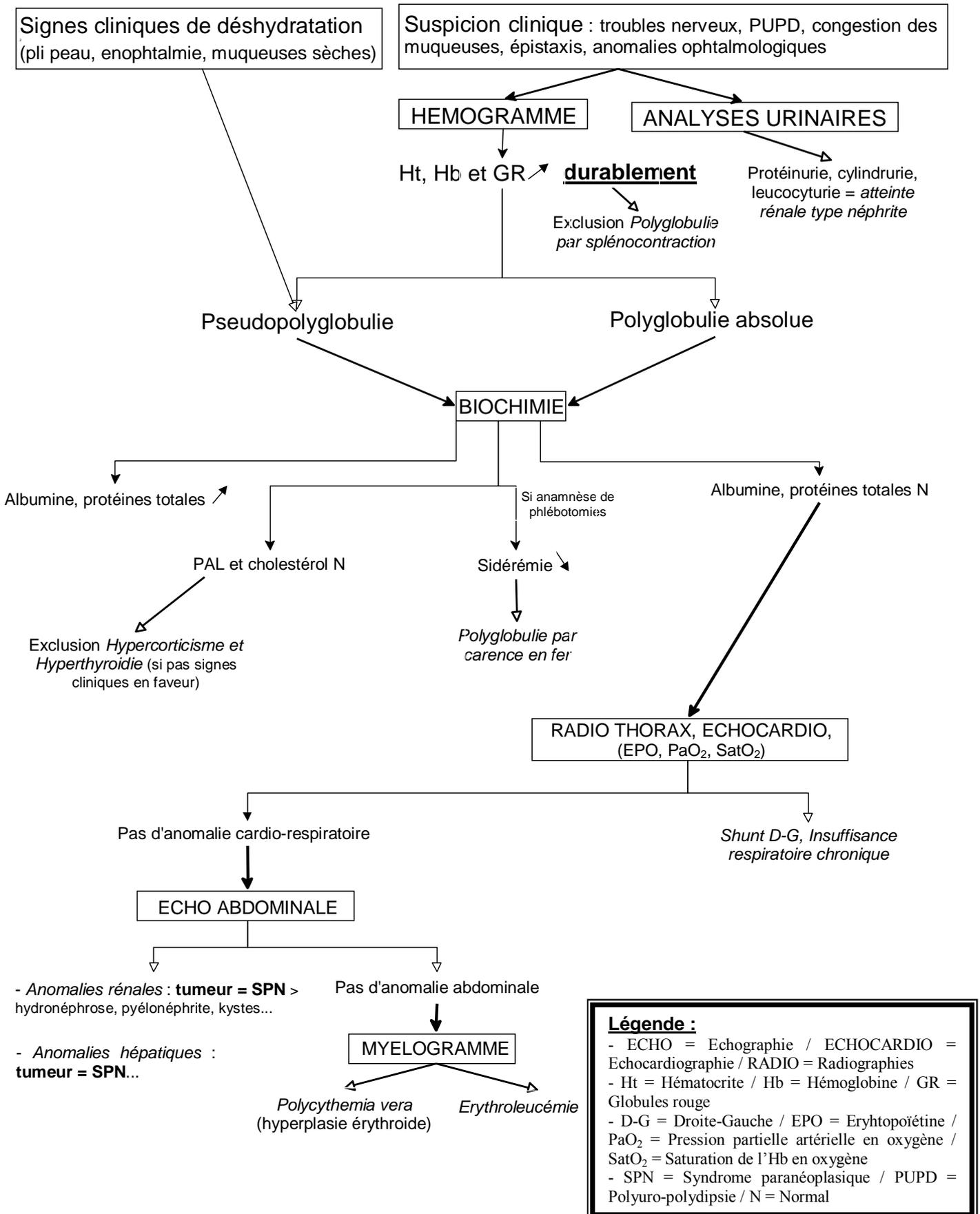
<b>Classification et éléments du diagnostic différentiel des polyglobulies</b> (D'après Ogilvie et al., 1997)					
<b>Classification</b>	<b>EPO sanguine</b>	<b>O<sub>2</sub> sanguin</b>	<b>Moelle osseuse</b>	<b>Etat rénal</b>	<b>Hématopoïèse extramédullaire</b>
<b><i>Polyglobulie paranéoplasique</i></b>	N à ↓	N	Maligne	N (sauf si tumeur rénale)	Ø
<i>Polycythémia vera</i>	↑	N	Hyperplasique	N	Présente
Hypoxie tissulaire	↑	↓	Hyperplasique	N	Présente
Affection rénale (non tumorale)	↑	N	Hyperplasique	aN	Présente

*Figure 17 - Classification et éléments du diagnostic différentiel des polyglobulies*

Voir *Figure 18 - Démarche diagnostique d'une polycythémie paranéoplasique.*

Figure 18 - Démarche diagnostique d'une polycythémie paranéoplasique

(D'après Hernandez et al., 2000)



## f. Traitement

L'élimination du processus tumoral est le traitement de choix.

On peut également réaliser des phlébotomies régulièrement pour diminuer la quantité d'hématies, en particulier lorsque l'hématocrite est supérieur à 70% ou avant une chirurgie pour limiter les risques de thrombo-embolie liés à l'hyperviscosité. Pour cela, on retire 20 à 40 mL/kg de sang à l'aide d'une aiguille de gros calibre en trente à soixante minutes et on injecte un soluté isotonique en volume équivalent (NaCl 0,9 % ou un autre soluté cristalloïde (**Morris and al.**, 2001)). (**Chuzel**, 2004-b, **Ogilvie et al.**, 1997) Il convient de respecter le volume de sang prélevé et un intervalle minimum de quarante-huit heures entre les ponctions car les pertes protéiques induites peuvent engendrer des oedèmes. Un traitement anti-thrombotique à l'aide d'acide acétyl-salicylique qui a des propriétés anti-agrégantes plaquettaires, peut également diminuer le risque de thrombo-embolie (10 mg/kg en une prise toutes les quarante-huit heures chez le chat et 10 mg/kg/jour en deux prises chez le chien).

Enfin, on peut administrer un traitement myélofreinateur à l'aide de molécules anti-mitotiques. Ainsi, on peut utiliser de l'hydroxyurée (HYDREA®) à raison de 40 à 50 mg/kg/jour (**Hébert**, 2001-b, **Bergman**, 2001-b, **Ogilvie**, 2000) ou 30 mg/kg/jour (**Hernandez et al.**, 2000) en deux prises per os, pour diminuer la concentration sanguine en globules rouges. En effet, cette molécule provoque une dépression réversible des productions cellulaires médullaires, en inhibant les synthèses d'ADN sans modifier les synthèses d'ARN et des protéines et ceci principalement sur la moelle osseuse érythroïde. (**Ogilvie**, 2000) Par contre, des contrôles hématologiques doivent être effectués pour détecter une leucopénie ou une thrombopénie éventuelles (par effet de l'hydroxyurée sur la granulopoïèse et la thrombopoïèse).

## g. Chez l'homme

(**John and al.**, 1997, **Andrieu et al.**, 1997)

L'étude des polycythémies paranéoplasiques humaines aboutit à des résultats très similaires à ceux décrits précédemment chez le chien et le chat. On parle de polyglobulie lorsque la masse globulaire circulante totale est supérieure à 36 mL/kg chez l'homme et 32 mL/kg chez la femme.

Les principales tumeurs sous-jacentes sont les carcinomes rénaux, les hépatocarcinomes (car il existe un précurseur hépatique de l'EPO), l'hémangioblastome du cervelet voire des fibromes utérins (car les androgènes stimulent la production d'EPO et les prostaglandines potentialisent les effets de l'EPO).

Comme chez les carnivores domestiques, il convient de distinguer une polycythémie paranéoplasique d'une *polycythemia vera* (ou polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez) beaucoup plus fréquemment à l'origine d'une polyglobulie. Lors de *polycythemia vera*, on observe souvent une leucocytose, une thrombocytose et une splénomégalie en plus de l'érythrocytose. Toutefois, la leucocytose et la thrombocytose ont déjà été décrites lors de polycythémies paranéoplasiques. Dans la *polycythemia vera*, il existe également un prurit à l'eau chaude, une élévation du nombre de polynucléaires basophiles et une histaminémie. Par ailleurs, la vitesse de sédimentation est en général inférieure à deux lors de la première heure, alors qu'elle est normale ou accélérée lors de polycythémies paranéoplasiques. Enfin, le

dosage de l'EPO plasmatique est effondré lors de maladie de Vaquez alors qu'il est anormalement élevé lors de polyglobulies paranéoplasiques.

Les hémoglobulinopathies et la présence de carboxyhémoglobine sont aussi des causes de polycythémie à exclure.

Lors de la démarche diagnostique qui est similaire à celle réalisée chez les carnivores domestiques, l'exclusion définitive de la *polycythemia vera* est apportée par les résultats des cultures in-vitro de cellules souches érythroblastiques. Dans la *polycythemia vera*, on constate que les progéniteurs érythroblastiques poussent spontanément (sans EPO). Le traitement repose sur les mêmes principes que chez le chien et le chat.

### ***1.4.3. Lignée blanche***

#### *1.4.3.1. Leucocytose*

(Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-c, Ogilvie, 2000, Couto, 1999)

Deux situations sont rencontrées : une neutrophilie (augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles sanguins) et beaucoup plus rarement une éosinophilie (augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles sanguins).

#### **◆ La neutrophilie paranéoplasique (Bergman, 2001-b, Morrison, 1998)**

Elle est rencontrée chez des animaux atteints d'une tumeur mais en l'absence de processus infectieux. Les valeurs atteintes peuvent être supérieures à 75000 PNN/mm<sup>3</sup> : on parle de "réactions leucémoïdes". Les tumeurs concernées sont des carcinomes tubulaires rénaux, cutanés ou pulmonaires, des adénomes rectaux, des adénocarcinomes salivaires, des hémangiosarcomes et des fibrosarcomes métastatiques. Une neutrophilie plus modérée (inférieure à 30000/mm<sup>3</sup>) peut être associée à un lymphome.

La pathogénie reposerait sur la sécrétion de facteurs de croissance tumoraux tels que le G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) et l'IL-3 (interleukine 3), et sur la stimulation de la moelle osseuse induite par la production de facteurs de nécrose tissulaire libérés par la tumeur. (Gould, 2003, Peeters and al., 2001) Une étude réalisée en 1996 chez un chien atteint d'un carcinome pulmonaire et un chat présentant un adénocarcinome dermique confirme que la neutrophilie paranéoplasique est liée à la production de G-CSF et/ou de GM-CSF par les cellules tumorales (Sharkey L.-C. and al., 1996) : des amorces nucléotidiques correspondant aux séquences d'ADN du G-CSF et du GM-CSF du chien sont utilisées pour effectuer une PCR (réactions de polymérisation en chaîne) sur les tissus tumoraux. Une amplification spécifique du G-CSF et du GM-CSF avec l'ARN (acide ribonucléique) tumoral est observée chez le chien. Chez le chat, seule une amplification spécifique du G-CSF est obtenue.

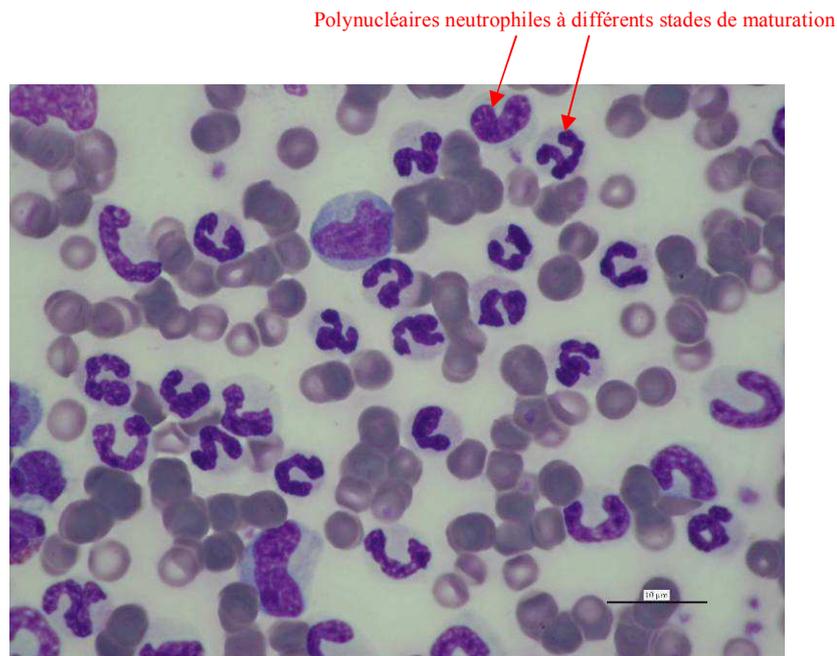
Aucun signe clinique n'est en général observé.

Le diagnostic repose sur les résultats de l'hémogramme révélant une leucocytose neutrophilique, et du frottis sanguin où l'on note la présence de formes immatures blastiques et une augmentation des stades jeunes. Le diagnostic différentiel avec une leucémie vraie peut parfois être difficile et nécessiter la réalisation d'un myélogramme. (Voir *Figure 19 – Frottis sanguin caractéristique d'une leucocytose neutrophilique.*)

Il faut noter que la mise en évidence d'une baisse du contenu en phosphatase-alkaline (PAL) des granulocytes neutrophiles observée dans les leucémies myéloïdes chroniques humaines et qui constitue une aide précieuse au diagnostic différentiel avec les autres neutrophilies, n'est pas utilisable chez le chien vu l'inconstance de l'activité PAL dans les polynucléaires normaux aussi bien que tumoraux. (Fournel et al., 1993)

Par ailleurs, la caractérisation de 90% des leucémies myéloïdes chroniques par l'existence d'une anomalie chromosomique associée (chromosome Philadelphia), est bien établie chez l'homme mais pas chez nos animaux domestiques. (Fournel et al., 1993)

Voir *Figure 20 - Diagnostic différentiel d'une neutrophilie.*



(G 100, Coloration MGG)

**Figure 19 - Frottis sanguin caractéristique d'une leucocytose neutrophilique  
(Service d'Hématologie de l'ENVL)**

<b>Diagnostic différentiel d'une neutrophilie</b> (D'après Feldman and al., 2000, Day and al., 2000)	
<b>Physiologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stress</b> : hypercortisolisme endogène ou exogène</li> <li>• <b>Relargage d'adrénaline</b> : exercice, peur, excitation</li> </ul>
<b>Réactionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inflammation</b> aiguë ou chronique</li> <li>• <b>Réaction leucémoïde</b></li> </ul>
<b>Infectieuse</b>	<b>Localisées ou systémiques</b> (bactériennes, virales, parasitaires)
<b>Néoplasique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tumeurs nécrosantes</b></li> <li>• <b>Désordres myéloprolifératifs</b> (leucémies myéloïdes aiguës ou chroniques)</li> <li>• <b>Syndromes paranéoplasiques</b></li> </ul>
<b>A médiation immune</b>	<b>Anémie hémolytique, lupus érythémateux systémique, polymyosite, polysérosite, arthrite rhumatoïde, vascularite nécrosante systémique</b>
<b>Diverse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chirurgie</b> (stress, dommages tissulaires)</li> <li>• <b>Nécrose tissulaire</b> : thrombose, infarctus, brûlures</li> <li>• <b>Hémorragie ou hémolyse</b></li> <li>• <b>Pancréatite aiguë</b></li> <li>• <b>Toxicité oestrogénique</b> (au début uniquement)</li> <li>• <b>Toxémie</b> : endotoxémie, urémie</li> <li>• <b>Granulocytopathies canines</b></li> </ul>

*Figure 20 - Diagnostic différentiel d'une neutrophilie*

Le traitement est basé sur l'élimination du processus tumoral : la concentration sanguine en polynucléaires neutrophiles revient rapidement dans les valeurs usuelles. Aucun traitement spécifique n'est donc nécessaire.

L'étude d'un cas clinique récent confirme que la neutrophilie paranéoplasique rétrocede après élimination du processus tumoral sous-jacent (**Dole and al., 2004**) : un chat de treize ans présente une léthargie, une anorexie et des vomissements depuis trois jours. Divers examens complémentaires sont effectués :

- *Un hémogramme* qui révèle une sévère neutrophilie (126900 PNN/mm<sup>3</sup>).
- *Un myélogramme* qui montre une hyperplasie myéloïde.
- *Des radiographies thoraciques* qui mettent en évidence une large masse pulmonaire.
- *Un examen histopathologique* de la masse pulmonaire après résection chirurgicale qui révèle la présence d'un carcinome pulmonaire à cellules squameuses.

La neutrophilie est évaluée après le traitement chirurgical et on constate qu'elle diminue jusqu'à se normaliser après six semaines.

L'étude d'un deuxième cas clinique chez un chien de deux ans (**Peeters and al., 2001**) est un exemple de leucocytose neutrophilique paranéoplasique induite par un carcinome transitionnel rénal, avec production de GM-CSF par les cellules néoplasiques. Le diagnostic de ce syndrome paranéoplasique est établi par l'exclusion des autres causes de leucocytose associée à la disparition de cette anomalie hématologique deux semaines après l'exérèse chirurgicale de la tumeur rénale.

Chez l'homme (**John and al., 1997, Andrieu et al., 1997, Hoerni, 2001-a**), une neutrophilie paranéoplasique est évoquée lorsque la concentration sanguine en polynucléaires neutrophiles est supérieure à  $15000/\text{mm}^3$  et qu'une infection et une leucémie vraie ont été exclues. Ce syndrome paranéoplasique est associé à la maladie de Hodgkin, à des lymphomes, à des mélanomes malins et à diverses tumeurs gastriques, pulmonaires, pancréatiques et cérébrales.

Les mécanismes impliqués sont les mêmes que ceux évoqués chez le chien et le chat précédemment (G-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-1...). Parfois, lorsque le nombre de leucocytes dépasse  $20000/\text{mm}^3$ , une myélémie est associée.

Parfois, lorsque le taux de prolifération médullaire est élevé, le patient peut souffrir de douleur osseuse. (**Ogilvie et al., 1997**)

Le diagnostic différentiel entre une neutrophilie paranéoplasique et une leucémie vraie est fondamental et repose sur le résultat de l'hémogramme voire d'un myélogramme :

- *Si on observe une majorité de formes immatures blastiques et une augmentation des stades jeunes*, le diagnostic s'oriente plutôt vers une neutrophilie paranéoplasique.
- *Si on note une prédominance de polynucléaires neutrophiles matures et de quelques blastes*, avec une diminution du contenu en phosphatase alcaline des granulocytes neutrophiles (et une augmentation de la vitamine B12 sanguine et de la capacité de fixation de la vitamine B12), le diagnostic s'oriente plutôt vers une leucémie à neutrophiles.

Par ailleurs, le chromosome Philadelphia trouvé dans les leucémies myéloïdes chroniques est absent lors de neutrophilie paranéoplasique.

Les autres affections faisant partie du diagnostic différentiel sont le tabagisme (neutrophilie associée à une polyglobulie), les infections bactériennes, les inflammations, une corticothérapie et les neutrophilioses physiologiques du nouveau-né et de la femme enceinte.

#### ◆ L'éosinophilie paranéoplasique (**Gould, 2003, Morrison, 1998**)

Elle est essentiellement associée chez le chat à des lymphomes, des mastocytomes, des néoplasies myéloprolifératives et divers adénocarcinomes (notamment vésicaux (**Bergman, 2001-b**)), et chez le chien à des adénocarcinomes mammaires, des mastocytomes, des fibrosarcomes buccaux et des polypes rectaux, notamment lorsque les tumeurs ont métastasé. Les valeurs atteintes peuvent être supérieures à  $5000 \text{ PNE} / \text{mm}^3$ .

La pathogénie reposerait sur la sécrétion de cytokines et de facteurs éosinochimiotactiques par la tumeur (tel que le GM-CSF (**Bergman, 2001-b, Morrison, 1998**)) ou plus probablement par l'environnement macrophagique péri-tumoral (notamment les interleukines IL-2, IL-5, (**Hébert, 2001-c**) et IL-3 (**Morrison, 1998**)).

L'étude d'un cas clinique datant de 2002 confirme que l'éosinophilie paranéoplasique est rencontrée lors de lymphome chez le chat et que les lymphocytes tumoraux produisent une interleukine IL-5 à l'origine d'un chimiotactisme sur les PNE (**Barrs and al.**, 2002) : une chatte de dix ans présente un amaigrissement, une polydipsie, des vomissements et de la diarrhée. La palpation abdominale révèle un épaississement des anses intestinales et une hypertrophie des nœuds lymphatiques mésentériques. Divers examens complémentaires sont effectués et révèlent une éosinophilie, une lymphadénite mésentérique éosinophilique et la présence d'un épanchement abdominal riche en éosinophiles. Un traitement à base de glucocorticoïdes permet une rémission temporaire des toutes ces anomalies, mais l'animal est finalement euthanasié. L'examen histopathologique des lésions abdominales révèle la présence d'un lymphome intestinal à cellules T.

Voir *Figure 21 – Frottis sanguin caractéristique d'une leucocytose éosinophilique.*

Aucun signe clinique n'est associé à ce syndrome paranéoplasique.

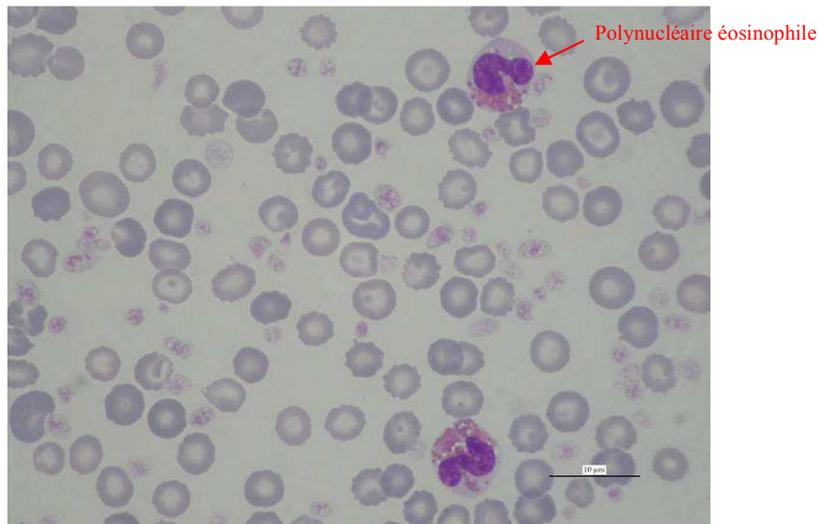
Le pronostic serait inversement proportionnel à l'importance de l'éosinophilie. (**Chuzel**, 2004-b, **Fox**, 1995)

Le diagnostic différentiel doit être fait avec d'autres causes d'éosinophilie (voir *Figure 22 - Diagnostic différentiel d'une éosinophilie*)

Le traitement est basé sur l'élimination du processus tumoral : la concentration sanguine en polynucléaires éosinophiles revient rapidement dans les valeurs usuelles.

Chez l'homme (**John and al.**, 1997, **Andrieu et al.**, 1997), une éosinophilie paranéoplasique est évoquée lorsque la concentration sanguine en polynucléaires éosinophiles est supérieure à  $300/\text{mm}^3$ , sachant qu'elle peut dépasser 1000 à  $2000/\text{mm}^3$ . Ce syndrome est associé à la maladie de Hodgkin, à des mycosis fongoïdes et plus rarement à d'autres lymphomes ou d'autres tumeurs solides (bronches, pancréas, foie...). Les mécanismes impliqués sont les mêmes que ceux précédemment décrits chez le chien et le chat (eosinophil-stimulating factor, eosinophilic-colony activating factor, eosinophilic chemotactic factor, cytokines de type IL-3, GM-CSF et surtout IL-5).

Les concentrations sanguines en PNE atteintes sont généralement insuffisamment élevées pour déclencher les symptômes du syndrome de Loeffler, à savoir de la toux et de la fièvre (infiltration nodulaire pulmonaire par des éosinophiles). Les risques d'endocardite de Loeffler existent si l'évolution de la tumeur est longue, comme dans toute hyperéosinophilie chronique. La fréquence des envahissements médullaires serait très élevée. En général, une éosinophilie paranéoplasique a une signification pronostique péjorative.



(G 100, Coloration MGG)

Figure 21 - Frottis sanguin caractéristique d'une leucocytose éosinophilique  
(Service d'Hématologie de l'ENVL)

<b>Diagnostic différentiel d'une éosinophilie</b> (D'après Hébert, 2002)	
<b>Hypersensibilité et/ou inflammation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cutanées</b> : dermatite atopique, DAPP, granulome éosinophilique (CN), furonculose éosinophilique (CN), kératite éosinophilique (CT), CGE (CT).</li> <li>• <b>Pulmonaires</b> : asthme félin, bronchopneumonie éosinophilique (CN), granulome pulmonaire (CN).</li> <li>• <b>Digestives</b> : hypersensibilité alimentaire, granulome buccal, gastro-entérite ulcérate, granulome éosinophilique gastro-intestinal (CN), colite.</li> <li>• <b>Pyomètre.</b></li> <li>• <b>Myosite des masticateurs (CN), panostéite du Berger allemand.</b></li> </ul>
<b>Affections parasitaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nématodes et trématodes.</b></li> <li>• <b>Puces, aoûtats.</b></li> <li>• <b>Toxoplasmose (CN), hépatozoonose (CN).</b></li> </ul>
<b>Affections virales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FeLV (CT)</b></li> </ul>
<b>Affections néoplasiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leucémie éosinophilique (CT) ou myéloïde (CN).</b></li> <li>• <b>Syndrome hyperéosinophilique.</b></li> <li>• <b>Syndromes paranéoplasiques.</b></li> </ul>
<b>Affections diverses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hyperthyroïdie (CT), hypocorticisme.</b></li> <li>• <b>Administration d'IL-2.</b></li> </ul>

Figure 22 - Diagnostic différentiel d'une éosinophilie

Chez l'homme (Andrieu et al., 1997), la basocytose (concentration sanguine en polynucléaires basophiles supérieure à  $100/\text{mm}^3$ ) est pratiquement synonyme de syndrome myéloprolifératif. Ce n'est donc pas un syndrome paranéoplasique.

De même une monocytose (concentration sanguine en monocytes supérieure à  $1000/\text{mm}^3$ ) est souvent liée à une leucémie aiguë ou chronique myélomonocytaire. Par ailleurs, on l'observe également lors de la phase de régénération médullaire qui suit une aplasie post-chimiothérapie.

#### *I.4.3.2. Leucopénie isolée*

(Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-c, Couto, 1999)

##### *a. Définition et étiologie*

Les leucopénies paranéoplasiques correspondent surtout à des neutropénies. Celles-ci sont très fréquentes chez les animaux atteints d'un cancer mais elles sont souvent liées à l'aplasie médullaire provoquée par la chimiothérapie ou à la présence de métastases dans la moelle osseuse hématopoïétique, ce qui n'entre pas dans le cadre des syndromes paranéoplasiques. Toutefois, des neutropénies paranéoplasiques existent, notamment lors de carcinomes épidermoïdes chez le chien et d'adénocarcinomes thyroïdiens et mammaires chez le chat.

##### *b. Pathogénie*

La destruction des leucocytes serait liée à des mécanismes à médiation immune avec présence d'anticorps anti-neutrophiles et à la production de facteurs inhibiteurs de la synthèse granulocytaire médullaire.

##### *c. Signes cliniques*

Aucun signe clinique n'est observé sauf en cas de complication infectieuse.

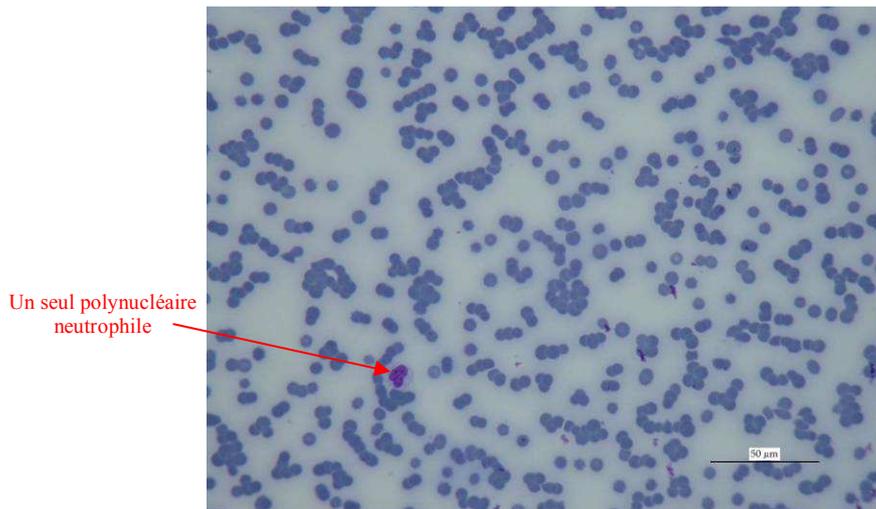
##### *d. Diagnostic différentiel*

Le diagnostic de neutropénie est basé sur les résultats de l'hémogramme confrontés à l'examen du frottis sanguin.

Voir Figure 23 – Frottis sanguin caractéristique d'une neutropénie.

Le diagnostic différentiel d'une neutropénie doit être fait avec d'autres causes de neutropénie.

Voir Figure 24 - Diagnostic différentiel d'une neutropénie.

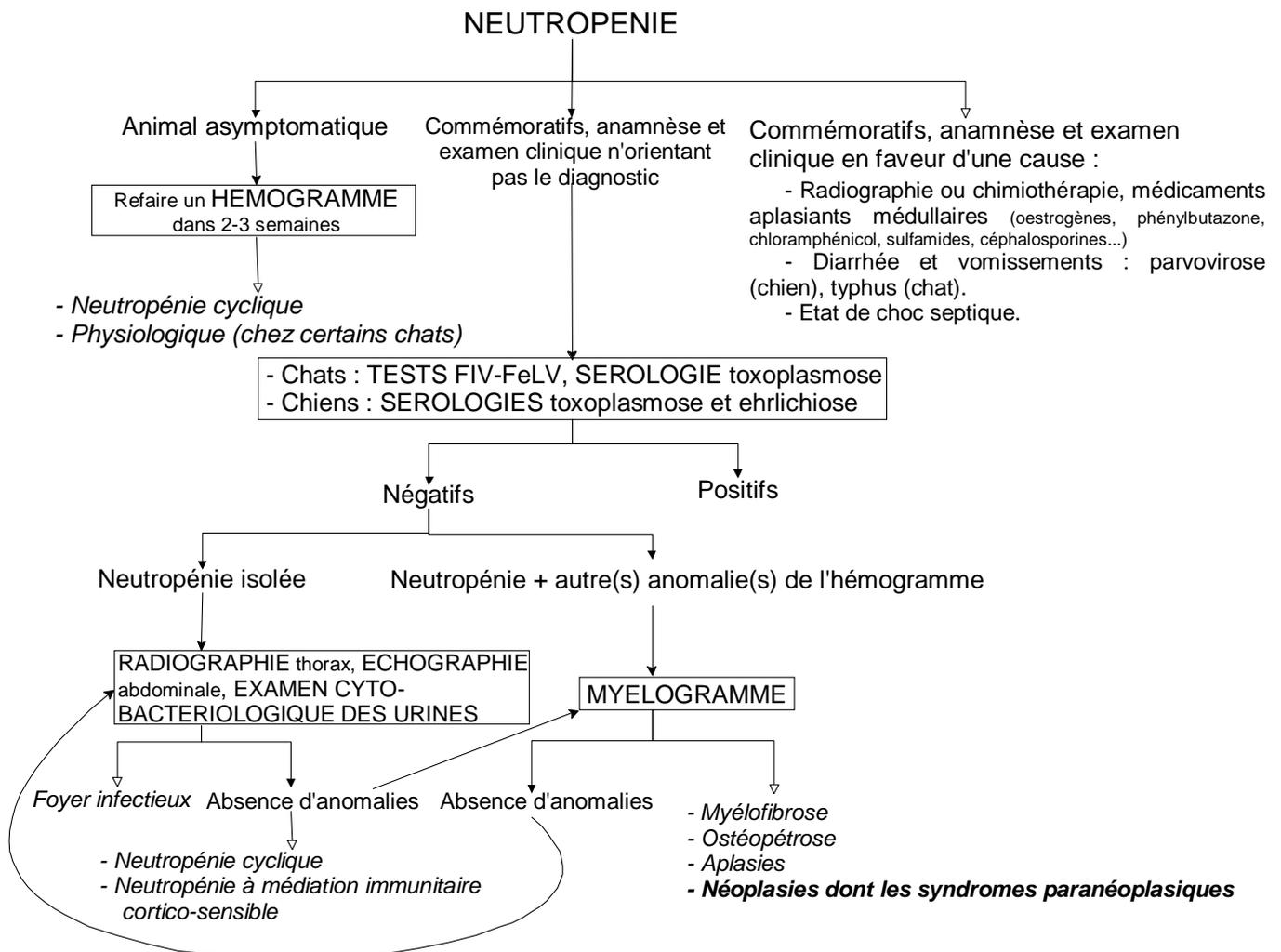


(G 40, Coloration MGG)

**Figure 23 - Frottis sanguin caractéristique d'une neutropénie**  
(Service d'Hématologie de l'ENVL)

**Figure 24 - Diagnostic différentiel d'une neutropénie**

(D'après Hébert, 2002)



### e. Traitement

L'exérèse de la tumeur ou la mise en place d'un traitement anti-tumoral entraîne la disparition de la leucopénie. Toutefois, une antibiothérapie préventive par voie intra-veineuse est conseillée, notamment si la neutropénie est très marquée, afin de minimiser les risques de surinfection voire de septicémie.

### f. Chez l'homme

(John and al., 1997, Andrieu et al., 1997)

◆ **Neutropénie paranéoplasique** (concentration sanguine en polynucléaires neutrophiles inférieure à  $1800/\text{mm}^3$ )

Elle s'observe dans certaines leucémies lymphoïdes chroniques, notamment de la lignée T.

Comme chez le chien et le chat, on retrouve des neutropénies associées à des processus tumoraux sans qu'il y ait un syndrome paranéoplasique :

- *Lors d'envahissement médullaire lié à des hémopathies malignes* : leucémies aiguës, leucémies myéloïdes chroniques évoluant vers une leucémie aiguë, maladie de Hodgkin, lymphomes et leucémies à tricholeucocytes (hémopathies malignes rares caractérisées par l'aspect chevelu des cellules lymphoïdes qui la composent [tricholeucocytes] et une sensibilité à l'interféron (Hoerni, 2001-b)).
- *Lors d'hypersplénisme* : lymphomes, leucémies lymphoïdes chroniques et leucémies à tricholeucocytes.
- *Lors de carence en acide folique* : dénutrition, traitement par des molécules antagonistes comme le méthotrexate ou le cotrimoxazole.
- *Lors de toxicité du traitement* (chimiothérapie, radiothérapie).

◆ **Lymphopénie** (concentration sanguine en lymphocytes inférieure à  $1500/\text{mm}^3$ )

Elle peut être observée lors d'évolution d'un processus tumoral mais elle correspond rarement à un syndrome paranéoplasique. En effet, elle est liée à la maladie de Hodgkin, à la radiothérapie, à la chimiothérapie par des agents alkylants ou à une corticothérapie prolongée ou répétée.

◆ **Monocytopénie** (concentration sanguine en monocytes inférieure à  $200/\text{mm}^3$ )

Elle peut être observée lors d'évolution d'un processus tumoral mais elle correspond rarement à un syndrome paranéoplasique. En effet, elle est liée au traitement aplasiant médullaire ou à une leucémie à tricholeucocytes.

## ***1.4.4. Lignée plaquettaire***

### *1.4.4.1. Thrombocytose*

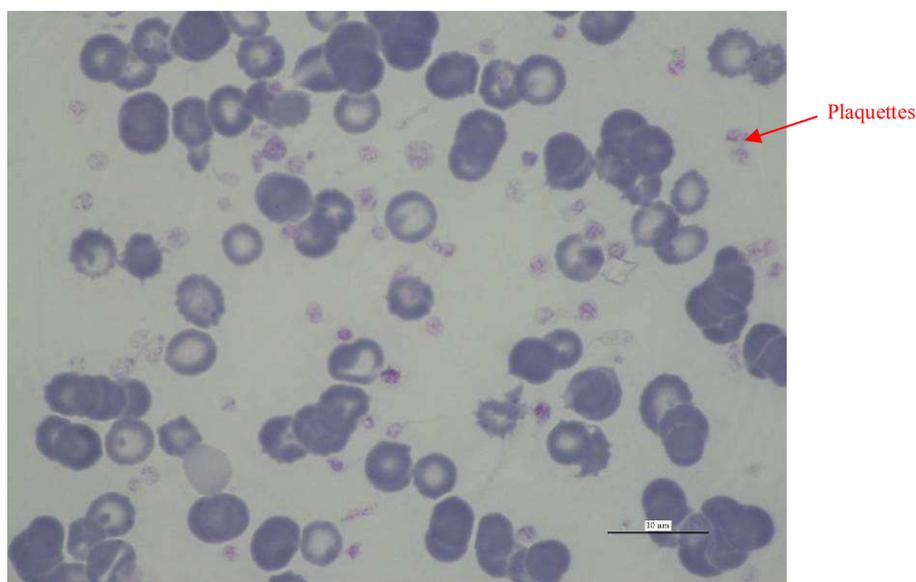
(Chuzel, 2004-b)

La thrombocytose paranéoplasique est rare en médecine vétérinaire, mais a déjà été associée à des désordres myéloprolifératifs. (Bergman, 2001-b) Les risques de thrombose ne semblent pas augmentés lors de cette anomalie plaquettaire.

Voir *Figure 25 – Frottis sanguin caractéristique d'une thrombocytose.*

L'étude d'un cas clinique datant de 1999 sur un chat (Hogan and al., 1999) confirme que l'hypothèse qu'une thrombo-embolie peut être induite par une thrombocytose paranéoplasique, est discutée. Toutefois, le diagnostic de thrombocytose paranéoplasique ayant entraîné une thrombo-embolie aortique distale chez un chat de six ans ne présentant aucune affection cardio-vasculaire (donnée confirmée par réalisation de radiographies thoraciques, un électrocardiogramme, et une échocardiographie) a été établi après avoir identifié de multiples carcinomes bronchoalvéolaires (radiographies thoraciques et examen histopathologique).

De nombreuses autres affections peuvent entraîner une thrombocytose : voir *Figure 26 - Diagnostic différentiel d'une thrombocytose.*



(G 100, Coloration MGG)

***Figure 25 - Frottis sanguin caractéristique d'une thrombocytose  
(Service d'Hématologie de l'ENVL)***

Diagnostic différentiel d'une thrombocytose (D'après Bergman, 2001-b, Feldman and al., 2000)	
<b>Aiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Physiologique</b> : effort, stress.</li> <li>• <b>Médicaments</b> : vincristine, épinéphrine.</li> <li>• <b>Splénectomie, hémorragie aiguë, infection aiguë en phase de convalescence.</b></li> <li>• <b>Effet rebond d'une thrombopénie</b> d'origine immunitaire ou médicamenteuse.</li> </ul>
<b>Chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anémie ferriprive (saignements digestifs chroniques), anémie hémolytique, polycythémie secondaire à une affection rénale.</b></li> <li>• <b>Maladies inflammatoires chroniques, maladies infectieuses chroniques</b> (toxoplasmose, hépatozoonose...).</li> <li>• <b>Hypercorticisme spontané ou iatrogène.</b></li> <li>• <b>Affections néoplasiques : syndromes myéloprolifératifs</b> : leucémies mégacaryocytaire ou myéloïde, polycythémie vraie, thrombocytémie primitive (très rare).</li> <li>• <b>Post-chirurgicale</b> : splénectomie, lobectomie pulmonaire.</li> </ul>

*Figure 26 - Diagnostic différentiel d'une thrombocytose*

Le traitement est principalement étiologique par élimination du processus tumoral. Mais il est important de relativiser l'importance des thrombocytoses en médecine vétérinaire car elles ont rarement des conséquences pathologiques.

Chez l'homme (John and al., 1997, Andrieu et al., 1997), la thrombocytose paranéoplasique (concentration sanguine en plaquettes supérieure à 400000/mm<sup>3</sup> et qui peut dépasser un million/mm<sup>3</sup>) est beaucoup plus fréquente et est notamment liée à la maladie de Hodgkin, à des lymphomes, à des leucémies et des syndromes myéloprolifératifs (polycythémie), à des carcinomes pulmonaires, ovariens, pancréatiques et du sein, et à certains myélomes (syndrome "POEMS" : Polyneuropathie périphérique [polyradiculonévrite chronique], Organomégalie [hépatomégalie, splénomégalie, lymphadénopathie], Endocrinopathie [impuissance, hypogonadisme, aménorrhée, gynécomastie, diabète, hypothyroïdie], gammopathie Monoclonale [presque toujours de type IgG 1 ou IgA 1, fréquemment associée à des lésions osseuses (plasmocytome)], Skin abnormalities ou atteintes cutanées [hyperpigmentation, hypertrichose, hyperhidrose] – le pronostic est meilleur que celui du myélome multiple).

Le diagnostic différentiel avec les autres causes de thrombocytose doit être effectué. Ainsi, des augmentations de la numération plaquettaire sont observées lors de syndrome inflammatoire, de carence martiale en cas de cancer du tube digestif, de splénectomie récente (dans le cadre d'un lymphome, d'une maladie de Hodgkin, ou d'une leucémie myéloïde chronique), d'hémorragie et d'anémie hémolytique (ce dernier point étant différent de ce qui est observé chez le chien et le chat où on a parfois une thrombopénie lors d'AHMI). La

pathogénie des thrombocytoses paranéoplasiques repose sur une surproduction de thrombopoïétine induite par la sécrétion de facteurs tumoraux. Une complication par des thromboses ou des hémorragies est rarement associée. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

#### *1.4.4.2. Thrombopénie*

Les principaux signes cliniques associés à une thrombopénie paranéoplasique se manifestent par des anomalies de l'hémostase primaire.

Voir *Désordres de l'hémostase primaire, 1.4.6.1.*

### ***1.4.5. Lignée rouge, blanche et plaquettaire : pancytopénie***

(Goye, 2002)

#### *1.4.5.1. Définition*

Une pancytopénie se caractérise par une diminution des trois lignées sanguines. Elle associe donc une thrombopénie, une leucopénie et une anémie.

#### *1.4.5.2. Etiologie et pathogénie*

Les pancytopénies paranéoplasiques sont essentiellement liées aux tumeurs sécrétant des oestrogènes, c'est-à-dire aux sertolinomes chez le mâle qui présente notamment un ou deux testicule(s) ectopique(s) (myélotoxicité induite par l'hyperoestrogénisme dans 10 à 15% des cas), et aux tumeurs de la granulosa chez la femelle. La myélotoxicité se traduit par une atteinte primaire des lignées plaquettaire et érythrocytaire dans un premier temps puis secondairement de la lignée blanche. Le mode d'action toxique des oestrogènes n'est pas encore bien connu, mais ils entraînent une atteinte médullaire sévère, idiosyncrasique (liée à une hypersensibilité innée et individuelle), inattendue, en quelques semaines à quelques mois (Castellan, 1992). La thrombopénie pourrait être due à une interférence directe des oestrogènes sur la maturation des mégacaryocytes ou à l'initiation d'une réponse immunitaire contre les mégacaryocytes à tous les stades de maturation des plaquettes (Castellan, 1992). Une consommation périphérique des plaquettes est également rapportée (Castellan, 1992). Concernant la lignée rouge, il serait possible qu'il y ait un blocage de l'utilisation de l'érythropoïétine au niveau de l'étape de différenciation des cellules souches de la moelle, bien que sa concentration sanguine ne soit pas affectée (Castellan, 1992).

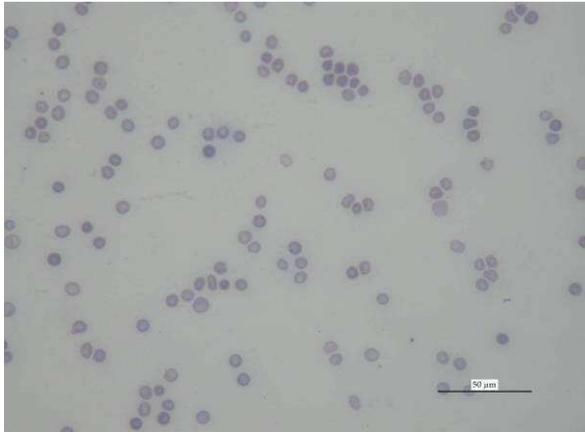
Les éventuelles métastases d'un sertolinome ou d'une tumeur de la granulosa peuvent également être sécrétantes et donc induire à elles seules une pancytopénie par hyperoestrogénisme, même après résection chirurgicale de la tumeur.

#### *I.4.5.3. Diagnostic*

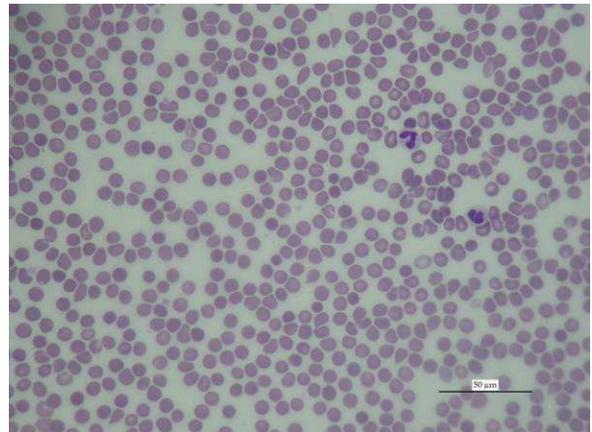
L'hypoplasie ou aplasie médullaire se traduit par une pancytopénie (anémie arégénérative, thrombopénie puis neutropénie) sur l'hémoграмme et le frottis sanguin.

Voir *Figure 27 – Frottis sanguin caractéristique d'une pancytopénie.*

La réalisation d'un myélogramme confirme l'aplasie médullaire.



Pancytopénie  
(G 40, Coloration MGG)



Frottis sanguin normal  
(G 40, Coloration MGG)

**Figure 27 - Frottis sanguin caractéristique d'une pancytopénie**

**(Service d'Hématologie de l'ENVL)**

#### *I.4.5.4. Pronostic*

Lorsque des signes de myélotoxicité sont présents, le pronostic est sombre. Par exemple, lors de sertolinome avec pancytopénie paranéoplasique, le taux de guérison serait de seulement 28% malgré un traitement adapté et le pronostic serait encore plus sombre si l'hématocrite est inférieur à 25% ou si la concentration sanguine en leucocytes est inférieure à 2500/mm<sup>3</sup>. (Lanore et al., 1992)

#### *I.4.5.5. Traitement*

La pancytopénie est très souvent irréversible, même après exérèse de la tumeur sous-jacente. Dans ce cas, on pourra réaliser des transfusions sanguines et administrer des antibiotiques (céfalexine 15 mg/kg matin et soir par exemple) et du lithium (400 mg/m<sup>2</sup> pendant cinq semaines). (Magnol et al., 1998) L'utilisation du lithium se justifie par ses effets bénéfiques sur la myélopoïèse (notamment sur les polynucléaires neutrophiles). (Castellan, 1992)

Comme la pancytopénie est très souvent définitive même après élimination de la tumeur primitive, le suivi post-chirurgical du processus tumoral ne peut pas s'appuyer sur un suivi de l'hémoграмme et du myélogramme. Il fera appel à d'autres signes cliniques comme la réapparition du syndrome de féminisation ou de l'hypertrophie prostatique correspondant à la présence de métastases d'un sertolinome chez le mâle.

## I.4.6. Troubles de l'hémostase

### I.4.6.1. Désordres de l'hémostase primaire

#### a. Thrombopénies

(Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-c, Ogilvie, 2000, Couto, 1999, Morrison, 1998)

##### ◆ Etiologie et pathogénie

On rencontre des thrombopénies paranéoplasiques lors de lymphomes de grade élevé (IV ou V), d'adénocarcinomes mammaires ou des cavités nasales ayant métastasé, de mastocytomes, d'hémangiosarcomes et de fibrosarcomes.  
(Chuzel, 2004-b)

Cinq mécanismes permettent d'expliquer une thrombopénie paranéoplasique :

- *Une diminution de la production mégacaryocytaire médullaire* (action myélosuppressive des oestrogènes lors de sertolinomes). (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000)
- *Une séquestration des plaquettes par les capillaires ou par la rate* (splénomes ou hémangiomes spléniques). (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000)
- *Une augmentation de la consommation des plaquettes* notamment lors de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de saignements chroniques induits par des tumeurs spléniques, hépatiques, intestinales ou cutanées. Ainsi, l'hypersécrétion d'histamine par certains mastocytomes entraîne la formation d'ulcères gastroduodénaux à l'origine de saignements chroniques d'autant plus importants que le mastocytome sécrète également de l'héparine. En effet, l'héparine est un co-facteur de l'antithrombine III qui intervient dans l'inactivation de plusieurs facteurs de la coagulation en les complexant de manière irréversible (voir *Figure 11 - Physiologie de l'hémostase*). (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000) Ce mécanisme serait le plus fréquemment rencontré, (Ogilvie et al., 1997) notamment lors de tumeur hépatique ou splénique (Gould, 2003).
- *Une augmentation de la destruction plaquettaire par consommation ou par phénomène auto-immun*. En effet, certaines tumeurs provoquent la formation d'anticorps anti-plaquettes par des mécanismes encore mal connus. C'est le cas des thymomes pour lesquels de nombreux autres syndromes paranéoplasiques ont été identifiés : une *myasthenia gravis* par présence d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, ou des anémies hémolytiques auto-immunes. Cela peut aussi être le cas des lymphomes. (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000)
- *Une diminution des facteurs stimulant la thrombopoïèse*. (Hébert, 2001-c, Ogilvie et al., 1997)

D'autres thrombopénies sont associées à des tumeurs mais elles ne correspondent pas à un phénomène paranéoplasique, notamment lors de chimiothérapie (effet myélosuppresseur) ou d'envahissement médullaire métastatique massif "étouffant" l'ensemble des autres lignées.

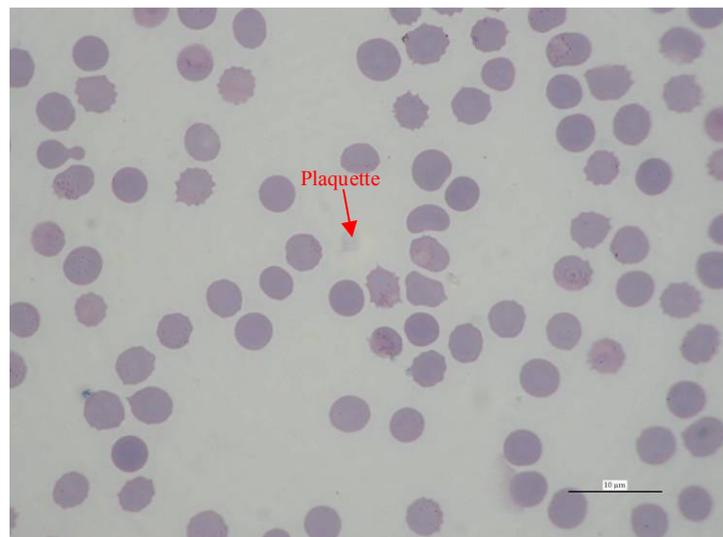
#### ◆ Signes cliniques

Les animaux atteints de thrombopénie peuvent être asymptomatiques ou présenter des troubles de l'hémostase primaire tels que des ecchymoses, des pétéchies, des hématomes immédiats à la ponction veineuse, une épistaxis, une hématurie... Ce sont des saignements sans raison dans n'importe quelles parties du corps de l'animal. (Ogilvie et al., 1997)

#### ◆ Diagnostic

Le diagnostic est basé sur les résultats de l'examen clinique et la mise en place d'examens complémentaires en commençant par un hémogramme associé à un examen microscopique du frottis sanguin (diminution de la numération plaquettaire). Ce dernier permet d'éliminer les causes artéfactuelles de thrombopénies lors de présence d'amas plaquettaires (qui sont comptés comme des leucocytes par les automates), et de visualiser la présence de micro-thrombocytes (plaquettes de petite taille) fréquemment rencontrées lors de phénomènes à médiation immune. Ensuite, un bilan de coagulation voire un myélogramme peuvent être nécessaires dans la recherche de la cause de la thrombopénie. (Chuzel, 2004-b)

Voir *Figure 28 – Frottis sanguin caractéristique d'une thrombopénie.*



Thrombopénie  
(G 100, Coloration MGG)

*Figure 28 - Frottis sanguin caractéristique d'une thrombopénie*  
(Service d'Hématologie de l'ENVL)

Voici quelques éléments du diagnostic différentiel des thrombopénies associées à un processus tumoral (Ogilvie, 2000) :

- Une diminution de la concentration en plaquettes à la numération et formule sanguines (NFS), mais également une élévation du fibrinogène plasmatique sont classiquement observées lors de tumeurs étendues qui envahissent la rate ou la moelle osseuse.
- Lors de CIVD, la NFS révèle une diminution de la concentration sanguine en plaquettes, mais cette anomalie est associée à une élévation du temps de saignement et à des modifications du bilan de coagulation : augmentation des temps de coagulation (TCA, TQ et TT) et des PDF.
- Lors de thrombopénie paranéoplasique à médiation immune, la diminution de la concentration plaquettaire à la NFS est couplée à la présence d'anticorps anti-mégacaryocytes.

Voir Figure 31 - Diagnostic différentiel des troubles de l'hémostase.

#### ◆ Traitement

Une exérèse de la tumeur sous-jacente reste le traitement de choix.

Mais le risque d'hémorragie spontanée est majeur lorsque la numération plaquettaire est inférieure à  $20000/\text{mm}^3$  (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003) voire  $50000/\text{mm}^3$  (Bishner and al., 2000) en particulier lors d'une chirurgie ou d'un traumatisme (Gould, 2003). Dans ce cas, une transfusion de plasma "frais" (moins d'une heure) qui apporte des plaquettes et des facteurs de coagulation est nécessaire. (Chuzel, 2004-b)

De même, en cas de CIVD, des mesures adjuvantes sont indispensables à la survie de l'animal, notamment une fluidothérapie, une transfusion de plasma frais et une héparinothérapie (voir *Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)*, 1.4.6.2.a.).

Lors d'hémorragie aiguë réfractaire, on peut utiliser l'acide epsilon aminocaproïque (Hémocaprol® en médecine humaine uniquement) à la posologie de  $250 \text{ mg}/\text{m}^2$  deux fois par jour en injections intra-veineuses. (Chuzel, 2004-b)

Lors de phénomènes à médiation immune, une thérapie médicale immunosuppressive doit être instaurée : on peut utiliser la prednisone (Hébert, 2001-c, Ogilvie, 2000) ou prednisolone (Chuzel, 2004-b) (2 à 4 mg/kg/jour en deux prises, per os), l'azathioprine (IMUREL®, 2 mg/kg/jour pendant quatre jours, puis 0,5 à 1 mg/kg par jour (Ogilvie, 2000) ou un jour sur deux (Hébert, 2001-c, Ogilvie et al., 1997)) ou la ciclosporine, qui donnent de bons résultats, ou la vincristine ( $0,5$  à  $0,75 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) qui a un effet temporaire (la numération plaquettaire augmente environ quatre jours après l'administration). (Chuzel, 2004-b) En plus de leur effet immunosuppresseur intéressant lors de thrombopénies paranéoplasiques auto-immunes, les corticoïdes permettent de relarguer des plaquettes stockées dans la moelle osseuse hématopoïétique.

D'une façon générale, les animaux présentant un risque d'hémorragie spontanée doivent être placés dans un milieu calme. (Ogilvie et al., 1997) Dans tous les cas de thrombopénie secondaire à une tumeur, la vincristine (0,5 à 0,75 mg/m<sup>2</sup>) peut être utilisée pour augmenter temporairement le nombre de plaquettes (quatre jours après l'administration). Dans les écoles ou les grandes cliniques privées, une transfusion de plaquettes peut être effectuée chez les animaux qui saignent ou qui risquent de saigner de façon incontrôlable (6 U/m<sup>2</sup> ou 0,1 U/kg, chaque unité étant administrée avec 30 à 60 mL de plasma). (Ogilvie et al., 1997)

◆ **Chez l'homme (John and al., 1997, Andrieu et al., 1997)**

On retrouve des causes similaires de thrombopénies paranéoplasiques, notamment l'auto-immunisation anti-plaquettes rare mais parfois annonciatrice d'un lymphome ou d'une leucémie lymphoïde chronique, une microangiopathie thrombotique avec CIVD provoquée par des métastases médullaires diffuses et un hypersplénisme lors de lymphomes, de leucémies lymphoïdes chroniques, de leucémies à tricholeucocytes, ou de maladie de Waldenström (prolifération maligne de lymphocytes B aboutissant à des plasmocytes sécrétant un anticorps particulier [IgM monoclonale], et associée à une séquestration plaquettaire). D'autres thrombopénies associées à des tumeurs sont décrites chez l'homme notamment lors d'envahissement médullaire avec "étouffement" des lignées (lymphome, myélome, leucémie à tricholeucocytes, cancer du sein, du pancréas, de la prostate, du rein ou du tractus digestif), de carence en acide folique (dénutrition), de radiothérapie ou de chimiothérapie (nitroso-urées : carmustine [BICNU ® ou GLIADEL ®], fotémustine [MUPHORAN ®], lomustine [BELUSTINE ®], et streptozocine [ZANOSAR ®]), mais les mécanismes impliqués ne correspondent pas à un phénomène paranéoplasique.

Les symptômes observés sont les mêmes que ceux décrits chez le chien et le chat (pétéchies, purpura,...) et peuvent être améliorés en réalisant une corticothérapie (prednisone à hautes doses) et/ou splénectomie.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les autres causes de thrombopénie : traitement par des diurétiques thiazidiques, héparinothérapie, utilisation d'autres molécules..., purpura thrombocytopénique idiopathique (le myélogramme montre des mégacaryocytes en quantité normale ou augmentée et l'hémogramme révèle une thrombopénie qui ne répond pas à une transfusion de plaquettes).

*b. Hyperviscosité sanguine*

Le syndrome d'hyperviscosité sanguine paranéoplasique est lié à la production en grande quantité de gammaglobulines par les clones tumoraux.

Les tumeurs responsables d'une hyperviscosité sanguine sont des syndromes myéloprolifératifs sécrétants, avec production par les cellules lymphoïdes B néoplasiques (LB ou plasmocytes) d'une grande quantité d'immunoglobulines monoclonales : on parle de gammopathies monoclonales.

Voir *Syndrome d'hyperviscosité sanguine : l'hypergammaglobulinémie, II.2.*

#### I.4.6.2. Troubles de la coagulation (hémostase secondaire)

##### a. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

(Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-c, Couto, 1999, Furic et al., 1992)

###### ◆ Définition

C'est le trouble de la coagulation le plus fréquemment rencontré chez le chien et le chat, (Chuzel, 2004-b, Gould, 2003) et les tumeurs en sont la première cause. (Doliger, 1996) La CIVD évolue en deux étapes, avec d'abord formation de micro-thrombi dans les vaisseaux pouvant altérer certains organes (notamment les reins) puis ensuite installation d'un syndrome hémorragique lors de déplétion des facteurs de coagulation. La CIVD est donc un syndrome d'hypercoagulabilité associé à une hyper-fibrinolyse compensatoire.

###### ◆ Etiologie et pathogénie (Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-c, Doliger, 1996, Furic et al., 1992)

La tumeur qui induit le plus fréquemment une CIVD paranéoplasique chez le chien est l'hémangiosarcome splénique (Gould, 2003, Bergman, 2001-b), mais on rencontre aussi des adénocarcinomes mammaires et thyroïdiens (Chuzel, 2004-b), et des syndromes myéloprolifératifs (Gould, 2003). Des études récentes évaluant l'incidence de la CIVD chez des chiens atteints d'une tumeur maligne confirment ces résultats et montrent qu'une attention particulière, relative à une CIVD, doit être portée chez des chiens atteints d'une tumeur maligne "solide" (Maruyama and al., 2004) :

- Dans une première étude sur deux-cent-huit chiens atteints d'une tumeur maligne, 9,6% ont présenté une CIVD paranéoplasique et la tumeur était "solide".
- Dans une seconde étude sur cent-soixante-quatre chiens atteints d'une tumeur maligne "solide", 12,2% ont présenté une CIVD paranéoplasique.
- Dans ces études, les tumeurs les plus fréquemment responsables d'une CIVD paranéoplasique sont les hémangiosarcomes, les carcinomes mammaires et les adénocarcinomes pulmonaires.

Les mécanismes à l'origine de cette anomalie hématologique sont nombreux et forment la triade de Virchow (Chuzel, 2004-b, Kéroack et al., 1999) :

- *Production de substances thrombogènes par la tumeur.* Il y a libération systémique de thromboplastine tissulaire (facteur III tissulaire) par la tumeur. Cette molécule active la voie exogène de la coagulation plasmatique par l'intermédiaire du facteur VII. Par ailleurs, les lésions vasculaires intra-tumorales peuvent exposer les fibres de collagène sous-endothéliales et ainsi activer la voie endogène de la coagulation plasmatique par l'intermédiaire du facteur XII. De plus, l'altération des cellules endothéliales entraîne une diminution de la synthèse de la prostacycline PGI<sub>2</sub>, ce qui favorise l'agrégation plaquettaire. L'hyperthermie paranéoplasique peut également induire l'apparition de ce type de lésions endothéliales. Enfin, les phénomènes de nécrose tumorale peuvent entraîner la libération de phospholipides

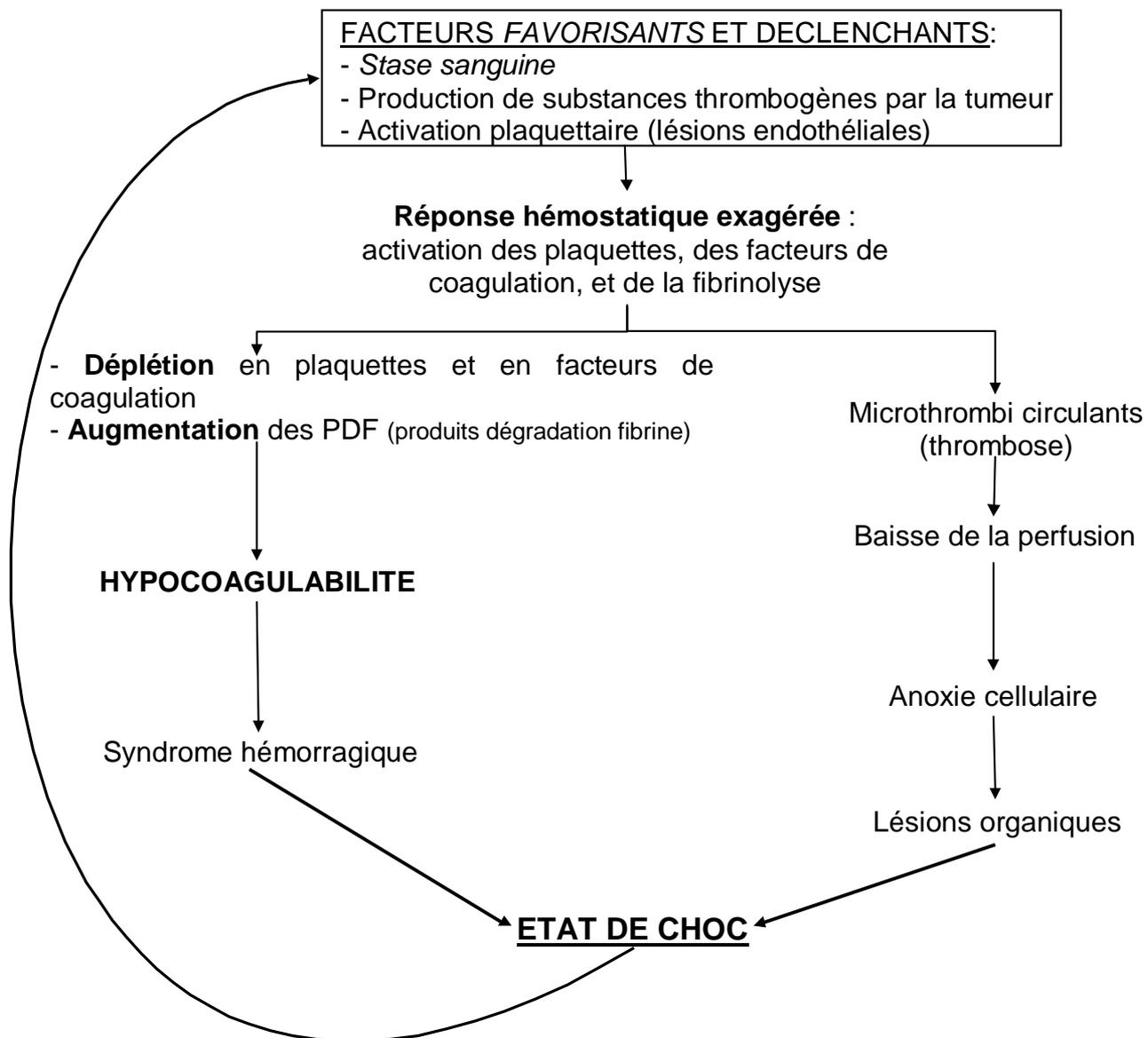
membranaires qui interviennent dans l'activation des voies endogène et exogène de la coagulation plasmatique.

(Voir *Figure 11 - Physiologie de l'hémostase*). (Kéroack et al., 1999)

- *Activation plaquettaire suite aux lésions endothéliales induites par la tumeur* : on parle d'endothélites paranéoplasiques. Certaines tumeurs libèrent dans la circulation sanguine des substances provoquant une fragilité de l'endothélium vasculaire. En conséquence, on observe des saignements sur le site tumoral mais également à distance, ce qui va activer les mécanismes d'hémostase primaire et de coagulation plasmatique. (Kéroack et al., 1999)
  
- *Stase sanguine induite par une compression tumorale des veines*. Elle favorise le développement des réactions enzymatiques impliquées dans la coagulation et la fibrinolyse, elle empêche la dilution des facteurs activés de la coagulation dans la circulation sanguine, et elle ne permet pas aux inhibiteurs circulants de la coagulation et de la fibrinolyse d'agir. Ce phénomène est auto-entretenu car l'état de choc induit par la CIVD favorise la stase sanguine. (Furic et al., 1992)

Voir *Figure 29 - Mécanisme général de la CIVD*.

*Figure 29 - Mécanisme général de la CIVD*  
(D'après Cloet-Chabre, 1998, Furic et al., 1992)



Par ailleurs, la CIVD peut induire un autre type de syndrome paranéoplasique hématologique encore non cité : une thrombopathie fonctionnelle. (**Doliger**, 1996) En conséquence, les tumeurs à l'origine d'une CIVD paranéoplasique peuvent également être responsables d'une thrombopathie fonctionnelle paranéoplasique. Dans ce syndrome, c'est l'effet anti-agrégant plaquettaire des PDF qui intervient en empêchant aux plaquettes morphologiquement normales d'assurer leurs rôles dans l'hémostase primaire. Le temps de saignement gingival anormalement élevé sera associé à une numération plaquettaire normale. Ainsi, les CIVD sont des phénomènes également auto-aggravés par l'effet anti-agrégant plaquettaire des PDF libérés en grande quantité par l'hyper-fibrinolyse.

Enfin, les saignements liés à un processus néoplasique peuvent provoquer une décompensation de la maladie de Von Willebrand jusque là passée inaperçue (animaux hétérozygotes). (**Doliger**, 1996) Ce phénomène ne doit être suspecté que chez des races prédisposées, notamment chez les Pinschers nains. (**Doliger**, 1996) Toutefois, diverses études ont permis d'observer cette maladie chez plus de cinquante races de chiens (**Bouvier**, 2004, **Feldman and al.**, 2000) Elle est due à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur de Von Willebrand qui intervient dans l'hémostase primaire (voir *Figure 11 - Physiologie de l'hémostase*).

#### ◆ Signes cliniques

Lors de CIVD sub-aiguë ou chronique, les répercussions cliniques sont très discrètes. Par contre une CIVD aiguë voire suraiguë se caractérise toujours par l'existence d'un syndrome hémorragique (diathèse hémorragique) associé à l'installation d'un état de choc (**Furic et al.**, 1992) :

- *Syndrome hémorragique* : on note la présence de pétéchies, d'ecchymoses, de suffusions, d'hématomes aussi bien cutanés (abdomen, creux axillaire ou inguinal, face interne des oreilles) que muqueux (cavité buccale, conjonctives, prépuce, vulve, vagin), d'hémorragies rétinienne et uvéales, de saignements spontanés divers tels qu'une épistaxis, une hématurie, un méléna, une hémochésie, une hématomélie, un hémopéritoine, hémarthrose... Une dyspnée (hémothorax), une oligoanurie ou des diarrhées hémorragiques peuvent également être observées. Ces symptômes sont les mêmes que ceux observés lors de CIVD d'une autre origine.
  
- *Etat de choc* : il est dû aux pertes sanguines et aux thromboses dans la circulation hépatique et pulmonaire, entraînant une diminution du débit cardiaque. Ces thrombi peuvent être responsables de lésions de nécrose ischémique dans différents organes : le foie (insuffisance hépatique aiguë), les poumons (insuffisance respiratoire avec dyspnée et cyanose), les glandes surrénales (insuffisance surrénalienne aiguë renforçant l'état de choc), les reins (insuffisance rénale aiguë avec oligurie voire anurie, et protéinurie), le système nerveux central (convulsions, paraplégies, coma) et la peau (lésions gangréneuses nécrotiques notamment aux extrémités).  
La pâleur des muqueuses n'est pas toujours un signe lié à l'anémie mais peut également signifier un état de choc hypovolémique.

#### ◆ Diagnostic

Il débute par la mise en évidence d'une CIVD en s'appuyant sur les données de l'anamnèse, de l'examen clinique de l'animal (pétéchies, ecchymoses, boiterie, discordance, distension abdominale...) et des examens complémentaires (**Chuzel, 2004-b**) :

- *L'hémogramme* révèle une thrombopénie. L'examen cytologique du frottis sanguin peut révéler la présence de schizocytes.
- *Le bilan de coagulation* montre une élévation des temps de coagulation plasmatique (TCA, TQ, et TT) associée à une diminution des facteurs de coagulation et une élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF). Il faut noter que le TCA et le TQ peuvent être plus courts que le témoin au tout début de la CIVD, au stade souvent inaperçu de l'hypercoagulabilité. De même, un dosage normal des PDF n'exclut pas une CIVD car leur apparition peut être plus tardive ou l'animal peut avoir une concentration sanguine très faible en fibrinogène. Ainsi, l'interprétation de la concentration sanguine en PDF doit toujours être corrélée aux autres analyses hématologiques. Parfois, une hypofibrinogénémie (diminution de la concentration sanguine en fibrinogène) peut être présente (par augmentation de la fibrinolyse) mais ce phénomène est beaucoup moins fréquent que chez l'homme car chez le chien et le chat, le fibrinogène est très rapidement re-synthétisé par le foie. (**Furic et al., 1992**)
- *Un dosage de l'antithrombine III* mettrait en évidence une diminution de sa teneur plasmatique. Ce dosage présente notamment un intérêt lorsqu'on instaure une héparinothérapie (voir *Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)*, I.4.6.2.a.). (**Furic et al., 1992**)

Voir *Figure 31 - Diagnostic différentiel des troubles de l'hémostase*

Le diagnostic différentiel est difficile avec une hyper-fibrinolyse primitive ou une fuite rénale d'antithrombine III lors de syndrome néphrotique. En effet, on retrouve les mêmes modifications des PDF, de la fibrinogénémie et de l'AT III. Toutefois, il faut noter que lors de fibrinolyse primitive, on ne retrouve pas de schizocytes sur le frottis sanguin. (**Furic et al., 1992**) Mais c'est l'association des signes cliniques et des examens complémentaires qui permettra de faire le diagnostic de CIVD. (**Doliger, 1996**)

Une fois le diagnostic de CIVD effectué, il convient de rechercher un processus tumoral car c'est la première cause de CIVD chez le chien et le chat. (**Doliger, 1996**) On cherchera principalement un hémangiosarcome splénique, et secondairement un lymphome multicentrique, une leucémie ou un carcinome thyroïdien ou mammaire. (**Chuzel, 2004-b, Kéroack et al., 1999, Furic et al., 1992**)

Lors d'endothélites paranéoplasiques seules (sans CIVD), le temps de saignement gingival est augmenté mais les autres paramètres de l'hémostase sont normaux. Le diagnostic différentiel avec une thrombopathie fonctionnelle est impossible. (**Doliger, 1996**)

*Remarque* : lors de formes chroniques ou compensées, le diagnostic de CIVD paranéoplasique peut être plus difficile.

Voici un tableau résumant les différences entre une CIVD aiguë et une CIVD d'évolution chronique (Ogilvie, 2000) :

Observations / Tests	CIVD aiguë	CIVD chronique
<b>Signes cliniques</b>	Coagulopathies évidentes	Peu de signes cliniques évidents
<b>Mode installation et évolution</b>	Apparition brutale et progression rapide	Apparition insidieuse et progression lente
<b>TCA, TQ, TT</b>	Augmentés	Normaux à légèrement diminués
<b>Plaquettes</b>	Diminuées	Souvent normales
<b>PDF</b>	Très augmentés	Augmentés
<b>Fibrinogène</b>	Diminué à normal	Normal
<b>Antithrombine III</b>	Diminuée	Normale
<b>Pronostic</b>	Mauvais	Bon

*Figure 30 - Différences entre une CIVD aiguë et une CIVD chronique*

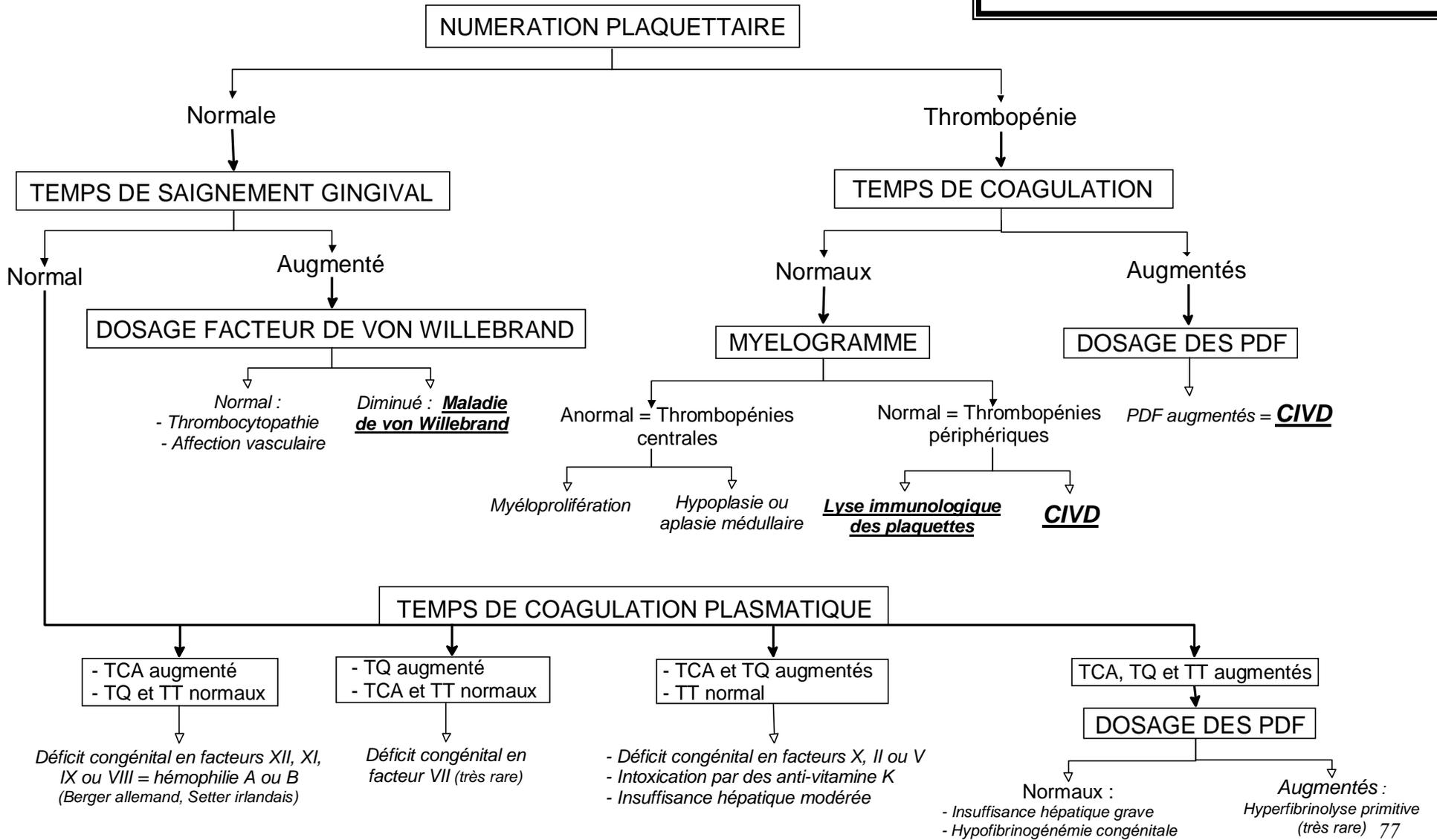
Le diagnostic différentiel des causes de CIVD concerne les affections suivantes (Kéroack et al., 1999) :

- **CIVD paranéoplasiques** : hémangiosarcomes (chien = CN), carcinomes métastatiques (CN et chat = CT [tumeurs mammaires chez le CT]), leucémies (CT) et lymphomes (CN et CT).
- **Infections** :
  - Bactériennes : pyomètre (CN), broncho-pneumonie (CN), endotoxémie.
  - Virales : maladie de Carré (CN), péritonite infectieuse féline (CT), FeLV-FIV (CT).
  - Parasitaires : babésiose (CN).
- *Affections hépatiques*, notamment la lipidose hépatique chez le chat.
- *Choc hypovolémique* : accident d'anesthésie, syndrome dilatation-torsion de l'estomac (CN), volvulus intestinal (CT).
- *Polytraumatismes, brûlures ou coup de chaleur*.
- *Autres* : complications obstétricales, pancréatite aiguë, envenimation ophidienne (CN), transfusion sanguine incompatible, anémie hémolytique, amyloïdose rénale (CN), purpura hémorragique, acidose, affection cardiaque (CT), intoxication (CT).

Figure 31 - Diagnostic différentiel des troubles de l'hémostase

(D'après Furic et al., 1992, Feldman and al., 2000)

**Légende :**  
 - CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée  
 - PDF = Produits de dégradation de la fibrine  
 - TCA = Temps de céphaline activée / TQ = Temps de Quick / TT = Temps de thrombine



#### ◆ **Traitement**

Lors d'hémangiosarcome splénique, l'exérèse tumorale est le traitement de choix. Mais, lors de CIVD aiguë ou suraiguë, des mesures adjuvantes doivent être effectuées avant ce traitement étiologique car le pronostic vital à court terme de l'animal est compromis. Pour cela, on réalise comme lors de CIVD non paranéoplasique :

- *Fluidothérapie* : elle permet de lutter contre les effets délétères précités de la stase sanguine et de l'hypovolémie. La quantité de liquide à apporter est adaptée au poids, à l'état de déshydratation de l'animal, à la protéinémie et à l'hématocrite. La nature du soluté utilisé dépend du statut électrolytique et acido-basique. (**Furic et al.**, 1992)
- *Héparinothérapie* : l'héparine intervient dans l'inhibition de la thrombine par l'intermédiaire de l'antithrombine III (AT III) dont elle est le co-facteur. Ainsi, l'héparinothérapie ne sera efficace qu'en association avec une transfusion sanguine apportant de l'AT III. (**Morris and al.**, 2001, **Doliger**, 1996) Toutefois, l'efficacité de l'héparine est controversée et l'héparinothérapie est encore mal codifiée : la posologie et le rythme d'administration sont très variables selon les auteurs (de 5 à 500 UI/kg (**Furic et al.**, 1992) ou des mini-doses de 5 à 10 UI/kg (**Morris and al.**, 2001) en injections sous-cutanées toutes les huit à douze heures). Des études chez l'animal et chez l'homme suggèrent que le seul maintien de la concentration sanguine en AT III serait aussi efficace que l'utilisation d'héparine seule ou combinée avec de l'AT III. (**Furic et al.**, 1992)
- *Transfusions sanguines* (**Morris and al.**, 2001) : on utilise du sang frais (de moins de vingt-quatre heures) à la posologie de 10 à 20 mL/kg, sans dépasser 4 à 6 mL/min, ou du plasma frais ou congelé, éventuellement enrichi en plaquettes à la posologie de 6 à 10 mL/kg deux fois par jour pendant trois à cinq jours si cela est nécessaire. Cela permet d'une part de restaurer la volémie, mais également d'apporter les composants sanguins épuisés au cours de la CIVD. (**Furic et al.**, 1992)

L'utilisation d'un anti-agrégant plaquettaire a été décrite lors de CIVD aiguë ou chronique. Ainsi, l'aspirine peut être utilisée à la posologie de 5 à 10 mg/kg chez le chien et 5 à 25 mg/kg tous les trois jours chez le chat. (**Doliger**, 1996)

Lors d'endothélites paranéoplasiques, on peut essayer l'acétate de desmopressine (MINIRIN® 1 mg/kg en injections sous-cutanées) qui provoque une vasoconstriction ou l'étamsylate (DICYNONE®) qui augmente l'agrégation plaquettaire. (**Doliger**, 1996)

Les temps de coagulation (notamment le TT) doivent être contrôlés régulièrement durant toute la durée de l'héparinothérapie et du traitement anti-agrégant plaquettaire. Aucune intervention chirurgicale n'est conseillée avant le rétablissement d'une hémostase correcte. (**Doliger**, 1996)

◆ **Chez l'homme (John and al., 1997, Andrieu et al., 1997)**

La CIVD paranéoplasique se rencontre lors de leucémies, notamment LAM-3 (leucémie aiguë myéloïde) dite "promyélocytaire" ou lors d'invasion médullaire massive lors de tumeurs digestives ou du sein.

Le traitement repose sur les mêmes principes que ceux décrits précédemment chez les animaux. L'acide epsilon aminocaproïque (Hémocaprol®) est contre-indiqué lors de CIVD.

*b. Hyperhéparinémie :*

(Chuzel, 2004-b)

C'est un trouble de la coagulation d'origine paranéoplasique beaucoup plus rare que la CIVD. L'hyperhéparinémie est liée à la libération d'héparine par les mastocytomes, notamment dans les formes multicentriques ou disséminées. L'hyperhéparinémie peut entraîner une augmentation du temps de saignement et des troubles de l'hémostase qui ne sont pas à négliger lors d'intervention chirurgicale.

Chez l'homme, deux autres syndromes paranéoplasiques affectant l'hémostase secondaire peuvent être rencontrés (Andrieu et al., 1997) :

- *Une fibrinolyse isolée* lors de tumeurs prostatiques notamment. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une diminution de la concentration sanguine en fibrine, d'une élévation des PDF et d'un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines alors que la numération plaquettaire est normale.

*Remarque* : le temps de lyse des euglobulines ou test de Von Kaulla permet une exploration globale de la fibrinolyse. Sa valeur normale est supérieure à trois heures. Lorsqu'il est raccourci, il témoigne d'une activité fibrinolytique exacerbée, sachant que le raccourcissement du temps est proportionnel au risque hémorragique (intensité des saignements).

- *Des thromboses paranéoplasiques* classiquement associées à certaines tumeurs prostatiques, rénales, pancréatiques, ovariennes et du sein. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une concentration sanguine très élevée en fibrine. Les thrombophlébites répétées et migratrices, touchant parfois les membres supérieurs, sont caractéristiques. Un traitement peut être initié à l'aide d'héparine mais il est souvent inefficace. Une thérapie au long court avec de la warfarine ou de l'héparine est totalement inutile. L'élimination du processus tumoral sous-jacent est le traitement le plus adapté bien qu'il n'entraîne pratiquement jamais une rémission des thromboses.

## **Conclusion**

**Les syndromes paranéoplasiques généraux ne sont pas spécifiques et permettent donc rarement un diagnostic précoce des tumeurs primitives. Par contre, ils peuvent être très marqués et donc présenter un caractère de gravité important jusqu'à la mort de l'animal, notamment lors d'anorexie prolongée, de CIVD, de neutropénie, d'anémie et de polyglobulie sévères impliquant des mesures de réanimation.**

**Par ailleurs, certaines anomalies paranéoplasiques générales comme l'anorexie, la cachexie, la fièvre ou encore la pancytopenie (irréversible), diminuent la qualité de vie des animaux et entravent le pronostic, notamment en limitant l'efficacité de la réponse au traitement.**

**Enfin, l'évaluation des troubles hématologiques paranéoplasiques fournit des valeurs de références intéressantes pour évaluer la réponse et la toxicité du traitement, mais aussi la résurgence de la tumeur ou la présence de métastases non visibles au moment du diagnostic.**

**Ainsi, l'identification, la prévention, et le traitement précoces des syndromes paranéoplasiques généraux permettent souvent d'augmenter la médiane de survie des animaux.**

## **II. SYNDROMES PARANEOPLASIQUES A**

### **EXPRESSION CLINIQUE POLYMORPHE**

---

---

Ces syndromes paranéoplasiques affectent plusieurs organes cibles en même temps. C'est le cas de l'hypercalcémie paranéoplasique, de l'hypergammaglobulinémie paranéoplasique, de l'hypercorticisme canin, de l'hyperthyroïdie féline, de l'hypocalcémie paranéoplasique, des dysendocrinies sexuelles, de l'acromégalie féline et de l'hypertension artérielle.

#### ***II.1. Hypercalcémie***

(Chuzel, 2004-c, Hébert, 2001-b, Ogilvie, 2000)

##### ***II.1.1. Définition***

L'hypercalcémie est définie comme une augmentation permanente et pathogène de la calcémie, détectée fortuitement au cours d'un banal examen clinique ou à partir de signes cliniques d'appel.

##### ***II.1.2. Rappels***

(Finora, 2003, Ogilvie, 2001, Cotard, 1996, Médaille, 1996)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'une hypercalcémie paranéoplasique :

###### **◆ Rôles du calcium dans l'organisme**

Le calcium est un élément minéral extrêmement important pour la structure et le renouvellement osseux. Mais le calcium intervient également dans la perméabilité des membranes cellulaires, dans l'activation ou l'inhibition d'enzymes, dans l'activité de certaines hormones, dans la contraction musculaire, au niveau des terminaisons nerveuses, dans les mécanismes de l'hémostase...

###### **◆ Régulation de la calcémie (calcium total = $Ca_T$ )**

99% du calcium est localisé dans le tissu osseux sous forme de cristaux d'hydroxyapatite et de carbonate de calcium. Les 1% restant constitue le calcium

intracellulaire et celui des liquides extracellulaires (secteur interstitiel et plasma). Le calcium extracellulaire est présent sous deux formes :

- *Sous forme ultrafiltrable* (60%) avec une forme complexée à certains acides dont l'acide lactique (5%), et une forme ionisée (55%) appelée calcium ionisé ( $Ca_i$ ).
- *Sous forme non ultrafiltrable* (40%) c'est-à-dire liée aux protéines plasmatiques (3/4 aux albumines et 1/4 aux globulines).

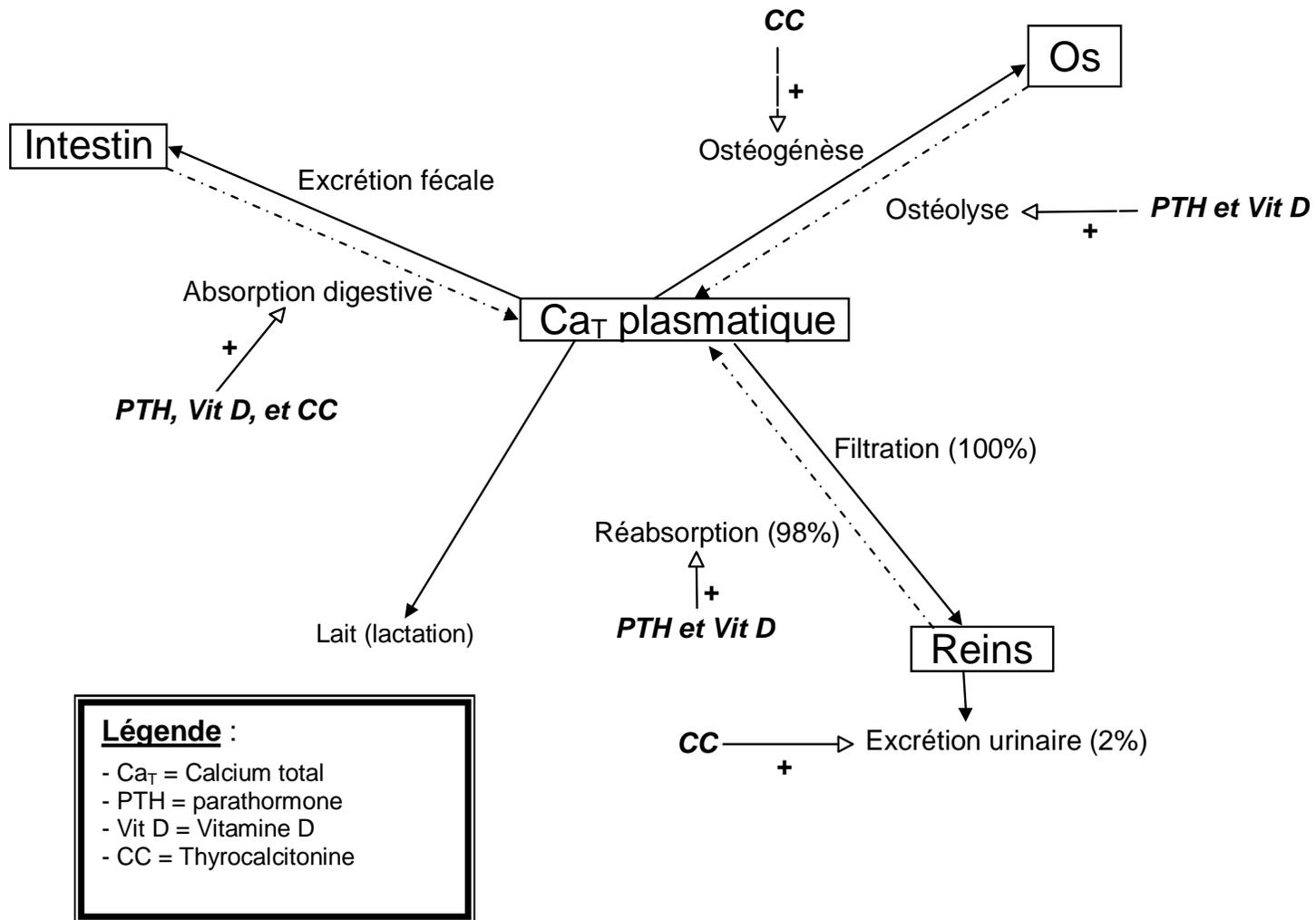
Le  $Ca_i$  est la seule forme active du calcium. C'est donc cette valeur que l'on cherche à mesurer pour confirmer une hypercalcémie.

La régulation de la calcémie (ainsi que celle de la phosphatémie) fait intervenir trois hormones (parathormone [PTH], 1-25 dihydroxycalciférol ou vitamine D et thyrocalcitonine [CC] agissant sur trois organes (intestins, os et reins). La PTH et la vitamine D sont hypercalcémiantes et la thyrocalcitonine est hypocalcémiante. La sécrétion de la PTH est induite par une hypocalcémie, la sécrétion de la vitamine D est provoquée par une hypocalcémie, une hypophosphatémie et par la PTH et la sécrétion de la thyrocalcitonine est stimulée par une hypercalcémie et par la prise d'un repas contenant du calcium (pour éviter les hypercalcémies post-prandiales).

Voir *Figure 32 - Régulation de la calcémie.*

Figure 32 - Régulation de la calcémie

(D'après Cotard, 1996)



◆ **Interprétation de la calcémie (Duperray, 2004, Lebon et al., 2000)**

- *Selon la protéinémie* : une hypocalcémie ( $Ca_T$ ) associée à une hypoprotidémie ne s'exprime pas cliniquement car la fraction ionisée du calcium, seule active, reste dans les valeurs physiologiques. Inversement, une hypercalcémie ( $Ca_T$ ) associée à une hyperprotidémie ne s'exprime pas cliniquement car la fraction ionisée du calcium reste également dans les valeurs physiologiques. En conséquence, l'interprétation de la calcémie doit toujours être effectuée en relation avec la protéinémie et doit s'appuyer sur les valeurs du  $Ca_c$  (= calcium corrigé qui correspond au  $Ca_i$ ) ou du  $Ca_i$ .

Des formules arithmétiques permettent chez le chien, de donner la valeur du  $Ca_c$  en fonction de la protéinémie ou de l'albuminémie à partir du  $Ca_T$  :

- $Ca_c$  (mg/L) =  $Ca_{mesuré}$  (mg/L) - albuminémie (g/L) + 35
- $Ca_c$  (mg/L) =  $Ca_{mesuré}$  (mg/L) - (0,4 protéinémie [g/L]) + 33

Chez le chat, aucune formule similaire n'est validée.

- *Selon l'état acido-basique* : l'alcalose diminue le  $Ca_i$ , et l'acidose l'augmente (car la liaison Calcium-Protéines dépend du pH). Il n'existe pas de formule de correction du  $Ca_T$  en fonction du pH.

◆ **Valeurs usuelles de la calcémie**

- *Calcium total* ( $Ca_T$ ) = 2,2 à 2,9 mmol/L chez le chien et 2,1 à 2,9 mmol/L chez le chat. (Duncan, 1998)
- *Calcium ionisé* ( $Ca_i$ ) = 1,15 à 1,35 mmol/L chez le chien et le chat.

Ainsi, on parlera d'hypercalcémie lorsque le  $Ca_i$  est supérieur à 3 mmol/L (ou 12 mg/dL). (Chuzel, 2004-c, Hébert, 2001-b)

### ***II.1.3. Etiologie et pathogénie***

(Finora, 2003, Ogilvie, 2001, Médaille, 1996, Fox, 1995)

Chez le chien, la première cause d'hypercalcémie est liée à un syndrome paranéoplasique. Les tumeurs sous-jacentes les plus fréquemment rencontrées sont les lymphomes malins notamment de la lignée T (20 à 40% (Chuzel, 2004-c) ou 10 à 40% (Pages, 2000) ou 25 % (Hébert, 2001-b) des animaux atteints), les adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux (40 à 80% (Chuzel, 2004-c) ou 33 à 100 % (Hébert, 2001-b) des animaux atteints), les myélomes multiples (17% des animaux atteints (Chuzel, 2004-c, Hébert, 2001-b)) et les adénocarcinomes mammaires. (Morris and al, 2001, Ogilvie and al, 1997)

L'étude d'un cas clinique datant de 2003 (Bertazzolo and al., 2003) confirme que chez un chien, un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux peut induire une hypercalcémie paranéoplasique. Toutefois, chez ce chien de 7 ans qui présentait une masse en région rétropéritonéale, aucune tumeur des sacs anaux n'a été identifiée à l'examen nécropsique. Ainsi, l'hypercalcémie paranéoplasique pourrait être induite soit par une large

métastase lymphatique rétropéritonéale dont la tumeur primitive serait un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux occulte, soit par un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux ectopique dans l'espace rétropéritonéal (ce qui serait le premier cas rapporté). Chez le chat, l'hypercalcémie paranéoplasique reste rare (**Refsal and al., 2003**) et est le plus souvent due à un lymphome ou à un épithélioma spinocellulaire (encore appelé carcinome épidermoïde).

Cependant, dans les deux espèces, l'hypercalcémie paranéoplasique peut être associée de manière sporadique à d'autres types tumoraux : des carcinomes thyroïdiens, pulmonaires ou des cavités nasales, des séminomes, des thymomes (**Mellanby and al., 2004**), des sarcomes, des fibrosarcomes, des ostéosarcomes, des métastases osseuses, des leucémies lymphoplasmocytaires... Ainsi, tous les types de tumeurs peuvent potentiellement induire une hypercalcémie paranéoplasique.

L'étude d'un cas clinique datant de 2002 (**Pressler and al., 2002**) montre l'association (rare) d'une hypercalcémie paranéoplasique induite par un mélanome malin oral chez un chien : il s'agit d'un chien de douze ans présentant de l'anorexie, et de la léthargie. Une hypercalcémie associée à une élévation de la concentration en PTHrP sanguine est observée. La PTHrP est identifiée dans le tissu tumoral (mélanome malin oral) par immunomarquage.

L'étude d'un autre cas clinique datant de 2000 confirme l'association possible d'une hypercalcémie paranéoplasique et d'un adénocarcinome bronchique chez un chat (premier cas rapporté) (**Anderson and al., 2000**) : ce chat de huit ans vomit depuis quatre jours. Une hypercalcémie et des nodules pulmonaires sont identifiés. Les examens histopathologique (post-mortem) de ces nodules et nécropsique de l'animal révèlent la présence d'adénocarcinomes bronchiques avec des métastases au niveau des nœuds lymphatiques trachéobronchiques, du diaphragme et de la plèvre pariétale.

L'étude d'un troisième cas clinique en 2001 chez un chien de sept ans (**Kleiter and al., 2001**) confirme l'existence possible d'une hypercalcémie paranéoplasique induite par une leucémie lymphoïde chronique.

La pathogénie de l'hypercalcémie paranéoplasique repose sur divers mécanismes encore incomplètement compris (**Pages, 2000**) :

- *Une ostéoclasie* (ou résorption osseuse) due à l'action destructrice directe des cellules tumorales sur le tissu osseux (notamment les métastases d'adénocarcinomes mammaires ou prostatiques) ou à la synthèse tumorale de substances à activité ostéoclastique : les interleukines Il-1, Il-4 et Il-6, le tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) et les prostaglandines E1 et E2 (PGE1 et PGE2).
- *Une synthèse par les cellules tumorales d'un peptide appelé parathormone-like* (PTH-like) ou PTH-rP (parathyroid-hormone-related protein) possédant les mêmes effets hypercalcémiantes que la PTH endogène produite par les parathyroïdes. (**Ogilvie and al, 1997, Matus and al., 1989**) Cette PTH-rP se fixe sur les récepteurs des ostéoblastes et stimule alors la résorption osseuse. De même, elle agit sur la réabsorption rénale et l'absorption intestinale du calcium. Le dosage de cette PTH-like est la véritable preuve d'une origine tumorale mais il n'est pas accessible en routine en France. Ce peptide a été isolé lors de lymphomes et d'adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux.

Une étude datant de 2000 sur huit chiens atteints de tumeurs mammaires bénignes et malignes (**Konno and al.**, 2000) a évalué l'expression de la PTHrP par immuno-histochimie en fonction de la présence (quatre cas) ou non (quatre cas) d'une hypercalcémie paranéoplasique associée. Une immunoréaction positive est obtenue chez les quatre chiens présentant une hypercalcémie paranéoplasique associée et chez deux chiens ne présentant pas ce syndrome paranéoplasique. Toutefois, chez ces deux animaux, le nombre de cellules immunoréactives et l'intensité de la réaction sont nettement inférieurs à ce qui est observé chez les quatre chiens ayant une hypercalcémie paranéoplasique.

Une deuxième étude réalisée en 2002 sur trois-cent-vingt-deux chats hypercalcémiques (**Bolliger and al.**, 2002) a évalué la relation entre la concentration sanguine en PTHrP de ces animaux et la présence ou non d'une tumeur associée et sécrétant cette molécule (technique immunoradiométrique). Les résultats montrent que les tumeurs, notamment les carcinomes, semblent sécréter de la PTHrP et induire une hypercalcémie paranéoplasique.

Par ailleurs, une étude *in vitro* récente (**Sellers and al.**, 2002) révèle que les cellules tumorales (épithélioma spino-cellulaire) peuvent sécréter un facteur TGF- $\beta$ 1 qui augmente le temps de demi-vie de l'ARN<sub>m</sub> (acide ribonucléique messenger) codant pour la PTHrP. D'autres molécules synthétisées par les cellules tumorales seraient également incriminées : le calcitriol, la 1-25-dihydrocholécalférol (vitamine D), les GM-CSF (granulocytes-monocytes colony-stimulating factors), des lymphokines et d'autres cytokines.

- *Une synthèse et libération accrue de PTH* lors d'hyperparathyroïdie primaire due à un adénome ou un adénocarcinome des parathyroïdes. Les adénomes sont généralement unilatéraux et localisés dans la région cervicale au contact des thyroïdes. Toutefois, du tissu parathyroïdien ectopique déplacé dans le médiastin antérieur au cours de la migration embryonnaire du thymus, peut se tumoriser et engendrer également une hyperparathyroïdie primaire.

L'hypercalcémie élevée et persistante entraîne l'apparition de lésions secondaires sur divers organes (**Pages**, 2000) :

#### ◆ Les reins

La néphrocalcinose apparaît lorsque le produit phosphocalcique est supérieur à 5000. (**Pages**, 2000) La gravité de celle-ci est fonction du délai de mise en évidence de l'hypercalcémie, de la gravité de l'hypercalcémie, de l'intégrité de la fonction rénale et de la présence d'une hyperphosphatémie associée. (**Pages and al.**, 2002) Les lésions rénales se manifestent par des dépôts de calcium à la jonction cortico-médullaire, visibles à l'échographie et retrouvés à l'autopsie lors de la section du rein. Cette précipitation est due à la sursaturation du sérum en sels phosphocalciques. (**Pages**, 2000)

#### ◆ Le cœur

Les sels phosphocalciques vont se déposer dans le myocarde et l'endocarde, entraînant des troubles du rythme cardiaque. Contrairement à ce qui est habituellement observé, l'hypertrophie ventriculaire concentrique n'est pas consécutive à l'hypertension

artérielle induite par l'hypercalcémie, mais à l'effet direct de l'hypercalcémie sur le myocarde. Cette action directe n'est pas décrite dans la littérature vétérinaire mais est bien rapportée en médecine humaine. (Lebon and al., 2000)

◆ **Le tube digestif**

Les troubles digestifs observés sont liés à l'insuffisance rénale induite par la néphrocalcinose, mais également à l'action des sels phosphocalciques sur le tractus digestif, entraînant des anomalies fonctionnelles et lésionnelles. Les troubles digestifs favorisent la déshydratation et le dépôt des sels phosphocalciques dans les tissus mous. (Pages, 2000)

◆ **Le système nerveux**

L'hypercalcémie possède également des effets délétères sur le système nerveux.

Les lésions de calcification sont irréversibles.

### ***II.1.4. Signes cliniques***

(Finora, 2003, Cotard, 1996)

Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie varient d'un état asymptomatique à des signes d'insuffisance rénale chronique sévère. L'intensité des symptômes varie en fonction de la sévérité, de la durée et de la rapidité d'évolution de l'hypercalcémie.

En règle générale, seuls les animaux atteints d'hyperparathyroïdie primaire expriment les symptômes résultant uniquement de l'hypercalcémie. Lors d'hypercalcémie secondaire, les signes cliniques spécifiques de la maladie primitive peuvent se superposer à ceux de l'hypercalcémie.

Ainsi, il est souvent difficile de distinguer les signes directement liés à l'hypercalcémie de ceux résultant d'une affection sous-jacente ou de lésions consécutives à un état prolongé d'hypercalcémie (néphrocalcinose).

◆ **Chez le chien**

L'hypercalcémie paranéoplasique se manifeste par des symptômes non spécifiques lorsqu'ils sont pris en compte individuellement, mais évocateurs lorsqu'ils sont associés (Lebon and al., 2000) :

- *Signes digestifs* : on peut observer de l'anorexie, une perte de poids, des nausées et vomissements, de la dysphagie et de la constipation.
- *Signes rénaux* : on note une polyuro-polydipsie (PUPD), une perte de capacité à concentrer les urines (densité urinaire inférieure à 1,015 dans 80% des cas) et une déshydratation. Les symptômes rénaux sont les plus fréquents et les plus précoces. En tout début d'évolution de l'hypercalcémie paranéoplasique, la polyurie peut être le seul symptôme décrit. (Fox, 1995)

Chez le chien, 30 à 40% des hyperparathyroïdies primaires sont associés à des infections urinaires primaires ou secondaires à des lithiases. (Pages and al., 2002)

Concernant la densité urinaire, celle-ci peut ne pas être diminuée alors que les reins ont quand même perdu leur capacité à concentrer les urines. Cela peut s'expliquer par une glucosurie liée à une tubulonéphrose calcique (diminution de la réabsorption tubulaire du glucose) et/ou par la déshydratation due aux troubles digestifs et à l'incapacité de l'animal à boire et donc d'entretenir sa polyurie. (Pages, 2000)

- *Signes neuromusculaires* : l'animal peut présenter de la léthargie, de la faiblesse musculaire, des tremblements généralisés, de la stupeur, des convulsions voire être dans un état comateux.
- *Signes cardiaques* : l'examen cardiaque peut révéler une bradycardie, des arythmies (extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire) et une hypertension artérielle. La réalisation d'un ECG (électrocardiogramme) peut révéler diverses anomalies : un raccourcissement des segments QT et ST, un allongement de l'espace PR et des blocs atrio-ventriculaires de grade I.

#### ◆ Chez le chat

Les symptômes observés sont beaucoup moins constants : une anorexie, une perte de poids, une déshydratation et des vomissements peuvent être les seuls éléments cliniques présents. La PUPD n'est pas systématiquement retrouvée. (Fox, 1995)

### II.1.5. Diagnostic

(Lebon and al., 2000, Cotard, 1996)

Un dosage du calcium doit être réalisé devant tous types de troubles affectant plusieurs appareils en présence d'un syndrome polyuro-polydipsie. (Pages and al., 2002) Le diagnostic de l'hypercalcémie est basé sur la mesure de la calcémie corrigée ou du calcium ionisé qui ont des valeurs élevées par rapport aux normes ( $Ca_i$  ou  $Ca_c > 3$  mmol/L [ou 12 mg/dL]). (Chuzel, 2004-c)

Le recueil des commémoratifs permet d'exclure une hypercalcémie consécutive à une intoxication par des rodenticides dérivés du cholécalciférol qui entraînent une hypervitaminose D.

Ensuite, il convient de rechercher la cause sous-jacente qui dans la majorité des cas est un processus néoplasique. Pour cela, on commence par réaliser un examen clinique complet avec notamment (Pages and al., 2002) :

- *Une palpation des nœuds lymphatiques* superficiels et abdominaux (lymphomes) et des *mamelles* chez les femelles (adénocarcinomes mammaires).
- *Un toucher rectal* (adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux).
- *Une palpation des thyroïdes et des parathyroïdes* (tumeurs thyroïdiennes et parathyroïdiennes).
- *La recherche d'un jetage nasal* (adénocarcinomes des cavités nasales).

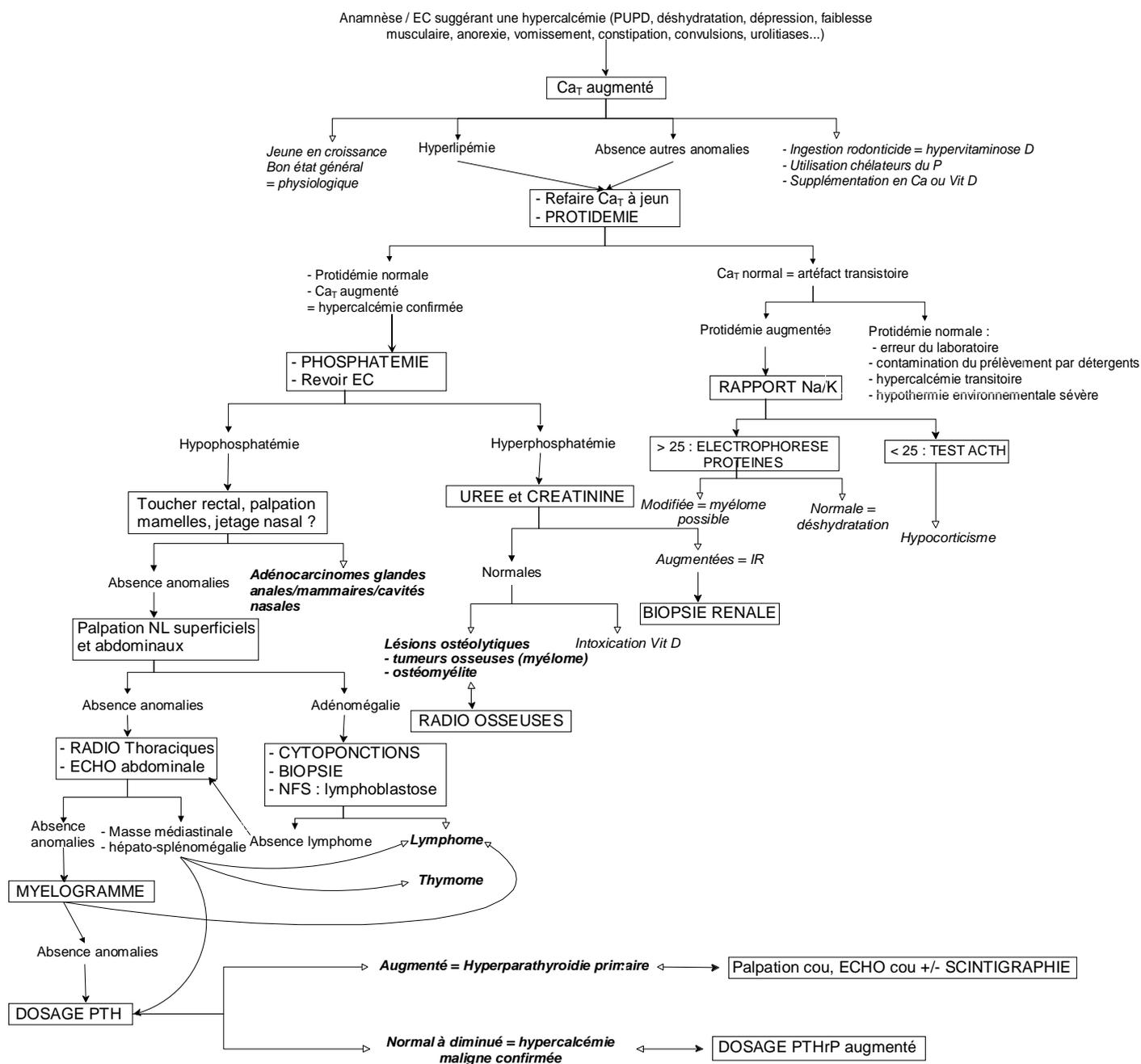
Puis, divers examens complémentaires sont mis en place afin de poursuivre la démarche diagnostique :

- *Une numération et formule sanguines* : elle peut révéler une lymphoblastose (leucémie).
- *Un bilan biochimique* : on peut doser les phosphates sanguins (diminués lors d'hyperparathyroïdie primaire ou de tumeurs sécrétant la PTH-rP et augmentés lors d'insuffisance rénale chronique), la créatininémie et l'urémie (élevées lors d'insuffisance rénale). (**Pages and al., 2002**)
- *Des radiographies osseuses* : la présence de foyers d'ostéolyse peut être liée à un myélome. Il faut noter que l'infiltration directe par les lymphocytes tumoraux est très douloureuse.
- *Des radiographies thoraciques* : une masse médiastinale peut correspondre à un thymome ou un lymphome. (**Pages and al., 2002**)
- *Une échographie abdominale* pour rechercher une adénomégalie, une splénomégalie et une hépatomégalie (lymphomes, leucémies) voire une échographie thoracique pour rechercher une adénomégalie ou une masse médiastinale. L'échographie permettrait de différencier les thymomes hyperéchogènes et de structure kystique, des lymphomes médiastinaux crâniens décrits comme homogènes et peu échogènes. Le diagnostic de certitude se fait soit par ponction (cytologie), soit par biopsie (histologie). L'immunomarquage par les anticytokératines K11 est un argument supplémentaire de l'origine thymique de la tumeur. (**Pages and al., 2002**)
- *Une échographie des parathyroïdes* pour rechercher une tumeur et éventuellement réaliser des ponctions et/ou biopsies échoguidées.
- *Un myélogramme* pour rechercher une leucémie ou un lymphome.
- *Un dosage de la PTH* : une valeur augmentée est la preuve d'une hyperparathyroïdie primaire, alors qu'une valeur normale à diminuée est plutôt en faveur d'une pseudohyperparathyroïdie c'est-à-dire d'une tumeur sécrétant de la PTH-rP.
- *La scintigraphie* est un bon moyen de diagnostic différentiel entre une hyperparathyroïdie primaire et une pseudohyperparathyroïdie, car elle permet la visualisation des adénomes parathyroïdiens. Cependant, elle n'est pas utilisée en pratique.
- *Un dosage de la PTH-rP* (non réalisé en routine) : la concentration sanguine en PTH-rP est augmentée en présence d'une tumeur sous-jacente sécrétante.

Voir *Figure 33 - diagnostic différentiel d'une hypercalcémie.*

**Figure 33 - Diagnostic différentiel d'une hypercalcémie**

(D'après Lebon and al., 2000)



**Légende :**

- EC = Examen clinique / IR = Insuffisance rénale / PUPD = Polyuro-polydipsie
- Vit D = Vitamine D / Ca<sub>T</sub> = Calcium total / P = Phosphore / Na = Sodium / K = Potassium
- ECHO = Echographie / RADIO = Radiographies / NFS = Numération et Formule Sanguines

### **II.1.6. Traitement**

(Finora, 2003, Lebon and al., 2000)

Le traitement étiologique par chirurgie ou chimiothérapie est à réaliser dès que possible.

Toutefois, un traitement symptomatique et normocalcémiant peut être mis en place et varie selon la gravité des signes cliniques présents :

◆ **Hypercalcémie minime (peu de signes cliniques) (Chuzel, 2004-c)**

Le contrôle de la calcémie est réalisé à l'aide d'une fluidothérapie, en utilisant des solutés cristalloïdes isotoniques sans calcium (NaCl 0,9%, 120 à 180 mL/kg/jour), ce qui favorise la calciurèse et évite les risques d'insuffisance rénale par néphrocalcinose. En effet, la calciurèse est proportionnelle à l'élimination du NaCl (la réabsorption du calcium se fait par un mécanisme passif lié aux mouvements du NaCl). Le volume perfusé correspond au volume nécessaire pour corriger la déshydratation auquel on ajoute un volume de 40 à 60 mL/kg/jour. En raison des volumes perfusés importants, il convient de surveiller l'apparition de signes d'œdème pulmonaire. (Lebon and al., 2000)

◆ **Hypercalcémie modérée (risque de calcification des tissus mous) (Chuzel, 2004-c)**

On associera la fluidothérapie avec un diurétique de l'anse de Henlé augmentant la calciurèse par inhibition du fonctionnement des pompes ioniques ATP dépendantes responsables de la réabsorption passive de Na<sup>+</sup> (sodium), Cl<sup>-</sup> (chlore) et K<sup>+</sup> (potassium) au niveau de la portion ascendante de l'anse de Henlé. Ainsi, on utilisera le furosémide (Lebon and al., 2000) (FUROZENOL® 1 à 4 mg/kg (Hébert, 2001-b) ou 4 mg/kg (Lebon and al., 2000) deux fois par jour per os ou en injections intra-veineuses). Ceci est à réaliser en attendant que la cause sous-jacente soit identifiée et éliminée. Toutefois, il est conseillé d'attendre que l'animal soit réhydraté avant d'associer un diurétique. Les diurétiques thiazidiques sont à éviter car ils diminuent l'élimination urinaire du calcium. Il convient de surveiller la kaliémie, la diurèse forcée pouvant provoquer une fuite potassique. (Lebon and al., 2000) Les corticoïdes peuvent également être utilisés car ils augmentent l'excrétion rénale de calcium et inhibent la résorption osseuse, les prostaglandines, la vitamine D et l'absorption intestinale de calcium, mais uniquement après identification de l'étiologie (car ils peuvent masquer l'évolution d'une tumeur et donc retarder le diagnostic et le traitement étiologique (Matus and al., 1989)). On utilisera la prednisone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg deux fois par jour per os (Hébert, 2001-b) ou la prednisolone à 1 mg/kg/jour (Lebon and al., 2000). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance rénale primaire ou secondaire.

◆ **Hypercalcémie grave (mise en jeu du pronostic vital) (Chuzel, 2004-c)**

En plus des traitements précédemment décrits, on réalisera une réanimation médicale pour lutter contre les effets cardiaques et rénaux (néphrocalcinose).

#### ◆ Hypercalcémie sévère et réfractaire (Chuzel, 2004-c)

On pourra utiliser alors la calcitonine de saumon (CALCITAR®, 4 à 8 UI/kg en injections sous-cutanées toutes les douze à vingt-quatre heures (Lebon and al., 2000, Cotard, 1996)) ou le nitrate de gallium ou de mithramycine, mais leur usage est encore peu répandu en médecine vétérinaire.

Les diphosphanates, notamment l'étidronate (DIDRONEL®, comprimés de 200 mg) et le pamidronate (AREDIA®, solution injectable à 50 mg/mL) sont utilisés chez l'homme (ils contrent les effets de la résorption osseuse). Leur utilisation peut être envisagée chez nos carnivores domestiques à la posologie et au rythme d'administration suivants :

- *Etidronate* : 5 mg/kg/jour per os chez le chien, et 10 mg/kg/jour per os chez le chat.
- *Pamidronate* : 1,3 à 2 mg/kg/jour pendant une semaine en injections intra-veineuses. (Chuzel, 2004-c, Refsal and al., 2001)

L'hypercalcémie paranéoplasique liée à un lymphome ne serait pas un facteur d'aggravation du pronostic chez nos animaux domestiques, contrairement à l'homme. (Chuzel, 2004-c, Fox, 1995)

Le suivi post-opératoire à long terme de la calcémie est utile pour détecter toute récurrence de la tumeur ou la présence de métastases. (Hébert, 2001-b)

*Remarque* : une étude récente (Kunakornsawat and al., 2002) portant sur trente-sept souris nues a été effectuée pour évaluer l'effet de la 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> et de ses analogues, sur la croissance tumorale (adénocarcinome canin). Les résultats suggèrent que ces molécules auraient un effet inhibiteur sur la croissance tumorale.

### II.1.7. Chez l'homme

(Muric et al., 2004, Andrieu et al., 1997, Lévy et al., 1996-a, Legendre et al., 1995-a)

L'hypercalcémie paranéoplasique ( $Ca_c > 2,6$  mmol/L) est très fréquemment rencontrée dans l'espèce humaine : elle complique 15% des cancers. (Muric et al., 2004)

Les mécanismes pathogéniques sont les mêmes que ceux précédemment décrits chez le chien et le chat et aboutissent à une augmentation de la résorption ostéoclastique et à une clairance urinaire inadéquate du calcium :

- *Par ostéolyse locale* lors de carcinomes mammaires, de myélomes multiples, de lymphomes, de tumeurs thyroïdienne, rénales, bronchiques ou du sein (métastases osseuses ou envahissement médullaire). Dans ce cas, on est en limite de la définition d'un syndrome paranéoplasique.
- *Par la sécrétion tumorale de facteurs stimulant l'activité ostéoclastique* :
  - Le PTH-rP (PTH-related peptide): ce peptide est plus gros que la PTH (141 acides aminés, 16 kd) et il existe une homologie de séquence portant sur huit des treize premiers acides aminés de l'extrémité NH<sub>2</sub>-terminale. Le gène est localisé sur le chromosome douze. La régulation de son expression est encore inconnue. Il est exprimé dans de nombreux tissus

normaux tels que les kératinocytes, les cellules des îlots pancréatiques, les cellules parathyroïdiennes normales, les cellules pituitaires, surrenaliennes, ovariennes, testiculaires et cérébrales et dans le placenta. Le PTH-rP est augmenté lors de carcinomes épidermoïdes de la tête, du cou et du poumon, dans les tumeurs rénales ou des voies excrétrices et dans les adénocarcinomes notamment du sein. Environ 50 à 80% des tumeurs s'accompagnant d'une hypercalcémie ont des concentrations sériques élevées en PTH-rP. (Andrieu et al., 1997) Son action est similaire à celle de la PTH endogène, à savoir une stimulation de la résorption osseuse et de la réabsorption tubulaire de calcium via la production d'AMP cyclique.

- Des facteurs d'activation ostéoclastique, notamment dans les myélomes, les lymphomes, et les tumeurs thyroïdienne, rénales, bronchiques ou du sein. Ils correspondent à une famille de cytokines douées d'une activité résorptive et regroupent diverses molécules telles que l'interleukine Il-1, le TNF $\alpha$ , le TNF $\beta$  et l'OAF (osteoclast activating factor). Divers facteurs de croissance comme le TGF $\alpha$ , peuvent également être impliqués.
- Une sécrétion tumorale de prostaglandines E (rare).
- Des métabolites actifs de la vitamine D peuvent être produits par certains lymphomes, par des cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules et par des mélanomes.

Les signes cliniques sont similaires à ceux observés chez nos carnivores domestiques :

- *Signes digestifs* : une perte d'appétit, des nausées, des vomissements et une déshydratation extracellulaire pouvant aggraver l'hypercalcémie, et de la constipation voire un syndrome occlusif.
- *Signes neurologiques* : une forte asthénie, une irritabilité, une inversion du rythme du sommeil, une apathie, des céphalées, puis une hypotonie avec des déficits musculaires et enfin, des troubles de la conscience jusqu'au coma.
- *Troubles cardio-vasculaires* : une hypertension artérielle et des troubles du rythme (fibrillations ventriculaires) qui entravent le pronostic vital.
- *Troubles rénaux* : une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique par présence de dépôts calciques tubulaires, d'une réaction interstitielle et de lithiases calciques.

Le diagnostic est basé sur le dosage de la calcémie qui doit être effectué systématiquement lors du bilan d'une maladie maligne. On parle d'hypercalcémie lorsque les valeurs sont supérieures à 2,6 mmol/L. Dans les formes graves, on peut obtenir des résultats dépassant 3,5 mmol/L. Dans les hypercalcémies liées à une sécrétion accrue de PTH-rP, on observe des concentrations sanguines élevées en AMP cyclique (AMPc), des concentrations sériques faibles en phosphore, et des concentrations sanguines en PTH indétectables ou très faibles. Dans les hypercalcémies dues aux facteurs d'activation ostéoclastique, les concentrations sanguines en PTH, en AMPc et en 1-25 diOH D3 (métabolite actif de la

vitamine D) sont normales ou faibles. Dans les hypercalcémies par hypersécrétion de vitamine D, les concentrations sanguines en PTH sont faibles et l'excrétion urinaire d'AMPc est basse.

Comme chez le chien et le chat, le traitement étiologique est primordial mais ne sera débuté que lorsque l'hypercalcémie aura été contrôlée par des mesures symptomatiques reposant sur (Perlemuter et al., 2003, Andrieu et al., 1997) :

- *La réhydratation* : perfusion de NaCl 0,9%, trois à quatre litres pendant les vingt-quatre premières heures, selon la pression artérielle et la tolérance cardiaque. Il conviendra également de corriger les désordres électrolytiques associés, notamment l'hypokaliémie souvent associée et qui aggrave les effets délétères de l'hypercalcémie (en potentialisant ses effets arythmogènes).
- *L'induction d'une calciurèse* : furosémide (LASILIX®) à fortes doses.
- *L'inhibition de la résorption osseuse* :
  - Les corticoïdes : prednisone (CORTANCYL®) ou méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) mais avec une réponse différée jusqu'à une semaine.
  - L'administration per os de phosphore entraîne la formation de sels insolubles de phosphates de calcium dans le tube digestif, diminuant ainsi la calcémie et la calciurie. Ce traitement n'est à utiliser que lors d'hypercalcémie modérée en l'absence d'insuffisance rénale. Par ailleurs, la tolérance digestive est médiocre.
  - La calcitonine de saumon (CALSYN®) ayant une action rapide et puissante. Les effets secondaires rencontrés se limiteraient à des nausées et des vomissements. Mais, il est décrit un phénomène d'échappement au cours du temps que l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes limiterait. Ainsi, la calcitonine permet un contrôle transitoire de l'hypercalcémie : son emploi constitue donc une thérapeutique palliative intéressante.
  - La mithramycine (antibiotique cytolytique) qui est un anti-ostéoclastique puissant rapidement efficace mais dont le mécanisme d'action reste inconnu. Toutefois, sa toxicité médullaire, hépatique et rénale limite son utilisation aux hypercalcémies sévères et résistantes aux autres traitements.
  - Les diphosphanates (amino-hydroxy-propylidène, étidronate (DIDRONEL®), dichlorométhylidène, clodronate (CLASTOBEM®), zolédronate (ZOMETAZ®) et pamidronate (AREDIA®)) qui normalisent la calcémie en trois à cinq jours chez 75 à 90% des patients, avec une bonne tolérance et sans échappement thérapeutique. Ce sont les molécules de choix dans le traitement symptomatique de l'hypercalcémie actuellement.
  - Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (indométacine) qui sont efficaces chez de rares patients.
- *L'épuration extra-rénale* est un traitement d'urgence des hypercalcémies sévères (> 4 mmol/L) et rebelles aux autres traitements.

## **II.2. Syndrome d'hyperviscosité sanguine : l'hypergammaglobulinémie**

(Chuzel, 2004-b, Hébert, 2001-b, Ogilvie, 2000)

### **II.2.1. Définition**

L'hypergammaglobulinémie ou gammopathie monoclonale résulte de la sécrétion excessive d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgA ou protéines à chaînes légères appelées protéines de Bence-Jones qui sont filtrées par les reins) par une lignée monoclonale tumorale. (Chuzel, 2004-b, Ogilvie and al., 1997, Fox, 1995)

### **II.2.2. Rappels**

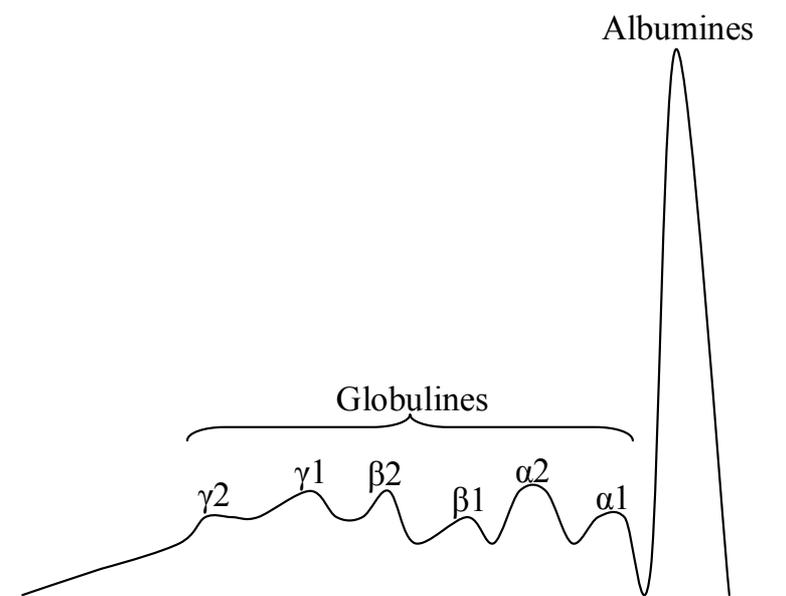
(Trumel and al., 1996)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'une hypergammaglobulinémie paranéoplasique :

#### **◆ L'électrophorèse des protéines sériques**

C'est un examen complémentaire indiqué lorsqu'une maladie susceptible de modifier la répartition des protéines sériques ou une modification de la protidémie a été diagnostiquée.

Voici le tracé électrophorétique obtenu chez un chien ou un chat en bon état de santé :



*Figure 34 - Tracé électrophorétique normal d'un chien ou d'un chat*

Voyons comment interpréter un examen électrophorétique :

- *Augmentation des fractions  $\alpha$ -globulines* : cela correspond à la migration de protéines de l'inflammation aiguë :
  - $\alpha$ 1-globulines : aucun intérêt diagnostique chez les animaux.
  - $\alpha$ 2-globulines : leur augmentation peut être liée à des affections inflammatoires aiguës ( $\alpha$ 2-macroglobuline, céruloplasmine et/ou haptoglobine...), à un syndrome néphrotique (lipoprotéines,  $\alpha$ 2-macroglobuline), ou à une corticothérapie (lipoprotéines).
- *Augmentation des fractions  $\beta$ -globulines* (souvent associée à l'augmentation des fractions  $\gamma$ -globulines) : elle peut être liée à des affections hépatiques évolutives (transferrine, hémopexine, IgM, complément), à des affections cutanées suppurées (IgM, complément), ou à un syndrome néphrotique (transferrine, lipoprotéines).
- *Augmentation des fractions  $\gamma$ -globulines* :
  - Pics polyclonaux : ils correspondent souvent à une augmentation des IgM, IgG ou IgA, lors d'affections inflammatoires chroniques, de maladies à médiation immune, ou de tumeurs du système phagocytaire mononucléé.
  - Pic monoclonal : il peut être lié à un myélome multiple, à une macroglobulinémie de Waldenström..., ou une ehrlichiose.  
Ces pics sont souvent associés à une albuminémie basse.
- *Blocs  $\beta$ - $\gamma$*  : on peut les rencontrer lors d'hépatite chronique active, et beaucoup plus rarement lors de lymphomes.

#### ◆ La viscosité sanguine

La pression artérielle (PA) est fonction des résistances vasculaires périphériques (RVP) et du débit cardiaque (DC) :  $PA = RVP * DC$ . Ainsi, lors d'hyperviscosité sanguine, les RVP augmentent, ce qui accroît la PA. Une diminution du DC permet de retrouver une PA normale. Ainsi, l'hyperviscosité sanguine se traduira sur le plan circulatoire par une diminution de la perfusion des organes.

### II.2.3. *Etiologie et pathogénie*

Les myélomes multiples ou maladie de Kahler (dans 75% des cas chez le chien, prévalence inconnue chez le chat mais certainement proche de celle du chien (Ogilvie, 2000)), les plasmocytomes extramédullaires, certains lymphomes et leucémies lymphoïdes, et les macroglobulinémies primaires (syndrome de Waldenström) sont souvent associés à la production en grande quantité de gammaglobulines monoclonales, et sont donc à l'origine d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine (HSV). (Bergman, 2001-b, Couto, 1999, Magnol et al., 1998, Ogilvie and al., 1997)

#### ◆ Le myélome multiple

Il est dû à une prolifération plasmocytaire maligne primitive de la moelle osseuse et des autres tissus. Elle se caractérise par un syndrome d'hyperviscosité sanguine avec des troubles circulatoires et de l'hémostase, et un déficit immunitaire acquis par inhibition de la sécrétion des immunoglobulines "normales", mais également par la présence de lésions osseuses multiples à l'emporte pièce des os longs et des os plats (par le biais de la sécrétion de substances stimulant les ostéoclastes), avec une tendance à l'extension multicentrique aux tissus mous (rate, nœuds lymphatiques, foie, et reins). (Fournel et al., 1993)

Toutefois, les myélomes multiples ne sont pas toujours liés à une gammopathie monoclonale. En effet, un cas clinique étudié en 2003 (Lautzenhiser and al., 2003) concerne un chien de quatre ans atteint d'un myélome multiple associé à une gammopathie biclonale de la classe des IgM. Le diagnostic est basé sur l'examen clinique (boiterie des membres, douleur à la palpation des os longs), la présence de lésions ostéolytiques visibles sur les clichés radiographiques, une protéinurie de Bence-Jones (électrophorèse des protéines urinaires), et l'identification de deux IgM à l'immunoélectrofixation.

Une deuxième étude clinique chez deux chats atteints de myélome multiple confirme que parfois celui-ci correspond à une gammopathie biclonale (Bienzele and al, 2000) : chez le premier chat, une production monoclonale d'IgG est identifiée. Par contre, chez le deuxième chat, l'immunoélectrophorèse révèle la présence d'un dimère de la classe des IgA.

Enfin, une troisième étude (Ramaiah and al, 2002) chez un chien de dix ans expose le premier cas rapporté d'un myélome multiple correspondant à une gammopathie biclonale de la classe des IgA et ne correspondant pas à la présence d'un dimère (IgA-IgA).

#### ◆ La macroglobulie de Waldenström

C'est une hémopathie lymphoïde B (rare) caractérisée par une prolifération d'un clone B à différents stades de maturation aboutissant à l'association de lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes à localisations médullaire, splénique et ganglionnaire, et par la présence d'une immunoglobuline monoclonale de la classe IgM. (Fournel et al., 1993)

#### ◆ Les leucémies lymphoïdes chroniques

Elles sont caractérisées par la prolifération maligne des petits lymphocytes (B le plus souvent) d'aspect morphologique proche des lymphocytes normaux, et qui sécrètent en grande quantité une immunoglobuline monoclonale de la classe IgM parfois à l'origine d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine. (Fournel et al., 1993)

L'augmentation de la viscosité sanguine et de la pression sanguine par hyperprotéinémie majeure, est responsable de troubles circulatoires associés à des anomalies de l'hémostase (Chuzel, 2004-b) :

- *Troubles de l'hémostase* : le mécanisme pathogénique correspond tout d'abord à une thrombopathie fonctionnelle. Les plaquettes sont recouvertes par les gammaglobulines présentes en grande quantité dans le sang, ce qui interfère avec l'agrégation plaquettaire. (Magnol et al., 1998, Doliger, 1996) Par ailleurs, les immunoglobulines ont une activité anticoagulante par inhibition de la polymérisation des monomères de fibrine et du facteur VIII. (Fournel et al., 1993)
- *Troubles circulatoires* : l'hyperprotéinémie diminue la fluidité sanguine et augmente sa viscosité. Cela entrave l'efficacité de la pompe cardiaque et diminue la perfusion des organes, entraînant notamment une hypoxie des tissus cérébraux, une insuffisance rénale, et une cardiomyopathie hypertrophique qui peut être suivie d'une décompensation cardiaque. (Ogilvie and al., 1997)
- *Autres troubles* : dans les myélomes multiples, les immunoglobulines ont parfois une activité particulière sporadique, notamment d'anticorps anti-hématies à l'origine d'une anémie hémolytique, ou de cryoglobulines (immunoglobulines ayant la propriété de précipiter "à froid") responsables de troubles cutanés des extrémités. Ces particularités du tableau clinique sont inconstantes mais néanmoins importantes à noter car elles peuvent constituer la symptomatologie la plus spectaculaire voire le motif de consultation en début d'évolution. (Fournel et al., 1993)

L'étude en 2000 d'un cas clinique chez un chat de treize ans permet de confirmer l'existence possible de cryoglobulines lors de myélome multiple (Hickford and al., 2000) : ce chat présentait une hyperthermie, de l'anorexie, et des lésions dermatologiques. Des examens complémentaires révèlent la présence d'un précipité blanc flocculeux dans le sérum frais et disparaissant à la chaleur (cryoglobulines), d'une hypercalcémie, d'une élévation des alanine et aspartate-amino-transférases, d'une gammopathie monoclonale de la classe des IgG (électrophorèse des protéines sériques), et d'une plasmocytose médullaire (myélogramme), rénale et splénique (cytoponctions de nodules).

#### ***II.2.4. Signes cliniques***

(Morrison, 2002, Morris and al., 2001, Couto, 1999, Fournel et al., 1993, Dobson and al., 1991)

Compte tenu de la pathogénie de l'HVS paranéoplasique, celle-ci se traduit cliniquement par :

- *Une diathèse hémorragique* : on peut observer des hémorragies rétiniennes ou cérébrales, du purpura, des pétéchies, une épistaxis, de l'hématurie...
- *Des signes nerveux* : l'animal peut présenter de l'ataxie, une cécité brutale, un nystagmus, des convulsions voire un état comateux.

- *Des troubles circulatoires* avec une insuffisance cardiaque congestive.
- *Des signes rénaux* : on note une polyuro-polydipsie et une protéinurie de Bence-Jones.
- *Des signes digestifs* tels que des vomissements, de la diarrhée et de l'anorexie. Parfois, la palpation abdominale met en évidence une splénomégalie ou une hépatomégalie.

L'incompétence immunitaire induite par inhibition de la sécrétion des immunoglobulines "normales" est à l'origine d'infections à répétition.

### **II.2.5. Diagnostic**

Le diagnostic d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine est principalement basé sur la réalisation d'examen complémentaires, compte tenu du caractère non spécifique des signes cliniques observés :

- *En présence d'hémorragies*, on réalise un hémogramme et un bilan de coagulation qui révèle un temps de saignement augmenté avec une numération plaquettaire normale.
- *Le dosage de la protéimie* qui est élevée alors que l'animal n'est pas déshydraté est initiateur de la démarche diagnostique du syndrome d'HVS.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une hyperprotéïnémie secondaire à une hyperglobulinémie. Pour cela, on effectue une électrophorèse des protéines sériques montrant un pic étroit d'aspect monoclonal dans la zone de migration des gammaglobulines (pic  $\gamma$  monoclonal). (Chuzel, 2004-b) Toutefois, certaines tumeurs peuvent induire l'apparition d'une gammopathie polyclonale. Ainsi, le myélome multiple peut être associé à une hyperproduction d'IgA et d'IgG simultanément. (Hébert, 2001-b) C'est le cas aussi de certains lymphomes. (Chuzel, 2004-b)

Les protéines à chaînes légères peuvent aussi être détectées dans les urines par la réalisation du test de Heller (les protéines de Bence-Jones ne faisant pas réagir les bandelettes urinaires).

Ensuite, il convient de rechercher le processus pathologique sous-jacent :

#### **◆ Concernant les myélomes multiples (Fournel et al., 1993)**

Le diagnostic s'appuie sur les résultats convergents de divers examens complémentaires :

- *Un myélogramme* révélant une plasmocytose médullaire supérieure à 10% avec présence d'anomalies qualitatives des plasmocytes (augmentation du rapport noyau/cytoplasme, noyau centré nucléolé, plasmocytes plurinucléés, cytoplasme ballonné). Cependant, l'infiltration parfois focale de la moelle osseuse peut nécessiter la réalisation de plusieurs myélogrammes voire d'une biopsie médullaire pour affirmer le diagnostic.

- *L'électrophorèse des protéines sériques* révélant un pic  $\gamma$  monoclonal. L'immunoélectrophorèse est indispensable pour affirmer la monoclonalité et préciser le type d'immunoglobuline.
- *La mise en évidence de lésions ostéolytiques sur les radiographies osseuses.*
- *Le test de Heller* mettant en évidence une protéinurie de Bence-Jones.

◆ **Concernant les plasmocytomes extra-médullaires (Fournel et al., 1993)**

Le myélogramme révèle une plasmocytose médullaire importante sans atypies plasmocytaires. L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence un pic  $\gamma$  mono ou biclonal.

◆ **Concernant la macroglobulinémie de Waldenström (Fournel et al., 1993)**

Le diagnostic repose sur les résultats convergents du myélogramme (présence de lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes), de l'électrophorèse des protéines sériques, et de l'histologie ganglionnaire.

◆ **Concernant les leucémies lymphoïdes chroniques (Fournel et al., 1993)**

L'hémogramme révèle une lymphocytose constante et marquée. Le frottis sanguin révèle la présence de petits lymphocytes bien différenciés (noyau à chromatine mottée, non nucléolé, parfois légèrement indenté). Le myélogramme met en évidence une infiltration massive par ces petits lymphocytes d'aspect identique à celui décrit précédemment, associée à une myélosuppression modérée des autres lignées hématopoïétiques. On peut mettre en évidence une polyadénomégalie et/ou une spléno-hépatomégalie lors de l'examen clinique.

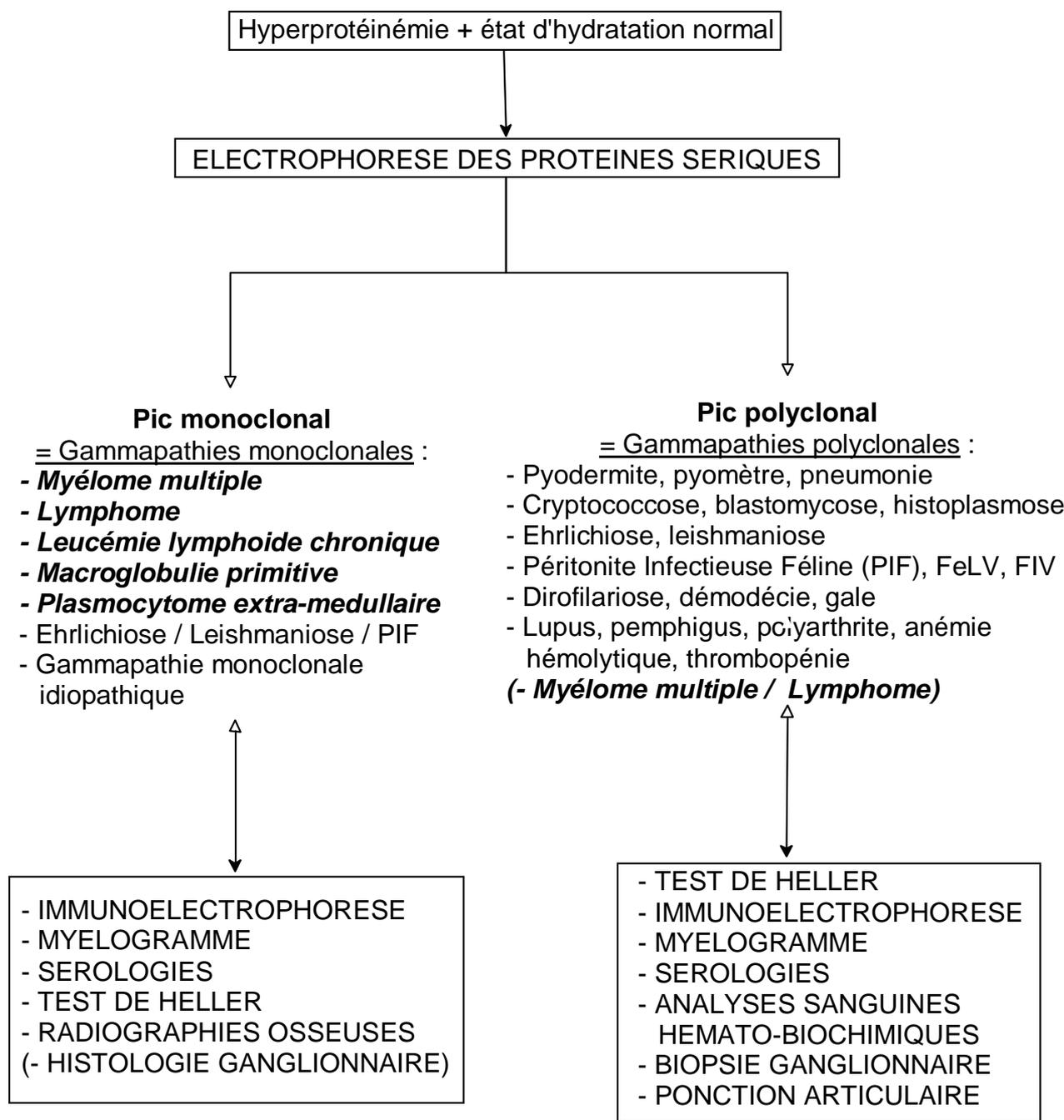
Le diagnostic différentiel doit être fait avec les autres causes (non paranéoplasiques) d'hyperglobulinémie (Hébert, 2002) :

- *Avec un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques* : l'ehrlichiose (diagnostic par sérologie), la péritonite infectieuse féline (PIF, diagnostic par sérologie), la leishmaniose (diagnostic par sérologie +/- myélogramme), et les gammopathies monoclonales idiopathiques (diagnostic d'exclusion).
- *Avec un pic polyclonal à l'électrophorèse des protéines sériques* : des inflammations ou infections bactériennes chroniques (pyodermite, pyomètre, pneumonie), des maladies fongiques (blastomycose, histoplasmosse, cryptococcose), l'ehrlichiose, la leishmaniose, des maladies virales (PIF, FeLV, FIV), des maladies parasitaires (dirofilariose, démodécie, gale), et des maladies immunitaires (lupus, anémie hémolytique, thrombopénie, arthrite rhumatoïde, pemphigus, polyarthrite).

Voir *Figure 35 - Démarche diagnostique face à une hyperprotéïnémie.*

Figure 35 - Démarche diagnostique face à une hyperprotéinémie

(D'après Hébert, 2002)



**Légende :**  
**Myélome multiple, lymphome...= Syndromes paranéoplasiques potentiels**

### **II.2.6. Traitement**

Le traitement de l'HVS paranéoplasique repose en priorité sur l'élimination du processus tumoral sous-jacent :

#### **◆ Lors de myélome multiple**

On met en place une chimiothérapie avec du melphalan (ALKERAN® 0,1 mg/kg/jour per os pendant dix jours puis 0,05 mg/kg/jour en continu (demi-doses par rapport à l'induction) (Lanore et al., 1997), ou 0,1 mg/kg/jour per os pendant dix jours puis 0,5 mg/kg/jour en continu (Ogilvie, 2000, Hébert, 2001-b)) associé à la prednisone (0,5 mg/kg/jour per os (Ogilvie, 2000) ou pendant dix jour puis toutes les quarante-huit heures (Lanore et al., 1997)). Cette thérapie permet d'obtenir une médiane de survie d'environ dix-huit mois. La radiothérapie et la chirurgie peuvent être intéressantes dans certains cas. (Ogilvie, 2000)

#### **◆ Lors de lymphomes**

On peut utiliser un protocole de polychimiothérapie à base de vincristine (ONCOVIN®), de cyclophosphamide (ENDOXAN®), de L-asparaginase (KIDROLASE®) et de prednisone (CORTANCYL®), puis d'adriamycine (ADRIBLASTINE®) en cas d'échappement. (Ogilvie, 2000)

Toutefois, des phlébotomies (incision de la paroi d'une veine) d'urgence suivies de perfusions, voire des plasmaphérèses (prélèvement de 20 mL/kg de sang puis réadministration des globules rouges centrifugés dans un soluté cristalloïde (Morris and al., 2001)) peuvent permettre une stabilisation des signes neurologiques en attendant le traitement étiologique. (Chuzel, 2004-b, Couto, 1999, Ogilvie and al., 1997) Une antibiothérapie permet de prévenir les surinfections liées au déficit immunitaire. (Ogilvie, 2000)

### **II.2.7. Chez l'homme**

(Hoerni, 2001-b)

Le syndrome d'hyperviscosité est similaire à celui rencontré chez le chien et le chat. Il est associé aux myélomes multiples, à la maladie de Waldenström, aux leucémies lymphoïdes chroniques, aux maladies à chaînes lourdes (dont le lymphome méditerranéen), à des lymphomes non hodgkiniens et plus rarement à des carcinomes notamment rénaux.

Voyons donc quelques rappels de ces affections chez l'homme en insistant sur les particularités par rapport aux carnivores domestiques :

#### **◆ Myélomes multiples**

Cette affection s'exprime par des manifestations liées à la présence physique de la tumeur (douleurs osseuses et tuméfactions osseuses à l'origine d'une cytopénie des autres lignées) et par la sécrétion excessive d'immunoglobulines qui entraîne la

formation de dépôts notamment rénaux, perturbe la circulation sanguine par installation d'un syndrome d'hyperviscosité, engendre parfois des troubles liés à la fonction propre de l'immunoglobuline (auto-anticorps) et provoque des réductions des autres anticorps à l'origine d'infections.

Le diagnostic repose sur trois examens complémentaires : un myélogramme révélant une prolifération plasmocytaire médullaire (> 10% des éléments cellulaires), des radiographies osseuses montrant des images caractéristiques comme des lacunes à l'emporte-pièce sur le crâne, des ostéolyses irrégulières et une ostéoporose diffuse, et une électrophorèse des protéines sériques et urinaires révélant une dysglobulinémie monoclonale typée par ses chaînes longues ( $\alpha$  ou  $\gamma$ ) et courtes ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ). (Hoerni, 2001-b) Le diagnostic différentiel inclut toutes les autres dysglobulinémies monoclonales malignes (macroglobulie de Waldenström, leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes non Hodgkiniens et maladies à chaînes lourdes), et non malignes (cirrhoses, inflammations chroniques, maladies auto-immunes et les formes familiales ou sporadiques).

Un bilan préthérapeutique permet de quantifier la prolifération osseuse (sur myélogramme), la concentration sanguine en immunoglobulines monoclonales (dosage) et le volume tumoral (importance de l'atteinte squelettique), et de rechercher et caractériser les divers retentissements de la maladie (cytopénie(s) à l'hémogramme, immunoglobulines normales ou +/- diminuées, altérations de la fonction rénale).

Le traitement est étiologique par mise en place d'une chimiothérapie : dans les formes simples, on associe le melphalan et les corticoïdes comme chez le chien et le chat. Lors de formes graves, on met en place une thérapie médicale plus agressive en associant la vincristine, l'anthracycline et une nitroso-urée ou la dexaméthasone (tolérance moins bonne et avantages incertains). Chez des personnes jeunes, des résultats récents incitent à des intensifications thérapeutiques suivies de transfusions de cellules souches. En cas de pancytopénie ou d'insuffisance rénale importantes, une corticothérapie exclusive à fortes doses peut entraîner des rémissions ou au moins une stabilisation sur plusieurs mois. En parallèle, beaucoup d'autres mesures sont souhaitables : un traitement antalgique (radiothérapie des segments osseux), une correction de l'anémie et le maintien d'une bonne hydratation pour préserver la fonction rénale, la préservation d'une mobilisation avec éventuellement ostéosynthèse pour assurer la qualité de vie, favoriser la circulation sanguine et la perfusion rénale, la prévention ou correction d'une hypercalcémie (diphosphanates) et une protection optimale contre les infections.

#### ◆ La macroglobulinémie de Waldenström (hyperproduction d'une IgM)

Elle présente un tableau clinique proche de la leucémie lymphoïde chronique, avec une splénomégalie inconstante. Les complications possibles sont les mêmes que lors de myélome multiple (dont parfois une hyperviscosité sanguine) mais l'évolution spontanée est plus longue. Le traitement étiologique est proche de celui des leucémies lymphoïdes chroniques mais des plasmaphèreses sont effectuées en parallèle lorsque la concentration sanguine en IgM est trop élevée.

◆ **Les maladies à chaînes lourdes (dont le lymphome méditerranéen)**

Elles sont caractérisées par la production isolée de chaînes lourdes d'immunoglobulines  $\alpha$ ,  $\gamma$ , ou  $\mu$ , parfois à l'origine d'une hyperviscosité sanguine.

◆ **Lymphomes non hodgkiniens**

Il existe des formes intermédiaires de lymphopathies malignes présentant simultanément ou au cours du temps des caractères normalement typiques de plusieurs affections. Ainsi, au cours d'un lymphome non hodgkinien, on peut observer une gammopathie monoclonale généralement discrète mais parfois à l'origine d'une hyperviscosité sanguine. Le traitement étiologique proposé s'apparente à celui de la maladie la plus proche cliniquement.

## **II.3. Syndrome de Cushing spontané**

(Ramsey, 2003, Morris and al., 2002, Régnier, 1993-a)

### ***II.3.1. Définition***

Le syndrome de Cushing spontané est par définition un syndrome paranéoplasique puisque la cause est une tumeur de l'hypophyse ou d'une glande surrénale, induisant une production excessive de glucocorticoïdes. Les symptômes observés sont donc liés à une imprégnation cortisolique chronique de l'organisme.

Il a également été décrit des cas de tumeurs pulmonaires produisant une molécule à effet ACTH (hormone adrénocorticotrophique) (= ACTH-like), entraînant une hypersécrétion de cortisol et donc des symptômes similaires à ceux observés lors de la maladie de Cushing. (Hébert, 2001-b, Ogilvie, 2000)

Le syndrome de Cushing est la dysendocrinie la plus fréquemment rencontrée chez le chien âgé. Par contre, il est rare chez le chat.

### ***II.3.2. Rappels***

(Feldman and al., 2004)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'un hypercorticisme spontané :

◆ **Effets des glucocorticoïdes sur l'organisme (afin de comprendre les conséquences d'un hypercortisolisme)**

Le cortisol sécrété par les surrénales intervient dans de nombreuses réactions métaboliques, et ceci pour de nombreux organes :

- *Concernant le foie*, le cortisol stimule la néoglucogenèse, la formation des réserves en glycogène et certaines enzymes. En favorisant la néoglucogenèse et

une insulino-résistance périphérique, le cortisol prédispose les animaux à un état diabétique. Le cortisol est également responsable de l'induction d'une isoenzyme localisée à la membrane des hépatocytes bordant les canalicules biliaires, élevant les valeurs sanguines des phosphatases alcalines.

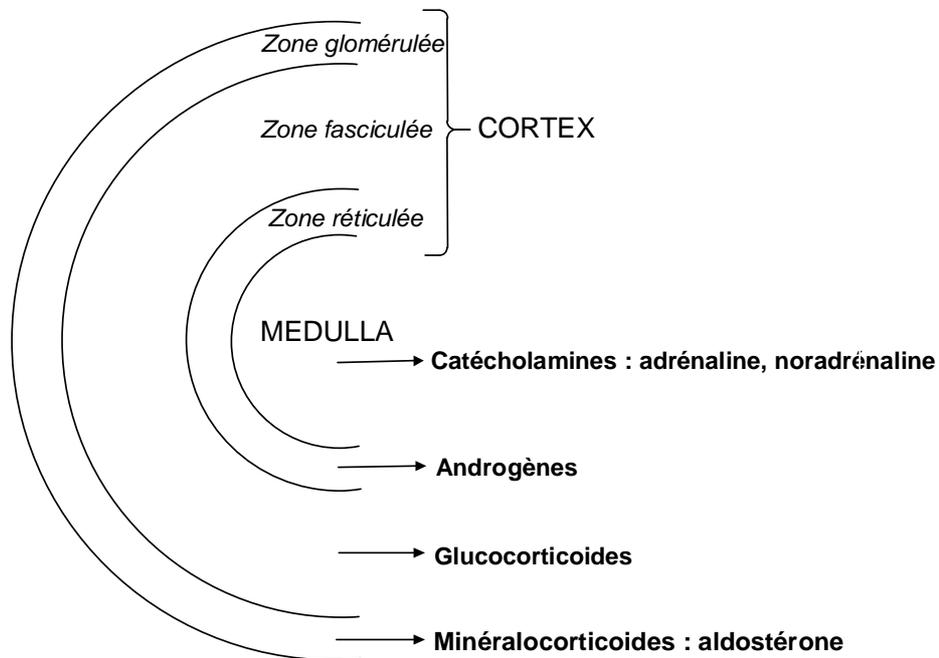
- *Concernant les muscles*, le cortisol augmente le catabolisme protéique et provoque donc une fonte musculaire à l'origine d'une faiblesse de l'animal.
- *Concernant les os*, le cortisol provoque une ostéoporose (raréfaction des travées du tissu osseux spongieux et amincissement des corticales osseuses).
- *Concernant la peau*, le cortisol augmente le catabolisme protéique, modifie le métabolisme calcique provoquant une calcinose cutanée, entraîne l'apparition d'une peau fine, de comédons, d'un poil clairsemé et parfois de déhiscence cicatricielle.
- *Concernant le sang*, le cortisol provoque une érythrocytose, une lymphocytose, une éosinophilie, une neutrophilie et une thrombocytose.
- *Concernant les reins*, le cortisol augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion calcique, et provoque une polyuro-polydipsie.
- *Concernant le système immunitaire*, le cortisol diminue les réponses inflammatoires et immunitaires.
- *Concernant le tissu adipeux*, le cortisol stimule la lipolyse et provoque une redistribution des masses graisseuses.
- *Concernant l'hypophyse et l'hypothalamus*, le cortisol diminue la sécrétion du CRF (corticotropin releasing hormone), de l'ACTH (hormone adrénocorticotrophique) et de la TRH (thyroid releasing hormone).

#### ◆ **Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

Les glucocorticoïdes sont sécrétés pour l'essentiel par les zones fasciculée et réticulée des cortico-surrénales

Voir *Figure 36 - Représentation schématique des différentes zones d'une glande surrénale.*

**Figure 36 - Représentation schématique des différentes zones d'une glande surrénale**  
(D'après **Feldman and al., 2004**)



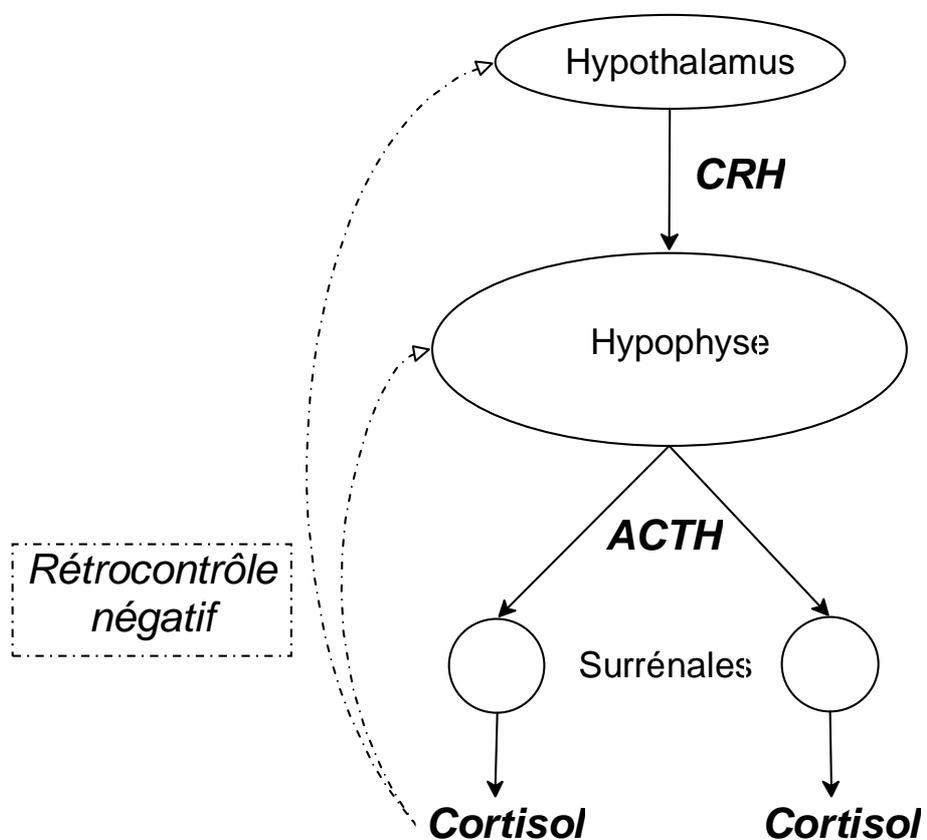
Cette sécrétion est sous contrôle de l'ACTH d'origine hypophysaire (lobe antérieur), dont la production est elle-même sous l'influence d'autres facteurs, la CRH hypothalamique principalement, mais aussi l'arginine-vasopressine (AVP) et les neurotransmetteurs.

Le cortisol exerce par ailleurs un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH et d'ACTH.

Voir *Figure 37 - Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.*

Figure 37 - Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

(D'après Feldman and al., 2004)



**Légende :**

- CRH = Corticotropin releasing hormone
- ACTH = Hormone adrénocorticotrophique

La sécrétion d'ACTH est pulsatile.

Le stress joue un rôle important dans la sécrétion d'ACTH en augmentant la production de CRH. Toutefois, chez le chien, ce phénomène nécessite un stress prolongé alors que chez le chat, un stress de faible intensité suffit à provoquer une augmentation importante de la sécrétion d'ACTH. D'autres facteurs comme les maladies chroniques et les infections, peuvent être à l'origine d'un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avec induction d'une hypercortisolémie.

### ***II.3.3. Etiologie et pathogénie***

Compte tenu du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, on peut émettre plusieurs origines au syndrome de Cushing spontané :

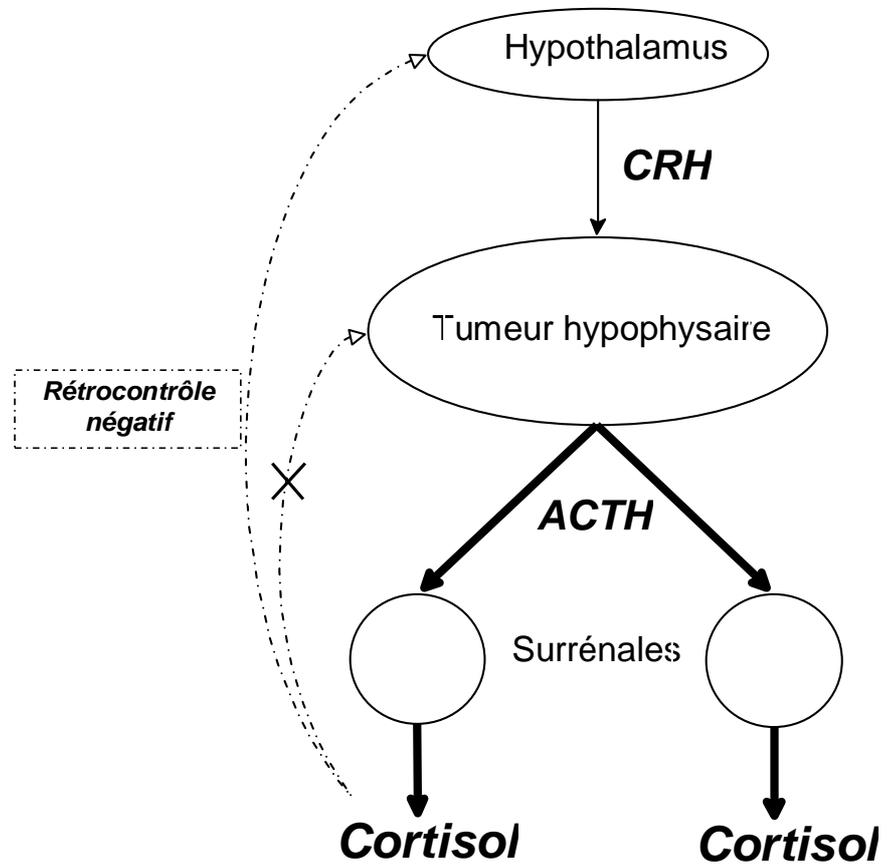
#### **◆ Une origine hypophysaire**

Elle comprend 85 à 90% (**Régnier, 1993-a**) des cas d'hypercorticisme spontané chez le chien. Quelques cas ont également été décrits chez le chat. L'hypercortisolisme est lié à un excès de sécrétion d'ACTH correspondant à la présence d'une tumeur hypophysaire. L'incidence des adénomes est de 80% et les micro-adénomes sont beaucoup plus fréquents (90% des adénomes) que les macro-adénomes. (**Régnier, 1993-a**) Ces tumeurs sont le plus souvent situées dans le lobe antérieur de l'hypophyse mais 30% d'entre elles (**Régnier, 1993-a**) se développent dans le lobe intermédiaire. Les carcinomes hypophysaires sont en revanche rares. Le développement des adénomes corticotropes est habituellement lent et n'a pas de conséquence clinique neurologique tant que la tumeur reste de petite taille (micro-adénome). Toutefois, chez 10% des chiens, l'adénome hypophysaire devient volumineux (plus de un centimètre) et peut s'étendre dorsalement au sein de l'hypothalamus, ce qui sera accompagné de symptômes nerveux divers.

Ces tumeurs entraînent une sécrétion excessive d'ACTH et donc une stimulation anormale des surrénales qui s'hypertrophient, provoquant l'apparition d'une hypercorticisme. Dans ce cas, le rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hypophyse ne s'effectue pas car il s'agit d'une sécrétion indépendante.

Voir *Figure 38 - Pathogénie de l'hypercorticisme hypophysaire.*

*Figure 38 - Pathogénie de l'hypercorticisme hypophysaire*  
(Feldman and al., 2004)



**Légende :**

- CRH = Corticotropin releasing hormone
- ACTH = Hormone adrénocorticotrophique

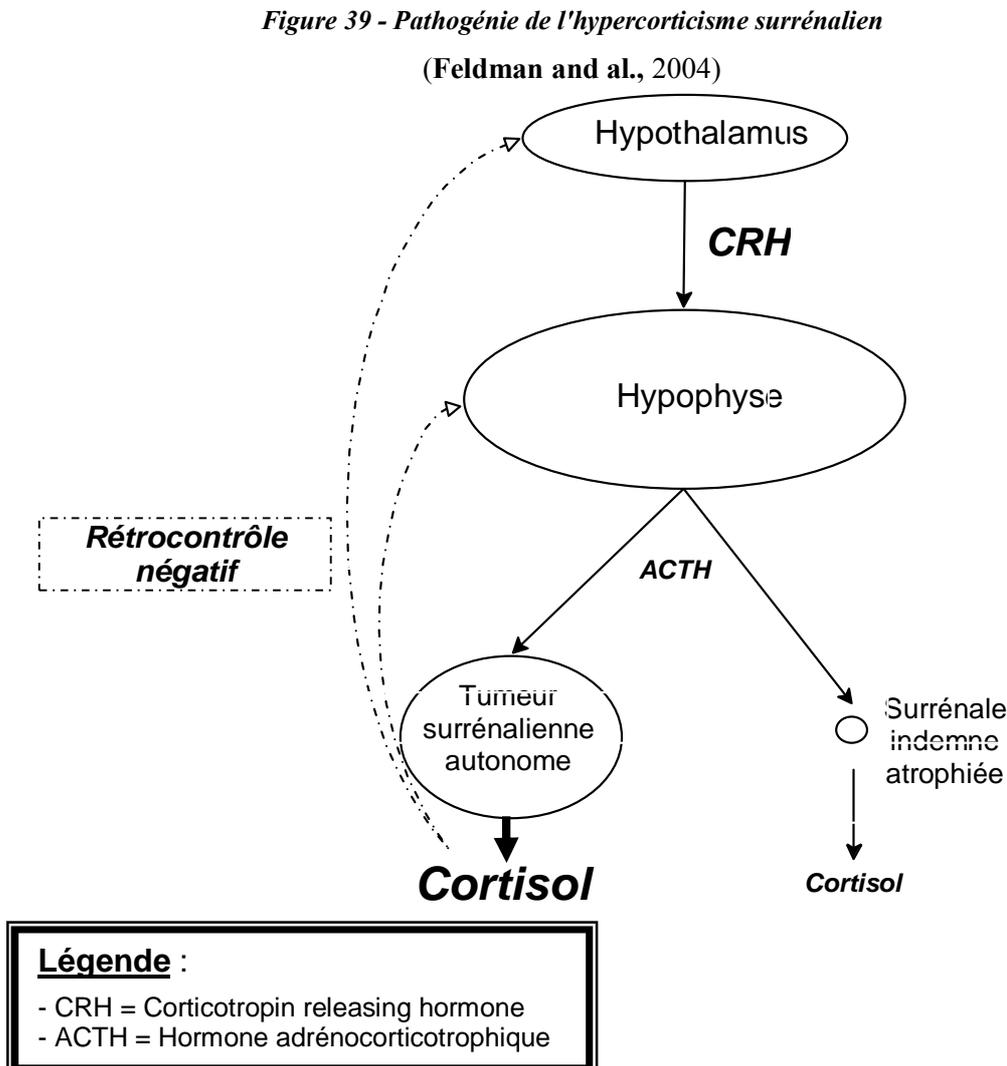
◆ **Une origine surrénalienne**

Elle comprend 15 à 20% des cas d'hypercorticisme spontané chez le chien. (Régnier, 1993-a) Quelques tumeurs corticosurréaliennes ont été décrites chez le chat. L'hypercortisolisme est induit par une tumeur surrénalienne. On rencontre 50% d'adénomes et 50% d'adénocarcinomes (ou corticosurréalomes malins), (Régnier, 1993-a) qui se développent avec la même incidence sur la surrénale gauche ou droite. Ces tumeurs sont presque toujours unilatérales. Le rétrocontrôle a lieu et induit une diminution de la sécrétion d'ACTH. Mais, comme la sécrétion de cortisol par la surrénale est autonome, celle-ci n'est pas diminuée. Par contre, la surrénale controlatérale, souvent indemne, reste sensible à cette diminution d'ACTH et va s'atrophier et ne plus sécréter de cortisol.

Les adénomes surréaliens sont des tumeurs encapsulées et de petite taille (de un à six centimètres). Ils ne sont pas envahissants localement et 50% sont calcifiés ce qui permet de les identifier radiologiquement. (Régnier, 1993-a)

Les corticosurréalomes malins sont généralement plus volumineux, très vascularisés, et présentent parfois un centre nécrotique. Ils sont à l'origine de métastases locales (rein, veine cave) et à distance (foie, poumons). Ils peuvent également être calcifiés.

Voir Figure 39 - Pathogénie de l'hypercorticisme surrénalien.



◆ **Une origine mixte (hypophysaire et surrénalienne)**

L'hypercorticisme a deux composantes, ce qui rend le diagnostic étiologique par les tests habituels difficile. L'imagerie médicale est alors d'un grand secours dans ce cas.

◆ **Une origine ectopique**

Les symptômes de la maladie de Cushing sont également observés lorsque l'hypercorticisme est la conséquence d'une hyperplasie bilatérale des corticosurrénales, elle-même liée à la sécrétion d'une substance ACTH-like par une tumeur extra-hypophysaire, notamment pulmonaire. Toutefois, leur existence est très peu décrite dans la littérature vétérinaire.

L'étude d'un cas clinique récent (**Galac and al., 2005**) chez un chien de huit ans, révèle la présence d'un hypercorticisme lié à la sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur neuro-endocrine abdominale. C'est la combinaison d'une anamnèse et de signes cliniques en faveur d'un hypercorticisme, d'un RCCU (rapport cortisol/créatinine urinaires) nettement augmenté, d'un hypercortisolisme résistant à la dexaméthasone avec des concentrations sanguines très élevées en ACTH, de l'exclusion d'une anomalie hypophysaire (tomodensitométrie [TDM]), et de la présence d'une tumeur abdominale neuro-endocrine, qui a permis d'établir le diagnostic définitif d'hypercorticisme lié à la sécrétion ectopique d'ACTH.

Chez l'homme, ces tumeurs représentent 10 à 15% des hypercorticismes spontanés et concernent principalement les poumons, le thymus et le pancréas. (**Régnier, 1993-a**)

### ***II.3.4. Epidémiologie***

Bien que toutes les races de chiens puissent être atteintes d'un syndrome de Cushing, il existerait des prédispositions raciales chez le Caniche, le Teckel, le Boxer et le Boston terrier. Excepté le Boxer, les races de petite taille semblent plus fréquemment touchées. Toutefois, ces risques sont à moduler selon l'origine du syndrome (**Régnier, 1993-a**) :

- *Les hypercorticismes hypophysaires* touchent plus particulièrement le Caniche et les races brachycéphales. Par ailleurs, les animaux atteints sont généralement âgés de dix ans en moyenne. (**Régnier, 1993-a**)  
Les adénomes hypophysaires seraient le résultat d'une tumoro-genèse complexe ayant comme point de départ une anomalie héréditaire, suivie d'une multiplication clonale de cellules modifiées par des facteurs intrinsèques et extrinsèques.
- *Les hypercorticismes surrénaliens* touchent plus particulièrement le Teckel et les races de grande taille. Par ailleurs, les animaux atteints sont généralement âgés de onze ans en moyenne. (**Régnier, 1993-a**)

De la même façon, la moyenne d'âge des chats atteints d'hypercorticisme spontané est de dix à onze ans et les femelles sont plus fréquemment touchées.

### ***II.3.5. Signes cliniques***

Les signes cliniques apparaissent très progressivement et évoluent insidieusement. Ils peuvent passer inaperçus aux yeux des propriétaires qui assimilent ces symptômes au vieillissement normal de leur animal.

Voyons donc les différents signes cliniques associés à un syndrome de Cushing chez le chien :

#### **◆ Une polyuro-polydipsie (PUPD)**

La polyurie précède souvent la polydipsie. Les propriétaires relatent souvent une prise de boisson excédant 100 mL/kg/jour et des mictions nocturnes.

La PUPD serait liée à une compétition entre le cortisol et l'ADH (hormone anti-diurétique) au niveau des tubes collecteurs rénaux ou à une hyposécrétion hypophysaire d'ADH.

#### **◆ Une polyphagie**

Elle est liée à un effet direct des corticoïdes.

#### **◆ Un abdomen pendulaire**

Il est lié à une redistribution des graisses abdominales (dépôts graisseux méésentériques), une hépatomégalie, une distension vésicale chronique, et un relâchement des muscles de la sangle abdominale. L'augmentation du volume abdominal est plus marquée chez les chiens de petite taille.

Il se produit parallèlement une accumulation de graisse sous la peau, particulièrement dans la région du cou et du thorax, donnant à l'animal une morphologie d'obèse.

Les dépôts de graisse sont liés à l'augmentation de la lipogenèse qui découlerait principalement de l'hyperinsulinémie secondaire à l'hypercorticisme.

#### **◆ Des symptômes cutanés**

Une alopecie tronculaire, bilatérale, symétrique et non prurigineuse, parfois précédée d'une altération de la qualité du pelage qui devient laineux, sec et cassant. L'alopecie est liée à une atrophie des follicules pileux. Elle est progressive et peut s'étendre à l'ensemble du corps sans toucher la tête et les extrémités des membres lors de consultation tardive. Un changement de couleur des poils sur toute leur longueur ou seulement à l'extrémité distale peut être l'un des premiers signes d'appel.

La peau devient fine laissant apparaître la vascularisation sous-cutanée, notamment au niveau de l'ombilic ou d'une ancienne cicatrice d'ovariectomie. De plus, une perte d'élasticité se manifeste par la persistance du pli de peau qui peut faussement faire croire à un état de déshydratation. Chez le chat, ce phénomène peut aboutir à la survenue de déchirures spontanées. L'amincissement et la perte d'élasticité cutanés s'expliquent par une atrophie des fibres de collagène et des fibres élastiques du derme.

Une calcinose cutanée peut être observée dans les cas chroniques notamment sur le dos et en régions inguinale et axillaire. Elle commence par des papules dermiques fermes qui peuvent former des plaques en relief, de couleur blanc crème à rosée. Puis la peau sous-jacente devient érythémateuse et peut s'ulcérer, favorisant l'apparition de

croûtes et des complications de pyodermite. Les lésions anciennes ressemblent donc à celles d'une pyodermite ou d'une dermatite pyotraumatique et sont souvent prurigineuses. La calcinose cutanée n'a pas été observée chez le chat.

Une démodécie peut aussi toucher ces animaux, c'est pourquoi il convient de réaliser de nombreux raclages cutanés pour ne pas omettre cette hypothèse.

On peut également observer :

- *Une hyperpigmentation* diffuse ou sous forme de macules.
- *Des ecchymoses*, notamment aux lieux de ponctions veineuses. Ces hémorragies sous-cutanées seraient favorisées par la fragilité des capillaires dont la paroi est appauvrie en collagène, et par la diminution de l'activation plaquettaire. Des lésions de phlébectasie ont également été décrites chez le chien. Elles apparaissent préférentiellement sous le thorax et le ventre, et se matérialisent par de petites tâches rouge vif (quelques millimètres de diamètre) dans le plan cutané ou légèrement en relief.
- *Un état kérato-séborrhéique* : peau sèche ou grasse selon les cas.
- *Des comédons* (bouchons de kératine) notamment en région péri-mammellaire.
- *Des retards de cicatrisation*.
- *Des pyodermites superficielles* récidivantes ou répondant de façon aléatoire au traitement antibiotique (souvent des folliculites, mais parfois des impétigos bulleux).

Voir Figure 40 – Photos illustrant certaines lésions cutanées observées lors d'un Syndrome de Cushing chez un chien.



Présence d'une alopecie tronculaire, bilatérale, symétrique et étendue à la partie ventrale du corps et à la queue

*Remarque : la ptose abdominale est visible sur ce cliché*



Présence d'une alopecie ventrale et de nombreux comédons



Présence d'une calcinose cutanée



**Figure 40 - Photos illustrant certaines lésions cutanées observées lors d'un Syndrome de Cushing chez un chien**

**(Service de Dermatologie de l'ENVL)**

#### ◆ Des symptômes neuromusculaires

On observe une faiblesse et une atrophie musculaire, notamment au niveau de la tête, des épaules et du bassin, associées à une fatigabilité accrue, une laxité et une fragilité ligamentaires responsables de ruptures des ligaments croisés et de luxations des rotules. Beaucoup plus rarement, on peut rencontrer une pseudomyotonie (raideur des membres notamment des postérieurs), une paralysie faciale et une dégénérescence rétinienne. Les symptômes locomoteurs sont la traduction d'une myopathie métabolique liée à l'excès de cortisol et caractérisée par des lésions dégénératives et atrophiques des fibres musculaires.

Des modifications comportementales comme de l'agressivité, de la dépression, des automutilations... sont également décrites.

Des signes nerveux tels que de l'ataxie, de la cécité, de la somnolence, un syndrome de Claude-Bernard-Horner, une anisocorie, une hypermétropie, des marches sur le cercle et des pertes de connaissance ont déjà été observés. Ces symptômes sont généralement liés à la présence d'un macro-adénome hypophysaire induisant une compression nerveuse.

*Remarque* : les fractures spontanées sont rares bien que chez le chien l'hypercorticisme spontané s'accompagne d'une diminution de 25% de la masse osseuse. (Régnier, 1993-a) Cette ostéopénie serait plus liée à une diminution de la formation osseuse qu'à une augmentation de l'ostéolyse.

#### ◆ Des symptômes respiratoires

On note le plus souvent un essoufflement et une tachypnée. Ils seraient liés à la redistribution des graisses thoraciques réduisant la capacité respiratoire et à l'augmentation de la pression intrathoracique due à la distension abdominale et à l'hépatomégalie. L'hypercorticisme prédisposant aux infections, des complications de bronchite ou de bronchopneumonie peuvent survenir. L'insuffisance respiratoire aiguë par thrombo-embolie pulmonaire est de pronostic très grave mais est heureusement plus rare.

#### ◆ Des symptômes génitaux

Chez les mâles, les testicules sont de taille diminuée et on assiste à une perte de la libido et à une féminisation. Chez les femelles, on note une persistance de l'anoestrus et parfois une virilisation. Dans ce cas, le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotropines.

Parfois, une hypertrophie clitoridienne peut également s'observer chez les femelles. Elle serait due à l'augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens.

#### ◆ Des symptômes oculaires (rares)

Des ulcères cornéens torpides (c'est-à-dire qui évoluent sans manifestation aiguë et sans grand changement) ou des kératopathies calciques ont déjà été observés chez le chien.

Chez le chat, les symptômes d'appel d'un syndrome de Cushing sont un abdomen pendulaire et dilaté, une alopecie, un poil terne et piqué, une peau fine et extrêmement fragile, des hématomes et des déchirures cutanées spontanées, des pyodermites, et une faiblesse musculaire. Presque tous les chats atteints développent une hyperglycémie, une glucosurie et un diabète sucré clinique. Ainsi, la PUPD apparaît avec l'installation du diabète.

### ***II.3.6. Modifications biologiques***

Le syndrome de Cushing s'accompagne de modifications hématologiques, biochimiques et urinaires :

#### **◆ Modifications hématologiques**

Chez le chien, on peut noter une leucocytose avec neutrophilie et monocytose (liées à une démargination des neutrophiles et des monocytes), une lymphopénie (liée à l'effet cytotoxique direct des glucocorticoïdes), une éosinopénie (liée à une séquestration médullaire des éosinophiles), une érythrocytose (liée aux difficultés respiratoires), et une thrombocytose.

Chez le chat, ces anomalies sont rarement mises en évidence.

#### **◆ Modifications biochimiques**

Une élévation des PAL (phosphatases alcalines) est observée dans 75 à 90% des cas chez le chien (**Régnier**, 1993-a), mais rarement chez le chat. Les valeurs notées sont parfois très importantes : 400 à 1000 UI/L. (**Régnier**, 1993-a) L'augmentation des ALAT (alanine amino-transférases) sanguines est également fréquente chez le chien. Elle est due à une dégénérescence vacuolaire et une ballonnisation des hépatocytes provoquées par le cortisol en excès.

Le bilan lipidique montre souvent une hypercholestérolémie et/ou une hypertriglycéridémie. Ces anomalies sont liées à l'effet lipolytique et à l'augmentation de l'absorption intestinale des lipides induits par l'hypercorticisme.

L'élévation de la glycémie est une complication possible de l'hypercorticisme chez le chien. Toutefois, dans 80% des cas, il s'agit seulement d'un état prédiabétique avec élévation modérée de la glycémie à jeun. Plus rarement (20% des cas), un diabète sucré patent avec hyperglycémie marquée et glucosurie apparaît. Chez le chat, la complication par un diabète sucré est quasi-constante. (**Régnier**, 1993-a)

On peut également observer une diminution de l'urémie (urée et créatinine sanguines). L'animal peut souffrir d'insuffisance rénale chronique indépendamment de son syndrome de Cushing. Néanmoins, grâce à la PUPD et à la polyphagie cortico-induite, il ne maigrit pas et reste correctement hydraté. Cette bonne santé apparente disparaît paradoxalement avec le traitement du Cushing. Cependant, parfois, il vaut mieux ne pas traiter les hypercorticismes sur des chiens insuffisants rénaux chroniques.

Enfin, on observe dans 70% des cas (Régnier, 1993-a) une diminution de la concentration sanguine en hormones thyroïdiennes. La concentration en T4 (thyroxine) basale est basse sans hypothyroïdie vraie : il s'agit d'un "euthyroid sick syndrome".

◆ **Modifications des paramètres urinaires**

La densité urinaire est souvent inférieure à 1,010-1,015 chez le chien mais l'hyposthénurie est rare chez le chat. On note également des infections urinaires fréquentes et une incidence accrue des calculs d'oxalate de calcium. Une glucosurie détectée sur la bandelette urinaire révèle une complication par un diabète sucré.

### **II.3.7. Complications**

Diverses complications peuvent être observées chez un animal atteint d'un syndrome de Cushing :

- *Une hypertension artérielle*, les glucocorticoïdes semblant en être directement responsables.
- *Des infections du tractus urinaires (ITU)* très fréquentes et à rechercher systématiquement à chaque visite d'un chien souffrant d'un syndrome de Cushing. Ces ITU peuvent être ascendantes et se compliquer d'une pyélonéphrite. Les glomérulopathies associées au syndrome de Cushing sont encore mal connues. Le rapport protéines sur créatinine urinaires (RPCU) est environ de 2,3. La fuite protéique urinaire est modérée et on observe rarement des hypoprotéïnémies sévères avec développement d'œdème, d'ascite et d'épanchement pleural. La fuite d'antithrombine III est rare.
- *Une insuffisance cardiaque congestive* directement liée à l'excès de glucocorticoïdes et responsable d'une hypervolémie et d'une hypertension induisant une augmentation du travail du muscle cardiaque.
- *Une pancréatite* dont les facteurs de risques sont l'hypercholestérolémie, l'hyperlipidémie et la sensibilité accrue aux infections.
- *Un diabète sucré.*
- *Une thrombo-embolie pulmonaire* qui est rare mais grave. L'hypercoagulabilité et l'hypertension artérielle en sont en partie responsables.

### **II.3.8. Diagnostic**

Le diagnostic du syndrome de Cushing spontané s'effectue en deux étapes : tout d'abord, il faut confirmer la suspicion clinique d'hypercorticisme et éliminer les affections

appartenant au diagnostic différentiel, et ensuite il faut préciser l'étiologie hypophysaire ou surrénalienne.

#### ◆ Diagnostic de l'hypercorticisme

Il repose sur le recueil de l'anamnèse et des commémoratifs et sur la réalisation de l'examen clinique qui aboutissent à une suspicion d'hypercorticisme. Ensuite, il convient de réaliser divers examens complémentaires afin d'infirmer ou de confirmer la suspicion clinique :

- *Examens complémentaires non spécifiques* : l'élévation des PAL, l'hypercholestérolémie, l'éosinopénie, et la lymphopénie sont des éléments en faveur de l'hypercorticisme.

Le dosage des PAL peut être utilisé comme un diagnostic d'exclusion d'un syndrome de Cushing lorsque la clinique est douteuse. En effet, si les PAL sont normales, le syndrome de Cushing est peu probable.

- *Examens complémentaires plus spécifiques* : trois tests peuvent être utilisés mais leurs spécificité et sensibilité sont différentes. Il conviendra de privilégier la spécificité des tests afin d'éviter les faux positifs, le traitement du syndrome de Cushing n'étant pas sans conséquences.

- Le rapport cortisol/créatinine urinaires : le cortisol urinaire augmente proportionnellement à l'hypersécrétion hormonale. Comme l'excrétion de créatinine urinaire est relativement stable (si la fonction rénale est stable), lorsqu'on divise le cortisol urinaire par la créatinine urinaire, on s'affranchit de l'influence du volume urinaire sur l'interprétation de la concentration en cortisol urinaire. La sensibilité de ce test est excellente mais la spécificité est médiocre. Il est donc utilisé lorsque le résultat est négatif pour écarter une suspicion de syndrome de Cushing (clinique douteuse). Par contre, tout résultat positif n'est pas interprétable.

- Le test de freination à la dexaméthasone dose faible : l'absence de freination par la dexaméthasone signe la présence d'un syndrome de Cushing. En effet, normalement, la dexaméthasone injectée freine la sécrétion du cortisol par rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire. Mais, en présence d'une tumeur hypophysaire, l'hypophyse devient résistante au rétrocontrôle par les corticoïdes et en présence d'une tumeur surrénalienne, la sécrétion du cortisol n'est plus sous influence hypophysaire. Dans les deux cas, la concentration sanguine en cortisol n'est pas abaissée par l'injection de dexaméthasone. Le diagnostic de syndrome de Cushing est confirmé lorsque la concentration de cortisol circulant est supérieure à 30 nmol/L huit heures après l'injection intraveineuse de dexaméthasone.

- Le test de stimulation à l'ACTH : on utilise des fortes doses de corticotropine pour stimuler au maximum la sécrétion de cortisol par les surrénales. Une réponse très élevée signe la présence d'un syndrome de Cushing. En effet, lors d'hypercorticisme hypophysaire, les deux surrénales sont stimulées en permanence par des teneurs élevées en ACTH, ce qui entraîne une hyperplasie des deux cortex surrénaliens et

donc une augmentation de leurs capacités sécrétoires. De la même façon, un hypercorticisme surrénalien peut augmenter la capacité de la surrénale concernée à sécréter du cortisol.

Ces trois tests ne permettent pas de différencier un hypercorticisme spontané hypophysaire et un hypercorticisme spontané surrénalien. En revanche, le test de stimulation à l'ACTH associé au recueil de l'anamnèse (traitement en cours) permet d'écartier un hypercorticisme iatrogène (lié à l'utilisation exagérée des corticoïdes) : le résultat de ce test est une absence de réponse à l'injection.

Chez le chat, le test de stimulation à l'ACTH est moins sensible que le test de freination à la dexaméthasone.

*Remarque* : il convient de tenir compte des affections intercurrentes qui peuvent modifier les valeurs du cortisol et fausser les résultats des tests, notamment le diabète sucré (faux positifs).

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les affections responsables d'une alopecie symétrique et avec celles induisant une PUPD : une hypothyroïdie, un sertolinome, une insuffisance rénale ou hépatique, une pyélonéphrite, une hypercalcémie, un diabète sucré, un diabète insipide, une potomanie et une acromégalie.

#### ◆ **Diagnostic étiologique de l'hypercorticisme spontané**

L'objectif est de préciser si l'origine tumorale est hypophysaire ou surrénalienne, car elle conditionne le traitement et le pronostic (l'origine hypophysaire est de meilleur pronostic). Pour cela, on réalise d'autres examens complémentaires :

- *Un test de freination à la dexaméthasone forte dose* : des doses plus importantes de dexaméthasone permettent de surpasser la résistance au rétrocontrôle négatif d'une tumeur hypophysaire. Par contre, elles n'ont aucune conséquence sur la concentration sanguine en cortisol lors de tumeurs surrénaliennes. Ainsi, dans 80% des cas, lorsque le cortisol est inférieur à 40 nmol/L, quatre et huit heures après l'injection intra-veineuse de dexaméthasone, l'origine hypophysaire est confirmée. (**Régnier**, 1993-a)
- *Des radiographies abdominales* : on recherche des éléments en faveur d'une tumeur surrénalienne, à savoir une masse calcifiée ou non en région crâniale des reins.
- *Une échographie abdominale* : on examine les surrénales afin de détecter la présence d'une tumeur. L'échographie permet de distinguer des petites tumeurs non visibles à la radiographie. La présence de deux surrénales hyperplasiques et symétriques est en faveur d'un hypercorticisme hypophysaire. Le parenchyme semble identique à celui d'un chien sain mais parfois, on peut rencontrer des zones hyperéchogènes. Enfin, cet examen permet de réaliser un bilan d'extension local en vue d'une chirurgie.

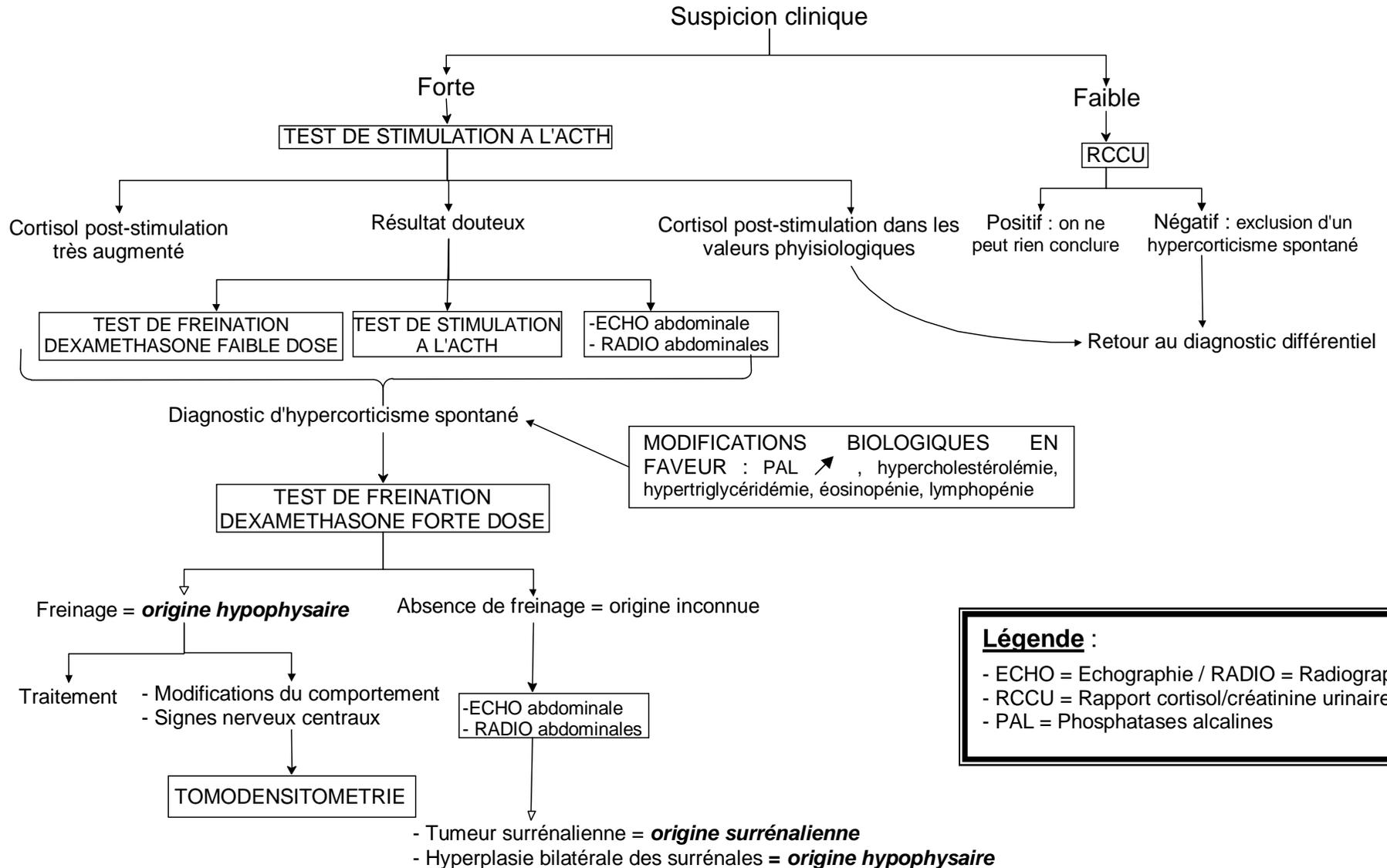
- *Un scanner (tomodensitométrie) des surrénales et de l'hypophyse* : on détermine avec précision la structure et les tailles respectives des deux glandes surrénales. Toutefois, lorsque l'hyperplasie d'une glande est minimale, le diagnostic de certitude est difficile et la distinction entre tumeur bénigne et tumeur maligne n'est pas toujours aisée. En présence d'une tumeur hypophysaire, le scanner permet d'affiner la localisation et la taille de la masse.
- *Un dosage de la 17-hydroxyprogestérone (Ristic and al., 2002)* permettrait de diagnostiquer un hypercorticisme lorsque la clinique et les résultats biochimiques sont en faveur, alors que les tests de stimulation à l'ACTH et de freination à la dexaméthasone sont négatifs : en effet, on doserait la 17-hydroxyprogestérone avant et après stimulation à l'ACTH, et en cas d'hypercorticisme on obtient une réponse exagérée. Par ailleurs, dans l'étude de **Ristic and al.** en 2002, la concentration sanguine en 17-hydroxyprogestérone des chiens diminue après un traitement au MITOTRANE® ou une adrénalectomie. Ainsi, le dosage de la 17-hydroxyprogestérone permettrait également de suivre les animaux après mise en place d'un traitement.

Une étude très récente sur trente-six chiens atteints d'hypercorticisme hypophysaire et ayant des adénomes de taille variable (**Granger and al., 2005**), expose la possibilité d'évaluer la taille de la tumeur hypophysaire (taille de la tumeur hypophysaire/taille du cerveau) en dosant les précurseurs de l'ACTH dans le sang (on mesure le rapport pro-opiomelanocortin [POMC]/pro-ACTH). En effet, il est actuellement nécessaire de recourir à l'imagerie médicale (TDM) pour connaître la taille des tumeurs hypophysaires. Les résultats montrent une corrélation entre la taille tumorale et le rapport [POMC]/pro-ACTH. Lorsque ce rapport est faible, la présence d'un macro-adénome est peu probable. La sensibilité et la spécificité de ce test seraient de 93% (lorsque le rapport [POMC]/pro-ACTH reste supérieur à 35 pmol/L).

Voir *Figure 41 - Démarche diagnostique d'un syndrome de Cushing spontané.*

Figure 41 - Démarche diagnostique d'un syndrome de Cushing spontané

(D'après Hébert, 2002)



### II.3.9. Traitement

Le seul traitement que l'on peut proposer dans ce syndrome paranéoplasique est l'élimination du processus tumoral sous-jacent.

#### ◆ Tumeurs hypophysaires

On privilégie le traitement médical.

- *L'Op'DDD* (2,2 - bis [2-chlorophényl-4-chlorophényl] - 1,1 - dichloroéthane, MITOTANE®) est un agent adrénocorticolytique qui détruit directement le cortex surrénalien, provoquant une nécrose et une atrophie que l'on souhaite contrôlées de ce cortex (zones fasciculée et réticulée). C'est la molécule la plus couramment utilisée chez le chien. Le protocole s'effectue en deux phases :
  - Une phase d'induction : 30 à 50 mg/kg/jour en deux prises (**Régnier, 1993-a**) au moment des repas supplémentés en graisse pour une meilleure absorption, pendant sept à dix jours ou jusqu'à disparition de certains symptômes comme la PUPD ou jusqu'à apparition de symptômes d'hypocorticisme (anorexie, léthargie, faiblesse, vomissement, diarrhée). Il existe un risque de destruction irréversible de la totalité du cortex surrénalien lorsque l'induction est trop longue ou mal maîtrisée. Certains auteurs conseillent même de prescrire systématiquement une petite quantité de prednisone ou de prednisolone (0,2 mg/kg/jour) en même temps pour éviter l'hypocortisolisme, mais cela masque le retour à la normale des paramètres cliniques ou la présence d'un hypocorticisme iatrogène. (**Régnier, 1993-a**)

L'objectif de la phase d'induction est de tenter de placer le chien à la limite de l'hypocortisolisme en respectant une certaine quantité de cortex surrénalien susceptible de sécréter une quantité adéquate de gluco et minéralo-corticoïdes. Au bout de dix jours d'induction, un examen clinique de l'animal et un test de stimulation à l'ACTH doivent être réalisés pour contrôler le fonctionnement des surrénales. Trois éventualités peuvent alors se présenter :

- Une régression de la PUPD et de la polyphagie, associée à une normalisation du test de stimulation à l'ACTH, ce qui révèle un résultat favorable au traitement. La phase d'entretien peut alors débiter.
- La persistance des symptômes et une réponse toujours exagérée au test de stimulation à l'ACTH révèlent l'inefficacité de la phase d'induction. Celle-ci est alors prolongée pendant encore cinq à dix jours, durée au terme de laquelle on réalisera un nouvel examen de l'animal et un test de stimulation à l'ACTH. Cette démarche est poursuivie jusqu'à apparition d'un effet favorable au traitement.
- La présence de signes d'hypocorticisme et/ou une réponse basse au test de stimulation à l'ACTH révèlent un surdosage de l'Op'DDD. Dans ce cas, une corticothérapie substitutive est

mise en place (ou poursuivie si elle avait été associée à l'Op'DDD initialement) jusqu'à normalisation de la cortisolémie. Le traitement d'entretien pourra alors être instauré.

- Une phase d'entretien : 50 mg/kg par semaine en deux ou trois prises, sans aucune corticothérapie conjointe. (**Régnier, 1993-a**)  
Le suivi est basé sur la réalisation d'un examen clinique et du test de stimulation à l'ACTH régulièrement, à savoir à la fin du premier mois de traitement puis tous les six mois. Cela permet d'adapter la posologie de l'Op'DDD à chaque animal.  
Trois à six mois sont généralement nécessaires pour observer une disparition de l'alopecie et de la ptose abdominale. Les modifications biologiques se normalisent également en plusieurs mois. Par contre, les symptômes de myopathie ou d'ulcère cornéen sont plus rapides à régresser.  
Chez 50% des chiens, on observe une récurrence des signes d'hypercorticisme dans les douze premiers mois de traitement. Une reprise de la phase d'induction pendant cinq jours puis de la phase d'entretien en augmentant de 50% la posologie hebdomadaire permet généralement de contrôler l'animal. (**Régnier, 1993-a**)

Complications et effets secondaires de l'Op'DDD (**Régnier, 1993-a**) :

- 5% des chiens développent un hypocorticisme iatrogène irréversible nécessitant un arrêt définitif de l'Op'DDD et l'administration permanente de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes.
- Occasionnellement, la neurotoxicité de l'Op'DDD se traduit cliniquement par de la fatigue, de l'ataxie et des mouvements de pousser au mur dans les heures suivant la prise du médicament. Ces symptômes disparaissent dans les douze à vingt-quatre heures. Ils doivent être distingués des symptômes neurologiques liés à la croissance de la tumeur hypophysaire. Une diminution de la posologie ou une fragmentation des prises permet de les éviter.

L'Op'DDD est déconseillée chez le chat qui est très sensible aux effets toxiques des hydrocarbures chlorés. Toutefois, l'administration de cette molécule à 25 mg/kg/jour n'a pas d'effets secondaires notables chez le chat. Malheureusement, ces doses se sont montrées inefficaces dans le traitement de l'hypercorticisme hypophysaire félin. (**Régnier, 1993-a**)

- *La séléginine* (SELGIAN® ou DEPRENYL®) (**Ramsey, 2003**) est un inhibiteur sélectif des mono-amines oxydases, permettant de restaurer la concentration sanguine en dopamine et de faciliter la transmission nerveuse dopaminergique chez le chien. Or, l'hypothèse a été émise que la régulation de la production d'ACTH dépend du lobe par lequel celle-ci est sécrétée : dans la pars distalis, elle est stimulée par la CRH et subit un rétrocontrôle négatif du cortisol, et dans la pars intermedia, elle est inhibée par la dopamine. Ainsi, dans la pars intermedia, un déficit en dopamine conduit à un excès de sécrétion d'ACTH.

En conséquence, l'utilisation de la séléginine lors d'hypercorticisme hypophysaire de la pars intermedia (20% des adénomes hypophysaires) est une possibilité thérapeutique.

La posologie initiale est de 1 mg/kg/jour de préférence le matin. Si aucune réponse n'est observée dans les deux mois suivants, la posologie peut être doublée pour deux mois supplémentaires. Si après un mois de traitement, aucune amélioration n'est notée, il convient de changer de molécule (Op'DDD) ou de réévaluer le diagnostic.

L'évaluation de l'efficacité du traitement ne peut se faire que par le test de freination à la dexaméthasone dose faible.

Compte tenu de la faible efficacité mais de la totale innocuité de la séléginine, on peut envisager de l'utiliser en début d'évolution du syndrome de Cushing lorsque les symptômes ne sont pas trop développés et qu'il est raisonnablement possible d'attendre quatre mois pour savoir si le traitement sera efficace ou non. De même, on pourra utiliser cette molécule lorsque le diagnostic de certitude n'a pas pu être effectué ou lorsque le propriétaire ne souhaite pas un traitement à base d'Op'DDD.

- *Le kétoconazole* (NIZORAL®) est une molécule anti-fongique qui peut également diminuer la concentration sanguine en cortisol en inhibant la stéroïdogenèse corticosurrénalienne par interférence avec les systèmes enzymatiques dépendant des cytochromes P 450.

La posologie initiale est de 10 mg/kg deux fois par jour pendant quatorze jours. Puis, on réalise un examen clinique et un test de stimulation à l'ACTH pour évaluer le fonctionnement des surrénales :

- Si aucun signe d'hypocorticisme n'est apparu pendant cette période, le traitement est poursuivi à raison de 10 à 15 mg/kg matin et soir.
- Si le résultat est insuffisant, on recommence le traitement en augmentant la posologie : 15 mg/kg deux fois par jour pendant quatorze jours. Si cela est nécessaire, on peut envisager d'augmenter encore les doses jusqu'à 20 mg/kg. (**Régnier**, 1993-a)

Il convient de prévenir les propriétaires de l'apparition d'effets secondaires éventuels (vomissements, diarrhée, anorexie, élévation transitoire des enzymes hépatiques) car ils impliquent un arrêt du traitement.

L'effet du kétoconazole est réversible. Ainsi, tout arrêt du traitement est suivi de la réapparition des symptômes d'hypercorticisme et tout accident d'hypocorticisme iatrogène se corrige par simple arrêt du traitement.

Malheureusement, seulement 30 à 50% des chiens répondent favorablement à cette thérapie qui est par ailleurs onéreuse. Chez le chat, le kétoconazole ne peut pas être utilisé car il n'a pas d'effet inhibiteur sur la sécrétion du cortisol dans cette espèce.

- *La cyproheptadine* (PERIACTINE®, 0,3 mg/kg deux fois par jour) et la bromocriptine (PARLODEL®, 0,02 mg/kg deux fois par jour) ont respectivement des effets antisérotinergiques et dopaminergiques. Elles peuvent ainsi inhiber la sécrétion d'ACTH hypophysaire. Malheureusement, leurs effets secondaires (vomissements et troubles comportementaux) et leur efficacité limitée les rendent peu intéressantes dans le traitement de l'hypercorticisme hypophysaire du chien. (Régnier, 1993-a)

Dans le traitement chirurgical des hypercorticismes hypophysaires, l'hypophysectomie a déjà été décrite mais il est important de considérer les effets secondaires très lourds de ce type de chirurgie, à savoir une mortalité postopératoire fréquente mais également la nécessité d'apporter à vie des glucocorticoïdes, des hormones thyroïdiennes et de l'ADH à l'animal. Par ailleurs, on peut réaliser une surrénalectomie bilatérale. Lorsque cette opération est réalisée par un chirurgien expérimenté et qu'elle est accompagnée d'une réanimation per et post-opératoire adaptée, les résultats obtenus sont probants. C'est le traitement de choix de l'hypercorticisme hypophysaire chez le chat du fait de l'efficacité limitée des anti-cortisoliques dans cette espèce. (Régnier, 1993-a)

Chez le chien, il convient néanmoins de privilégier le traitement médical, voire la radiothérapie : celle-ci est une possibilité de traitement des macro-adénomes et macro-carcinomes hypophysaires. Elle permet une régression de la tumeur et des symptômes nerveux qui en découlent. (Régnier, 1993-a)

Des études récentes contredisent ces données et privilégient l'hypophysectomie transphénoïdale dans certains cas :

- *Meij and al., 2002* : dans une institution vétérinaire spécialisée, des hypophysectomies transphénoïdales sont réalisées chez quatre-vingt-quatre chiens et sept chats atteints d'un syndrome de Cushing hypophysaire. Les résultats sont favorables en terme d'efficacité et de risque, par rapport à des animaux traités avec du MITOTANE® dans cette même institution. Une récurrence tumorale peut toutefois être observée mais relativement longtemps après la chirurgie. Par ailleurs, le taux de récurrence augmente lorsque la durée du suivi des animaux traités s'allonge.
- *Meij, 2001* : cette étude montre que la réalisation d'une hypophysectomie transphénoïdale chez des chiens atteints d'hypercorticisme hypophysaire est une technique efficace et sûre. La durée de survie des animaux serait la même que celle obtenue en utilisant du MITOTANE®, mais la fréquence des récurrences durant cette période serait plus faible. L'hypophysectomie transphénoïdale a un effet curatif lorsque l'hypophyse est de taille normale ou légèrement augmentée (diamètre inférieur à douze millimètres). Par contre, l'effet est seulement palliatif lorsque la tumeur est trop volumineuse. Certaines complications sont par ailleurs à connaître par le chirurgien afin de pouvoir les prévenir (hypernatrémie, kératoconjonctivite sèche, diabète insipide, hypothyroïdie secondaire et fermeture du palais mou chez le chat).
- *Hara and al., 2003* : quatre chiens atteints d'hypercorticisme hypophysaire ont été traités par hypophysectomie transphénoïdale suivie d'une supplémentation hormonale post-opératoire. Les résultats obtenus sont favorables chez tous les animaux.

◆ **Tumeurs surrenaliennes, (Régnier, 1993-a)**

On privilégie le traitement chirurgical : on réalise une surrenalectomie simple ou élargie. Un bilan d'extension précis doit être effectué avant. Du fait de l'atrophie de la surrenale controlatérale, la réanimation per et post-opératoire est un élément fondamental de la réussite chirurgicale : pour cela, on administre 100 à 200 mg d'hydrocortisone dans 250 mL de soluté glucosé isotonique durant la chirurgie et 1 à 2 mg d'acétate de désoxycorticostérone en intramusculaire à la fin de l'intervention. Ce traitement est renouvelé pendant les premiers jours post-opératoires en surveillant la natrémie et la kaliémie. La corticothérapie est ensuite prolongée per os : 0,5 mg/kg/jour de prednisolone pendant une semaine, puis 0,2 mg/kg/jour pendant trois à quatre semaines. La réalisation de ionogrammes et de tests de stimulation à l'ACTH permet de contrôler la reprise de la sécrétion cortisolique. Généralement, le traitement substitutif n'excède pas deux mois.

Lorsque la chirurgie est refusée par les propriétaires, que la tumeur est inopérable ou que des métastases ont été détectées, le traitement médical peut constituer une option thérapeutique. Toutefois, l'efficacité de l'Op'DDD est limitée car les tumeurs surrenaliennes du chien semblent assez résistantes aux effets cytotoxiques de cette molécule. Des doses trois à quatre fois supérieures par rapport à celles préconisées lors d'hypercorticisme hypophysaire peuvent circonscrire certains adénomes surrenaliens. Les résultats paraissent plus favorables avec le kétoconazole permettant des rémissions de trois à douze mois.

◆ **Tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH**

Le traitement de choix est l'exérèse du processus tumoral, souvent associée à une correction des déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques. Si la rétention sodique et hydrique entraîne l'apparition de signes cliniques, les thiazidiques ou d'autres diurétiques peuvent être indiqués. Si la tumeur sous-jacente ne peut pas être traitée, l'animal peut avoir besoin de recevoir du MITOTANE® (50 mg/kg/jour per os pendant cinq à dix jours, puis 25 à 50 mg/kg/semaine per os) ou du kétoconazole (chez le chien, 15 mg/kg deux fois par jour per os, chez le chat 5 à 10 mg/kg deux à trois fois par jour per os). Une surveillance médicale est alors nécessaire. Chez l'homme, l'aminoglutéthimide, la métyrapone et le RU486 sont des alternatives de traitement viables. (Ogilvie et al., 1997)

Une étude récente (Neiger and al., 2002) a évalué l'efficacité du traitement au trilostane pendant trois semaines minimum chez soixante-dix-huit chiens atteints d'hypercorticisme hypophysaire. La molécule est bien tolérée par tous les chiens et seulement deux animaux ont développé des signes liés à un hypocorticisme iatrogène. Chez les chiens qui présentaient une PUPD et/ou des signes cutanés, ceux-ci disparaissent dans 70% et 62% des cas respectivement. Par ailleurs, une diminution significative de la concentration sanguine en cortisol avant et après stimulation à l'ACTH est observée après 12,3 jours de traitement. Enfin, le temps moyen de survie des vingt-six animaux morts pendant l'étude est de cent-quarante-neuf jours. Les cinquante-et-un chiens restant (un chien a été perdu de vue après deux-cent-quarante-et-un jours) étaient toujours en bonne état de santé à la fin de l'étude.

Une autre étude (**Skelly and al.**, 2003) concernant le traitement d'un hypercorticisme hypophysaire chez un chat par le trilostane révèle une bonne amélioration des signes cliniques avec cette molécule par ailleurs bien tolérée par l'animal. Toutefois, l'animal meurt d'une insuffisance rénale secondaire à une infection fongique du tractus urinaire.

Une étude homéopathique (**Elliott**, 2001) est réalisée en 2001 afin de voir si une approche standardisée d'un traitement homéopathique chez des chiens et des chevaux (quarante animaux) atteints d'un syndrome de Cushing peut être mise en place, et si les résultats obtenus sont répétitifs. L'administration du traitement homéopathique (ACTH 30c et Quercus robur 30c) aurait été associée à 80% d'amélioration clinique aussi bien chez les chiens que chez les chevaux.

### ***II.3.10. Pronostic***

Le syndrome de Cushing est une affection grave et irréversible. Ses complications (thrombo-embolies pulmonaires, infections, diabète insulino-résistant, pancréatite ou insuffisance cardiaque) peuvent mettre en jeu la vie de l'animal.

Le pronostic est plus sombre lorsque l'âge de l'animal augmente, lorsque les signes cliniques sont plus sévères et lorsque l'hypercorticisme est d'origine surrénalienne. La survie des chiens non traités varie de un à six mois. Néanmoins, les formes cliniques atténuées ou intermittentes peuvent évoluer pendant deux ans.

L'Op'DDD permet une guérison clinique de 80% des cas d'hypercorticisme hypophysaire chez le chien et une survie moyenne de deux ans chez 50% des sujets traités. Toutefois, lorsqu'elles sont bien maîtrisées, l'hypophysectomie et la surrénalectomie donnent des résultats également favorables. (**Régnier**, 1993-a)

Le pronostic des tumeurs surrénaliennes dépend de leur nature histologique et du traitement adopté :

- *Un corticosurréalome inopérable ou métastasé* ne laisse que quelques semaines de vie à l'animal.
- *Si un corticosurréalome est opérable mais que la chirurgie est refusée* par le propriétaire, le pronostic est également sombre du fait de la faible efficacité des traitements médicaux.
- *L'exérèse d'un adénome ou d'un carcinome non métastasé* autorise un espoir de survie de plusieurs années.

### ***II.3.11. Chez l'homme***

(**Perlemuter**, 2003-b, **John and al.**, 1997, **Andrieu et al.**, 1997)

L'étiologie et la pathogénie de l'hypercortisolisme spontané chez l'homme est similaire à ce qui a été décrit précédemment chez le chien et le chat (Voir *Figure 42 - Diagnostic étiologique des hypercortisolismes spontanés chez l'homme*).

Les signes cliniques sont proches de ceux rencontrés chez les carnivores domestiques (les particularités étant liées aux différences morphologiques entre ces deux espèces) :

◆ **Modifications morphologiques**

On note une "obésité" facio-tronculaire (répartition centripète des graisses). Le visage est arrondi, en pleine lune et érythrosique. Le cou est élargi avec un comblement du creux sus-claviculaire. Une masse dure de graisse est présente sur la nuque ("bosse de bison"). L'abdomen apparaît distendu et en besace. Cette fausse obésité contraste avec l'aspect grêle des membres secondaire à l'amyotrophie. Cette dernière prédomine à la racine des membres, touchant les fesses, les cuisses et les mollets, et est responsable d'une asthénie.

◆ **Modifications cutanées (évocatrices)**

On constate une érythrose prédominant au niveau du visage, une atrophie cutanée qui se traduit par une peau amincie, très fragile au moindre traumatisme (ecchymoses et hématomes, vergetures pourpres caractéristiques [larges et extrémités bifides] siégeant sur le tronc, les cuisses et dans les régions scapulaires) s'infectant facilement et cicatrisant mal, et enfin de l'acné, une séborrhée et parfois une hypertrichose. L'existence d'une pigmentation cutanée oriente d'emblée vers un hypercortisolisme dépendant de l'ACTH.

◆ **Manifestations cardio-vasculaires**

On note une hypertension artérielle, systolo-diastolique, en général modérée mais qui peut se compliquer dans certains cas d'une cardiopathie avec insuffisance ventriculaire gauche. Le risque d'accidents thrombo-emboliques artériels et veineux est accru. Les complications cardio-vasculaires sont de mauvais pronostic.

◆ **Ostéoporose**

Son importance est corrélée avec la durée d'évolution. Elle peut être asymptomatique ou se manifester par des douleurs rachidiennes diffuses et erratiques. A un stade plus avancé, les douleurs deviennent plus localisées, en rapport avec des fractures pathologiques spontanées, intéressant le plus souvent les corps vertébraux et les côtes.

◆ **Troubles gonadiques (fréquents)**

On observe des troubles du cycle, une aménorrhée et une infertilité chez la femme et une baisse de la libido associée à une impuissance chez l'homme.

◆ **Manifestations psychiques**

Elles sont de nature et d'intensité variables et ont une importance diagnostique et pronostique : on note des insomnies avec de l'anxiété, des manifestations dépressives, parfois des bouffées d'excitation et plus rarement des syndromes confusionnels. De véritables psychoses peuvent s'installer dans les formes sévères.

La démarche diagnostique d'un syndrome de Cushing spontané est similaire à celle effectuée chez le chien et le chat, avec quelques particularités :

◆ **La réalisation de dosages hormonaux de base (sans stimulation)**

Ils sont indispensables pour confirmer l'hypothèse clinique : l'exploration basale comprend deux examens : l'établissement du cycle nyctéméral du cortisol plasmatique et le dosage du cortisol libre urinaire (CLU) qui a définitivement remplacé le dosage des 17-OH urinaires. Le meilleur critère diagnostique est la concentration sanguine élevée en cortisol mais surtout la rupture du cycle circadien avec persistance de concentrations élevées tout au long du nyctémère, y compris entre seize et vingt-quatre heures. L'élévation quasi-constante du CLU sur les vingt-quatre heures, est également nécessaire pour affirmer l'existence d'un hypercortisolisme spontané.

◆ **L'exploration dynamique**

Elle consiste en la réalisation du test de freinage à la dexaméthasone rapide (cortisolémie huit heures après administration d'1 mg de dexaméthasone à minuit), voire du test de freinage à la dexaméthasone standard (administration de 2 mg de dexaméthasone par jour en quatre prises quotidiennes et CLU au deuxième jour). Ces tests correspondent au test de freinage à la dexaméthasone forte dose des carnivores domestiques.

◆ **Les manifestations non spécifiques**

On retrouve l'éosinopénie, la lymphopénie, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, et une diminution de la tolérance au glucose voire un diabète patent généralement non cétosique mais difficile à équilibrer. En plus, on peut observer une polyglobulie modérée, une hyperleucocytose neutrophilique et une hypokaliémie avec alcalose hypochlorémique.

◆ **Etablissement du diagnostic étiologique**

On s'appuie sur divers critères :

- *Arguments cliniques* : la mélanodermie est le témoin d'une hypersécrétion d'ACTH (tumeur hypophysaire ou sécrétion tumorale extra-hypophysaire d'ACTH). La présence d'un syndrome de virilisation prolongé avec hirsutisme, alopecie androgénique, raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne et/ou atteinte profonde et rapide de l'état général, sont plutôt évocateurs d'une tumeur cortico-surrénalienne.
- *Arguments biologiques* : le dosage de l'ACTH plasmatique voire de la  $\beta$ -LPH (sécrétée physiologiquement de façon équimolaire avec l'ACTH) est très utile. On réalise des tests de freination à la dexaméthasone forte dose comme chez les carnivores domestiques. Des tests de stimulation sont également utilisés pour tester la réponse hypothalamique ou hypophysaire : test à la métopirone pour l'hypothalamus et test à la LVP ou à la CRH pour l'hypophyse. Le cathétérisme des sinus pétreux pour le dosage de l'ACTH

avant et après stimulation à la CRH dans le sang provenant de l'hypophyse, est réservé aux cas difficiles pour tenter de localiser un micro-adénome hypophysaire.

- *Arguments morphologiques* : l'imagerie permet de visualiser l'hypophyse (imagerie par résonance magnétique avec injection de gadolinium) et les surrénales (tomodensitométrie voire exceptionnellement scintigraphie à l'iodocholestérol).

Voir *Figure 42 - Diagnostic étiologique des hypercortisolismes spontanés chez l'homme.*

**Diagnostic étiologique des hypercortisolismes spontanés chez l'homme**  
(Perlemuter, 2003-b)

<b>Tumeur hypophysaire</b> (70% des cas, ♀ > ♂, pendant grossesse ou à la ménopause)	<b>Sécrétion tumorale ectopique d'ACTH</b> (10% des cas)	<b>Adénome corticosurrénalien</b> (10% des cas)	<b>Tumeur maligne corticosurrénalienne</b> (10% des cas)
Tableau clinique d'un hypercortisolisme pur (mélanodermie et hyperpilosité peu marquées)	Tableau clinique : atteinte de l'état général, HTA, fonte musculaire, alcalose avec hypokaliémie parfois responsable de pseudoparalysies, virilisme marqué	Tableau clinique d'un hypercortisolisme pur	Installation rapide, atteinte rapide de l'état général, virilisation marquée, sans mélanodermie.
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentration sanguine en ACTH normale à légèrement augmentée, mais inappropriée par rapport à l'élévation de la cortisolémie, le rapport <math>\beta</math>-LPH/ACTH est conservé</li> <li>- Freinage par dexaméthasone forte dose possible</li> <li>- Réponses explosives aux tests à la métopirone, à la CRH et à la LVP</li> <li>- Surrénales symétriques +/- hyperplasiques au scanner</li> <li>- Adénome hypophysaire corticotrope à l'IRM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation des concentrations sanguines en androgènes et en ACTH, le rapport <math>\beta</math>-LPH/ACTH très élevé</li> <li>- Négativité de tous les tests dynamiques (dexaméthasone forte dose, LVP et CRH)</li> <li>- Imagerie : hyperplasie bilatérale des surrénales + mise en évidence tumeur primitive (Carcinomes bronchiques anaplasiques à petites cellules ou carcinoïdes &gt; tumeurs pancréatiques et thymiques &gt; carcinomes médullaires thyroïdiens et phéochromocytomes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'hyperandrogénie</li> <li>- Concentrations sanguines en ACTH et <math>\beta</math>-LPH basses</li> <li>- Négativité de tous les tests dynamiques</li> <li>- Masse surrénalienne unilatérale bien délimitée, de diamètre &lt; 3 cm, et atrophie controlatérale au scanner.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcalose hypokaliémique</li> <li>- Hypersécrétion des autres stéroïdes surrénaliens (androgènes, oestrogènes, et minéralocorticoïdes) et de leurs précurseurs (17-hydroxyprogestérone, désoxycorticostérone, composé S)</li> <li>- Concentrations sanguines en ACTH et <math>\beta</math>-LPH basses</li> <li>- Négativité de tous les tests dynamiques</li> <li>- Masse surrénalienne volumineuse, et atrophie controlatérale au scanner.</li> <li>- Presque toujours des métastases hépatiques et/ou pulmonaires au moment du diagnostic</li> </ul>

*Figure 42 - Diagnostic étiologique des hypercortisolismes spontanés chez l'homme*

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les hypercorticismes iatrogènes ou factices (administration d'hydrocortisone en cachette), les hypercortisolismes sans hypercorticisme (obésité de l'adolescent, états de dénutrition sévère, alcoolisme chronique, dépression endogène sévère) et les hypercortisolémies liés à l'augmentation de la transcortine (CBG ou Corticotropin Binding Globulin).

Le traitement du syndrome de Cushing spontané humain est basé sur les mêmes critères que chez le chien et le chat avec quelques particularités :

- *Dans le traitement médical* : on utilise l'Op'DDD (MITOTANE®) et le kétoconazole (NIZORAL®) comme chez les carnivores domestiques, mais également l'aminogluthétimide (ORIMETENE®) qui a les mêmes effets secondaires que le MITOTANE® (nausée, anorexie, sédation, rash cutané), et plus rarement la métyrapone (METOPIRONE®) qui a des effets secondaires cutanés, neurologiques et digestifs également non négligeables. Dans tous les cas, le traitement par anticortisolique de synthèse doit être instauré en milieu hospitalier, sous surveillance médicale et biologique associée au traitement substitutif (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) pour éviter une insuffisance surrénalienne iatrogène.
- *Dans le traitement chirurgical* : on réalise des surrénalectomies totales, uni ou bilatérales, et beaucoup plus facilement que chez le chien et le chat, des adénohypophysectomies ou des héli-hypophysectomies par voie transphénoïdale.
- *La radiothérapie multifaisceaux avec repérage stéréotaxique (gamma-knife)* est utilisée chez l'homme et permet une irradiation ciblée de la lésion à détruire.

## **II.4. Hyperthyroïdie féline**

(Ramsey, 2003, Rosenberg and al., 2002, Hébert, 2002, Morris et al., 2002)

### ***II.4.1. Définition***

L'hyperthyroïdie ou thyrotoxicose est caractérisée par une augmentation des concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes (thyroxine [T4] et triiodothyronine [T3]) dont l'origine est tumorale. Le plus souvent, ce syndrome paranéoplasique est du à plusieurs adénomes thyroïdiens.

Cette affection est très fréquente chez le chat âgé.

## ***II.4.2. Rappels***

(Feldman and al., 2004)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'une hyperthyroïdie féline :

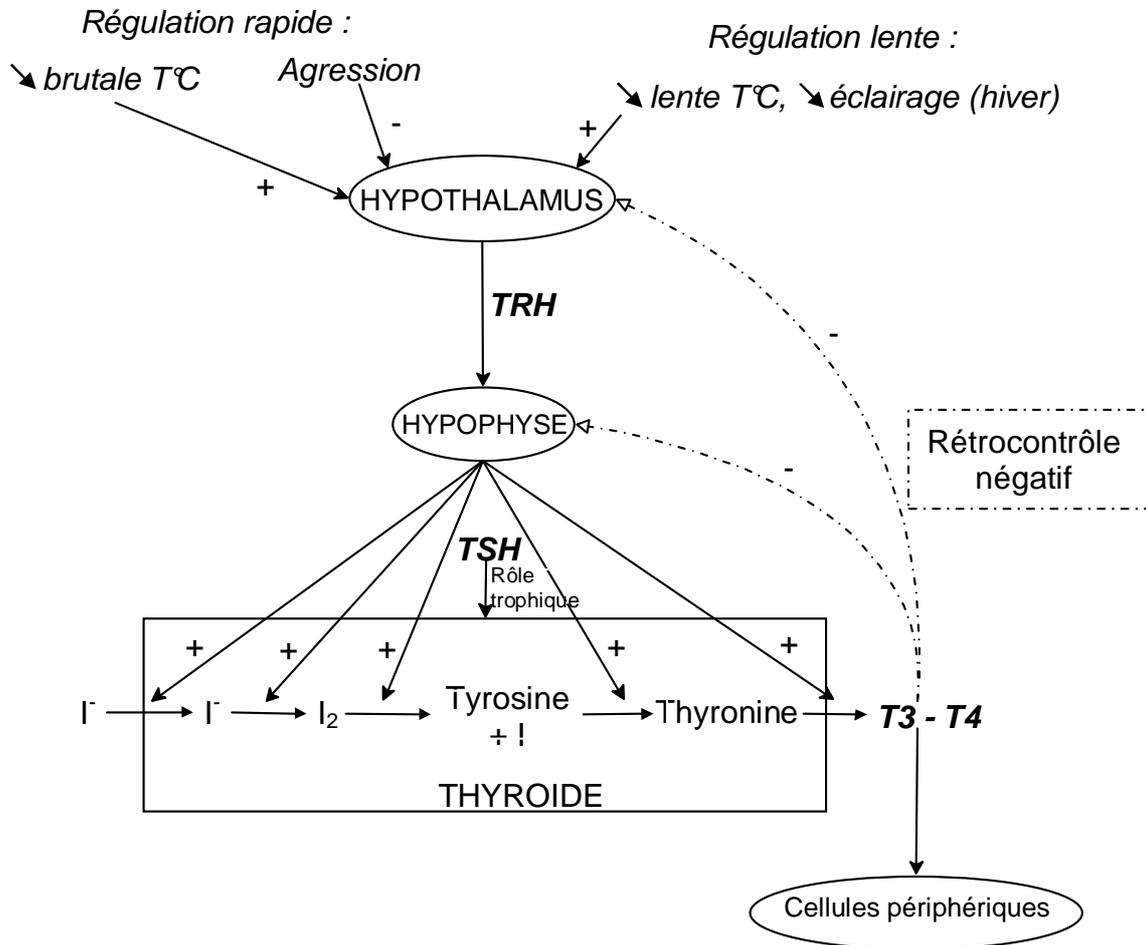
### **◆ Axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien**

L'iode d'origine alimentaire est concentré dans la thyroïde sous le contrôle de la thyroïdostimuline (TSH ou thyroïd stimulating hormone). Les hormones thyroïdiennes actives sont synthétisées dans la thyroïde : triiodothyronine ( $T_3$ ) et thyroxine ( $T_4$ ).  $T_3$  résulte de la désiodation de  $T_4$  et a un volume de distribution plus élevé, ce qui explique que l'on dosera  $T_4$  pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie féline.

La TRH hypothalamique (thyrotropin releasing hormone ou thyrolibérine) stimule la production et la libération de TSH hypophysaire. L'environnement intervient dans le fonctionnement hypothalamique, avec des phénomènes de régulation lents ou rapides. Il existe un rétrocontrôle négatif de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. En effet, la  $T_3$  et la  $T_4$  inhibent la sécrétion de TRH hypothalamique et de TSH hypophysaire. Les hormones thyroïdiennes sont donc le principal régulateur de leur propre sécrétion. Toutefois, la sécrétion de TSH subit également un effet inhibiteur exercé par les glucocorticoïdes et les androgènes.

Voir *Figure 43 - Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien.*

**Figure 43 - Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien**  
 (D'après Rosenberg and al., 2002, Feldman and al., 2004)



**Légende :**

- TRH = Thyrotropin releasing hormone
- TSH = Thyroid stimulating hormone
- T<sub>4</sub> = Thyroxine / T<sub>3</sub> = Triiodothyronine
- T°C = Température extérieure
- I<sup>-</sup> ou I<sub>2</sub> = Iode

◆ **Rôles des hormones thyroïdiennes :**

- *Elles interviennent dans l'équilibre énergétique du muscle.*
- *Elles agissent au niveau cellulaire en activant le catabolisme protéique à l'origine d'un amaigrissement.*
- *Elles ont une action multifocale sur le métabolisme lipidique : augmentation de la lipolyse (fonte grasseuse), diminution de la cholestérolémie et augmentation du turn-over des acides gras non estérifiés.*
- *Elles stimulent directement et indirectement l'action de l'érythropoïétine.*
- *Elles augmentent la consommation en oxygène des tissus et la production de chaleur par l'organisme (thermogenèse).*
- *La tyrosine qui constitue la base protéique des hormones thyroïdiennes est un précurseur des neurotransmetteurs des neurones adrénergiques. Il est donc supposé que les hormones thyroïdiennes pourraient agir comme des analogues de cet acide aminé.*

### ***II.4.3. Epidémiologie***

Les tumeurs thyroïdiennes touchent majoritairement les chats âgés de treize ans en moyenne, sachant que 95% des animaux atteints ont plus de huit ans. (**Rosenberg and al., 2002**) Aucune prédisposition de race ou de sexe n'a été rapportée.

### ***II.4.4. Etiologie et pathogénie***

L'augmentation des concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes est liée à une sécrétion autonome de ces molécules par du tissu tumoral thyroïdien. La synthèse est indépendante de toute stimulation par la thyroïdostimuline (TSH). On parle d'hyperthyroïdie primaire. Dans plus de 98% des cas, ces tumeurs sont bénignes (adénome thyroïdien) mais multiples, touchant les deux thyroïdes dans 70% des cas environ. (**Rosenberg and al., 2002**) Les 2% de tumeurs malignes sont des adénocarcinomes thyroïdiens. (**Rosenberg and al., 2002**) Quelques formes ectopiques ont déjà été observées et concernent un tissu accessoire thyroïdien dans le médiastin crânial principalement. Elles sont isolées ou associées à des adénomes thyroïdiens cervicaux.

La pathogenèse de la thyrotoxicose féline est actuellement inconnue. Des études récentes ont été effectuées afin d'étudier les mécanismes à l'origine du développement des tumeurs thyroïdiennes chez le chat :

- **Peeters and al., 2002** : préalablement à cette étude, aucune mutation génique n'a été trouvée au niveau des codons 480-640 du gène codant pour les récepteurs de la TSH (THS-R) chez des chats hyperthyroïdiens. Une nouvelle recherche est donc effectuée sur ce gène mais au niveau des codons 66-530 qui codent

pour la partie transmembranaire et l'essentiel de la partie extracellulaire du TSH-R. Elle concerne dix chats hyperthyroïdiens et un chat euthyroïdien. Par ailleurs, le gène G(s-alpha) est également étudié. Les résultats révèlent un polymorphisme du gène codant pour le TSH-R, mais aucune relation n'est trouvée avec le développement d'une tumeur thyroïdienne. Concernant le gène G(s-alpha), une mutation génique est identifiée chez quatre chats hyperthyroïdiens (sur dix). Cette étude suggère donc que des mutations géniques concernant les parties extracellulaires et transmembranaires du TSH-R sont peu probablement impliquées dans la pathogenèse des tumeurs thyroïdiennes félines. Par contre, des mutations au niveau du gène G(s-alpha) semblent intervenir.

- **Hammer and al., 2000** : cette deuxième étude est réalisée chez huit chats hyperthyroïdiens et quatre chats euthyroïdiens et vise à déterminer si l'expression des protéines G (G(i) et G(s)) est altérée dans les cellules des adénomes thyroïdiens. Les résultats montrent que l'expression de la protéine G(i) est significativement diminuée mais que celle de la protéine G(s) n'est pas modifiée. Il semblerait donc que la diminution de l'expression de la protéine G dans les adénomes thyroïdiens pourrait être à l'origine de la croissance autonome des cellules thyroïdiennes et de la sécrétion accrue de thyroxine (par réduction de l'inhibition de la cascade de l'AMP<sub>cyclique</sub> dans les cellules thyroïdiennes).

#### **II.4.5. Signes cliniques**

Le principal motif de consultation est l'amaigrissement, qui confronté à un âge élevé du chat, doit immédiatement orienter vers une suspicion d'hyperthyroïdie féline. Les autres préoccupations du propriétaire peuvent être la polyphagie, une PUPD, des troubles digestifs, ou une agitation excessive. Parfois, si ces signes sont d'installation progressive et insidieuse, ils passent inaperçus aux yeux des propriétaires car ils sont attribués au vieillissement physiologique de leur animal.

Le diagnostic clinique d'un chat hyperthyroïdien est souvent très aisé. Trois symptômes peuvent être considérés comme quasiment systématiques :

- *La présence d'un goitre* (> 90% des chats) (**Rosenberg and al., 2002**) : le plus souvent, celui-ci est mis en évidence par palpation manuelle à l'entrée du thorax.
- *L'amaigrissement* (> 90% des chats) (**Rosenberg and al., 2002**) qui est lié à une augmentation de l'activité catabolique induite par les hormones thyroïdiennes. Il tranche avec la polyphagie observée dans 50% des cas. (**Rosenberg and al., 2002**) La maigreur peut parfois être extrême lors de diagnostic tardif.
- *L'hyperactivité, l'agitation voire l'agressivité* (70 à 90% des cas) (**Rosenberg and al., 2002**) qui sont liées à une augmentation du tonus  $\beta$ -adrénergique induit par les hormones thyroïdiennes en excès. (**Rosenberg and al., 2002**)

D'autres symptômes sont également fréquemment observés (30 à 60% des cas) (**Rosenberg and al., 2002**) :

- *Une PUPD* (50% des chats) (**Rosenberg and al., 2002**) qui est liée au développement d'une polyurie par augmentation du débit de filtration glomérulaire et d'une hypertension artérielle. Toutefois, comme les chats hyperthyroïdiens présentent des troubles du comportement, il n'est pas exclu que certains épisodes de PUPD soient à rapprocher du développement d'une polydipsie primaire.
- *Des symptômes cardio-vasculaires (cardiothyréose)* qui sont liés aux effets inotropes et chronotropes positifs des hormones thyroïdiennes sur le myocarde, directement et indirectement par augmentation de la sensibilité du myocarde aux catécholamines (augmentation du nombre et de l'affinité des récepteurs cardiaques  $\beta$ -adrénergiques). L'apparition d'une hypertension artérielle secondaire à l'hyperthyroïdie pourrait également expliquer certains symptômes cardio-vasculaires. L'auscultation cardiaque révèle souvent une tachycardie (effet inotrope positif) à plus de deux-cent-vingt battements par minute, un galop cardiaque (troubles de la conduction liés à une hypertrophie myocardique le plus souvent), un souffle systolique apexien gauche (mauvaise coaptation valvulaire mitrale secondaire aux remaniements myocardiques) ou un souffle systolique basal gauche (obstruction sous-aortique due à une hypertrophie du myocarde septal).  
Lorsque l'animal est présenté tardivement en consultation, des symptômes non spécifiques d'insuffisance cardiaque peuvent également être observés : dyspnée, discordance, cyanose, signe du flot...
- *Des symptômes digestifs* : une polyphagie qui tend à compenser l'augmentation du catabolisme des chats hyperthyroïdiens, des vomissements (stimulation directe par les hormones thyroïdiennes), des épisodes de diarrhée avec modification de l'aspect des selles (en "bouses") car les hormones thyroïdiennes diminuent le temps de transit intestinal et la sécrétion de trypsine pancréatique (effet  $\beta$ -adrénergique like) et car la polyphagie augmente l'ingestion de graisse. (**Rosenberg and al., 2002**)
- *Des symptômes cutanés* : il ne s'agit pas d'une alopecie endocrinienne pure car l'animal semble s'arracher les poils (troubles du comportement, intolérance à la chaleur...) et refuse de se toiletter. On observe donc un poil mal peigné et cassant et une alopecie en plages.  
L'examen dermatologique de l'animal permet également quelquefois d'observer une accélération de la pousse des griffes (onychogryphose).

Enfin, quelques symptômes rares sont parfois observés chez des chats hyperthyroïdiens :

- *La thermophobie* (qui est par ailleurs très fréquente chez l'homme) : la recherche par le chat de zones froides est un symptôme d'appel assez spécifique. Elle serait liée à une augmentation de la sensibilité adrénergique.
- *Un abattement et une anorexie* observés dans les formes évoluées et faisant suite à la polyphagie et l'hyperactivité initiales.

- Une *dyspnée restrictive* : on note des épisodes d'hyperventilation y compris au repos chez 10% des chats hyperthyroïdiens. (Rosenberg and al., 2002)
- Une *ventro-flexion de la tête* qui est associée à une carence en thiamine ou à une hypokaliémie (pertes potassique et/ou en thiamine induites par la polyurie et/ou les troubles digestifs).
- Une *hyperthermie* par dérèglement des centres de contrôle de la température corporelle.

#### **II.4.6. Modifications biologiques**

(Hébert, 2002)

De façon inconstante, on note une leucocytose, une lymphopénie, une éosinopénie, et une élévation des ALAT (alanine amino-transférases), des PAL (phosphatases alcalines), et de l'urémie (voir *Complications de l'hyperthyroïdie, II.4.7.*).

#### **II.4.7. Diagnostic**

(Rosenberg and al., 2002)

Le recueil de l'anamnèse et des commémoratifs ainsi que la réalisation de l'examen clinique sont essentiels dans la démarche diagnostique. Lorsqu'un chat de plus de huit ans est présenté en consultation pour amaigrissement et/ou hyperactivité-agressivité et qu'un goitre en région cervicale est palpé, la suspicion clinique d'hyperthyroïdie doit être évoquée en première intention.

D'une façon plus générale, l'association de plus de cinq symptômes parmi tous ceux évoqués précédemment doit entraîner une suspicion d'hyperthyroïdie féline.

Ensuite, une exploration fonctionnelle thyroïdienne permet d'infirmer ou de confirmer l'hypothèse dans la majorité des cas. Le dosage de la  $T_3$  ne présente que peu d'intérêt pour le diagnostic. Classiquement, une simple exploration basale par mesure de la thyroxinémie totale ( $T_{4t}$ ) permet d'obtenir un diagnostic d'hyperthyroïdie. En effet, même si la concentration sanguine en  $T_{4t}$  circulant peut varier au cours du temps, les valeurs obtenues chez un chat hyperthyroïdien sont en général supérieures aux valeurs usuelles (environ 50 nmol/L) de façon constante. Ce test a une bonne spécificité donc face à une forte suspicion d'hyperthyroïdie, un résultat supérieur à 50 nmol/L est considéré comme diagnostique (haute valeur prédictive positive). Lorsqu'une suspicion d'hyperthyroïdie est maintenue malgré un dosage de  $T_{4t}$  normal, trois possibilités sont envisagées pour infirmer ou confirmer le premier résultat :

- *Refaire un dosage de  $T_{4t}$  ultérieurement*, sachant que les chances de trouver une valeur de  $T_{4t}$  élevée augmentent avec le degré de symptomatologie de l'animal.
- *Doser la thyroxinémie libre ( $T_{4l}$ ) en même temps que la  $T_{4t}$* . Néanmoins, la technique que le laboratoire doit utiliser doit être la plus précise possible : actuellement, c'est la distinction de  $T_{4l}$  par dialyse à l'équilibre qui est la technique la plus fiable. Par ailleurs, de nombreuses "affections non thyroïdiennes" peuvent être responsables d'une élévation de la  $T_{4l}$ , en

abaissant en général la  $T_{4t}$ . Ainsi, lorsque la suspicion clinique est faible, que la  $T_{4t}$  est basse ( $< 20$  nmol/L) et qu'on obtient une valeur élevée de  $T_{4l}$  ( $> 45$  pmol/L), l'hypothèse d'hyperthyroïdie ne doit pas être retenue prioritairement. Inversement, lorsque la suspicion clinique est forte, que la  $T_{4t}$  est dans les limites supérieures des valeurs usuelles ( $> 25$  nmol/L) et qu'on obtient une valeur élevée de  $T_{4l}$  ( $> 45$  pmol/L), l'hypothèse d'hyperthyroïdie est confirmée.

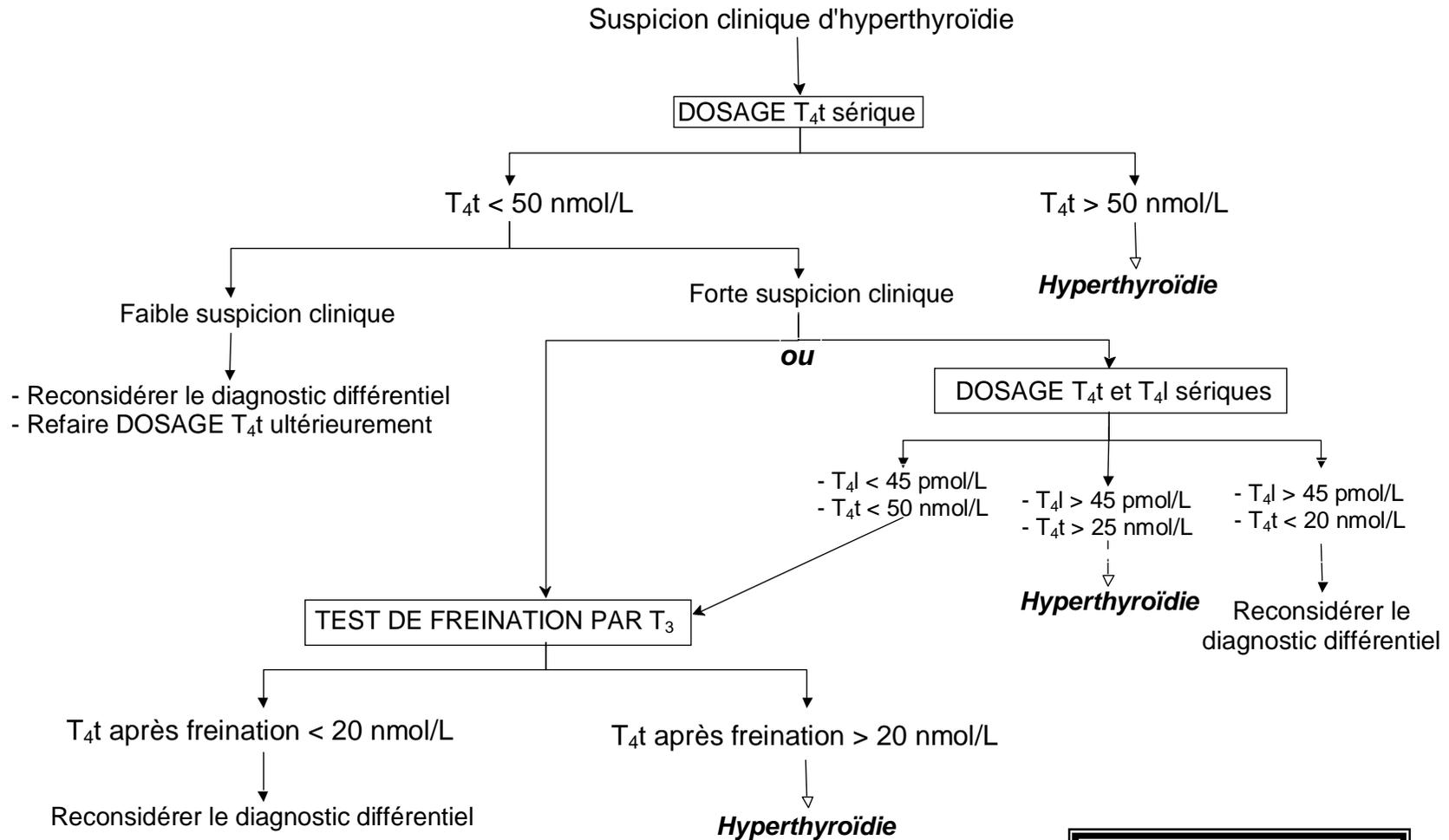
- *Réaliser un test de freination par  $T_3$*  : l'objectif est de supprimer toute sécrétion de TSH par un rétrocontrôle négatif de la  $T_3$ . Une thyroxinémie normale ou élevée après freination par la  $T_3$  ( $> 20$  nmol/L) signe une hyperthyroïdie, alors qu'une valeur effondrée ( $< 20$  nmol/L) permet de l'exclure. Ce test s'effectue sur une période de quatre jours :
  - Premier jour : faire une prise de sang et conserver le sérum à  $4^\circ\text{C}$  ou à  $-20^\circ\text{C}$ .
  - Le deuxième et le troisième jour : faire administrer par le propriétaire un comprimé à  $25\ \mu\text{g}$  de  $T_3$  (CYNOMEL®), trois fois par jour.
  - Le quatrième jour : un septième comprimé est administré, et une nouvelle prise de sang est réalisée deux à quatre heures après la prise du comprimé. Un dosage de  $T_{4t}$  est effectué sur les deux prises de sang. La  $T_3$  sera également dosée sur les deux prélèvements afin d'être sûr que les comprimés ont bien été administrés et avalés par le chat. Une augmentation de la concentration sanguine en  $T_3$  doit être obtenue après l'administration de CYNOMEL® que l'animal soit hyperthyroïdien ou euthyroïdien.

Une fois l'hyperthyroïdie diagnostiquée, il convient de préciser le nombre et la localisation des nodules tumoraux lorsqu'un traitement curatif (exérèse chirurgicale ou radiothérapie métabolique) est envisagé. Pour cela, on réalise une scintigraphie thyroïdienne, en injectant par voie intra-veineuse le radio-isotope technétium 99m sous forme de pertechnétate ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ). Celui-ci est capté et concentré dans les thyrocytes les plus actifs. Vingt minutes après l'injection, il est possible au moyen d'une gamma-caméra d'obtenir une cartographie précise des zones atteintes. Les antithyroïdiens n'empêchent pas sa fixation, ce qui permet de réaliser cette technique sur un animal déjà équilibré médicalement. La scintigraphie permet de détecter les formes ectopiques qui ne sont pas accessibles chirurgicalement. Chez les chats présentant une atteinte unilatérale, le lobe sain n'est pas visible car les hormones thyroïdiennes en excès entraînent un aplatissement complet de l'axe thyrotrope par rétrocontrôle négatif, et suppriment donc toute captation du technétium par du tissu thyroïdien sain. Chez les chats présentant une atteinte bilatérale, les nodules sont souvent asymétriques et la scintigraphie révèle fréquemment un nodule sécrétant de petite taille du côté opposé au goitre palpé à l'examen clinique. Cette détection permet d'éviter les échecs des traitements chirurgicaux en éliminant tous les nodules présents.

*Voir Figure 44 - Démarche diagnostique face à une suspicion d'hyperthyroïdie féline.*

Figure 44 - Démarche diagnostique face à une suspicion d'hyperthyroïdie féline

(D'après Rosenberg and al., 2002)



**Légende :**

- $T_{4t}$  = Thyroxinémie totale
- $T_{4l}$  = Thyroxinémie libre
- $T_3$  = Triiodothyronine

Enfin, il est important de rechercher d'éventuelles complications, notamment cardiovasculaires (hypertension artérielle et insuffisance cardiaque) :

◆ **L'hypertension artérielle**

Elle est très fréquente chez les chats hyperthyroïdiens. Elle doit donc être systématiquement recherchée par mesure de la pression artérielle au Doppler. Parallèlement, une évaluation de la fonction rénale (urémie et créatininémie) doit être effectuée car l'hypertension artérielle peut entraîner une insuffisance rénale par néphroangiosclérose ou peut aggraver une néphropathie préexistante fréquemment rencontrée chez le chat âgé. Toutefois, les valeurs sanguines de l'urée et de la créatinine peuvent être artificiellement modifiées par l'hyperthyroïdie, ce qui complique leur interprétation. En effet, la créatininémie est diminuée par l'amaigrissement, l'amyotrophie et l'augmentation du débit de filtration glomérulaire et l'urémie est majorée par l'accélération du turn over des protéines.

Ainsi, une élévation importante de l'urémie et de la créatininémie indique une prudence dans la possibilité de mettre en place un traitement de l'hyperthyroïdie qui risque d'augmenter encore ces concentrations et de déclencher une insuffisance rénale. Des valeurs normales constituent par contre une base de suivi thérapeutique.

◆ **La fonction cardiaque**

L'examen clinique doit être complété par la réalisation d'examens d'imagerie médicale. On réalise des radiographies thoraciques pour rechercher des signes de décompensation cardiaque, à savoir une augmentation de la taille des veines pulmonaires, un œdème pulmonaire ou un épanchement pleural (15 % des cas). (Rosenberg and al., 2002) Lorsque ces signes sont observés, il convient de stabiliser la fonction cardiaque avant de réaliser une anesthésie. Des anomalies morphologiques et cinétiques doivent être ensuite recherchées en réalisant une échocardiographie. Enfin, selon l'examen clinique du chat, on peut réaliser d'autres examens tels qu'un électrocardiogramme lors de troubles du rythme cardiaque (tachycardie, extrasystoles auriculaires, fibrillations auriculaires, extrasystoles ventriculaires), un ionogramme (kaliémie) et un dosage de la thiamine lors de ventro-flexion de la tête...

Enfin, le diagnostic différentiel doit être fait avec des affections ayant des symptômes communs avec l'hyperthyroïdie féline, notamment :

- *Un syndrome malabsorption-malassimilation* associé à une insuffisance pancréatique exocrine (rare chez le chat), une entérite chronique d'origine parasitaire, inflammatoire, bactérienne ou immunitaire, ou une tumeur de l'intestin.
- *Une endocrinopathie non thyroïdienne* tels que le diabète sucré, le syndrome de Cushing, l'acromégalie ou le diabète insipide.
- *Une affection hépatique* d'origine inflammatoire ou tumorale.

### **II.4.8. Traitement**

(Rosenberg and al., 2002)

Comme lors de syndrome de Cushing, le traitement étiologique est ici la seule possibilité thérapeutique. On effectue une démarche en trois étapes :

◆ **Atteindre l'euthyroïdie le plus rapidement possible**

On met en place une phase de traitement médical réversible. Cela permet de tester l'intérêt du traitement, notamment face à un chat insuffisant rénal et hyperthyroïdien. En effet, quel que soit le traitement choisi, la résolution d'une hyperthyroïdie s'accompagne fréquemment d'une élévation de l'urémie et de la créatininémie. Or, dans la majorité des cas, un tableau clinique d'hyperthyroïdie est nettement préférable à celui d'une insuffisance rénale chronique.

L'atteinte de l'euthyroïdie va également souvent permettre de stabiliser le statut cardiovasculaire du chat. Ceci est important car même chez un chat hyperthyroïdien ne présentant pas de signes d'insuffisance cardiaque, la réalisation d'une anesthésie générale pour la scintigraphie ou le traitement peut entraîner une décompensation cardiaque si le chat n'est pas stabilisé.

La molécule à utiliser en première intention est le carbimazole (NEOMERCAZOLE®). Cet anti-thyroïdien bloque la synthèse des hormones thyroïdiennes sans avoir d'effets cytotoxiques sur le tissu thyroïdien. L'induction s'effectue à la posologie de 5 mg toutes les huit heures. L'euthyroïdie est souvent obtenue en trois à quinze jours. Ainsi, classiquement, on effectue un contrôle au bout de quinze jours : on réalise un nouveau dosage de T<sub>4t</sub> et dans 90% des cas, (Rosenberg and al., 2002) les chats sont équilibrés biologiquement. Toutefois, de nombreux signes cliniques sont encore souvent présents : maigreur, polyphagie, hyperactivité, PUPD... Lorsque le résultat n'est pas satisfaisant après quinze jours de traitement et après avoir vérifié que le chat supporte bien la molécule, il est possible d'augmenter la posologie de 2,5 à 5 mg par jour jusqu'à l'obtention d'un effet satisfaisant. L'objectif est finalement d'obtenir la posologie efficace la plus faible possible.

Dans moins de 10% des cas (Rosenberg and al., 2002), on peut observer des effets secondaires au traitement par le carbimazole : vomissements, anorexie ou apathie (toxicité hépatique). Ces symptômes sont souvent assez importants pour nécessiter une diminution ou un arrêt du traitement. En cas de poursuite du traitement, un dosage mensuel des ALAT et PAL est préconisé. De très rares cas d'automutilation des pavillons auriculaires ont été décrits après un début de traitement au carbimazole. L'administration de corticoïdes associée ou non à l'arrêt du traitement permet la disparition de ces effets indésirables.

Quelques modifications hématologiques peuvent être observées (< 5% des cas), (Rosenberg and al., 2002) notamment une lymphocytose, une éosinophilie et une leucopénie. Ainsi, on effectue donc classiquement des numérations et formules sanguines en début de traitement et au bout de quinze jours.

Ainsi, les effets secondaires du carbimazole sont rares.

Par contre, un chat traité avec du carbimazole doit être surveillé au niveau de son statut rénal pour détecter une insuffisance rénale révélée par l'obtention de l'état d'euthyroïdie. On réalise donc classiquement un dosage de l'urémie et de la créatininémie quinze jours après le début du traitement ou dès l'apparition de signes évoquant une insuffisance rénale (vomissement, anorexie, apathie...). Dans le cas d'un chat devenu insuffisant rénal par le traitement au carbimazole, on diminue de moitié voire on stoppe la thérapie.

Les quelques rares chats qui ne tolèrent pas le carbimazole sans développer une insuffisance rénale doivent recevoir un traitement médical alternatif :

- *Une monothérapie par l'ipodate de calcium* (ORAGRAFIN CALCIUM®, produit de contraste pour cholécystographie uniquement commercialisé aux Etats-Unis) : 100 mg/jour/animal per os pendant deux semaines. L'ipodate de calcium diminue la conversion périphérique de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>, forme active de l'hormone.
- *Une bithérapie associant :*
  - Le propranolol (AVLOCARDYL®), 2,5 mg/animal toutes les huit heures per os pendant vingt jours, en augmentant progressivement la posologie en cas de persistance d'une tachycardie supérieure à deux-cents battements par minute. Le propranolol diminue la conversion périphérique de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>, forme active de l'hormone.
  - L'iodure de potassium, 42,5 mg/animal toutes les huit heures per os, du onzième au vingtième jour, en diminuant la posologie de moitié en cas d'apparition de vomissements, d'une anorexie ou d'un abattement. L'iodure de potassium diminue transitoirement la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Toutefois, les animaux présentant une valeur initiale très élevée de thyroxine et de triiodothyronine répondent mal à ces traitements alternatifs. De plus, tous les chats traités avec l'ipodate de calcium et 63,6% des chats traités avec le propranolol et l'iodure de potassium présentent des valeurs de T<sub>4t</sub> supérieures aux normes en fin de traitement. (Rosenberg and al., 2002)

La difficulté d'obtention de ces produits et leur efficacité très inférieure à celle du carbimazole font que ces traitements alternatifs ne sont à proposer que chez des chats ayant présentés des effets secondaires majeurs au carbimazole et à condition que les valeurs initiales de T<sub>4t</sub> soient modérément élevées.

#### ◆ Gérer les complications persistant malgré la régularisation de la thyroïdémie

La mise en place d'un traitement complémentaire est très rare car les antithyroïdiens permettent le plus souvent d'équilibrer le statut cardio-vasculaire des chats hyperthyroïdiens. Néanmoins, lors d'insuffisance cardiaque assombrissant le pronostic vital à court terme de l'animal, un traitement symptomatique peut être instauré en parallèle du traitement antithyroïdien. Pour cela, on peut utiliser le furosémide (1 à 2 mg/kg toutes les douze heures), on peut effectuer une ponction de l'épanchement thoracique présent .... Les β-bloquants (propranolol, [AVLOCARDYL®, 2,5 à 5 mg/animal deux à trois fois par jour per os] ou aténolol [ZENECA PHARMA® 50

mg, 6,25 mg/animal une fois par jour per os] (**Rosenberg and al.**, 2002) et en urgence, propranolol en perfusion à un débit de 0,02 mg/kg/heure soit 25 à 50 µg/kg/minute (**Bishner and al.**, 2000)) peuvent être prescrits en cas de tachyarythmie importante. Toutefois, l'utilisation de ces molécules doit être discutée en fonction des résultats de l'échocardiographie car leur effet inotrope positif peut aggraver un dysfonctionnement myocardique déjà présent et partiellement responsable de l'insuffisance cardiaque. On pourra alors utiliser une autre molécule lors de tachycardie importante, notamment un inhibiteur calcique tel que le diltiazem (TILDIEM®, 5 mg/kg en trois prises per os) qui est intéressant pour son effet chronotrope négatif mais aussi inotrope négatif, favorisant un meilleur remplissage ventriculaire en augmentant la compliance des ventricules. Par ailleurs, il possède un effet vasodilatateur et diminue la pré-charge et la post-charge. Enfin, il réduit les besoins myocardiques en oxygène. C'est donc un traitement très intéressant lors de myocardiopathie hypertrophique associée à l'hyperthyroïdie.

En cas de maintien des signes d'insuffisance cardiaque malgré l'atteinte de l'euthyroïdie, il conviendra de penser à l'existence d'une cardiopathie évoluant indépendamment de l'hyperthyroïdie et qu'il faudra traiter spécifiquement.

L'hypertension artérielle induite par l'hyperthyroïdie est rarement rebelle au traitement antithyroïdien ou est rarement assez marquée pour nécessiter un traitement spécifique. Néanmoins, dans certains cas, on peut instaurer un traitement à base de β-bloquants (propranolol, [AVLOCARDYL®, 2,5 à 5 mg/animal deux à trois fois par jour per os] ou aténolol [ZENECA PHARMA® 50 mg], 6,25 mg/animal une fois par jour per os), après avoir évalué la fonction myocardique.

Lors de ventro-flexion de la tête liée à une hypokaliémie ou à un déficit en taurine, leur supplémentation orale doit être mise en place.

#### ◆ **Maintenir l'euthyroïdie à vie**

Comme la majorité des hyperthyroïdies sont liées à une tumeur bénigne, deux solutions sont possibles : conserver le tissu tumoral sécréteur tout en régulant sa sécrétion (maintien à vie du traitement au carbimazole) ou retirer ce tissu (exérèse chirurgicale ou destruction par radiothérapie métabolique).

- *Maintien à vie du traitement au carbimazole* : on diminue progressivement les doses administrées : passage à 5 mg/chat toutes les douze heures per os, mais certains chats nécessitent des doses très faibles pour rester équilibrés (2,5 mg/chat/jour) et d'autres chats le maintien de doses d'induction. On effectue un dosage de T<sub>4t</sub> tous les mois jusqu'à stabilisation, puis tous les trois à six mois.
- *Exérèse chirurgicale des goitres sécrétants* : c'est un acte relativement simple dont l'objectif est de retirer l'ensemble des tissus responsables de la sécrétion autonome d'hormones thyroïdiennes, tout en préservant un maximum de tissu parathyroïdien fonctionnel pour éviter les risques d'hypocalcémie post-opératoire permanente entraînant des troubles tétaniformes de type éclampsie. Il existe quatre glandes parathyroïdes : deux intra-capsulaires et deux extra-capsulaires.

- Une thyroïdectomie unilatérale ne peut être proposée qu'après réalisation d'une scintigraphie révélant l'unilatéralité du ou des nodules. Dans ce cas, aucune précaution visant à préserver du tissu parathyroïdien n'est nécessaire car le tissu controlatéral assurera seul le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique. Mais le plus souvent, ces animaux là sont traités par radiothérapie métabolique, sauf si les propriétaires refusent cette technique.
- Une thyroïdectomie bilatérale est proposée dès que des nodules sont observés des deux côtés. Il existe plusieurs techniques :
  - La technique extra-capsulaire visant à retirer l'ensemble de la thyroïde dans sa capsule et donc en même temps les deux parathyroïdes. Elle est associée à un fort pourcentage d'hypocalcémie post-opératoire et est donc peu conseillée lors d'exérèse bilatérale.
  - La technique intra-capsulaire visant à conserver de chaque côté la parathyroïde externe attachée à la capsule thyroïdienne. Le nombre de chats présentant une hypocalcémie post-opératoire est ainsi considérablement réduit et les épisodes d'hypocalcémie éventuellement observés sont transitoires car ils sont liés à la manipulation per-opératoire des parathyroïdes. En revanche, le risque de laisser en place quelques cellules thyroïdiennes sécrétantes attachées à la capsule n'est pas négligeable et est à l'origine d'un plus fort taux de récurrences.
  - Les techniques intra-capsulaires modifiées et extra-capsulaires modifiées ont été développées pour pallier les inconvénients de chaque technique en diminuant à la fois le risque de récurrences et d'hypocalcémie. Leur principe est de préserver la parathyroïde externe associée à un fragment de capsule thyroïdienne tout en retirant la thyroïde dans le reste de la capsule (technique extra-capsulaire modifiée) ou de préserver la parathyroïde externe associée au reste de la capsule à la suite de la thyroïde exentérée (technique intra-capsulaire modifiée). Les résultats obtenus sont excellents.

Pour réduire encore le risque d'hypocalcémie, on peut réaliser la thyroïdectomie bilatérale en deux temps par techniques intra-capsulaires ou extra-capsulaires modifiées :

- Thyroïdectomie de la thyroïde la plus volumineuse.
- Thyroïdectomie de la seconde thyroïde trois ou quatre semaines plus tard, même si l'animal s'est amélioré après la première opération.

Le seul inconvénient est que cela nécessite deux interventions donc deux anesthésies.

Les épisodes d'hypocalcémie semblent liés à des troubles ischémiques per-opératoires de la vascularisation parathyroïdienne. Ils peuvent être supprimés en assurant une réimplantation des parathyroïdes externes au cours du même geste opératoire, dans le muscle sterno-hyoïdien.

- *La radiothérapie métabolique* consiste à administrer de l'iode 131 par voies intra-veineuse, sous-cutanée ou orale. Celui-ci est capté et concentré par les cellules thyroïdiennes sécrétantes et a un effet cytotoxique uniquement sur ces cellules. Le risque de détruire le tissu thyroïdien normal et donc d'entraîner une hypothyroïdie iatrogène permanente est faible avec des doses "classiques" car ce tissu au repos fonctionnel capte très peu l'iode radioactif. En France, il est usuel d'administrer une dose unique de 3 mCi par voie intra-veineuse. Les inconvénients de cette technique sont son manque de disponibilité (Centre de la Radiothérapie-Scanner de Maisons-Alfort), la nécessité d'hospitaliser le chat jusqu'à ce que sa radioactivité soit tolérable pour l'environnement (en moyenne quinze jours) et son coût (environ quatre-cent-soixante euros). En revanche, c'est un traitement très sûr lorsque l'animal a bien été équilibré initialement et efficace (> 90% de chats sont guéris après une seule administration). Lors de récurrences, il n'existe pas de contre-indication à réitérer le traitement. (Rosenberg and al., 2002)

#### **II.4.9. Chez l'homme**

(Perlemuter et al., 2003-d)

Chez l'homme l'hyperthyroïdie ou thyrotoxicose paranéoplasique est rare car elle représente seulement 5% des hyperthyroïdies qui touchent 0,5 à 1% de la population (♀ > ♂ : dix femmes pour un homme). (Perlemuter et al., 2003-d) Toutefois, dans les zones carencées en iode, les goitres multihétéronodulaires toxiques représentent 50% des cas d'hyperthyroïdie. (Perlemuter et al., 2003-d)

Les tumeurs thyroïdiennes responsables d'hyperthyroïdie paranéoplasique sont des adénomes toxiques sécrétants ou des tumeurs bénignes sécrétantes d'origine géographique ou familiale lors de goitres multihétéronodulaires toxiques.

Les signes cliniques sont proches de ceux rencontrés chez les carnivores domestiques (les particularités étant liées aux différences morphologiques entre ces deux espèces) :

- *Atteinte de l'état général* : l'amaigrissement est souvent spectaculaire et porte sur la graisse et surtout les muscles. Il contraste avec la polyphagie. On note également une thermophobie avec hypersudation et une polyuro-polydipsie très marquées.
- *Signes fonctionnels cardiaques* : on observe des palpitations fréquentes avec dyspnée et angoisse. Ces troubles sont accentués par l'effort.
- *Signes fonctionnels musculaires* : on note une asthénie avec limitation des efforts (difficulté à monter les escaliers ou à s'accroupir) souvent associée à des myalgies.
- *Des signes fonctionnels neurologiques* : on observe de la nervosité, de l'irritabilité, une labilité de l'humeur, des troubles du sommeil, et des tremblements fins des extrémités.

- *Signes fonctionnels digestifs* : on note une accélération du transit et donc l'apparition d'une diarrhée motrice.
- *Signes divers* : on observe également des troubles des règles chez la femme, une gynécomastie et du prurit.

Le diagnostic d'hyperthyroïdisme est généralement aisé et repose sur des signes physiques et biologiques :

- *Signes physiques* : présence d'un goitre (nodule thyroïdien unique, visible et palpable lors de tumeur thyroïdienne), d'une tachycardie, régulière, rapide et s'exagérant aux émotions, d'une hypertension artérielle, d'un éréthisme (souffle cardiaque de haut débit), d'une chaleur cutanée élevée avec une moiteur des mains, d'une faiblesse musculaire avec le signe du tabouret (la personne ne peut pas se relever sans l'aide de ses mains lorsqu'elle est assise sur un tabouret bas) et une décontraction rapide (< 220 ms sur le réflexe achilléen), et d'un œdème des membres inférieurs non lié à une insuffisance cardiaque et disparaissant spontanément.
- *Signes biologiques* : les dosages de la T4 voire de la T3 sont très élevés et celui de la TSH est effondré.

Le diagnostic différentiel de l'hyperthyroïdie paranéoplasique doit être fait avec les autres causes d'hyperthyroïdie : la maladie de Basedow (auto-immune, 80% des cas), (**Perlemuter et al.**, 2003-d) les hyperthyroïdies des thyroïdites, les hyperthyroïdies par surcharge iodée et les hyperthyroïdies factices (prises cachées d'hormones thyroïdiennes). L'origine néoplasique est confirmée par réalisation d'une scintigraphie et d'une échographie thyroïdienne : lors de tumeur thyroïdienne, la scintigraphie révèle un nodule apparaissant sous forme d'une zone arrondie hyperfixante alors que le reste du parenchyme ne fixe pas, et l'échographie confirme sa présence et son intégrité. Lors de goitres multihétéronodulaires toxiques, la cartographie montre un aspect en damier où alternent des zones hypo et hyperfixantes et l'échographie confirme la présence de plusieurs nodules.

Le diagnostic différentiel comprend également les hyperthyroxinémies sans thyrotoxicose (élévation isolée de la T4, T3 et TSH normales) qui sont souvent liées à un excès des protéines porteuses de la thyroxine, notamment la thyroxine binding globulin (TGB), dont l'origine est variée : sous l'effet des oestrogènes (grossesse, prise médicamenteuse), lors d'affections hépatiques (cirrhose alcoolique, cirrhose biliaire primitive), sous l'effet de médicaments (clofibrate, 5-fluoro-uracile, héroïne), lors de porphyrie aiguë intermittente, sous l'effet d'un excès d'albumine ou de préalbumine (dysalbuminémie familiale). Toutefois, des hyperthyroxinémies sans thyrotoxicose ont également été associées à des affections ne faisant pas intervenir les protéines porteuses de la thyroxine, comme lors de maladies aiguës non thyroïdiennes, d'affections psychiatriques, d'agression, ou de prises médicamenteuses d'amiodarone (CORDARONE®) ou d'héparinate de sodium.

Le traitement des hyperthyroïdies paranéoplasiques humaines associe un traitement général et un traitement étiologique :

- *Traitement général* : un repos physique et psychique (un arrêt de travail de quinze à trente jours est le plus souvent indispensable), des anxiolytiques (benzodiazépine comme le LEXOMIL®) afin de lutter contre l'anxiété et des

$\beta$ -bloquants non cardiosélectifs comme le propranolol (AVLOCARDYL®) qui bloque l'activité adrénargique excessive existant lors d'hyperthyroïdie.

- *Traitement étiologique* : lors d'adénome thyroïdien, on utilise des antithyroïdiens de synthèse (carbimazole, propylthio-uracile, ou benzylthio-uracile) avec une phase d'attaque et une phase d'entretien, dans le but d'amener la personne dans un état d'euthyroïdie. On réalise alors une lobectomie ou plus rarement une énucléation de l'adénome lorsque cela est possible. Dans le cas contraire, on effectue une radiothérapie à l'iode radioactif. Lors de goitres multihétéronodulaires toxiques, la procédure est similaire sauf que la chirurgie est une thyroïdectomie totale.

## **II.5. Hypocalcémie chronique**

(Ogilvie, 2000, Ogilvie et al., 1997, Cotard, 1996)

### ***II.5.1. Définition***

L'hypocalcémie est définie comme une diminution permanente et pathogène de la calcémie ( $Ca_T$  [calcium total] < 8,5-9 mg/dL soit 2,1-2,2 mmol/L (Kent and al., 2001)), détectée fortuitement au cours d'un banal examen ou à partir de signes cliniques d'appel. Toutefois, la majorité des hypocalcémies détectées par les bilans biochimiques systématiques ( $Ca_T$ ) ne s'expriment pas cliniquement car elles sont très souvent liées à une hypoalbuminémie avec maintien de la fraction ionisée du calcium dans les limites physiologiques.

L'hypocalcémie vraie (diminution du  $Ca_i$  [calcium ionisé]) est donc rare. Les hypocalcémies vraies d'origine paranéoplasique sont encore plus rares.

Les hypocalcémies peuvent évoluer selon un mode aigu ou chronique. Les différences observées concernent essentiellement les signes cliniques et le traitement mais l'étiologie, la pathogénie et la démarche diagnostique sont similaires. C'est pourquoi, l'hypocalcémie chronique qui a une expression clinique polymorphe est classée dans cette partie (*Syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe*) et l'hypocalcémie aiguë dont l'expression clinique est majoritairement neuromusculaire est classée dans la troisième partie (*Syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante*).

### ***II.5.2. Rappels***

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'une hypocalcémie paranéoplasique :

- Voir *Hypercalcémie, II.1.*
- Calcium et phosphate : l'hyperphosphatémie est à l'origine d'une hypocalcémie et donc d'une augmentation de la sécrétion de PTH.

### ***II.5.3. Etiologie et pathogénie***

(Kent and al., 2001, Duncan, 1998, Médaille, 1996)

Les hypocalcémies paranéoplasiques sont très rares. Elles peuvent être associées à divers processus tumoraux :

- *A une tumeur très invasive de la thyroïde* induisant des lésions parathyroïdiennes à l'origine d'une hypoparathyroïdie. La diminution de production de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant, est responsable d'une hypocalcémie par diminution de l'absorption intestinale du calcium (insuffisance de synthèse de vitamine D active), par diminution de la réabsorption rénale calcique et par diminution de l'ostéolyse.
- *A une tumeur osseuse ostéoblastique*. L'hypocalcémie sera associée à des signes locaux de douleur et d'inflammation et la tumeur n'entraîne pas d'hyperphosphatémie.
- *A un carcinome des cellules C thyroïdiennes* : les cellules tumorales sécrètent une quantité excessive de thyrocalcitonine hypocalcémiant. Cette affection est très rare.
- *A un syndrome de lyse tumorale aiguë (SLTA) (Pollet, 1992)* observé chez des chiens atteints d'un lymphome et traités par chimiothérapie. La lyse tumorale induit une hypocalcémie, mais également une hyperphosphatémie, une hyperkaliémie, une acidose métabolique et une hyperuricémie. Dans ce cas, on a bien une hypocalcémie associée à un processus tumoral mais pas dans son évolution naturelle car le SLTA ne survient qu'après une chimiothérapie (quelques heures à quelques jours après l'induction). On est donc en limite de la définition stricte d'un syndrome paranéoplasique. De plus, les symptômes observés (vomissement, diarrhée, dépression) ne sont pas ceux d'une hypocalcémie stricte car elle est associée à d'autres déséquilibres métaboliques. Dans ce cas, l'hypocalcémie évolue plutôt sur un mode aigu.

### ***II.5.4. Signes cliniques***

Le tableau clinique est dominé par des signes neuromusculaires tels que des tremblements ou des crampes musculaires, puis des crises tétaniques, des crises convulsives, un état comateux, des syncopes, des troubles du comportement (agressivité, abattement, peur) ou des syndromes extra-pyramidaux. Une hyperthermie accompagne généralement les symptômes neuromusculaires.

Lorsque l'hypocalcémie devient chronique, on peut en plus observer des signes oculaires, notamment une cataracte, des signes électrocardiographiques comme un allongement de l'intervalle QT et une tachycardie, et une PUPD dont le mécanisme est inconnu.

### II.5.5. Diagnostic

Face à une suspicion clinique et/ou anamnestique d'hypocalcémie, il convient de mettre en place divers examens complémentaires pour infirmer ou confirmer cette hypothèse, et dans le deuxième cas d'en déterminer l'origine.

- *L'anamnèse et l'examen clinique* permettent d'exclure ou d'émettre une forte suspicion quand à l'origine de l'hypocalcémie : on peut ainsi exclure une intoxication par l'éthylène glycol, une éclampsie, une hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle et un SLTA avec le recueil de l'anamnèse, et émettre une suspicion de tumeur ostéoblastique ou d'un syndrome de malabsorption digestive après réalisation de l'examen clinique.
- *L'évaluation de la protidémie* est ensuite utile pour éliminer les hypocalcémies associées à une hypoprotéïnémie.
- *Les valeurs de la phosphatémie, de l'urémie et de la créatininémie* permettent ensuite d'orienter le diagnostic :
  - *Une hypophosphatémie* oriente plutôt le diagnostic vers une hypocalcémie liée à un syndrome de malabsorption intestinale.
  - *Une hyperphosphatémie ou une normophosphatémie associée à une élévation de l'urémie et de la créatininémie*, oriente plutôt le diagnostic vers une hypocalcémie liée à une insuffisance rénale.
  - *Une hyperphosphatémie ou une normophosphatémie associée à des valeurs normales de l'urémie et de la créatininémie* doit évoquer la possibilité que l'hypocalcémie soit liée à une hypoparathyroïdie primitive, notamment à une tumeur thyroïdienne induisant des lésions parathyroïdiennes. Un dosage de la PTH donnant des valeurs effondrées permet de confirmer l'origine parathyroïdienne de l'hypocalcémie.

Le diagnostic différentiel d'une hypocalcémie paranéoplasique en général inclut une hypoalbuminémie, une insuffisance rénale, une tétanie puerpérale (ou éclampsie), une intoxication par l'éthylène glycol, une pancréatite aiguë, un syndrome de malabsorption intestinale, une hypovitaminose D et une hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle (apport excessif de viande induisant un déséquilibre du rapport phosphocalcique : hypocalcémie et hyperphosphatémie). Moins fréquemment, on peut rencontrer des hypocalcémies provoquées par des lavements rectaux à base de phosphates, une injection intra-veineuse trop rapide de phosphates, une transfusion de sang contenant du citrate en excès (chélateur calcique), une prise de sang avec un tube contenant de l'EDTA (chélateur calcique), une minéralisation massive des tissus mous et une hypomagnésémie.

Plus spécialement, le diagnostic différentiel d'une tumeur invasive thyroïdienne induisant une hypoparathyroïdie primitive inclut une thyroïdectomie totale et une infiltration lymphoplasmocytaire des parathyroïdes (atrophie idiopathique des parathyroïdes).

L'hypoparathyroïdie primitive responsable d'hypocalcémie a été décrite dans certaines races de chiens, notamment le Caniche nain, le Schnauzer miniature, le Labrador, le Berger Allemand, le Saint Bernard et le Fox. Elle a été décrite dans de très rares cas chez le chat.

Enfin, le diagnostic différentiel d'une tumeur osseuse ostéoblastique inclut tous les autres types de tumeurs osseuses.

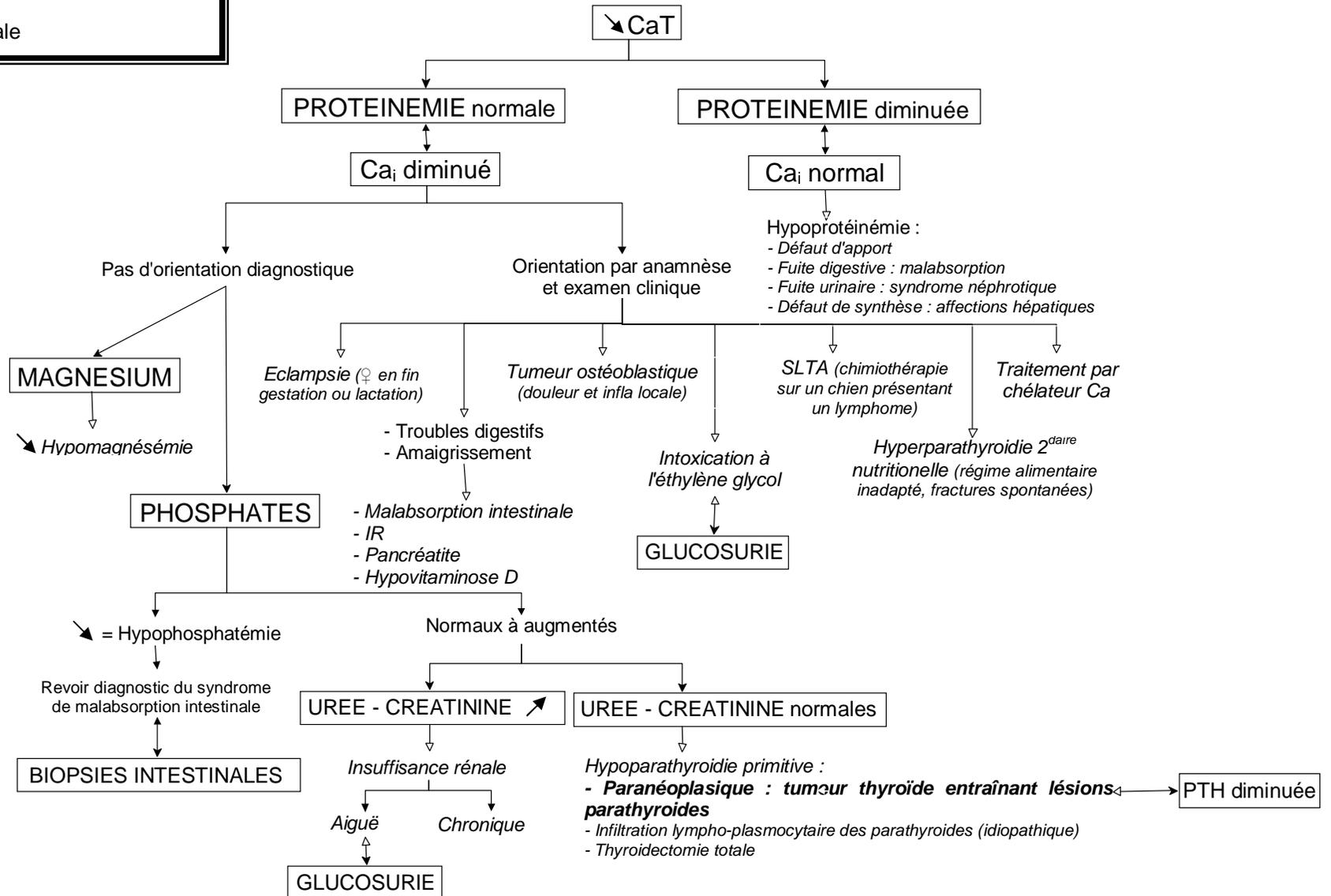
Voir *Figure 45 - Diagnostic différentiel d'une hypocalcémie.*

**Légende :**

- Ca<sub>i</sub> = Calcium ionisé / Ca<sub>T</sub> = Calcium total
- SLTA = Syndrome de lyse tumorale aiguë
- PTH = Parathormone
- IR = Insuffisance rénale

Figure 45 - Diagnostic différentiel d'une hypocalcémie

(D'après Muller, 2001)



### ***II.5.6. Traitement***

(Cotard, 1996)

Le traitement étiologique d'une hypocalcémie chronique paranéoplasique est primordial. Toutefois, un traitement symptomatique peut être nécessaire lorsque les symptômes sont sévères, notamment en cas d'hypoparathyroïdie. L'apport par voie orale de calcium et de vitamine D est effectué tout en contrôlant régulièrement la valeur de la calcémie afin d'éviter tout risque d'hypercalcémie iatrogénique.

En pratique, le calcium est apporté sous forme de carbonate (1 gramme de carbonate de calcium contenant 400 mg de calcium élément), de gluconate (1 gramme de gluconate de calcium contenant 90 mg de calcium élément), ou de lactate (1 gramme de lactate de calcium contenant 165 mg de calcium élément). La vitamine D est apportée sous forme de déhydrotachystérol (DHT), moins cher que le 25-hydroxycholecalciférol (calcifédiol) ou le 1-25-dihydroxycholecalciférol (calcitriol) et ne nécessitant pas d'hydroxylation rénale pour être active.

Le protocole proposé est le suivant : 25 à 50 mg de calcium élément/kg/jour per os et 0,02 à 0,05 mg/kg/jour de DHT per os pendant trois jours, avec évaluation quotidienne de la calcémie. Puis, on diminue progressivement la posologie de DHT pour atteindre 0,01 mg/kg/jour en quelques semaines, doses quotidiennes à vie, et on arrête les apports calciques médicamenteux. Par contre, le calcium est apporté par une alimentation riche en cet élément : fromage blanc, yogourt, lait, fromage...

Il semblerait que l'administration d'un diurétique thiazidique, en réduisant la calciurèse, constitue une mesure thérapeutique intéressante. Les doses de calcium et de vitamine D administrées doivent alors être réduites.

En cas d'hypercalcémie iatrogénique, les mesures thérapeutiques d'urgence d'une hypercalcémie sont mises en place : perfusion intra-veineuse de soluté NaCl isotonique (0,9%), furosémide, corticoïdes... (Voir *Hypercalcémie, II.1.*)

### ***II.5.7. Chez l'homme***

(John and al., 1997, Legendre et al., 1995-b)

L'hypocalcémie paranéoplasique ( $Ca_T < 2,1$  mmol/L et  $Ca_i < 1,1$  mmol/L) (Legendre et al., 1995-b) est beaucoup moins fréquente que l'hypercalcémie.

Toutefois, chez l'homme, elle a déjà été induite par des métastases à effet lytique de tumeurs prostatiques, pulmonaires et du sein. Plus rarement, des carcinomes thyroïdiens sécrétant de la thyrocalcitonine en excès ont également été associés à des hypocalcémies paranéoplasiques.

L'hypocalcémie paranéoplasique est rarement symptomatique chez l'homme. Dans le cas où elle s'exprime cliniquement, on observe des symptômes d'hyperexcitabilité neuromusculaire, notamment des crampes, des paresthésies péri-buccales ou des extrémités et des crises de tétanie. A l'examen clinique, on recherchera le signe de Chvostek (contraction

brusque de l'hémiface après percussion de la joue homolatérale) et le signe de Trousseau (la mise en place d'un garrot au niveau du bras pendant au moins trois minutes entraîne une contracture musculaire en aval, typiquement en main d'accoucheur). Mais ces signes sont inconstants et non spécifiques. D'autres symptômes peuvent être observés, comme un syndrome dépressif ou au contraire une agitation psychomotrice, des crises convulsives, un laryngospasme, et des anomalies cardio-vasculaires (une hypotension artérielle modérée, une insuffisance cardiaque globale et à l'ECG un allongement de l'intervalle QT pouvant conduire à une torsade de pointe dans les formes sévères). Dans les formes sévères et chroniques, des signes cutanés (eczéma, lésions psoriasiformes, alopecie), des affections des phanères et des dents voire des calcifications intracrâniennes asymptomatiques, une cataracte corticale et des troubles digestifs (achlorydrie, diarrhée, stéatorrhée, malabsorption de vitamine B12) peuvent compléter ce tableau clinique.

Le diagnostic étiologique de l'hypocalcémie repose sur le dosage de la phosphorémie, puis de la PTH circulante et des dérivés de la vitamine D (25OH D<sub>3</sub> et 1,25OH D<sub>3</sub>). Le diagnostic différentiel comprend les hypoparathyroïdies chirurgicales, idiopathiques, familiales et néonatales, les pseudohypoparathyroïdies (types I et II), les hypomagnésémies profondes, les carences en vitamine D, les hyperphosphorémies chroniques, les pancréatites aiguës, la maladie de Paget (hungry bone disease) et les hypocalcémies iatrogéniques.

Le traitement des hypocalcémies paranéoplasiques chroniques est étiologique, voire symptomatique lorsque des signes neuromusculaires sont présents. Ce dernier est basé sur l'administration de sels de calcium per os en association avec des dérivés de la vitamine D (en l'absence d'hyperphosphatémie).

## **II.6. Dysendocrinies sexuelles**

### ***II.6.1. Rappels***

(Goye, 2002, Schaffner-Trouble, 2002)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des dysendocrinies sexuelles :

#### **◆ La fonction endocrine de l'ovaire**

Outre sa fonction de gamétogenèse, l'ovaire possède une fonction endocrine importante mettant en jeu des hormones stéroïdiennes dont la production est étroitement régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire par le biais d'hormones gonadotropes : la GnRH (gonadolibérin releasing hormone), la FSH (follicle stimulating hormone) et la LH (luteinising hormone). Les différentes hormones conditionnent la réalisation du cycle sexuel.

Les cellules de la thèque interne de l'ovaire sécrètent des substances oestrogènes qui sont à l'origine de modification de l'activité cellulaire du tractus génital (croissance, multiplication, sécrétion), et les cellules lutéales (corps jaune) sécrètent la progestérone qui prépare l'utérus à la nidation.

Ainsi, en cas de tumeur ovarienne, les cellules vont sécréter des hormones stéroïdiennes en quantité très élevée par rapport aux concentrations physiologiques, ce qui est à l'origine de modifications du cycle sexuel et de signes génitaux.

Voir *Figure 46 - Physiologie de la sécrétion des hormones sexuelles.*

#### ◆ **La fonction endocrine du testicule**

Les cellules de Leydig synthétisent des androgènes, notamment la testostérone. Celle-ci est indispensable à la spermatogenèse, mais également pour le développement et le maintien de la libido, des glandes accessoires et de leurs sécrétions, et des caractères sexuels secondaires et tertiaires. Les cellules de Sertoli sécrètent des oestrogènes sous forme d'oestradiol. Enfin, les cellules de Leydig produisent également de la progestérone.

Ainsi, en cas de tumeur testiculaire, les cellules vont sécréter des hormones stéroïdiennes en quantité très élevée par rapport aux concentrations physiologiques, ce qui est à l'origine de modifications sexuelles.

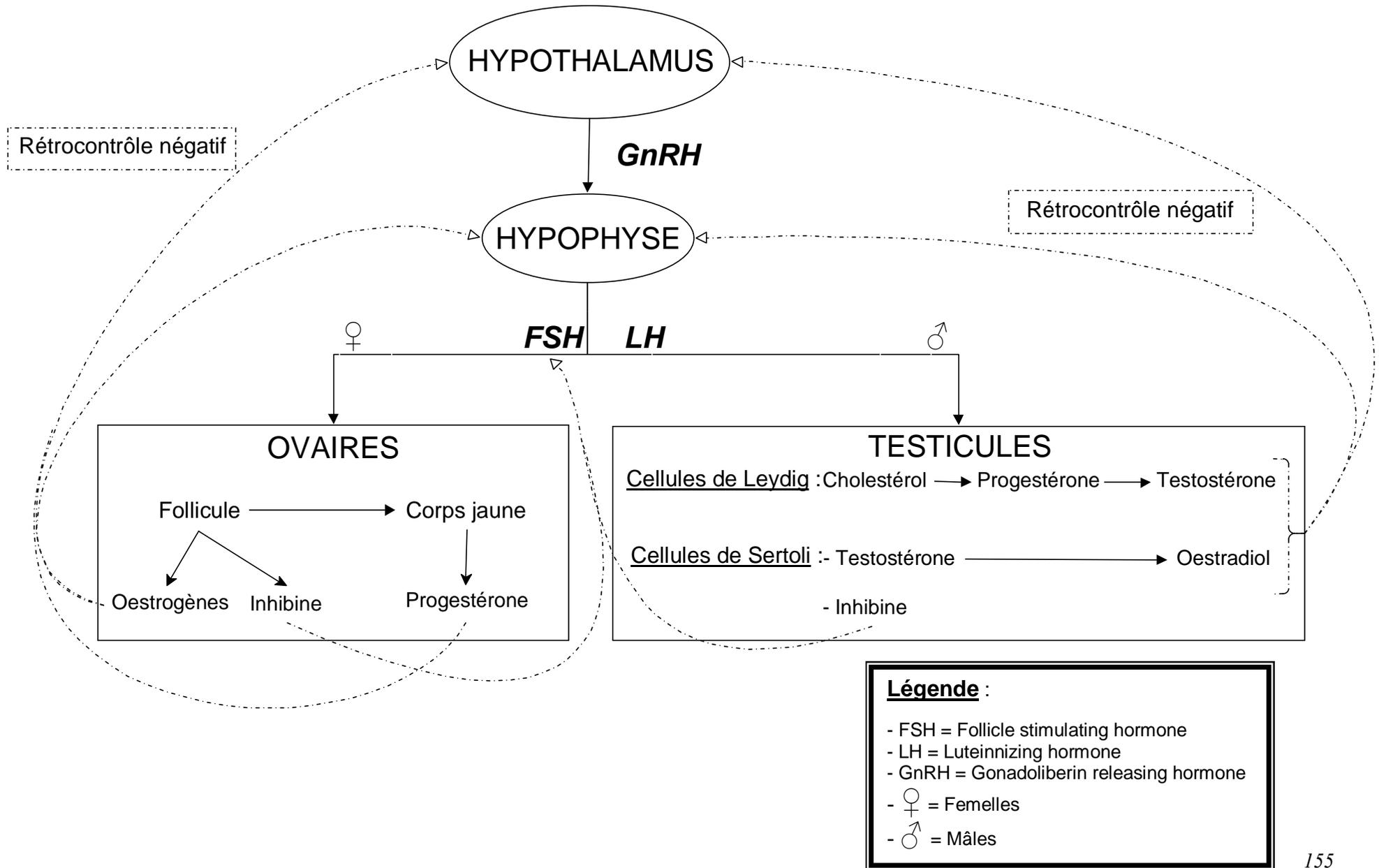
Voir *Figure 46 - Physiologie de la sécrétion des hormones sexuelles.*

#### ◆ **Régulation du cycle pileux**

Les follicules pileux évoluent selon un cycle dont le déterminisme est, entre autre, sous dépendance hormonale. Ainsi, la phase anagène (croissance du follicule pileux) est inhibée par les hormones stéroïdiennes et notamment par les oestrogènes. Cela explique l'apparition d'alopecie lors d'hyperoestrogénisme paranéoplasique. Les follicules pileux porteurs de récepteurs spécifiques aux oestrogènes se répartissent particulièrement en regard de la région péri-anale, de la face postérieure des cuisses, des flancs et de l'abdomen ventral. L'hyperoestrogénisme se manifeste donc par une alopecie de ces régions anatomiques.

Figure 46 - Physiologie de la sécrétion des hormones sexuelles

(D'après Goye, 2002, Schaffner-Trouble, 2002)



## ***II.6.2. Tumeurs ovariennes sécrétantes***

(Schaffner-Trouble, 2002, Morris and al., 2002, Mialot, 2000)

### *II.6.2.1. Définition*

Il existe trois groupes de tumeurs ovariennes qui ne sont pas tous sécrétants. Seules les tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels sont à l'origine de symptômes paranéoplasiques. Les deux autres types sont les tumeurs épithéliales (adénomes, adénocarcinomes, tumeurs endométrioïdes, 40 à 50% des cas), et les tumeurs dérivées des cellules germinales (dysgerminomes, tératomes, 6 à 12% des cas). (Mialot, 2000)

### *II.6.2.2. Etiologie et pathogénie*

Les tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels incluent des tumeurs des cellules de la granulosa des follicules le plus fréquemment, (Pluhar and al., 1995) et plus rarement des thécomes ou des fibromes. Ces tumeurs ovariennes sont sécrétantes c'est-à-dire qu'elles excrètent des hormones stéroïdiennes, œstrogène et progestérone, qui sont alors en quantité anormalement élevée dans l'organisme et sont à l'origine de symptômes paranéoplasiques.

- *Ceux-ci sont surtout en rapport avec une hypersécrétion d'oestradiol* : il entraîne des modifications du cycle sexuel, des signes génitaux, des symptômes cutanés et des anomalies hématologiques (myélotoxicité par blocage de l'utilisation d'EPO ou diminution de la production des précurseurs extra-rénaux de l'EPO concernant la lignée érythrocytaire, mais les mécanismes de cette myélotoxicité restent encore mal élucidés).
- *Lorsque la progestérone est sécrétée de façon prédominante*, on observe un anoestrus.
- *Certaines cellules tumorales ovariennes peuvent également être à l'origine de sécrétion de testostérone* induisant un syndrome de virilisation. Ceci est dû au fait qu'il existe une parenté biochimique entre les différentes hormones sexuelles et une voie de synthèse métabolique commune : chaque type cellulaire conduit physiologiquement cette voie métabolique jusqu'à un niveau qui lui est propre et qui aboutit à la production de l'hormone lui correspondant. Mais les cellules tumorales peuvent ne pas respecter ces conditions physiologiques et sécréter des hormones ne correspondant pas à leur type cellulaire.

### *II.6.2.3. Epidémiologie*

Les tumeurs ovariennes chez la chienne représentent en moyenne 1% des processus tumoraux de cette espèce, mais cette valeur est certainement sous-estimée car certaines sont asymptomatiques. (Mialot, 2000) Les tumeurs ovariennes sécrétantes regroupent 35 à 50% des tumeurs ovariennes. (Mialot, 2000) De toute façon, il s'agit de tumeurs rares chez la chienne.

Chez la chatte, la fréquence des tumeurs ovariennes est très mal connue.

L'âge moyen d'apparition des tumeurs ovariennes chez la chienne est de dix ans, sauf certaines tumeurs non sécrétantes, les tératomes qui sont détectés chez des chiennes de cinq ans en moyenne.

Chez la chatte, l'âge moyen de détection des tumeurs ovariennes est de six à sept ans.

Il n'existe pas de prédispositions raciales. (Mialot, 2000)

De 84 à 90% des tumeurs ovariennes sont unilatérales, l'ovaire gauche étant plus fréquemment atteint. (Mialot, 2000)

#### II.6.2.4. Signes cliniques

Les symptômes paranéoplasiques associés aux tumeurs ovariennes sont :

- *Une hypertrophie vulvaire, une gynécomastie voire une pseudocyèse* (lactation de pseudogestation)
- *Un oestrus irrégulier ou persistant* (Pluhar and al., 1995)
- *Des complications utérines* : un pyomètre ou une hyperplasie glandulokystique de l'endomètre
- *Des modifications comportementales* : une diminution des interactions sociales
- *Des symptômes cutanés* :
  - Une alopecie bilatérale symétrique associée à une hyperpigmentation et une hyperkératose cutanée
  - Des comédons
  - Une séborrhée secondaire pouvant favoriser l'apparition d'une pyodermite. Cette dermatose est généralement prurigineuse et peut s'accompagner d'une otite érythémato-cérumineuse.

Enfin, les oestrogènes peuvent induire des modifications hématologiques avec notamment une anémie normochrome normocytaire et arégénérative parfois mortelle, voire une pancytopénie.

Bien que rares, quelques cas de syndrome de virilisation ont été décrits.

Ces symptômes sont parfois associés aux symptômes directement liés à la présence physique de la tumeur ovarienne, à savoir une augmentation du volume abdominal (masse palpable ou ascite induite par des métastases).

La fréquence des métastases pour chaque type tumoral est différentes : les tumeurs de la granulosa ont une aptitude plus faible à métastaser que les adénocarcinomes et les dysgerminomes. Les sites de métastases sont les organes abdominaux (foie et reins), les noeuds lymphatiques, le péritoine et les poumons. (Mialot, 2000)

### *II.6.2.5. Diagnostic*

Le diagnostic précoce est souvent difficile car les tumeurs ovariennes sécrétantes ne sont détectées que lorsque des symptômes paranéoplasiques apparaissent. Ainsi, le diagnostic est surtout clinique : présence de modifications du cycle sexuel accompagnées ou non de troubles génitaux divers ou de symptômes cutanés. Ensuite, la palpation abdominale peut révéler la présence d'une masse mobile et localisée en région antérieure de l'abdomen. Enfin, divers examens complémentaires peuvent permettre de confirmer l'origine néoplasique des symptômes observés :

- ◆ **Une pyélographie intra-veineuse**

Elle permet de différencier une masse ovarienne d'une masse rénale.

- ◆ **Une échographie abdominale**

Elle permet de confirmer la présence d'une tumeur ovarienne, et dans ce cas de définir sa taille et sa localisation précise. On recherche une ou plusieurs cavité(s) solide(s) ou liquide(s) dans la région anatomique des ovaires. Toutefois, l'échographie a ses limites et ne détecte pas une tumeur mesurant moins de deux centimètres et demi de diamètre. En général, les tumeurs de la granulosa apparaissent comme multilobées et les dysgerminomes comme des masses nodulaires. L'échographie permet également de confirmer et de préciser la nature des anomalies utérines éventuellement associées (pyomètre ou hyperplasie glandulo-kystique).

- ◆ **Des radiographies abdominales**

Elles permettent de détecter d'éventuelles calcifications tumorales présentes dans certains tératomes (tumeurs ovariennes non sécrétantes), mais ceci est rare. La présence d'un pyomètre ou d'ascite est également parfois visible à la radiographie.

- ◆ **Des radiographies thoraciques**

Elles permettent de rechercher d'éventuelles métastases pulmonaires.

- ◆ **Un hémogramme**

Il peut révéler une pancytopénie permettant de confirmer la présence d'un syndrome paranéoplasique d'hypoplasie médullaire. Eventuellement, un myélogramme peut confirmer davantage le diagnostic en montrant une nette diminution des précurseurs leucocytaires, érythrocytaires et des plaquettes.

- ◆ **Des dosages hormonaux**

Ils peuvent être effectués en tenant compte du stade du cycle oestral (réalisation d'un frottis vaginal) : on pourra doser le 17- $\beta$  oestradiol, la progestérone, la testostérone, voire l'inhibine. Les résultats doivent toujours être interprétés en relation avec les signes cliniques. Concernant le 17- $\beta$  oestradiol et la progestérone, il conviendra de réaliser plusieurs dosages à quelques jours d'intervalle afin de pouvoir interpréter les résultats (sauf si au premier dosage les valeurs sont extrêmement élevées).

- ◆ **Une laparotomie exploratrice**

C'est un élément majeur du diagnostic car elle permet de confirmer la présence d'une tumeur ovarienne et de juger du stade d'extension car la grande majorité des

métastases siège dans la cavité abdominale. Il faut donc effectuer un examen minutieux des séreuses et des organes. Par ailleurs, si la présence d'une tumeur ovarienne est confirmée, la laparotomie exploratrice sera suivie de l'exérèse chirurgicale du processus néoplasique. Ainsi, la laparotomie exploratrice a une finalité diagnostique et thérapeutique.

Le diagnostic différentiel doit être effectué avec :

- *Les autres types de tumeurs ovariennes (non sécrétantes)*. Pour cela, on utilise l'échographie mais surtout le diagnostic histologique post-chirurgical.
- *Les dérèglements du cycle oestral*, notamment les non-ovulations, les non-nidations, les lutéolyses précoces, et les kystes folliculaires. Cela nécessite un suivi des variations hormonales. La présence d'une tumeur ovarienne sécrétante s'accompagne souvent de fortes élévations de l'oestradiolémie, associées à de légères augmentations de la progestéronémie.

#### *II.6.2.6. Traitement*

Le traitement des symptômes paranéoplasiques liés à une tumeur ovarienne sécrétante est uniquement étiologique et est le même que pour toutes tumeurs ovariennes.

##### **◆ Lorsque le bilan d'extension n'a pas mis en évidence de métastases**

On effectue une exérèse chirurgicale de la tumeur. En raison de l'existence éventuelle d'une affection utérine associée, on réalise une ovario-hystérectomie dans tous les cas. La seule chirurgie est très souvent curative et fait disparaître les symptômes paranéoplasiques sexuels, génitaux et cutanés.

Lorsque les symptômes paranéoplasiques persistent après le traitement chirurgical, cela témoigne de la présence anté-chirurgicale de métastases locorégionales sécrétantes non décelées lors du bilan d'extension préopératoire. Ainsi, les symptômes paranéoplasiques jouent un rôle important dans le suivi post-chirurgical de l'animal.

La radiothérapie pourrait être préconisée dans des formes très localisées à l'ovaire, mais dans ce cas, l'exérèse chirurgicale est de loin préférable.

##### **◆ En présence de métastases lors de la réalisation du bilan d'extension**

Un protocole de chimiothérapie palliative est mis en place. Quelques essais isolés de polychimiothérapie (cyclophosphamide, chlorambucil, nitroso-urée et bénomycine) ou d'injections intra-abdominales de cisplatine ont été testés lorsqu'un épanchement tumoral était présent, mais aucun résultat significatif n'est publié. L'immunothérapie semble avoir été utilisée avec succès dans un cas de tumeur des cellules de la granulosa métastatique chez une chienne.

Chez la chatte, le diagnostic tardif des tumeurs ovariennes augmente la fréquence de métastases associées au moment du traitement. Il pourrait donc être intéressant de combiner la chirurgie et la chimiothérapie, mais actuellement aucun protocole n'est proposé.

#### II.6.2.7. Pronostic

Le pronostic est fonction de la nature histopathologique de la tumeur car celle-ci conditionne le risque d'apparition de métastases. Cependant, une étude de survie récente concernant quatre-vingt-quatorze chiennes atteintes d'une tumeur ovarienne, conclut à l'absence de différence significative en fonction du type histologique. Les durées de survie moyenne seraient proches de deux ans quelle que soit la nature histologique du processus néoplasique. (Mialot, 2000)

#### II.6.2.8. Chez la femme

(Perlemuter et al., 2003-h)

Les tumeurs endocrines de l'ovaire sont rares dans l'espèce humaine (5% des tumeurs de l'ovaire) (Perlemuter et al., 2003-h) et ne sont pas toutes sécrétantes. Il existe deux types de tumeurs ovariennes chez la femme :

##### ◆ Les tumeurs féminisantes de l'ovaire (les plus fréquentes)

Elles comprennent des tumeurs de la granulosa qui sécrètent des oestrogènes dans 75% des cas, (Perlemuter et al., 2003-h) et des tumeurs à cellules de Sertoli pouvant également sécréter des oestrogènes. On trouve par ailleurs des gynandroblastomes ou dysgerminomes et des choriocarcinomes (tumeurs syncytiotrophoblastiques) produisant l'hormone chorionique (hCG).

Les symptômes liés à la surcharge oestrogénisme de l'organisme sont fonction de l'âge :

- *Chez la petite fille* : on observe une pseudo-puberté précoce iso-sexuelle avec apparition des caractères sexuels secondaires et des règles. Le diagnostic est basé sur les dosages de FSH et LH qui sont normaux, et des oestrogènes plasmatiques qui sont élevés. La tumeur ovarienne est mise en évidence par échographie pelvienne.
- *Chez la femme en période d'activité ovarienne* : on observe des métrorragies, un syndrome prémenstruel (ensemble des symptômes d'intensité croissante, apparaissant cinq à dix jours avant les règles : gonflement abdominal, céphalées, tension mammaire, irritabilité, prise de poids, voire œdème des chevilles) et des mastodynies (tension douloureuse des seins). Le diagnostic est basé sur l'élimination d'une imprégnation hormonale exogène, des dosages hormonaux et une échographie abdominale.

##### ◆ Les tumeurs masculinisantes de l'ovaire (très rares)

Elles comprennent des thécomes, des arrhénoblastomes (ou tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig ou androblastomes, les plus fréquentes), des tumeurs à cellules du hile ou à cellules de Leydig, des tumeurs à cellules lipidiques ou lipoïdiques, des dysgerminomes ou gynandroblastomes, et des lutéomes.

Le syndrome de virilisation observé varie en fonction de l'âge :

- *Avant la puberté*, on note une amorce de pseudo-puberté précoce hétérosexuelle.

- *Après la puberté*, on observe des signes de virilisation (hirsutisme, acné, séborrhée, modification de la voix, alopecie) qui sont associés à une spanioménorrhée (allongement du cycle menstruel) ou une aménorrhée (absence des menstruations) avant la ménopause.

Le diagnostic de ce syndrome repose sur le dosage de la testostérone qui dépasse 2 ng/mL, et sur la mise en évidence de la tumeur par échographie, coelioscopie, voire en réalisant des dosages hormonaux (dans le sang prélevé à différents niveaux au cours du cathétérisme des vaisseaux pelviens).

Les signes liés à la présence physique de la tumeur viennent très souvent compliquer ce tableau clinique : douleurs ou pesanteurs pelviennes, anomalies menstruelles, troubles vésicaux de type pollakiurie, augmentation du volume abdominal, voire ascite. Mais ces symptômes ne sont pas spécifiques et sont communs à toutes les tumeurs ovariennes.

Le traitement des tumeurs ovariennes dépend de l'âge de la femme, du désir ou non d'une maternité et de la nature bénigne ou maligne de la tumeur.

- *Tumeurs endocrines bénignes* : chez la femme jeune et chez l'enfant, le traitement chirurgical doit être conservateur (tumorectomie ou ovariectomie unilatérale). Après la ménopause, le traitement est en général chirurgical et définitif (ovario-hystérectomie).
- *Tumeurs endocrines malignes* : la chirurgie non conservatrice reste le traitement de choix, complétée par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie (doxorubicine, cisplatine, melphalan).

Le pronostic est mauvais.

### ***II.6.3. Tumeurs testiculaires chez le chien***

(Goye, 2002, Morris and al., 2002, Mialot, 2000)

#### *II.6.3.1. Définition*

Il existe trois groupes de tumeurs testiculaires chez le chien dont la fréquence relative d'apparition est similaire. Les séminomes proviennent des cellules germinales, les leydigomes et les sertolinomes sont dérivés des cordons sexuels et du stroma gonadique.

#### *II.6.3.2. Epidémiologie*

Les tumeurs testiculaires constituent le deuxième type tumoral du chien mâle après les tumeurs cutanées. (Mialot, 2000)

Elles s'observent chez des chiens âgés de neuf ans pour les sertolinomes, de dix ans pour les séminomes et de onze ans et demi pour les leydigomes.

La cryptorchidie est un facteur de risque d'apparition des sertolinomes et des séminomes, et les animaux atteints sont plus jeunes.

Certaines races semblent prédisposées, notamment le Pinscher, le Chow-chow, le Colley, le Fox terrier, le Basset et le Cocker. (Mialot, 2000)

### *II.6.3.3. Etiologie et pathogénie*

Le syndrome de féminisation et le syndrome prostatique sont provoqués par les sécrétions tumorales anormales et par le déséquilibre induit par un abaissement de la concentration sanguine en testostérone et une élévation de celui des hormones à actions oestrogéniques. Ils sont observés dans 20 à 25% des cas de sertolinomes. (Mialot, 2000) Ils sont plus exceptionnels lors de séminomes ou de leydigomes. L'hyperoestrogénisme est également à l'origine d'un syndrome d'hypoplasie médullaire (myélotoxicité des oestrogènes) lors de certains sertolinomes.

Les séminomes produisent des oestrogènes mais cette production est rarement accompagnée de signes cliniques spécifiques.

Les leydigomes produisent de la testostérone en relation avec l'apparition d'hernies périnéales et d'adénomes des glandes hépatoïdes circumanales. Parfois, l'hypertestostéronisme induit une alopecie au niveau des glandes péri-anales et de la base de la queue, par hyperplasie de ces glandes hormono-dépendantes (les oestrogènes les inhibent et les androgènes les stimulent).

L'étude d'un cas clinique récent (Kim and al., 2005) expose un cas d'hyperoestrogénisme paranéoplasique avec alopecie chez un chien mâle cryptorchide de huit ans présentant un séminome.

### *II.6.3.4. Signes cliniques*

On peut observer trois types de syndromes paranéoplasiques :

#### ◆ **Un syndrome de féminisation**

Il se caractérise par :

- *Une atrophie du pénis* rendant le prépuce pendulaire, une gynécomastie, une hypertrophie des mamelons et une atrophie du testicule controlatéral.
- *Des symptômes cutanés :*
  - Une alopecie bilatérale et symétrique en région génitale et péri-anales puis qui s'étend en face médiale et postérieure des cuisses, sur l'abdomen, puis sur les flancs, le thorax et le cou.
  - Une hyperpigmentation concernant la peau du prépuce, du scrotum, puis les cuisses, les flancs et l'abdomen.
  - Un amincissement et une sécheresse cutanés.
  - Un poil fin et cassant.

Voir *Figure 47 - Photos illustrant les symptômes cutanés observés chez un chien mâle présentant un syndrome de féminisation.*

- *Des modifications comportementales* peuvent également être observées : diminution de la libido, attraction des autres mâles, position d'une femelle pour uriner.



Présence d'une alopecie bilatérale et symétrique étendue, d'une hyperpigmentation et d'un poil fin



Nette repousse des poils après exérèse de la tumeur testiculaire

*Figure 47 - Photos illustrant les symptômes cutanés observés chez un chien mâle présentant un syndrome de féminisation.*

(Service de Dermatologie, ENVL)

#### ◆ Un syndrome prostatique

Il se traduit par une hypertrophie prostatique avec métaplasie malpighienne (sertolinomes) ou hyperplasie (séminomes voire leydigomes) : ces anomalies sont à l'origine d'un cortège de symptômes avec des pertes sanguines urétrales parfois associées à une hématurie, une dysurie, un ténésme ou une coprostase (favorisant l'apparition d'hernies périnéales), des infections urinaires chroniques ou récidivantes et une atteinte de l'état général lorsqu'une prostatite est associée.

#### ◆ Un syndrome d'hypoplasie médullaire

Il se caractérise par une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une leucopénie et une thrombopénie. Les symptômes propres à ce syndrome sont une apathie, une perte d'appétit voire des vomissements, une hyperthermie, une tachycardie et une tachypnée. D'autre part, des pétéchies, des ecchymoses cutanées voire d'autres hémorragies (épistaxis, hémorragie abdominale...), associées à une pâleur des muqueuses peuvent être observées. Enfin, diverses infections, notamment du tractus urinaire, pourront être détectées.

Les leydigomes produisent de la testostérone en relation avec l'apparition d'hernies périnéales et d'adénomes des glandes hépatoïdes circumanales.

Quelques chiens atteints de leydigome ont présenté une alopecie associée à un hypertestostéronisme : en région péri-anale, on observe un anneau de peau hyperplasique, et le tégument de la région des glandes situées à la base de la queue est également hyperplasique, alopecique, croûteux et séborrhéique. Une hyperpigmentation maculeuse survient en régions péri-anale et génitale.

D'autres symptômes paranéoplasiques sont associés à des tumeurs testiculaires mais sont plus rares :

- *Une infertilité liée à l'atrophie controlatérale du testicule sain* (et donc absence de spermatogenèse) par rétrocontrôle négatif des productions hormonales tumorales sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle a par ailleurs également une origine mécanique : la tumeur testiculaire provoque une atrophie et une nécrose des tissus sains par pression mécanique.
- *Une hypercalcémie paranéoplasique* se traduisant par une PUPD, des vomissements et une asthénie.

Ces symptômes sont parfois associés aux symptômes directement liés à la présence physique de la tumeur testiculaire, à savoir une hypertrophie scrotale ou inguinale, notamment lorsqu'il s'agit d'un sertolinome ou d'un séminome. En effet, les leydigomes sont le plus souvent nodulaires, bien délimités, et parfois multiples dans un même testicule, alors que les sertolinomes et les séminomes envahissent souvent beaucoup plus largement le testicule. Des nodules tumoraux de nature histologique différente peuvent coexister dans un même testicule.

L'évolution des leydigomes est bénigne. Environ 10% des sertolinomes et des séminomes métastasent. Le risque d'évolution métastatique est donc faible même si des emboles lymphatiques sont identifiés à l'histologie, ce qui n'est pas le cas des tumeurs testiculaires chez l'homme. Les sites métastatiques sont les nœuds lymphatiques locorégionaux, le foie, les reins, la rate, le pancréas, et les poumons. (Mialot, 2000)

#### *II.6.3.5. Diagnostic*

Le diagnostic est surtout clinique par l'association d'une anomalie de la palpation des testicules et d'un ou plusieurs syndrome(s) paranéoplasique(s) précité(s). Divers examens complémentaires peuvent confirmer l'origine néoplasique des symptômes observés :

##### ◆ **Des radiographies abdominales**

Elles peuvent mettre en évidence une masse abdominale pouvant correspondre à une tumeur sur un testicule ectopique. Elles peuvent également participer au bilan d'extension en révélant des nœuds lymphatiques hypertrophiés.

##### ◆ **Des radiographies thoraciques**

Elles permettent de rechercher d'éventuelles métastases.

##### ◆ **Une échographie abdominale et testiculaire**

Elle permet la détection de masses abdominales comme un testicule ectopique tumoral ou des nœuds lymphatiques hypertrophiés. Elle permet également de localiser la tumeur dans le testicule et d'effectuer une biopsie échoguidée en vue d'une analyse histologique (rarement effectuée en médecine vétérinaire). Enfin, elle permet de déceler les tumeurs testiculaires de petite taille non décelables à la palpation scrotale. L'échographie prostatique permet d'effectuer le diagnostic différentiel avec les autres affections prostatiques (prostatite, kystes prostatiques ou paraprostatiques, tumeurs

prostatiques). En cas de doute, un toucher rectal prostatique peut aider à orienter le diagnostic (taille, aspect de la surface, douleur ...) : lors d'hyperplasie paranéoplasique de la prostate, celle-ci apparaît hypertrophiée, symétrique et non douloureuse.

◆ **Un hémogramme**

Il révèle une pancytopénie permettant de confirmer la présence d'un syndrome paranéoplasique d'hypoplasie médullaire. Eventuellement, un myélogramme peut confirmer d'avantage le diagnostic en révélant une nette diminution des précurseurs leucocytaires, érythrocytaires et des plaquettes.

◆ **Dosages hormonaux**

On pourra doser l'oestradiol, la progestérone, la testostérone, voire l'inhibine (qui est produite par les cellules de Sertoli donc qui serait selon certains auteurs un bon marqueur des sertolinomes et/ou des leydigomes lorsqu'elle est élevée).

Les dosages hormonaux doivent être interprétés avec précaution et permettent surtout de confirmer la présence de métastases fonctionnelles suspectées lorsque les syndromes paranéoplasiques ne disparaissent pas ou réapparaissent après exérèse de la tumeur primitive.

◆ **L'analyse histologique post-chirurgicale de la tumeur**

Elle permet d'aboutir à un diagnostic de certitude.

Le diagnostic différentiel concerne surtout la différenciation des trois types de tumeurs testiculaires, compte tenu de la spécificité des symptômes (de femelles) observés chez un chien mâle. Lorsque seul un syndrome prostatique s'exprime cliniquement, le diagnostic différentiel doit être fait avec les autres affections prostatiques (prostatite, kystes prostatiques ou paraprostatiques, tumeurs prostatiques).

#### *II.6.3.6. Traitement*

Le traitement des symptômes paranéoplasiques liés à une tumeur testiculaire est uniquement étiologique. On réalise une castration chirurgicale qui doit être bilatérale. L'exérèse doit intéresser le testicule, l'épididyme, le cordon spermatique aussi haut que possible et le scrotum. La castration est curative dans la majorité des cas.

Le syndrome de féminisation régresse quelques semaines après l'exérèse tumorale. Cependant, il peut réapparaître lorsque la tumeur était maligne et que des métastases s'étaient déjà mises en place.

Une chimiothérapie complémentaire (cisplatine, méthotrexate, vinblastine, cyclophosphamide) peut être préconisée lorsque des métastases sont détectées.

Enfin, la radiothérapie semble être efficace sur des métastases ganglionnaires de séminomes.

### *II.6.3.7. Pronostic*

Il est tout d'abord lié à la nature histopathologique de la tumeur. Celui des leydigomes est bon. Le pronostic des sertolinomes et des séminomes est le plus souvent favorable après castration bilatérale. (Mialot, 2000)

Toutefois, lorsqu'un syndrome d'hypoplasie médullaire est présent ou que des métastases ont été observées lors du bilan d'extension, le pronostic devient beaucoup plus sombre. (Mialot, 2000)

### *II.6.3.8. Chez le chat*

(Mialot, 2000)

Les tumeurs testiculaires sont exceptionnelles dans cette espèce du fait de la fréquence élevée des castrations de convenance chez les chats mâles suivis par un vétérinaire.

L'évolution spontanée de ces tumeurs est donc mal connue.

La castration s'impose lors de découverte d'un testicule anormal associé ou non à la présence d'un ou plusieurs syndromes paranéoplasiques.

### *II.6.3.9. Chez l'homme*

(Perlemuter et al., 2003-e)

Chez l'homme, les tumeurs testiculaires endocrines sécrétantes peuvent induire une gynécomastie : les tumeurs germinales (choriocarcinomes, tératomes, séminomes) s'accompagnent d'une gynécomastie dans 5% des cas. (Perlemuter et al., 2003-e) Celle-ci est de mauvais pronostic et est liée à un hyperoestrogénisme (œstrogène sécrété par les cellules de Leydig) induit par la hCG. Le dosage des marqueurs tumoraux oriente le diagnostic : l'augmentation isolée de la  $\beta$ -hCG oriente vers un choriocarcinome tandis que la  $\beta$ -hCG et la  $\alpha$ -foetoprotéine sont sécrétées par 75% des tératomes.

Les tumeurs du stroma (à cellules de Leydig, voire à cellules de Sertoli) entraînent une gynécomastie dans 20% des cas. (Perlemuter et al., 2003-e) Ces tumeurs sont souvent bénignes et d'évolution lente, d'où l'intérêt de l'échographie pour les détecter à un stade infra-clinique. Elles sécrètent de la testostérone et de l'oestradiol et se caractérisent habituellement par une activité aromatique élevée.

D'autres tumeurs non testiculaires peuvent également induire une gynécomastie : des corticosurrénales féminisants (production massive d'oestrogènes et de leurs précurseurs, exceptionnels), des adénomes hypophysaires (adénomes à prolactine, voire adénomes gonadotropes ou non sécrétant associés à une acromégalie) et des tumeurs extraglandulaires sécrétant de la hCG, HLP, oestrogènes ou leurs précurseurs (cancers bronchiques indifférenciés, phéochromocytomes, hépatoblastomes...).

Le traitement de la gynécomastie paranéoplasique est avant tout étiologique. Lorsque l'étiologie n'est pas détectée, on peut mettre en place un traitement palliatif :

- *Médical* : il fait appel à un androgène non aromatisable (dihydrotestostérone sous forme de gel percutané (ANDRACTIM®), mais le résultat est souvent décevant.
- *Chirurgicale* : il s'impose lorsque la gynécomastie est très développée ou mal supportée.

## **II.7. Acromégalie chez le chat**

(Ramsey, 2003, Morris and al., 2002, Rijnberg, 2000)

### ***II.7.1. Définition***

L'acromégalie est un syndrome d'hypersécrétion somatotrope qui se caractérise par une croissance exagérée du tissu conjonctif et du tissu osseux, et par un trouble de la régulation du glucose. L'hormone somatotrope est encore appelée hormone de croissance ou growth hormone (GH). (Régnier, 1993-b)

Chez le chat, cette hypersécrétion correspond à un syndrome paranéoplasique, ce qui n'est pas le cas de l'acromégalie du chien. En effet, chez le chien, l'hypersécrétion de GH est due à un excès de progestérone endogène pendant le métoestrus ou l'oestrus, ou plus rarement à des injections répétées de progestatifs de synthèse exogènes. L'hypersécrétion de la GH induite par l'excès de progestérone provient donc de l'épithélium mammaire hyperplasié et non de l'hypophyse. La pathogénie repose sur une augmentation du nombre et des capacités fonctionnelles des cellules somatotropes de l'antéhypophyse, sous l'action de la progestérone. (Régnier, 1993-b)

### ***II.7.2. Rappels***

(Feldman and al., 2004)

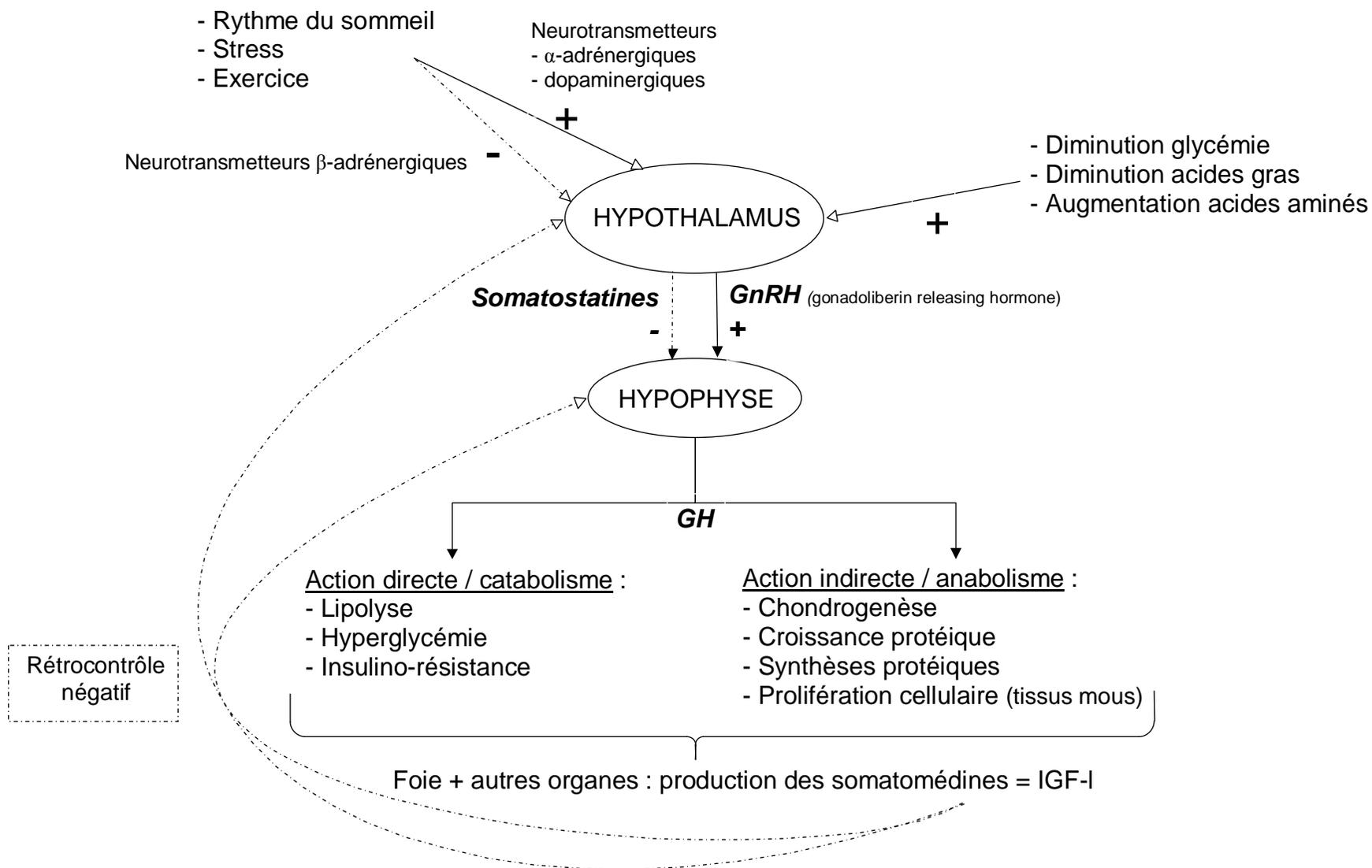
Les cellules somatotropes de l'antéhypophyse sécrètent la GH sous l'influence de l'hypothalamus qui a une action stimulante via la GnRH et inhibitrice via la somatostatine. La GH libérée par l'antéhypophyse exerce diverses actions sur l'organisme : elle favorise la lipolyse, l'augmentation de la glycémie avec induction d'une insulino-résistance, la chondrogenèse, la croissance du squelette, les synthèses protéiques et la prolifération cellulaire (tissus mous). Certains organes, notamment le foie, vont produire les somatomédines ou IGF-1 (Insulin Like Growth Factors) qui exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, et permettent ainsi la régulation de la sécrétion de la GH.

La sécrétion hypophysaire de GH dépend de divers facteurs intrinsèques comme la glycémie, les teneurs sanguines en acides gras et en acides aminés, et extrinsèques comme le rythme du sommeil, le stress et l'exercice.

Voir *Figure 48 - Physiologie de la sécrétion de la Growth Hormone (GH)*.

**Figure 48 - Physiologie de la sécrétion de la Growth Hormone (GH)**

(D'après Rijnberg, 2000, Feldman and al., 2004)



### ***II.7.3. Etiologie et pathogénie***

Chez le chat, l'acromégalie est due à la présence d'une tumeur hypophysaire qui sécrète une quantité excessive de GH. Dans la majorité des cas, il s'agit d'adénomes (comme chez l'homme). C'est l'étude immuno-histochimique de ces tumeurs qui a permis de matérialiser leur nature somatotrope. Chez le chat, les progestagènes n'augmentent pas la concentration sanguine en GH comme chez la chienne.

Toutefois, il a déjà été observé une acromégalie chez des chats ayant un fibroadénome induisant une production accrue de GH. Par ailleurs, une acromégalie paranéoplasique a déjà été observée chez un chien qui présentait un adénome hypophysaire sécrétant. (**Rijnberg, 2000**)

L'extension suprasellaire des adénomes hypophysaires félines peut conduire à l'apparition de troubles nerveux centraux.

### ***II.7.4. Epidémiologie***

(**Régnier, 1993-b**)

L'identification de ce syndrome paranéoplasique est relativement récente. L'incidence de l'acromégalie féline semble faible puisque moins de vingt cas ont été rapportés pendant les huit dernières années.

Elle touche des chats adultes plutôt âgés (en moyenne dix ans) et beaucoup plus souvent des mâles (neuf cas sur dix).

La race ne semble pas avoir d'influence sur le développement de ce syndrome.

### ***II.7.5. Signes cliniques***

(**Ramsey, 2003, Rijnberg, 2000, Régnier, 1993-b**)

Les chats sont souvent présentés en consultation avec des symptômes correspondant au diabète sucré : PUPD, polyphagie, glucosurie et hyperglycémie.

Ultérieurement, au cours de l'évolution de la tumeur sous traitement du diabète sucré, apparaissent les symptômes propres à l'acromégalie, à savoir une prise de poids (de 1 à 1,5 kg en quelques mois) et une augmentation de la taille de la tête et de l'abdomen. On observe également des signes de viscéromégalie : augmentation de la taille du foie, des reins et du cœur, et hypertrophie de la langue.

La cardiomégalie peut s'accompagner d'un souffle systolique et le chat peut présenter des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (essoufflement, intolérance à l'effort, toux...). Des lésions d'arthrose sont souvent associées mais elles n'entraînent pas nécessairement de boiterie donc leur diagnostic est surtout radiographique.

Des complications d'insuffisance rénale, d'acidocétose diabétique ou de troubles nerveux (convulsions, mouvements de tourner en rond...) peuvent venir s'ajouter au tableau clinique.

### ***II.7.6. Diagnostic***

(Ramsey, 2003, Rijnberg, 2000, Régnier, 1993-b)

L'acromégalie doit être suspectée chez tous les chats présentant un diabète sucré insulino-résistant. L'apparition ultérieure de modifications morphologiques et de signes de viscéromégalie vient ensuite renforcer la suspicion.

Divers examens complémentaires peuvent être réalisés afin de confirmer l'hypothèse clinique :

- *Des radiographies thoraciques* qui peuvent révéler une hypertrophie cardiaque.
- *Des radiographies osseuses* montrant des lésions d'arthropathie dégénérative diffuse, d'ostéophytose des corps vertébraux, et d'épaississement de la voûte crânienne avec hyperostose frontale.
- *Le dosage de la GH sanguine* : la mise en évidence d'une concentration élevée et non contrôlable (épreuve d'hyperglycémie provoquée) de GH plasmatique sera un élément diagnostique positif.
- *Les valeurs usuelles de la GH plasmatique sont de 6 µg/L.* (Rijnberg, 2000) Si le résultat obtenu est nettement supérieur à cette valeur, une seule mesure suffit à confirmer le diagnostic. Par contre, si le résultat obtenu est faiblement augmenté par rapport à la valeur de référence, il peut être nécessaire de réitérer ce dosage plusieurs fois, de réaliser un test de stimulation à la GnRH ou à la clonidine, voire de doser les somatomédines plasmatiques qui sont en concentrations accrues lors d'acromégalie. Toutefois, ces derniers examens sont rarement effectués chez le chat.
- *Un examen de l'hypophyse au scanner* (tomodensitométrie) permet de visualiser la tumeur sous-jacente. La taille et l'extension de la tumeur conditionnent le pronostic et la réponse au traitement.

Le diagnostic différentiel de l'acromégalie féline est relativement aisé en tenant compte de l'évolution clinique de l'animal. La seule difficulté est de ne pas omettre l'hypothèse de ce syndrome chez un chat atteint d'un diabète sucré.

### ***II.7.7. Traitement***

Le traitement de l'acromégalie paranéoplasique féline repose essentiellement sur l'élimination du processus tumoral sous-jacent. Toutefois, un contrôle du diabète sucré secondaire doit être effectué en parallèle.

Ainsi, conjointement à l'insulinothérapie nécessaire pour stabiliser le diabète sucré, la radiothérapie externe de la région hypophysaire (irradiation avec du cobalt) ou l'administration d'un agoniste de la dopamine (bromocriptine) aident à contrôler l'hypersécrétion somatotrope. L'administration d'octréotide (SANDOSTATINE®) qui est un analogue de synthèse de la somatostatine, pourrait également inhiber l'hypersécrétion de GH (Voir *Figure 48 - Physiologie de la sécrétion de la GH*). La posologie recommandée est 20 µg trois fois par jour en injections sous-cutanées pendant trois semaines, ou 100 µg deux fois par jour pendant quatre jours. (Régnier, 1993-b) Le rythme d'administration de cette molécule et son coût élevé rendent son utilisation difficile chez le chat. Récemment, un analogue de synthèse de la somatostatine ne nécessitant qu'une injection par mois a été développé chez l'homme. Toutefois, ce traitement médical n'est pas une alternative à la chirurgie hypophysaire chez l'homme.

Enfin, l'hypophysectomie est décrite dans la littérature lors de tumeur hypophysaire de taille réduite, mais elle est peu réalisée en pratique chez le chat, compte tenu des risques élevés de ce type de chirurgie.

Un essai de traitement d'un diabète sucré insulino-résistant secondaire à une acromégalie chez un chat de quatorze ans, en utilisant un agoniste de la dopamine, le L-déprényl, associé à de fortes doses d'insuline, n'a pas fourni des résultats satisfaisants (absence de réduction des signes cliniques). (Abraham and al, 2002)

### ***II.7.8. Pronostic***

Le pronostic à court terme est relativement bon sans traitement de l'acromégalie proprement dite. Le diabète induit par la GH est insulino-résistant donc il est assez difficile à contrôler et nécessite des doses élevées d'insuline ce qui augmente largement le coût du traitement. (Rijnberg, 2000)

Lorsque des complications d'insuffisance cardiaque congestive ou d'extension tumorale surviennent, elles aboutissent fréquemment à la mort de l'animal ou à son euthanasie en moins de un à deux ans. (Rijnberg, 2000)

Les résultats de la radiothérapie semblent prometteurs. (Rijnberg, 2000)

### ***II.7.9. Chez l'homme***

(Perlemuter et al, 2003-a)

L'acromégalie humaine (rare) est le plus souvent d'étiologie néoplasique (95% des cas), avec présence d'adénomes hypophysaires. Des concentrations sanguines élevées en hormone de croissance ont également été rapportées lors de tumeurs pulmonaires et gastriques. Celles-ci peuvent être responsables d'un tableau d'ostéo-arthropathie hypertrophiante. Enfin, on a aussi pu observer un tableau d'acromégalie par sécrétion tumorale de GHRH (growth hormone-releasing hormone), et ceci au cours de tumeurs pancréatiques, pulmonaires (carcinoïdes) et digestives qui sont par ailleurs de petite taille.

La pathogénie est similaire à celle du chat : on note une hypersécrétion de GH. Dans plus de 30% des adénomes hypophysaires à GH, on retrouve une mutation du gène  $Gs\alpha$  (ou  $Gsp$  oncogène). (Perlemuter et al, 2003-a) Celui-ci provoque une activation permanente de l'adényl-cyclase membranaire qui stimule la sécrétion de GH et la prolifération cellulaire via l'AMP<sub>c</sub>, et qui est habituellement sous contrôle hypothalamique (GHRH). L'activité adényl-cyclase reste néanmoins inhibée par la somatostatine, la protéine inhibitrice  $G_i$  fonctionnant normalement.

Les signes cliniques sont proches de ceux rencontrés chez les carnivores domestiques (les particularités étant liées aux différences morphologiques entre ces deux espèces) :

◆ **Syndrome dysmorphique et viscéromégalie**

Ils sont liés à la prolifération cellulaire touchant les os courts et les parties molles : on note une dysmorphie acrofaciale évoluant lentement au fil du temps (face, crâne, extrémités et tronc), et une mégasplanchnie (foie, reins, thyroïde, glandes salivaires, rate, côlon, organes génitaux externes, langue et cœur). Une fatigabilité musculaire, des paresthésies des extrémités et une hypersudation peuvent compléter ce tableau clinique.

◆ **Syndrome tumoral hypophysaire**

Ce sont des signes liés à la présence physique de la tumeur : on note des céphalées (apparition récente, par accès rapprochés ou continus avec paroxysmes, souvent de localisation frontale, médianement à la racine du nez, ou plus rarement bitemporale, voire apexienne) et des signes oculaires (modifications du champs visuel à rechercher avec l'appareil de Goldman : le plus souvent il s'agit d'une hémianopsie bitemporale).

Le diagnostic de certitude fait appel à la réalisation d'investigations complémentaires :

◆ **Imagerie médicale**

On réalise des radiographies osseuses (croissance en épaisseur), une IRM hypophysaire (visualisation directe de la tumeur, de son extension, et de son caractère invasif), voire un scanner hypophysaire (analyse des structures osseuses voisines). Lors de tumeurs ectopiques sécrétant de la GHRH, on réalise un scanner thoraco-abdominal, une écho-endoscopie, voire une scintigraphie au pentrétotide marqué (analogue de la somatostatine se fixant sur les récepteurs de la somatostatines).

◆ **Analyses biologiques**

On réalise divers dosages et tests :

- *Dosage basal de GH* (> 5ng/mL à jeun), voire réalisation d'un cycle de GH avec des dosages répétés sur le nyctémère.
- *Test de freinage* : l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale est négative (> 3 ng/mL après freinage).
- *Dosage de l'IGF1* (élevé) qui est plus spécifique que celui de la GH (élévation aussi lors de stress ou de certaines affections chroniques). Il est également utilisé dans le suivi médical de l'acromégalie.

- *Test à la TRH* : les concentrations sanguines en GH s'élèvent trente minutes après l'injection intra-veineuse de TRH chez 80% des patients. (**Perlemuter et al, 2003-a**)
- *Dosage de la GHRH* réalisé lorsque les anomalies de la sécrétion de la GH ne sont pas évidentes. S'il dépasse 300 µg/mL, il faut rechercher une tumeur pancréatique ou digestive sécrétant la somatocrine (GHRH).

◆ **Analyses biochimiques diverses**

On observe souvent une hyperphosphorémie et une normocalcémie, des intolérances glucidiques dans 20 à 40% des cas voire un diabète franc, une élévation des concentrations sériques en acides gras libres et un bilan azoté positif. (**Perlemuter et al, 2003-a**)

◆ **Analyses hématologiques**

L'augmentation du volume des liquides extracellulaires induit une hémodilution se traduisant par une anémie modérée sur l'hémogramme.

◆ **L'étude dynamique des autres axes antéhypophysaires (thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope)**

Elle est nécessaire à la recherche d'un déficit ou d'une hypersécrétion associée (prolactine le plus souvent).

Diverses complications peuvent ternir le pronostic de l'acromégalie humaine :

- *Les rhumatismes parfois très douloureux* : on observe une cyphose pouvant gêner la respiration et aggraver les dysfonctionnements cardio-vasculaires, des arthroses et des ostéophytoses exubérantes aux extrémités des membres.
- *Les complications cardiovasculaires (les plus graves)* : on note le développement d'une cardiomyopathie pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque globale (risque de décès) et qui est aggravée par l'HTA (hypertension artérielle) et l'hypoxie liée aux troubles ventilatoires et un syndrome d'apnée du sommeil.
- *Un diabète sucré sans acidose* qui répond parfois mal au traitement. Il signe l'évolutivité de l'acromégalie et incite au traitement actif.
- *Des lithiases rénales*. Elles signent l'évolutivité de l'acromégalie.
- *Risques de néoplasies*, notamment coliques.

Le traitement de choix de l'acromégalie humaine est l'exérèse chirurgicale, que la tumeur primitive soit un adénome hypophysaire (résection par voie transphénoïdale) ou une tumeur ectopique sécrétant de la GHRH. La radiothérapie (radiothérapie conventionnelle ou gamma-knife c'est-à-dire avec repérage stéréotaxique) sert de complément à la chirurgie lorsque la guérison n'est pas obtenue après celle-ci. Environ 40% (**Perlemuter et al, 2003-a**) des patients ne sont pas guéris (l'objectif étant l'obtention d'une concentration sanguine

basale en GH < 2 ng/mL) après ces deux techniques médicales : lorsque la concentration sanguine en GH est comprise entre 2 et 5 ng/mL, une surveillance biologique rigoureuse est nécessaire. Lorsqu'elle est supérieure à 3 ng/mL, un traitement médical est indiqué. Celui-ci est basé sur l'utilisation d'analogues de la somatostatine (inhibiteurs de la GH) : l'acétate d'octréotide (SANDOSTATINE®, SANDOSTATINE HLP®) ou le lanréotide (SOMATULINE LP®). Ils améliorent les symptômes de l'acromégalie, mais aussi la fonction cardiaque (diminution de l'hypertrophie ventriculaire). Une rechute est systématique lors de l'arrêt du traitement. Les effets secondaires observés sont essentiellement digestifs et transitoires : nausée, diarrhée, et douleur abdominale. Une lithiase vésiculaire de type cholestérolique peut apparaître, ce qui implique une surveillance échographique avant et pendant le traitement. L'utilisation d'acide ursodéoxycholique permet de lutter contre cette complication.

## **II.8. Hypertension Artérielle**

(Cotard, 2003, Savary-Bataille, 2002-b)

Chez le chien et le chat, le principal trouble cardiocirculatoire paranéoplasique rencontré est l'hypertension artérielle systémique. (Chuzel, 2004-a)

### ***II.8.1. Définition***

(Savary-Bataille, 2002-b)

L'hypertension artérielle (HTA) est définie comme une élévation persistante de la pression artérielle systolique (PAs) et/ou de la pression artérielle diastolique (PAd). Les valeurs usuelles sont les suivantes :

- PAs : 150 +/- 16 mmHg chez le chien et 118 +/- 11 mmHg chez le chat.
- PAd : 86 +/- 13 mmHg chez le chien et 84 +/- 12 mmHg chez le chat.

En pratique, on parle d'HTA modérée lorsque le rapport PAs/PAd est supérieur à 170/100 mmHg et d'HTA sévère lorsque PAs/PAd est supérieur à 200/110.

### ***II.8.2. Rappels***

Afin de comprendre la pathogénie d'une HTA paranéoplasique, il convient de rappeler les mécanismes de régulation de la pression artérielle (PA).

La PA dépend des résistances vasculaires périphériques (RVP) et du débit cardiaque (DC) lui-même étant fonction de la fréquence cardiaque (FC) et du volume d'éjection systolique (VES) :  $PA = FC * VES * RVP = DC * RVP$  (Savary-Bataille, 2002-b)

La PAs et la PAd constituent les limites haute et basse des oscillations périodiques de la PA autour de la PA moyenne :  $PA_m = PAd + 1/3 (PAs - PAd)$  (Savary-Bataille, 2002-b)

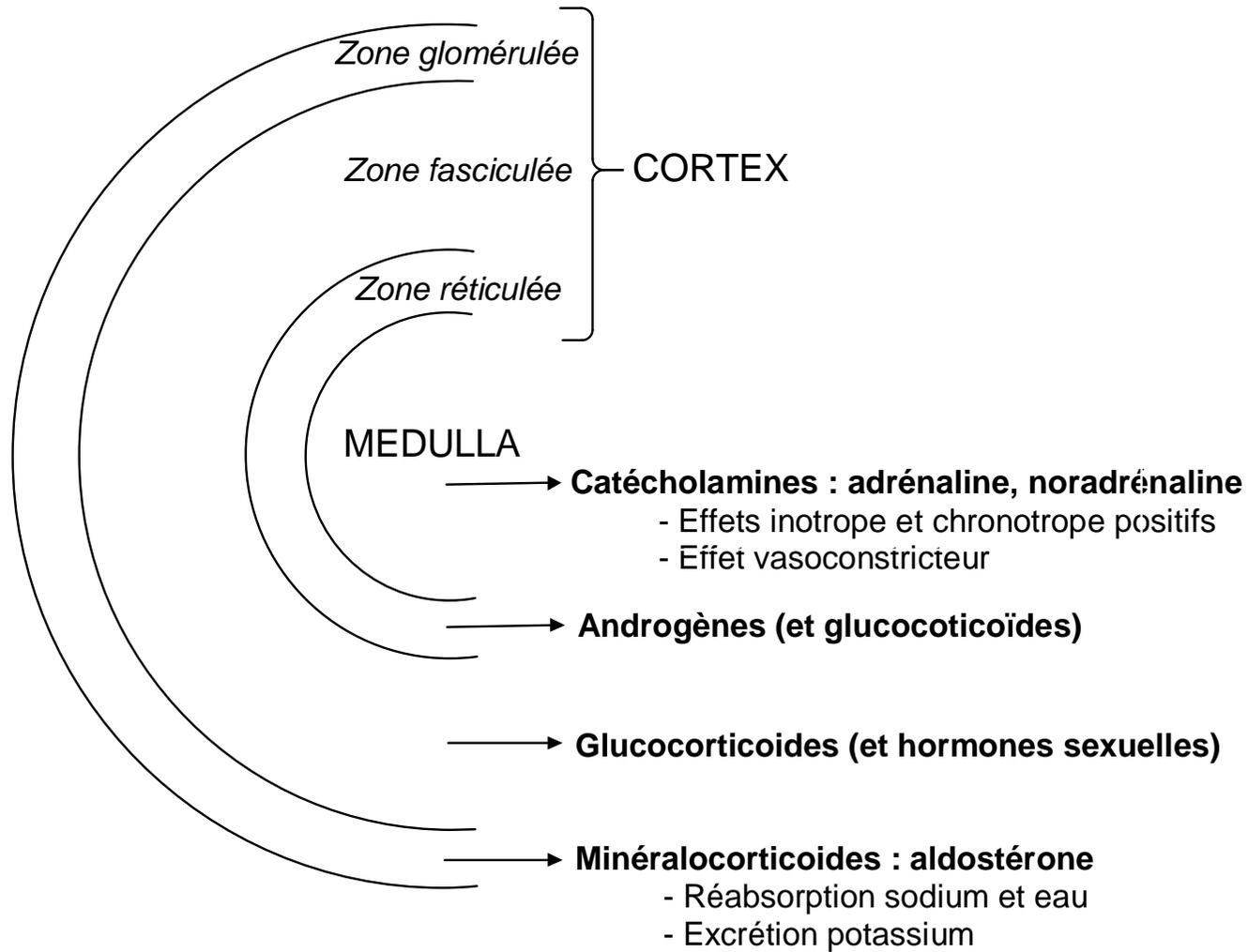
La régulation de la PA fait intervenir trois catégories de mécanismes ayant une action plus ou moins rapide (Cotard, 1992) :

- *Les mécanismes d'action rapide* (moins d'une minute) : ils font intervenir des réflexes hémodynamiques du système nerveux autonome et du système nerveux central (barorécepteurs, chémorécepteurs), à l'origine de modification de l'activité cardiaque et du tonus vasculaire (vasodilatation, vasoconstriction).
  
- *Les mécanismes d'action intermédiaire* (quelques minutes à une heure) :
  - Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : en réponse à la baisse de la PA, le SRAA est stimulé et après une cascade de réactions enzymatiques, il conduit à la production d'un puissant vasoconstricteur, l'angiotensine II qui a donc un effet hypertenseur.
  - Les prostaglandines notamment la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) ont une action vasodilatatrice et sur l'excrétion rénale de sodium.
  
- *Les mécanismes d'action différée* : ils interviennent essentiellement sur la volémie en ajustant l'excrétion d'eau et du sodium par le rein. Ils mettent en jeu trois hormones : le facteur natriurétique auriculaire (FNA) synthétisé par les cardiocytes auriculaires, l'hormone anti-diurétique (ADH) synthétisée par l'hypothalamus, et l'aldostérone synthétisée dans la zone glomérulaire des glandes surrénales.

Par ailleurs, il est intéressant de rappeler les différentes zones d'une glande surrénale et leurs sécrétions, afin de mieux comprendre la pathogénie des tumeurs surrénales que nous verrons ultérieurement : voir *Figure 49 -Représentation schématique des différentes zones d'une glande surrénale et leurs sécrétions.*

Figure 49 - Représentation schématique des différentes zones d'une glande surrénale et leurs sécrétions

(D'après **Feldman and al., 2004**)



### ***II.8.3. Etiologie et pathogénie***

(Savary-Bataille, 2002-b)

L'HTA paranéoplasique est associée à des adénomes ou adénocarcinomes thyroïdiens (voir *Hyperthyroïdie féline, II.4.*), à des chémodectomes et à des tumeurs surrenaliennes (Hypercorticisme ou syndrome de Cushing, phéochromocytomes, hyperaldostéronisme). Voyons la pathogénie de ces différents types de tumeurs :

#### **◆ Hyperthyroïdie féline**

C'est la teneur sanguine élevée en hormones thyroïdiennes sécrétées par la tumeur qui est à l'origine de l'HTA paranéoplasique. En effet, ces hormones thyroïdiennes possèdent une action inotrope et chronotrope positive directe sur le myocarde (augmentant le DC), mais induisent également un accroissement du nombre et de la sensibilité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques cardio-vasculaires à l'action des catécholamines circulantes (notamment la noradrénaline qui est vasoconstrictrice).

#### **◆ Hypercorticisme ou syndrome de Cushing**

L'HTA paranéoplasique résulte de l'action spécifique des glucocorticoïdes circulants. Ils augmentent la synthèse hépatique d'angiotensinogène qui est un précurseur de l'angiotensine II (vasoconstricteur puissant), la sensibilité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques cardio-vasculaires à l'action des catécholamines circulantes (noradrénaline) et la réabsorption rénale de sodium et d'eau résultant en une hypervolémie.

#### **◆ Phéochromocytomes (tumeurs de la glande médullo-surrénale)**

Cette tumeur sécrète des catécholamines, adrénaline et noradrénaline, qui ont un effet direct sur le système cardio-vasculaire : action inotrope et chronotrope positive sur le myocarde, et vasoconstriction. (Morris and al., 2002)

#### **◆ L'hyperaldostéronisme (tumeurs du cortex surrénalien, notamment de la zone glomérulée)**

La sécrétion accrue de minéralocorticoïdes, notamment l'aldostérone qui agit directement sur le rein, entraîne une augmentation de l'excrétion du potassium mais surtout de la réabsorption d'eau et de sodium créant une hypervolémie.

### ***II.8.4. Signes cliniques***

(Savary-Bataille, 2002-b)

Les symptômes de l'HTA paranéoplasique sont identiques à ceux de toute HTA et sont dus aux lésions notamment vasculaires induites par l'élévation persistante de la pression sanguine dans les organes richement vascularisés. Toutefois, chez les animaux atteints d'une HTA paranéoplasique, les symptômes de l'affection causale sous-jacente voire d'autres symptômes paranéoplasiques coexistent. Nous ne décrirons ici que les symptômes en relation

avec l'HTA. Les autres symptômes paranéoplasiques associés dans certaines tumeurs (hyperthyroïdie, hypercorticisme...) ont été décrits précédemment.

Dans certains cas, l'HTA paranéoplasique est asymptomatique ou provoque des symptômes discrets ou localisés à un seul organe (œil).

#### ◆ Signes oculaires

- *Rétinopathie hypertensive débutante* : on note une augmentation de la tortuosité des vaisseaux rétiniens, des oedèmes rétiniens, des hémorragies intra-rétiniennes et des spots focaux de détachements rétiniens.
- *Rétinopathie hypertensive sévère* : une cécité d'apparition brutale ou progressive est l'un des motifs le plus fréquent de consultation. A l'examen des yeux, on peut observer des hémorragies dans les différents secteurs oculaires (rétine, vitré, chambre antérieure), des décollements rétiniens, voire des glaucomes secondaires et une atrophie rétinienne (séquelle d'un décollement rétinien) se manifestant par une hyper-réflexivité du fond d'œil. Les lésions sont le plus souvent bilatérales mais sont rarement de même sévérité dans les deux yeux.

#### ◆ Signes neurologiques d'encéphalopathie hypertensive

On peut observer un animal désorienté, qui tourne en rond, ou présentant des "confusions", des convulsions, des syncopes, ou de l'ataxie. Des accidents vasculaires cérébraux, des postures de décérébration et des signes vestibulaires peuvent également être présents.

#### ◆ Signes cardio-vasculaires

L'auscultation cardiaque peut révéler la présence d'un souffle cardiaque systolique apexien ou un bruit de galop. L'HTA entraîne rarement une insuffisance cardiaque congestive.

Les lésions cardiaques sont consécutives à un remodelage du tissu cardiaque face à l'augmentation des résistances vasculaires périphériques et donc de la post-charge.

#### ◆ Signes rénaux

Ils sont identiques à ceux d'une atteinte rénale ou d'une insuffisance rénale chronique : polyuro-polydipsie, anorexie, perte de poids, vomissements et présence de petits reins à la palpation trans-abdominale. Les lésions rénales sont liées à l'hypertension glomérulaire entraînant des lésions vasculaires et glomérulaires (glomérulosclérose, atrophie glomérulaire...).

#### ◆ Signes non spécifiques

De l'abattement et de la faiblesse peuvent être observés dans certains cas.

### II.8.5. Diagnostic

(Cotard, 2003)

Le diagnostic repose tout d'abord sur l'évocation d'une HTA due à une tumeur sous-jacente ou lors de symptômes évocateurs tels que la cécité brutale ou des signes nerveux. Il sera ensuite confirmé par la mesure directe de la PA (Doppler) et par la mise en place d'examens complémentaires visant à identifier le processus tumoral sous-jacent et à éliminer les autres causes d'HTA. Ainsi, dans la recherche d'un syndrome paranéoplasique, on effectuera :

- *Un dosage de la T4 basale* chez le chat (Hyperthyroïdie féline)
- *Un test de stimulation à l'ACTH* avec dosage du cortisol juste avant et une heure après l'injection d'ACTH, et une échographie abdominale (hypercorticisme, phéochromocytomes, hyperaldostéronisme).
- *Un ionogramme* avec notamment mesure du sodium et du potassium (hyperaldostéronisme).

Pour effectuer le diagnostic différentiel avec les autres causes d'HTA, on effectuera :

- *Une numération et formule sanguines voire un myélogramme*, pour éliminer une anémie, une polycythémie ou un myélome qui peuvent eux-mêmes avoir une origine paranéoplasique (voir *Anémies, I.4.2.1., Polyglobulies, I.4.2.2. et Syndrome d'hyperviscosité sanguine, II.2.*).
- *Un dosage du calcium et des protéines totales*, pour éliminer une hypercalcémie qui elle-même peut avoir une origine paranéoplasique (voir *Hypercalcémie, II.1.*).
- *Un dosage de la glycémie*, pour éliminer un diabète sucré et une acromégalie (hyperproduction de Growth Hormone qui a un effet "diabétogène").
- *Un dosage de l'urémie et de la créatininémie, et une mesure du rapport protéines/créatinine urinaires* (recherche d'une protéinurie), pour éliminer une insuffisance rénale chronique liée à une glomérulonéphrite, une néphrite interstitielle chronique, une amyloïdose ou une polykystose rénales. Toutefois, ces valeurs peuvent être aussi élevées lors d'HTA paranéoplasique ayant des répercussions rénales sévères.
- *Un test de stimulation à la TSH avec dosage de la T4*, pour éliminer une hypothyroïdie canine.
- *(Une évaluation de l'état d'entretien et une mesure du poids de l'animal, pour éliminer l'obésité.)*

Quel que soit le diagnostic, l'évaluation des conséquences organiques de l'HTA sera ensuite réalisée :

- *Un examen ophtalmologique et neurologique complet sera réalisé.*
- *Des radiographies thoraciques et une échocardiographie peuvent révéler une cardiomégalie et parfois, une aorte proximale ayant un trajet tortueux (hypertrophie ventriculaire gauche).*
- *Des valeurs élevées de l'urémie et de la créatininémie, des urines peu concentrées et parfois une protéinurie à la bandelette urinaire peuvent être dues aux lésions rénales hypertensives.*

Voir *Figure 50 -Diagnostic différentiel de l'hypertension artérielle (HTA).*

Figure 50 - Diagnostic différentiel de l'hypertension artérielle (HTA)

(D'après Hébert, 2002)

Suspicion clinique d'une HTA ou d'une maladie connue pour être responsable d'une HTA

Mesures répétées de la PA

Confirmation d'HTA

(Chat : PAs > 160 mmHg et chien : > 180 mmHg)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES LORS DE SUSPICION D'ORIGINE RENALE :

- Analyses hématologiques et biochimiques
- Analyses urinaires : densité, PU/CU, ECBU
- Echographie +/- biopsie rénales

- Glomérulonéphrite
- Amyloidose
- Glomérulosclérose
- Néphrite interstitielle chronique
- Pyélonéphrite
- Polykystose rénale
- Sténose de l'artère rénale
- Thromboembolie de l'artère rénale
- Infarctus rénal...

EXAMENS COMPLEMENTAIRES LORS DE SUSPICION D'ORIGINE CARDIAQUE :

- Radiographies thoraciques
- Echocardiographie
- ECG
- Analyses hématologiques

- Cardiomégalie
- Aorte proximale ayant un trajet tortueux (hypertrophie ventricule gauche)
- Syndrome d'hypercinétique cardiaque : anémie, hyperviscosité, polyglobulie, fièvre, fistule artério-veineuse

EXAMENS COMPLEMENTAIRES LORS DE SUSPICION D'ORIGINE ENDOCRINIENNE :

- **Hyperthyroïdie et hypothyroïdie** : T<sub>4</sub>, test de freination à la T<sub>3</sub>
- **Hypercorticisme** : test de stimulation à l'ACTH, RCCU, test de freinarion faible dose
- **Phéochromocytome** : écho abdo, TDM
- **Hyperaldostéronisme** : aldostéronémie (test ACTH)
- Diabète sucré / acromégalie : glycémie
- Hypercalcémie : Calcium-Protéines totales

**Légende :**

- **Hyperthyroïdie, hypercorticisme ... = Syndromes paranéoplasiques potentiels**
- PAs = Pression artérielle systolique
- ECG = Electrocardiogramme / ECBU = Examen cytotbactériologique des urines / PU/CU = Protéines urinaires/créatinine urinaire
- TDM = Tomodensitométrie
- T<sub>4</sub> = Thyroxine / T<sub>3</sub> = Triiodothyronine

## **II.8.6. Traitement**

(Cotard, 2003, Ramsey, 2003)

L'élimination du processus tumoral sous-jacent permet la résolution de cette anomalie. (Fox, 1995)

Toutefois, on peut associer un traitement hygiénique (régime hyposodé avec NaCl < 0,3 % MS [matière sèche] et contrôle de l'obésité) et un traitement médical permettant de diminuer la PA et ainsi de réduire les risques de lésions oculaires, cardiaques, nerveuses et rénales. Le traitement médical sera mis en place lorsque PAs/PAd > 200/120 avec ou sans signes cliniques, et lorsque PAs/PAd > 170/100 avec des signes cliniques. Différentes classes de molécules peuvent être utilisées :

### **◆ Les diurétiques**

Par exemple, on peut utiliser le furosémide (FUROZENOL® ou DIMAZON®, 2,5 à 5 mg/kg/jour per os, en deux prises quotidiennes), l'hydrochlorothiazide (ESIDREX®, 2 à 4 mg/kg/jour per os en deux prises quotidiennes) ou la spironolactone (ALDACTONE®, 1 à 2 mg/kg/jour per os en deux prises quotidiennes). (Cotard, 2003) Ils diminuent la volémie et donc le VES par déplétion sodée. D'autres mécanismes semblent également expliquer leur activité hypotensive : induction de prostaglandines vasodilatatrices et action vasodilatatrice directe. Un suivi de la kaliémie est indispensable lors d'utilisation de diurétiques au long cours (hypokaliémie avec les thiazidiques).

### **◆ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)**

On peut utiliser l'énalapril (0,5 à 1 mg/kg/jour per os, en deux prises quotidiennes), le bénazépril (FORTEKOR®, 0,25 à 5 mg/kg/jour per os, en une prise quotidienne) ou le ramipril (VASOTOP®, 0,125 à 0,250 mg/kg/jour per os, en une prise quotidienne). (Cotard, 2003) Ils entraînent un remodelage cardiaque et artériel, augmentent la perfusion coronaire et possèdent un effet protecteur rénal.

### **◆ Les inhibiteurs calciques**

On peut utiliser l'amlodipine (AMLOR®, 0,625 à 1,25 mg/jour et par animal per os, en deux prises quotidiennes (Cotard, 2003)) qui a peu d'effets myocardiques, entraîne une tachycardie réflexe, et possède un effet vasodilatateur périphérique et coronarien (par blocage des canaux calciques). Elle est cependant déconseillée lors d'insuffisance hépatique. Son effet est obtenu en trois heures.

### **◆ Les β-bloquants**

On peut utiliser le propranolol (AVLOCARDYL®, 0,1 à 0,3 mg/kg/jour per os, en trois prises quotidiennes chez le chien, 0,1 à 1 mg/kg/jour per os, en deux prises quotidiennes chez le chat (Cotard, 2003)) ou l'aténolol (6,25 à 12,5 mg/jour et par chat). Leur mécanisme d'action implique une inhibition de la sécrétion de rénine, une diminution de la FC, du DC, de la contractilité myocardique et de la conduction auriculo-ventriculaire par blocage sélectif des récepteurs bêta-1 présents dans chacun de ces organes. Mais il semble que les β-bloquants puissent réduire le tonus sympathique d'origine centrale pour ceux qui franchissent la barrière hémato-méningée

et bloquer les récepteurs bêta2-présynaptiques contribuant physiologiquement à la libération de la noradrénaline. Ils sont proscrits lors de bronchospasme ou d'insuffisance cardiaque.

### ***II.8.7. Chez l'homme***

(Perlemuter et al., 2003-f, Charniot, 2001)

Chez l'homme, les affections cardio-vasculaires paranéoplasiques comprennent des troubles cardiaques induits par des dépôts de substance amyloïde dans le myocarde, des déséquilibres électrohydriques (hypercalcémie, voir *Hypercalcémie, II.1.*), l'hyperviscosité sanguine (voir *Syndrome d'hyperviscosité, II.2.*) et l'hypertension artérielle. Nous allons dans ce chapitre comparer l'HTA paranéoplasique humaine à celle décrite précédemment chez nos carnivores domestiques.

L'étiologie la plus fréquente des HTA paranéoplasiques est la présence d'une tumeur surrénalienne, que ce soit un phéochromocytome ou une tumeur induisant un hyperaldostéronisme.

#### **◆ Phéochromocytomes**

Ce sont des tumeurs bénignes ou malignes développées aux dépens du tissu chromaffine et qui sécrètent des catécholamines induisant un hypermétabolisme. Cliniquement, ils se traduisent par des poussées tensionnelles avec flush, tachycardie et sueur (triade de Ménard). Le diagnostic est basé sur le dosage des VMA (acides vanylmandéliques) qui sont les produits urinaires de dégradation des catécholamines, et des catécholamines sanguines au moment d'une poussée tensionnelle. L'échographie et le scanner abdominaux permettent la visualisation de la tumeur surrénalienne.

Cependant, la localisation de la tumeur sous-jacente peut être ectopique (thoracique, abdominale...). La scintigraphie au MIGB (méthyliodobenzylguanidine) permet de l'identifier.

Le traitement de l'HTA paranéoplasique liée à un phéochromocytome est chirurgical par ablation de la glande surrénale concernée.

#### **◆ Hyperaldostéronisme primaire lié à un adénome de Conn (tumeur des surrénales)**

L'HTA est induite par une hypersécrétion d'aldostérone. En effet, celle-ci entraîne une rétention de sel et donc d'eau associée à une fuite urinaire de potassium. Le diagnostic est basé sur les dosages de l'aldostérone (qui est très élevé) et de la rénine (qui est effondré) et un scanner abdominal mettant en évidence une tumeur surrénalienne.

Le traitement de l'HTA paranéoplasique liée à un adénome de Conn est chirurgical par ablation de la glande surrénale concernée.

*Remarque* : un hyperaldostéronisme secondaire est également observé lors d'hypercorticisme et d'acromégalie.

Un traitement palliatif de l'HTA peut être instauré en parallèle. Il repose sur les mêmes principes que ceux décrits chez les carnivores domestiques :

- *Traitement hygiéno-diététique* : régime amaigrissant et sans sel, maintien d'une activité sportive.
  
- *Traitement médical* : comme chez le chien et le chat, on peut utiliser des  $\beta$ -bloquants (METOPROLOL®, ATENOLOL®...), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs calciques (dihydropyridines) et des diurétiques (notamment des anti-aldostérones (ALDACTONE®)). Par ailleurs, on peut également prescrire des anti-hypertenseurs d'action centrale (CATAPRESSAN®, ALDOMET® et HYPERIUM®) et des antagonistes de l'angiotensine II.

Lors de poussée hypertensive, on pourra ajouter un traitement médical de l'HTA paranéoplasique. On peut donner des inhibiteurs calciques (ADALATE®) par voie sublinguale en ambulatoire, et à la seringue électrique en commençant par des doses modérées en milieu hospitalier.

## Conclusion

Les symptômes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe permettent souvent d'établir un diagnostic précoce des tumeurs primitives. En effet, la présence simultanée d'un groupe de symptômes, par ailleurs assez spécifiques, est très évocatrice de l'affection néoplasique sous-jacente encore infra-clinique. C'est notamment le cas des dysendocrinies (syndrome de Cushing, hyperthyroïdie féline, acromégalie, et dysendocrinies sexuelles), mais cela s'applique aussi lorsque la tumeur sous-jacente induit une hypercalcémie, un syndrome d'hyperviscosité sanguine ou une hypertension artérielle.

En identifiant plus précocément l'affection causale néoplasique, le clinicien peut mettre en place un traitement étiologique plus rapidement, ce qui accroît les chances de guérison de l'animal, notamment en diminuant la probabilité que des métastases soient déjà présentes au moment du diagnostic.

Par ailleurs, l'installation en parallèle d'un traitement symptomatique du syndrome paranéoplasique, permet d'augmenter le confort voire l'espérance de vie de l'animal.

Enfin, ces symptômes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe sont d'excellents marqueurs tumoraux : la disparition des effets paranéoplasiques suite au traitement étiologique est évocatrice d'une rémission de la tumeur, et leur réapparition doit faire craindre une récurrence locale ou la présence de métastases non visibles au moment du diagnostic.



# **III. SYNDROMES PARANEOPLASIQUES A**

## **EXPRESSION CLINIQUE DOMINANTE**

---

---

Comme nous l'avons vu précédemment, les syndromes paranéoplasiques permettent parfois de suspecter une tumeur sous-jacente par la mise en évidence d'anomalies générales (cachexie, anorexie, fièvre, anomalies hématologiques) ou de symptômes intéressant divers organes simultanément (hypercalcémie, syndrome d'hyperviscosité sanguine, hypercorticisme spontané, hyperthyroïdie, hypocalcémie chronique, dysendocrinies sexuelles, acromégalie, et hypertension artérielle).

Par ailleurs, d'autres désordres, localisés à un appareil particulier, peuvent aussi être associés à des processus néoplasiques. Nous verrons donc successivement dans cette dernière partie, l'ensemble des syndromes paranéoplasiques qui s'expriment cliniquement par des symptômes majoritairement osseux, gastro-intestinaux, nerveux, neuromusculaires, cutanés, puis rénaux.

### **III.1. Affection paranéoplasique osseuse : l'ostéopathie hypertrophique**

(Chuzel, 2004-a, Hébert, 2001-c, Ogilvie, 2000)

Le seul syndrome paranéoplasique à localisation osseuse décrit en médecine vétérinaire est l'ostéopathie hypertrophique encore nommée syndrome de Cadiot-Ball-Alamartine. (Hébert, 2001-c)

#### ***III.1.1. Définition***

L'ostéopathie hypertrophique est caractérisée par des proliférations osseuses périostées symétriques, bilatérales, irrégulières et généralisées, qui touchent la diaphyse des os longs (métacarpiens, métatarsiens) et des phalanges, mais épargnent les articulations. Ces proliférations s'étendent avec l'évolution de la maladie sous-jacente. (Vienet, 2001)

#### ***III.1.2. Epidémiologie***

L'ostéopathie hypertrophique est surtout rencontrée chez le chien. Son incidence est rare chez le chat. (Chuzel, 2004, a, Ogilvie, 2000, Ogilvie et al., 1997)  
Aucunes prédispositions raciales et sexuelles ne sont décrites. Les chiens atteints sont des adultes d'âge moyen ou plus avancé. (Vienet, 2001, Rivierre et al., 1997)

### ***III.1.3. Etiologie et pathogénie***

L'ostéopathie hypertrophique est le plus fréquemment induite par des tumeurs intrathoraciques pulmonaires primitives ou secondaires (métastases). Toutefois, elle a déjà été associée à des tumeurs concernant d'autres organes : des rhabdomyosarcomes vésicaux (avec ou sans métastases pulmonaires), des schwannomes du nerf vague, des néphroblastomes, des sarcomes oesophagiens d'origine parasitaire (*Spirocerca lupi*), des tumeurs ovariennes, prostatiques, hépatiques voire pancréatiques et des adénocarcinomes mammaires chez le chien, des adénomes papillaires rénaux, des tumeurs ovariennes, hépatiques voire pancréatiques et des adénocarcinomes mammaires chez le chat. (Chuzel, 2004-a, Hébert, 2001-c, Vienet, 2001, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000, Magnol et al., 1998, Ogilvie et al., 1997, Rivierre et al., 1997, Fox, 1995)

L'étude d'un cas clinique chez un chien de deux ans (Peeters and al., 2001) décrit une ostéopathie hypertrophique secondaire à un carcinome transitionnel rénal. Le diagnostic est établi par l'exclusion d'une atteinte pulmonaire et par la régression de ce syndrome paranéoplasique (signes cliniques et radiographiques) deux semaines après l'exérèse chirurgicale de la tumeur rénale.

Les mécanismes pathogéniques responsables de l'ostéopathie hypertrophique paranéoplasique sont encore imparfaitement élucidés. Diverses hypothèses sont évoquées pour expliquer ce syndrome. La plus probable (car en accord avec le succès obtenu lors du traitement par vagotomie) serait un mécanisme neurovasculaire avec une stimulation neurologique afférente exagérée qui entraînerait une augmentation du flux sanguin dans les extrémités des membres. La prolifération des tissus conjonctifs et vasculaires et la métaplasie fibrochondroïde induites seraient alors responsables de la formation de tissu osseux périosté et de l'hypertrophie observée. Ce mécanisme inclurait un réflexe dont le point de départ serait la tumeur ou la plèvre adjacente, et une information cheminant par des fibres vagues afférentes. Les autres hypothèses pathogéniques moins probables sont une implication du système nerveux autonome végétatif, un hyperoestrogénisme, une hypoxie, et une augmentation du flux sanguin induits indirectement par la tumeur. (Chuzel, 2004-a, Hébert, 2001-c, Bergman, 2001-b, Peeters and al., 2001, Ogilvie, 2000, Morrison et al., 1998, Rivierre et al., 1997)

### ***III.1.4. Signes cliniques***

L'ostéopathie hypertrophique paranéoplasique se traduit cliniquement par des boiteries intermittentes affectant les extrémités distales des membres concernés. L'examen orthopédique de l'animal montre que les membres atteints sont chauds, oedémateux et souvent douloureux à la palpation. Ces boiteries peuvent être associées à une fatigue de l'animal. (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000)

Les lésions sont généralement plus marquées sur les parties distales des membres (os du carpe et du tarse, faces abaxiales des métacarpiens et des métatarsiens II et V), mais les parties proximales peuvent également être atteintes (extension ultérieure le long du fémur et de l'humérus). (Vienet, 2001)

Parfois, les côtes, les vertèbres et le bassin peuvent être affectés, entraînant des signes cliniques en relation avec la douleur engendrée dans ces régions osseuses : des difficultés

respiratoires (douleur costale), une boiterie du train postérieur (douleur au niveau du bassin) et une démarche raide (douleur vertébrale). (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Ogilvie, 2000) Il est donc important de repérer ces manifestations orthopédiques qui peuvent être les premiers signes d'une affection néoplasique sous-jacente infra-clinique. (Vienet, 2001)

En parallèle de ces symptômes paranéoplasiques, des signes cliniques en rapport avec la tumeur primitive peuvent être présents (Hébert, 2001-c). Par exemple (Rivierre et al., 1997), lors de tumeur pulmonaire, on peut observer de la toux, une dyspnée, un jetage et une polypnée, et lors de tumeur vésicale, on peut noter la présence d'une masse abdominale.

### ***III.1.5. Diagnostic***

Le diagnostic repose tout d'abord sur le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse, et sur la réalisation d'un examen clinique général puis orthopédique complet. La suspicion d'ostéopathie hypertrophique est ensuite confirmée par réalisation de radiographies des zones repérées douloureuses à l'examen orthopédique. L'aspect radiographique de ce syndrome est caractéristique. On note la présence d'une réaction périostée qui peut évoluer au cours du temps : initialement, celle-ci apparaît irrégulière (dite "en palissade") et irradie en formant un angle de 90° à partir de la corticale osseuse. Ensuite, elle peut devenir plus lisse et régulière. Par ailleurs, on observe également souvent un épaississement des capsules articulaires et un gonflement des tissus mous en regard des lésions osseuses. (Chuzel, 2004-a, Morrison, 1998)

Voir *Figure 51 - Anomalies radiographiques caractéristiques de l'ostéopathie hypertrophique.*

*Figure 51 - Anomalies radiographiques caractéristiques de l'ostéopathie hypertrophique*

Chien atteint d'ostéopathie hypertrophique – région carpo-métacarpienne  
(Service d'Imagerie Médicale de l'ENVL – John, juin 2001)



Vue de profil



Vue de face

La réalisation de biopsies permettrait un diagnostic spécifique, mais elles ne sont pas effectuées classiquement en médecine vétérinaire compte tenu de l'apport diagnostique suffisant de l'anamnèse, de l'examen clinique et des clichés radiographiques. (Chuzel, 2004-a) Histologiquement, on constate que les os, les tendons, et les articulations sont entourés d'un tissu conjonctif très vascularisé et d'ostéophytes. (Rivierre et al., 1997)

Lorsqu'un syndrome de Cadiot-Ball-Alamartine est identifié, il convient d'en rechercher l'étiologie, notamment un processus néoplasique. Pour cela, on effectue en première intention des radiographies thoraciques, qui peuvent mettre en évidence une tumeur pulmonaire primitive ou des métastases pulmonaires (Voir *Figure 52 - Masse pulmonaire compatible avec une tumeur et Présence de métastases pulmonaires*). Si aucune anomalie n'est décelée sur les clichés thoraciques, d'autres examens complémentaires permettant une exploration de la cavité abdominale (radiographies et échographie abdominales en première intention) sont mis en œuvre. (Chuzel, 2004-a)

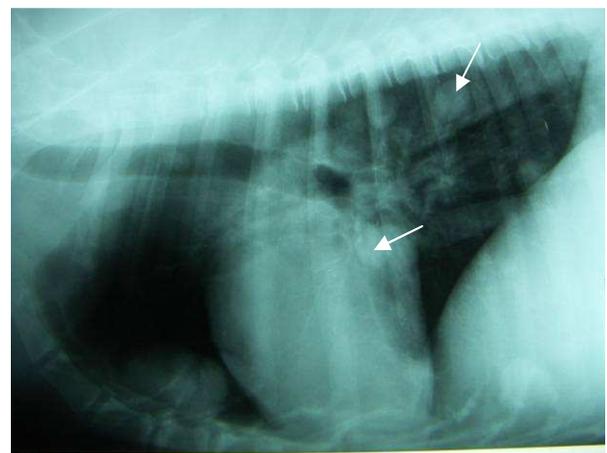
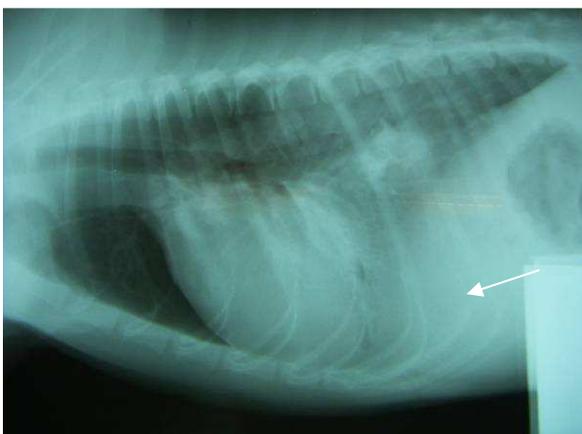
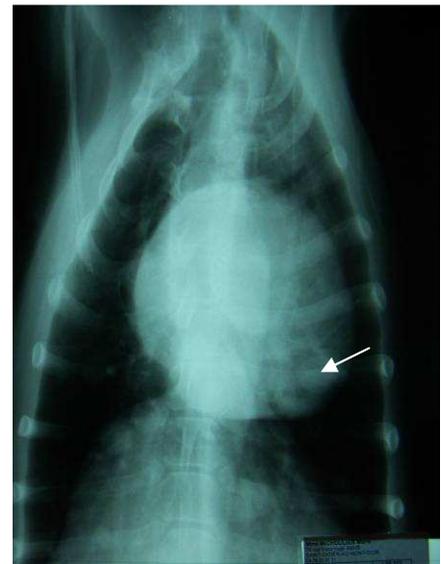
*Figure 52 - Masse pulmonaire compatible avec une tumeur et Présence de métastases pulmonaires*

Masse pulmonaire compatible avec une tumeur  
(Service d'imagerie de l'ENVL – Picris, juillet 2004)

Présence de métastases pulmonaires  
(Service d'imagerie de l'ENVL – Noisette, février 2005)



Vues de face



Vues de profil

Le diagnostic différentiel doit être fait avec diverses autres affections ayant des symptômes similaires (Rivierre et al., 1997) :

◆ **Une ostéopathie hypertrophique d'étiologie non néoplasique**

Il est important d'exclure une dirofilariose cardio-pulmonaire, la présence d'un ou de plusieurs corps étranger(s) intra-thoracique(s), des lésions intra-thoraciques (abcès, broncho-pneumonie virale ou bactérienne, tuberculose, nocardiose), une atélectasie focale, un pyomètre et plus rarement des affections cardiaques congénitales ou acquises et une cirrhose hépatique. (Chuzel, 2004-a, Vienet, 2001, Ogilvie, 2000, Ogilvie et al., 1997)

*Remarque* : 98% des chiens souffrant d'une ostéopathie hypertrophique présentent une atteinte intra-thoracique. (Vienet, 2001, Magnol et al., 1998)

◆ **Une tumeur osseuse**

L'ostéopathie hypertrophique ne s'accompagne pas d'ostéolyse ni d'érosion de la corticale, et la distribution de l'ostéoproduction est bilatérale et symétrique avec souvent atteinte de plusieurs membres. De plus, l'apposition de couches osseuses néoformées à partir du périoste, avec des spicules perpendiculaires au grand axe de l'os ("en palissade"), est caractéristique.

◆ **Une inflammation musculaire**

Elle doit être évoquée si une douleur diffuse est ressentie au niveau des membres.

◆ **Une affection ostéo-articulaire**

Elle peut expliquer le caractère douloureux et oedémateux des articulations et des rayons osseux.

◆ **Une affection systémique**

Lorsque l'animal présente conjointement des symptômes locomoteurs et respiratoires, il est important d'exclure la leishmaniose et un lupus érythémateux systémique.

### ***III.1.6. Traitement***

Le traitement étiologique par élimination du processus néoplasique est prioritaire. La résolution des signes cliniques est alors immédiate. Par contre, la disparition des anomalies radiographiques peut nécessiter plusieurs mois. (Chuzel, 2004-a)

Toutefois, d'autres traitements peuvent être mis en place si l'exérèse chirurgicale est impossible (refus du propriétaire, présence de métastases pulmonaires...). Ainsi, on peut utiliser une thérapie médicale à base de corticoïdes (prednisolone, 1 à 2 mg/kg/jour per os) qui permet une résolution temporaire des symptômes en diminuant notamment l'œdème des

membres. (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Ogilvie et al., 1997, Fox, 1995) Par ailleurs, on peut réaliser une vagotomie (dénervation) unilatérale du côté de la lésion pulmonaire, une résection des nerfs intercostaux, de la plèvre pariétale localement ou du périoste costal, une vagotomie cervicale bilatérale, ou enfin un traitement médical analgésique. (Chuzel, 2004-a, Ogilvie, 2000, Morrison, 1998)

Après résection chirurgicale de la tumeur primitive, il convient de surveiller la réapparition des signes cliniques d'ostéopathie hypertrophique. S'ils surviennent de nouveau, il convient de suspecter une résurgence de la tumeur primitive ou la présence de métastases pulmonaires (qui n'étaient pas radiologiquement visibles au moment du diagnostic). (Chuzel, 2004-a, Fox, 1995)

Ainsi, l'ostéopathie hypertrophique permet la surveillance de l'efficacité du traitement mis en place. (Chuzel, 2004-a, Fox, 1995)

### ***III.1.7. Pronostic***

Le pronostic de l'ostéopathie hypertrophique paranéoplasique dépend de l'étiologie néoplasique sous-jacente : lors de tumeur bénigne dont l'exérèse chirurgicale est possible, le pronostic est bon. Par contre, lors de tumeur maligne, notamment lorsqu'elle a déjà métastasé, le pronostic est beaucoup plus sombre. (Vienet, 2001)

### ***III.1.8. Chez l'homme***

(John et al., 1997)

L'ostéopathie hypertrophique est le syndrome paranéoplasique le plus anciennement décrit chez l'homme (cinquième siècle avant Jésus-Christ).

Elle est caractérisée par la présence de doigts "en baguettes de tambour" et d'ongles "en verres de montre" (hippocratisme digital (Magnol et al., 1998)) et une réaction périostée des os longs. Mais il existe des formes incomplètes comprenant uniquement les doigts "en baguettes de tambour" ou uniquement une réaction périostée des os longs ou uniquement une pachydermie (augmentation permanente de l'épaisseur de la peau) associée à des manifestations mineures du syndrome (épanchement synovial, séborrhée, folliculite, hyperhidrose [sécrétion surabondante de sueur], gastropathie hypertrophique et ostéolyse).

Comme chez le chien et le chat, l'ostéopathie hypertrophique est le plus souvent associée à des tumeurs pulmonaires primitives ou des métastases pulmonaires, mais également à des carcinomes hépatiques, des tumeurs malignes de l'intestin, des carcinomes oesophagiens et des thymomes.

Le diagnostic est tout d'abord clinique avec association des deux signes caractéristiques : les doigts "en baguettes de tambour" (expansion de tissu mou péri-unguéal évoluant vers le développement d'un "bulbe" à l'extrémité des doigts) et la prolifération périostée des os longs (tibia et fémur notamment). Certains auteurs mentionnent que la réponse à un traitement par des anti-inflammatoires-non-stéroïdiens (AINS) est un critère diagnostique supplémentaire.

Les degrés d'atteinte digitale et de douleur peuvent être évalués.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les causes non néoplasiques d'ostéopathie hypertrophique qui sont nombreuses :

- *Ostéopathie hypertrophique primaire* : elle est héréditaire.
- *Ostéopathie hypertrophique secondaire* :
  - Formes localisées : il convient d'écarter une hémiplégie, un anévrisme, une arthrite infectieuse et une persistance du canal artériel.
  - Formes généralisées (plus fréquentes) : il convient d'exclure divers types d'affections :
    - Pulmonaires : une fibrose pulmonaire kystique ou non, et des infections pulmonaires chroniques comme un abcès, une bronchiectasie, ou une fistule artério-veineuse.
    - Cardiaques : des affections cardiaques congénitales cyanosantes.
    - Hépatiques : une cirrhose hépatique.
    - Intestinales : des maladies inflammatoires intestinales notamment la maladie de Crohn (maladie inflammatoire cryptogénique intestinale) et les colites ulcéraives, et des infections intestinales (rares).
    - Médiastinales : l'achalasie ou cardiospasme.
    - Diverses : la maladie de Grave (ou hyperthyroïdie liée à la présence d'anticorps stimulant les productions d'hormones thyroïdiennes) et la thalassémie (hémoglobinopathie).

Comme pour tout syndrome paranéoplasique, le traitement étiologique est essentiel et lorsqu'il est efficace, il est associé à une disparition des signes cliniques d'ostéopathie hypertrophique. Cependant, dans la majorité des tumeurs pulmonaires, la maladie est dans un stade d'évolution déjà très avancé au moment du diagnostic, ce qui rend le traitement difficile.

Un traitement médical à l'aide d'AINS peut être instauré chez les personnes présentant un syndrome très douloureux.

Les chirurgies et autres traitements des articulations comme l'utilisation de colchicine, ne semblent pas très efficaces.

La réalisation de transplantations hépatiques ou pulmonaires lors d'affection de ces organes n'a pas été associée à un succès thérapeutique.

## **III.2. Affections paranéoplasiques digestives : les ulcérations gastro-duodénales**

(Morris and al., 2002, Scott and al., 2001, Lecoindre, 2001, Hébert, 2001-b, Zerbe and al., 2000, Magnol et al., 1992)

### ***III.2.1. Définition***

Les ulcérations gastro-duodénales paranéoplasiques sont dues à une hyperacidité gastrique engendrée par un processus tumoral sous-jacent (mastocytomes et gastrinomes).

Les mastocytomes désignent une prolifération néoplasique des mastocytes cutanés et/ou muqueux. (Magnol et al., 1992)

Les gastrinomes correspondent à la transformation et à la prolifération malignes des cellules delta ( $\delta$ ) des îlots pancréatiques. La localisation des gastrinomes est dans 60% des cas le lobe droit du pancréas et dans 40% des cas le corps de cet organe. La plupart du temps, les animaux présentent plusieurs nodules solidaires, sauf quelques cas ayant des masses multiples et disséminées. (Zerbe and al., 2000)

### ***III.2.2. Rappels***

(Lecoindre, 2001, Zerbe and al., 2000)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'ulcérations gastro-duodénales.

#### **◆ L'ulcérogenèse**

L'apparition d'ulcères digestifs serait liée à plusieurs mécanismes plus ou moins associés :

- *Rôle de la sécrétion acide* : une hyperacidité peut générer des lésions de gastrite de duodénite associées à des pertes de substances. Chez le chien et le chat, celle-ci est le plus souvent induite par un processus tumoral extradigestif, gastrinome ou mastocytome. Dans ces espèces, les lésions se localisent le plus fréquemment en régions antrale et duodénales.
- *Une diminution de l'activité de barrière muqueuse et une perturbation de la vascularisation locale* favorisent l'instauration d'ulcères digestifs. En effet, la protection de la muqueuse gastrique dépend de mécanismes étroitement associés :
  - Le mucus gastrique qui constitue un film protecteur.
  - La sécrétion de bicarbonates qui évite les états d'hyperacidités.
  - Le maintien du flux sanguin muqueux qui permet le passage d'une petite quantité de protons ( $H^+$ ) depuis le torrent circulatoire vers la lumière stomacale, à travers la paroi gastrique. Une diminution de ce

flux provoque une accumulation d'H<sup>+</sup> à l'origine d'une hyperacidité gastrique.

- La régénération cellulaire qui permet la re-épithélialisation et la reconstitution des jonctions serrées.

Ainsi, toute entrave à ces mécanismes physiologiques contribue à l'installation d'ulcères gastro-duodénaux.

#### ◆ **Mastocytes et histamine**

Les mastocytes contiennent des granules cytoplasmiques stockant de l'histamine, mais également de l'héparine et des enzymes protéolytiques.

#### ◆ **Sécrétion de la gastrine**

Cette hormone est sécrétée par les cellules endocrines de l'antrum gastrique (G cells) et par les cellules duodénales. Elle a pour fonction principale de stimuler la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules gastriques pariétales. Les cellules δ des îlots pancréatiques sont également un site de synthèse puis d'excrétion de la gastrine chez le fœtus et l'animal nouveau-né. Une transformation maligne de ces cellules δ chez les adultes se traduit par l'apparition d'un gastrinome sécrétant de la gastrine en très grande quantité.

### ***III.2.3. Etiologie et pathogénie***

Les ulcères gastro-duodénaux correspondant à un syndrome paranéoplasique sont majoritairement associés à deux types tumoraux : les mastocytomes et les gastrinomes.

Les mécanismes à l'origine de ces ulcères gastro-duodénaux sont les suivants :

#### ◆ **Lors de mastocytome (Lecoindre, 2001, Hébert, 2001-b)**

On note une libération excessive d'histamine normalement contenue dans les granules cytoplasmiques des mastocytes. Elle peut alors se fixer sur les récepteurs histaminiques de type 2 (H2) présents dans la paroi gastrique, et ainsi stimuler la sécrétion des cellules productrices d'acide chlorhydrique et générer une hyperacidité gastrique. Comme on l'a vu précédemment, celle-ci est un facteur d'installation d'ulcères digestifs qui se localisent surtout en région du fundus de l'estomac et du duodénum dans le cas de mastocytomes.

#### ◆ **Lors de gastrinome (Ramsey, 2003, Zerbe and al., 2000, Fox, 1995, Dobson and al., 1991)**

On note une libération excessive de gastrine par les cellules tumorales. Or, cette hormone a pour fonction principale de stimuler la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules gastriques pariétales. L'hypergastrinémie est donc à l'origine d'une hyperacidité gastrique, elle-même à l'origine de l'installation d'érosions gastriques et duodénales, d'une hyperplasie de la muqueuse gastrique, voire d'ulcères digestifs (estomac > œsophage > jéjunum). Ce syndrome paranéoplasique touche 95% des chiens et chats atteints de gastrinome. (Zerbe and al., 2000) Les ulcérations gastro-

duodénales peuvent être responsables d'une hémochésie, d'une hématomèse, de méléna et d'une douleur abdominale. Les érosions oesophagiennes associées aux reflux gastro-oesophagiens d'acide gastrique sont à l'origine d'une anorexie, de régurgitations et d'une hématomèse. L'acidification duodénale induit une malabsorption et une stéatorrhée, par inactivation des lipases et des sels biliaires, par altération directe de la muqueuse intestinale et par l'inhibition (via la gastrine) de l'absorption d'eau et d'électrolytes.

Les érosions et les ulcérations gastro-intestinales sont responsables d'une fuite protéique (notamment l'albumine) à l'origine d'une hypoalbuminémie et d'une hypoprotéinémie. Une hypocalcémie artéfactuelle est alors mesurée ( $Ca_T$  diminué mais  $Ca_i$  normal). Toutefois, la stéatorrhée peut favoriser une hypocalcémie vraie par malabsorption de vitamine D.

Les vomissements, la diarrhée et l'anorexie peuvent entraîner une hypokaliémie (par perte et déficit d'apport).

Les vomissements fréquents sont également parfois à l'origine d'une hyponatrémie, une hypochlorémie et une alcalose métabolique (par perte).

Une hyperinsulinémie associée peut engendrer une hypoglycémie. Dans d'autres cas, on observe parfois une hyperglycémie dont l'étiologie est inconnue.

La présence de métastases hépatiques peut se traduire par une élévation des PAL, des ALAT, et de la bilirubinémie.

Voir *Figure 53 - Image endoscopique d'un ulcère gastrique et Image endoscopique de nombreuses érosions gastriques.*

### ***III.2.4. Epidémiologie***

Les mastocytomes sont des tumeurs cutanées très fréquentes (9 à 21% des tumeurs de la peau). Une prédisposition raciale est signalée chez les Terriers, les Labradors et les Boxers. (**Magnol et al.**, 1992)

Les gastrinomes sont des tumeurs pancréatiques rares. Ils touchent plus fréquemment les femelles. L'âge moyen d'apparition de ce type de tumeur est de huit ans chez le chien et onze ans chez le chat. Aucune prédisposition raciale n'est décrite. (**Zerbe and al.**, 2000)

### ***III.2.5. Signes cliniques***

D'une façon générale, la présence d'ulcères gastro-duodénaux se traduit cliniquement par des symptômes digestifs, notamment des vomissements généralement associés à la prise alimentaire ou dipsique. Ils contiennent du mucus souvent mêlé de sang (hématomèse) frais ou partiellement digéré traduisant la présence d'hémorragies digestives, et quelquefois de bile.

Une anémie chronique d'origine indéterminée et un méléna doivent également systématiquement faire penser à une suspicion d'ulcères gastro-duodénaux chroniques.

Un abdomen douloureux associé à un état de choc septique peut être présent lors de perforation de l'ulcère.

Parfois, les ulcères gastro-duodénaux sont asymptomatiques.

Ces symptômes paranéoplasiques peuvent s'associer aux symptômes directement liés à la présence physique de la tumeur :

◆ **Lors de mastocytome**

L'expression clinique est très polymorphe. Typiquement, il s'agit d'une tumeur exophytique de siège dermique (mobilisée dans le pli de peau), nodulaire, en dôme, souvent érythémateuse, dépilée et ulcérée, qui se localise fréquemment sur le tronc, en région péri-anale et aux extrémités et plus rarement sur la tête et le cou. Lors d'éclosion multicentrique, des lésions jeunes nodulaires et non ulcérées coexistent avec des lésions anciennes plutôt en placard et ulcérées. Les expressions cliniques atypiques sont nombreuses : on peut citer par exemple l'empâtement oedémateux (sans nodules) du périnée et de l'aire génitale mâle et les volumineuses tumeurs infiltrantes mal délimitées et fixées. (Magnol et al., 1992)

◆ **Lors de gastrinome**

Les vomissements sont associés à une perte de poids et plus rarement à une dépression, une léthargie, une anorexie et une diarrhée intermittente. Une PUPD, du méléna, une douleur abdominale, de l'hématémèse et de l'hémochésie, une constipation, une hyperthermie et une tachycardie sont présents de façon très aléatoire. Parfois, la palpation abdominale peut mettre en évidence une masse abdominale crâniale. (Ramsey, 2003, Zerbe and al., 2000, Dobson and al., 1991)

L'étude d'un cas clinique chez un chien de dix ans atteint d'un gastrinome confirme les signes cliniques précédemment décrits lors de ce syndrome paranéoplasique. (Fukushima and al., 2004)

### ***III.2.6. Diagnostic***

(Lecoindre, 2001, Zerbe and al., 2000, Magnol et al., 1998, Magnol et al., 1992)

Le recueil de l'anamnèse et des commémoratifs, ainsi que la réalisation de l'examen clinique permettent de suspecter la présence d'ulcères digestifs. L'examen clinique dermatologique peut également révéler la présence d'une masse cutanée évocatrice d'un mastocytome. Ensuite, divers examens complémentaires peuvent être mis en œuvre pour confirmer la présence d'ulcères digestifs et dans ce cas d'en déterminer l'origine :

◆ **Un hémogramme**

Il peut révéler la présence d'une anémie régénérative initialement puis arégénérative lorsque les saignements chroniques entraînent une carence en fer (anémie ferriprive). Une leucocytose neutrophilique est présente lors de certains gastrinomes associés à une inflammation gastro-intestinale.

◆ **Des analyses biochimiques se révélant en faveur d'un gastrinome**

Une élévation des PAL, une hypoalbuminémie, une hyperglycémie, une hypokaliémie, une hypocalcémie ( $Ca_T$ ) et plus rarement, une hyponatrémie, une hypochlorémie, une alcalémie ou une acidémie, une hypoglycémie, une diminution des protéines totales, et une augmentation de la bilirubinémie, de la créatininémie et des ALAT.

◆ **Des radiographies abdominales**

Elles permettent de rechercher des signes d'ulcères gastriques. Toutefois, leur petite taille rend leur diagnostic difficile voire impossible par cette technique. Par contre, la gastrographie avec double contraste peut révéler un ulcère chronique important : on peut observer une condensation localisée de l'opacifiant réalisant une image en "ménisque" ou en "niche". Par ailleurs, la radiographie peut montrer la présence d'un pneumopéritoine ou d'une péritonite (diminution du contraste abdominal), ce qui implique un traitement urgent.

◆ **Une échographie gastrique**

Elle peut révéler la présence d'images caractéristiques d'une perte de substances : un épaissement localisé de la paroi gastrique, une interruption nette de la couche muqueuse (cratère) et une accumulation de microbulles d'air au site d'ulcération.

◆ **Une endoscopie gastro-duodénale**

C'est l'examen de choix du diagnostic des ulcères gastro-duodénaux. Elle doit donc être proposée en première intention dès que cela est possible. Elle peut également révéler une hypertrophie suspecte des plis muqueux gastriques, une inflammation et des ulcères oesophagiens, une quantité excessive de liquide stomacal, une hypertrophie de l'antra pylorique et des nodules érythémateux dans la muqueuse gastrique, tous ces signes étant évocateurs d'une hypersécrétion de gastrine par un gastrinome.

*Voir Figure 53 - Image endoscopique d'un ulcère gastrique et Image endoscopique de nombreuses érosions gastriques.*

L'endoscopie permet également de réaliser des biopsies qui sont indispensables pour confirmer la nature des ulcères et l'existence d'éventuelles lésions associées (atrophie de la muqueuse, hyperplasie de la masse pariétale acido-sécrétante, maladies inflammatoires cryptogéniques intestinales [MICI]...).

*Figure 53 - Image endoscopique d'un ulcère gastrique et Image endoscopique de nombreuses érosions gastriques.*



**Image endoscopique d'un ulcère gastrique**



**Image endoscopique de nombreuses érosions gastriques**

(Clichés aimablement fournis par Monsieur le Professeur J.L. Cadoré, ENVL)

◆ **Dosage de la gastrinémie**

Il peut être intéressant lorsque l'hypothèse d'un gastrinome est suspectée à l'endoscopie, pour confirmer cette hypothèse. La gastrinémie est généralement plus de 3,5 fois supérieure aux valeurs usuelles (50 à 80 pg/mL) lors de gastrinome. (**Magnol et al.**, 1998)

Toutefois, une hypergastrinémie peut être induite par d'autres causes qu'un gastrinome, à savoir une insuffisance rénale, une obstruction pylorique, une gastrite chronique, une affection hépatique, une résection intestinale et une thérapie par des anti-histaminique H2. Des tests de stimulation (stimulation calcique ou par la sécrétine) permettent de confirmer l'hypothèse d'un gastrinome, mais ils ne sont pas utilisés en routine en médecine vétérinaire.

Enfin, une scintigraphie peut être envisagée pour confirmer la présence d'un gastrinome ou de ses métastases.

◆ **Des analyses cytologiques et histologiques de la masse cutanée**

Elles permettent de confirmer la suspicion de mastocytome.

- *Cytologie* : on réalise des cytoponctions qui permettent le diagnostic des mastocytomes à cellules matures. La difficulté est plus élevée pour diagnostiquer un mastocytome avec des cellules anaplasiques. Cette technique est utilisée en première intention et en cas de forte suspicion de mastocytome, elle sera suivie de l'exérèse chirurgicale de la masse qui permettra de confirmer le diagnostic (par l'histologie) et aura également une finalité thérapeutique.
- *Histologie* : on réalise une exérèse chirurgicale à visées diagnostique et thérapeutique. L'analyse histologique bénéficie de l'utilisation de techniques biochimiques (PAS = Périodic Acid of Schiff...) et immuno-histochimiques (anticorps monoclonal AcM1).

L'examen histologique des marges d'exérèse est précieux car il conditionne le pronostic et la poursuite du traitement (parfois, une nouvelle intervention chirurgicale est nécessaire). L'histologie permet de déterminer le grade du mastocytome qui conditionne le pronostic (grade I = mastocytomes bénins, grade III = mastocytomes malins, et grade II = mastocytomes "border-line").

Lorsqu'un processus tumoral malin est diagnostiqué ou fortement suspecté, il convient de réaliser un bilan d'extension :

◆ **Lors de mastocytome**

On effectue des cytoponctions ganglionnaires (métastases ganglionnaires) et secondairement, un myélogramme (infiltration de la moelle osseuse), des radiographies et une échographie abdominales (infiltration des organes abdominaux comme le foie, les reins, la rate...). On définit ainsi le stade d'évolution du mastocytome qui conditionne le pronostic et le traitement (stade I = tumeur dermique sans adénopathie, stade II = tumeur dermique avec adénopathie satellite, stade III = tumeurs dermiques multiples ou tumeur volumineuse et infiltrante, avec ou sans adénopathie, et stade IV = tumeur avec métastases, ou récurrence et métastases).

◆ **Lors de gastrinome**

On effectue une échographie complète et précise du foie pour rechercher des métastases hépatiques. Secondairement, des métastases peuvent être trouvées dans les nœuds lymphatiques (cytoponctions ganglionnaires), le mésentère, la rate, le péritoine, l'omentum et les séreuses pariétales du duodénum (échographie abdominale et laparotomie exploratrice).

L'étude d'un cas clinique (**Fukushima and al., 2004**) chez un chien de cinq ans présenté pour des vomissements et une perte de poids, expose le diagnostic d'un gastrinome qui s'appuie sur les signes cliniques, des analyses sanguines hémato-biochimiques, des radiographies et une endoscopie digestive, une laparotomie exploratrice, la mise en évidence d'une hypergastrinémie et les résultats de l'immuno-histochimie.

L'étude d'un second cas clinique chez un chien de onze ans et demi (**Hayden and al., 1997**) expose la présence d'une tumeur maligne du pancréas endocrine associée à une immunoréactivité à la gastrine des cellules tumorales, à une hypergastrinémie, à une hypertrophie de la muqueuse gastroduodénale et à des ulcérations duodénales. L'examen histopathologique de la tumeur révèle la présence d'un gastrinome. Par ailleurs, chez ce chien, un carcinome thyroïdien est également mis en évidence lors de la démarche diagnostique. Cette association entre un gastrinome et une tumeur thyroïdienne est rare chez l'homme et n'est pas documentée dans la littérature vétérinaire.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec d'autres causes non paranéoplasiques d'ulcères gastro-duodénaux (Lecoindre, 2001) :

◆ **Causes iatrogéniques**

Il convient d'exclure une administration d'AINS (chien [CN] > chat [CT]) ou de corticoïdes. L'endoscopie révèle la présence de nombreuses exulcérations ou érosions à localisation antrale et duodénale ou diffuses à tout l'estomac.

◆ **Ulcères de stress lors d'hypovolémie, de septicémie ou d'affections neurologiques**

◆ **Affections gastro-duodénales**

Il convient d'exclure une obstruction pylorique, une MICI (CT > CN) et un lymphome (CT) ou un carcinome (CN) digestifs.

Lors de carcinome gastrique, l'endoscopie révèle la présence d'ulcères de forme et de taille variables, entourés d'un bourrelet tumoral constitué par l'extrémité renflée des plis qui convergent vers l'ulcération le plus souvent localisée sur l'angulus ou la petite courbure.

Lors de lymphome gastrique, l'endoscopie révèle la présence d'ulcères multiples superficiels ou au contraire d'un ulcère volumineux creusant et centré sur une tumeur exophytique.

Plus rarement, d'autres affections peuvent être évoquées : une gastrite chronique (atrophique), un trouble de la motilité gastrique, un syndrome de dilatation et torsion de l'estomac et une infection à *Helicobacter* sp.

◆ **Maladies métaboliques ou systémiques**

Le plus couramment, il convient d'éliminer l'hypothèse d'une insuffisance hépatique (CN > CT). Toutefois, il faut également parfois penser à une insuffisance rénale, à un hypocorticisme (CN) et à des maladies hépatiques (cirrhose).

◆ **Troubles divers**

Il convient d'exclure un état de choc. Plus rarement, il faut éliminer une pancréatite aiguë voire un carcinome pancréatique (ulcération duodénale importante par invasion tumorale de la paroi duodénale), un traumatisme ou une chirurgie, des contraintes environnementales et enfin, un corps étranger gastrique.

### ***III.2.7. Traitement***

Le traitement essentiel est comme pour tous les syndromes paranéoplasiques, l'élimination du processus tumoral sous-jacent.

◆ **Lors de mastocytome**

La chirurgie constitue le moyen de choix pour retirer les masses bien circonscrites et accessibles. (Magnol et al., 1992) Il est conseillé de manipuler avec précaution la tumeur afin d'éviter toute libération d'histamine qui pourrait avoir comme conséquences immédiates une hypotension, des arythmies et des bronchospasmes, mettant en jeu la vie de l'animal. La libération locale d'enzymes protéolytiques peut en outre retarder la cicatrisation. Enfin, la libération locale d'héparine peut accentuer

les saignements lors de la chirurgie. Le traitement chirurgical des mastocytomes implique une résection large (plus de trois centimètres en tissu sain). Il peut être utile d'administrer un anti-histaminique de type 1 (diphényldramine, 1 mg/kg en intra-musculaire) et un de type 2 (cimétidine, 5 mg/kg toutes les huit heures, per os, ou par voies intra-musculaire ou sous-cutanée / ranitidine, 2 mg/kg toutes les douze heures, per os, ou par voies intra-musculaire, intra-veineuse ou sous-cutanée) lors de troubles digestifs associés. (Hébert, 2001-b)

Dans le cas de tumeurs multicentriques, mal circonscrites, ou ayant un grade élevé de malignité (grade III et parfois II), on opte pour une chimiothérapie : utilisation seule des corticoïdes (prednisone par voie parentérale / triamcinolone par voie intra-lésionnelle) ou mise en place d'une polychimiothérapie proche de celle utilisée lors de lymphome (cyclophosphamide + vincristine + prednisone). (Magnol et al., 1992)

La radiothérapie apporte une solution intéressante pour les mastocytomes de grade I, de stade I et qui sont inaccessibles chirurgicalement (truffe, babines). (Magnol et al., 1992)

◆ **Lors de gastrinome (Zerbe and al., 2000)**

La chirurgie constitue le moyen de choix pour retirer ces tumeurs. Comme elles sont souvent de petite taille, le pancréas doit être scrupuleusement examiné, visuellement et tactilement, avant l'exérèse. Cependant, une manipulation excessive de cet organe doit être évitée en raison du risque d'apparition de lésions traumatiques. Compte tenu de la localisation préférentielle des gastrinomes dans le lobe droit et le corps du pancréas, on réalise classiquement une pancréatectomie du lobe droit si aucun nodule n'est visible. Cette chirurgie sera associée à un examen minutieux des autres organes abdominaux (nœuds lymphatiques, mésentère, rate, péritoine, omentum et séreuses pariétales du duodénum) afin de rechercher d'éventuelles métastases qui dans la mesure du possible seront retirées également. Toutefois, lorsque les métastases sont trop étendues, leur exérèse est impossible. L'euthanasie de l'animal n'est alors pas forcément recommandée immédiatement car ce sont des tumeurs à croissance lente, le retrait du processus tumoral primitif réduit considérablement les sécrétions de gastrine et le traitement médical anti-acide permet de réduire l'hyperacidité gastrique.

Une fluidothérapie adéquate doit être instaurée per et post-opératoire, pour favoriser la microcirculation pancréatique et ainsi minimiser le développement d'une pancréatite post-chirurgicale. Il peut être également utile d'associer un traitement médical pour neutraliser l'acidité gastrique et ainsi éviter les reflux gastro-oesophagiens.

Aucun protocole de chimiothérapie n'est encore établi pour lutter contre les gastrinomes chez les animaux. Toutefois, certaines molécules ont déjà été utilisées avec succès, notamment l'octréotide (SANDOSTATINE®, 10 à 20 µg per os toutes les huit heures) qui est un inhibiteur des sécrétions de gastrine et d'acide chlorhydrique. (Zerbe and al., 2000)

Par ailleurs, un traitement médical spécifique de l'acidité gastrique et des ulcères digestifs peut favoriser leur disparition. Pour cela, on peut utiliser diverses classes de molécules :

#### ◆ Des anti-sécrétoires gastriques

- *Anti-histaminiques H2* (inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine des cellules pariétales) : la cimétidine (TAGAMET®, 5 à 10 mg/kg per os ou par voie sous-cutanée voire intra-veineuse (Zerbe and al., 2000), toutes les six à huit heures (Lecoindre, 2001) ou toutes les quatre à six heures (Zerbe and al., 2000)), la ranitidine (AZANTAC®, 1 à 4 mg/kg per os, par voie sous-cutanée ou par voie intra-veineuse, toutes les huit à douze heures (Lecoindre, 2001), ou 2 mg/kg per os ou par voie intra-veineuse toutes les huit à douze heures (Zerbe and al., 2000)), la famotidine (PEPDINE®, 0,3 à 0,6 mg/kg per os, toutes les huit à douze heures chez le chien (Lecoindre, 2001), ou 0,1 à 0,2 mg/kg per os toutes les huit heures (Zerbe and al., 2000)), ou la nizatidine (NIZAXID®, 1 à 3 mg/kg, par voies sous-cutanée, intra-veineuse ou intra-musculaire, toutes les huit heures) (Zerbe and al., 2000).

La rapidité d'action des anti-acides est intéressante pour soulager les douleurs liées à l'hyperacidité gastrique. Toutefois, comme ils sont rapidement éliminés de l'estomac, il faut les administrer fréquemment et plus particulièrement la nuit si l'on veut diminuer l'acidité gastrique notablement. Il semblerait cependant qu'une prescription unique le soir permettrait d'obtenir une inhibition de vingt-quatre heures semblable à celle induite par l'administration multiple quotidiennement. (Lecoindre, 2001)

Par ailleurs, ces anti-acides entraînent une alcalinisation gastrique responsable d'un effet sécrétoire rebond et pour certains (hydroxyde d'aluminium) une diminution de la motilité gastrique. (Lecoindre, 2001)

Enfin, ils sont susceptibles d'entraver l'absorption digestive de certains médicaments.

La cimétidine doit être utilisée pour prévenir un choc vasoplégique par libération brutale d'histamine lors de cryochirurgie sur un chien atteint d'un mastocytome. (Magnol et al., 1992)

- *Inhibiteurs de la pompe à protons* (diminuant la sécrétion d'acide quelle que soit la nature de la stimulation) : l'oméprazole (MOPRAL®, 0,7 à 2 mg/kg/jour per os chez le chien (Lecoindre, 2001), ou 0,7 mg/kg/jour per os (Zerbe and al., 2000)), ou le lanzoprazole (OGAST®, per os (Lecoindre, 2001)). L'intérêt de ces molécules par rapport aux anti-histaminiques H2 est leur durée d'action plus élevée qui autorise une administration quotidienne unique.

L'étude d'un cas clinique chez un chien de neuf ans atteint d'un gastrinome sécrétant confirme que l'oméprazole est la molécule antisécrétoire à utiliser en priorité (Brooks and al., 1997) : ce chat vomit et présente une diarrhée aqueuse profuse, de l'hématémèse, du méléna, de l'anorexie et une forte perte de poids, tous ces symptômes persistant après instauration d'un traitement symptomatique utilisant un anti-histaminique anti-H2 et un pansement gastro-intestinal. Divers examens complémentaires révèlent la présence d'un gastrinome. Un traitement à base d'oméprazole permet une rémission des signes cliniques pendant une durée de deux ans.

#### ◆ Des analogues de la prostaglandine E1

Ils ont une action cytoprotectrice et anti-sécrétoire, en augmentant la circulation sanguine au niveau de la muqueuse, en stimulant la sécrétion bicarbonatée et en favorisant le renouvellement cellulaire au niveau de l'épithélium gastrique). Par exemple, on peut utiliser le misoprostole (CYTOTEC®, 1 à 3 µg/kg per os, toutes les huit à douze heures chez le chien (Lecoindre, 2001), ou 2 à 5 µg/kg per os toutes les huit heures (Zerbe and al., 2000)). Cette molécule peut engendrer une diarrhée transitoire en début de traitement. (Lecoindre, 2001)

#### ◆ Des pansements gastriques (action topique) (Lecoindre, 2001)

- *Le phosphate d'aluminium* : PHOSPHALUGEL®, PHOSPHALUVET®, 0,5 à 1 mL/kg per os, toutes les quatre heures.
- *Les sels de magnésium* : GAVISCON®, 0,5 à 1 mL/kg per os, toutes les quatre heures.
- *L'hydroxyde d'aluminium* : MAALOX®, 2 à 10 mL per os, toutes les quatre heures.

#### ◆ Les agents couvrants

On peut notamment utiliser le sucralfate (ULCAR®, 125 à 250 mg, toutes les huit à douze heures chez le chat et 250 à 1000 mg, toutes les huit à douze heures chez le chien, ou 1 g toutes les huit heures chez les grands chiens, 0,5 g toutes les huit heures chez les petits chiens et 0,25 à 0,5 g toutes les huit à douze heures chez les chats (Zerbe and al., 2000)). Il possède trois types de propriétés : une protection mécanique de la muqueuse digestive (en se fixant sélectivement sur les lésions des muqueuses oesophagienne, gastrique, duodénale et colique), une action anti-pepsine et anti-sels biliaires (par son pouvoir absorbant) et une stimulation des facteurs de protection physiologique de la muqueuse digestive (en stimulant la synthèse des prostaglandines endogènes, du mucus et des bicarbonates). (Lecoindre, 2001)

L'inhibition de la sécrétion gastrique est en général bien tolérée. Toutefois, une pullulation bactérienne (entraînant des troubles digestifs : diarrhée, météorisation gastrique) ou une multiplication des cellules pariétales et un effet sécrétoire rebond lors de l'arrêt du traitement (liés à l'hypergastrinémie prolongée) peuvent être observés lorsque le traitement dépasse quatre semaines. (Lecoindre, 2001)

Les anti-cholinergiques sont déconseillés (sauf la pirenzépine pratiquement dépourvue d'effet atropinique) car ils peuvent entraîner une hypomotilité gastrique responsable d'un syndrome de rétention. (Lecoindre, 2001)

Le rôle pathogène d'*Helicobacter* sp. dans l'entretien des ulcères gastro-duodénaux est encore mal maîtrisé. Toutefois, il semblerait que l'éradication de ces bactéries par mise en place d'une antibiothérapie serait favorable. (Lecoindre, 2001)

Une intervention chirurgicale peut être nécessaire en cas de perforation de l'ulcère.

L'administration de facteurs de croissance est une solution thérapeutique des ulcères digestifs en cours d'étude. (**Lecoindre, 2001**)

Enfin, lors de gastrinome, il est important de compléter le traitement des ulcères digestifs par une correction des déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques. (**Zerbe and al., 2000**)

### ***III.2.8. Pronostic***

Il est fonction de la tumeur à l'origine des ulcérations gastro-duodénales et du type histologique dans chaque étiologie néoplasique :

#### **◆ Lors de mastocytome**

La survie à quatre ans après exérèse chirurgicale est de 83% pour un mastocytome de grade I (bon pronostic) et de 6% pour un mastocytome de grade III (mauvais pronostic). (**Magnol et al., 1992**)

#### **◆ Lors de gastrinome**

Le pronostic à long terme est plutôt défavorable compte tenu de la fréquente présence de métastases (85% des cas) au moment du diagnostic. Le pronostic est de toute façon meilleur lorsque l'exérèse chirurgicale du processus néoplasique primitif est effectuée et qu'une thérapie médicale contre les ulcères digestifs est mise en place. (**Zerbe and al., 2000**)

### ***III.2.9. Chez l'homme***

(**Jian et al., 2001, Hennen, 2001-a**)

Chez l'homme, la tumeur la plus fréquemment associée à des ulcères gastro-duodénaux paranéoplasiques est le gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison [ZES]) qui est par ailleurs très rare. Ce sont des tumeurs pancréatiques ou duodénales à cellules G qui sécrètent majoritairement de la gastrine-17. Les gastrinomes sécrètent également des quantités plus faibles d'autres hormones gastro-intestinales et de l'ACTH.

Le ZES affecte surtout des hommes ayant entre trente-cinq et soixante-cinq ans.

Les symptômes observés sont des ulcères gastro-duodénaux (jusqu'au jéjunum) le plus souvent multiples à l'origine d'épigastralgies post-prandiales, mais aussi un pyrosis (brûlures épigastriques) par reflux gastro-oesophagien, de la diarrhée (due aux grandes quantités de sécrétion d'acide gastrique transitant dans l'intestin grêle et interférant avec les processus de digestion et d'absorption intestinales) et un syndrome de maldigestion-malabsorption-malnutrition.

L'hypersécrétion de gastrine stimule les cellules pariétales gastriques sécrétant l'acide chlorhydrique. Simultanément, d'autres cellules de la muqueuse gastrique se multiplient. Progressivement, la muqueuse s'épaissit et les plis gastriques s'accroissent, pouvant aboutir au développement d'adénocarcinomes gastriques et de carcinoïdes.

La mise en évidence d'une hypergastrinémie associée à un pH très acide (débit d'acide gastrique basal > 15 mmol/heure) chez une personne à jeun impose la réalisation de divers tests diagnostiques :

- *Un test de stimulation à la sécrétine* pour augmenter la gastrinémie : physiologiquement, la gastrinémie augmente à moins de 200 pg/mL alors que chez 85% des patients souffrant d'un ZES, elle est nettement supérieure à cette valeur. (Hennen, 2001-a)
- *Par ailleurs, tout patient souffrant d'un gastrinome doit être suspect d'une NEM 1* (néoplasie endocrinienne multiple de type 1, dans 20% des cas). Les tumeurs les plus fréquemment associées à un gastrinome sont les adénomes parathyroïdiens, les prolactinomes et les tumeurs surrenaliennes. Pour les rechercher, il convient de réaliser divers dosages : calcémie, parathormone, prolactine, stéroïdes surrenaliens dans le sang et dans les urines de vingt-quatre heures.  
L'imagerie médicale (scanner, IRM, angiographie) permet la visualisation du site primitif des tumeurs sous-jacentes et de leurs éventuelles métastases.
- *L'ultrasonographie endoscopique* est la technique d'imagerie la plus contributive pour mettre en évidence une tumeur pancréatique ou duodénale.

Le diagnostic différentiel des ulcères gastro-duodénaux paranéoplasiques inclut la maladie ulcéreuse (*Helicobacter pylori*), les ulcères iatrogènes, les tumeurs gastro-duodénales voire une hyperparathyroïdie s'intégrant presque toujours dans une NEM 1.

Le traitement des ulcères gastro-duodénaux liés à un gastrinome est surtout étiologique par exérèse chirurgicale de la tumeur sous-jacente. Cette thérapie assure un taux de guérison d'environ 30% après cinq ans quand la tumeur a été traitée suffisamment précocément.

Lorsque des métastases sont détectées au moment du diagnostic, le pronostic est beaucoup plus sombre. (Hennen, 2001-a) On associe un contrôle de l'hyperacidité gastrique à l'aide d'oméprazole sans interruption. Une gastrectomie totale peut être proposée chez les patients pour qui la médication à l'oméprazole pose un problème budgétaire.

### **III.3. Affections paranéoplasiques nerveuses**

La grande majorité des signes neurologiques associés à un processus néoplasique est induite par la présence physique de la tumeur ou de ses métastases. On ne peut donc pas parler de syndromes paranéoplasiques dans ce cas.

Certaines anomalies endocriniennes comme l'hypoglycémie, l'hypocalcémie aiguë, et la sécrétion inappropriée de vasopressine, que nous allons voir dans ce chapitre, sont par contre de vrais syndromes paranéoplasiques se manifestant essentiellement par des symptômes nerveux.

### ***III.3.1. L'hypoglycémie paranéoplasique***

(Chuzel, 2004-c, Gould, 2003, Finora, 2003, Hébert, 2001-b, Ogilvie, 2000)

#### ***III.3.1.1. Définition***

L'hypoglycémie paranéoplasique se définit comme une diminution de la valeur du glucose sanguin (< 0,7 g/L (Chuzel, 2004-c, Ogilvie, 2000, Ogilvie et al., 1997) soit 3,9 mmol/L (car 1 g/L correspond à 5,56 mmol/L (Goy-Thollot, 2003)), ou 0,6 g/L (Hébert, 2000) soit 3,3 mmol/L, chez un animal à jeun) induite par la présence d'un processus tumoral sous-jacent.

#### ***III.3.1.2. Rappels***

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'une hypoglycémie paranéoplasique (Goy-Thollot, 2003) :

◆ **Valeur usuelle de la glycémie**

Elle varie de 0,8 à 1,5 g/L soit 4 à 7 mmol/L.

◆ **Régulation physiologique de la glycémie**

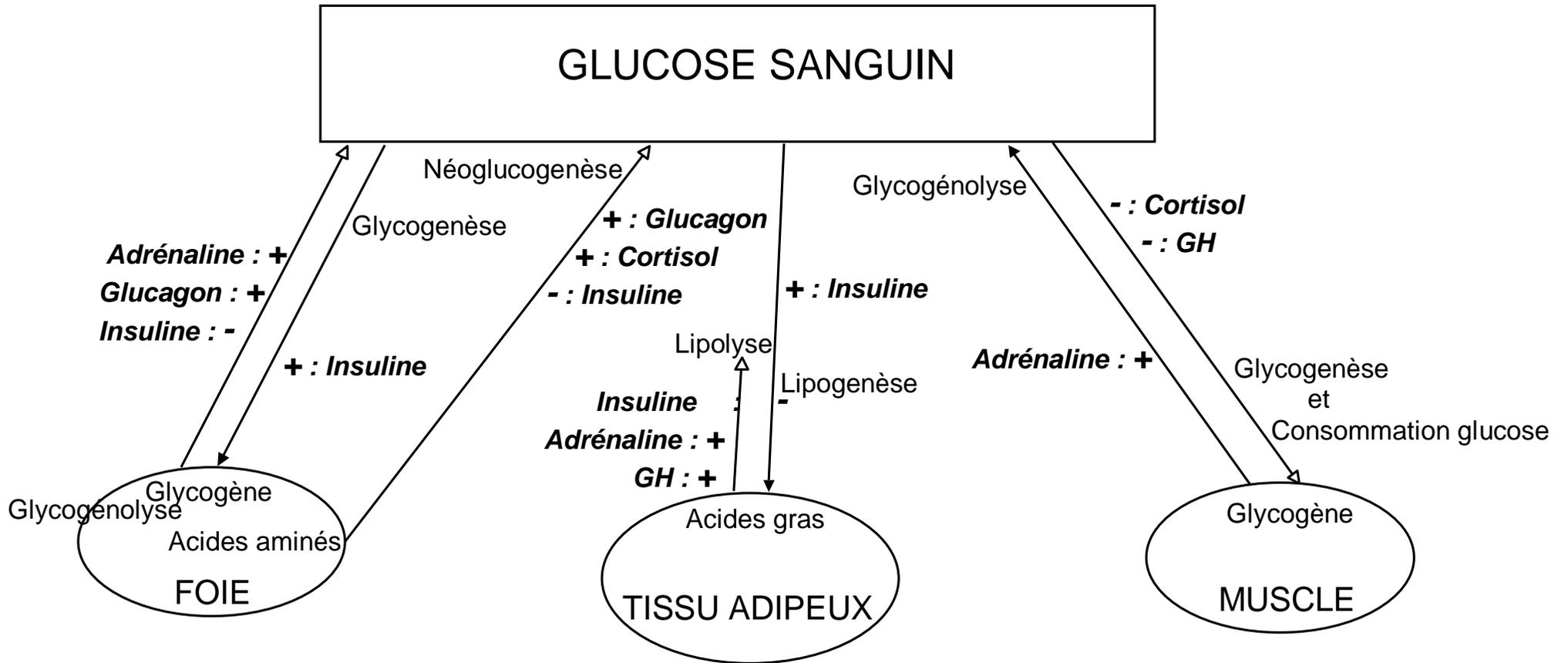
Les valeurs normales de la glycémie sont le résultat d'un équilibre entre la sécrétion d'une hormone hypoglycémiante, l'insuline et plusieurs hormones hyperglycémiantes, le glucagon, l'adrénaline, le cortisol et la growth hormone :

- *L'insuline* stimule l'entrée du glucose dans les cellules et son utilisation, notamment dans le foie, le tissu adipeux et les muscles. Par ailleurs, elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse et indirectement la sécrétion de glucagon.
- *Le glucagon* augmente la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques.
- *Le cortisol* stimule la néoglucogenèse hépatique et diminue la consommation de glucose par les tissus périphériques (en inhibant l'insuline).
- *L'adrénaline* active la glycogénolyse hépatique et musculaire, ainsi que la lipolyse.
- *La growth hormone* diminue le stockage et la consommation périphérique du glucose et active la lipolyse.

Voir *Figure 54 - Régulation physiologique de la glycémie.*

Figure 54 - Régulation physiologique de la glycémie

(D'après Goy-Thollot, 2003)



**Légende :**  
 \* GH = Growth hormone  
 \* + = Activation  
 \* - = Inhibition

#### ◆ Molécules insuline-like

L'insuline-like growth factor 1 (IGF-1) et l'insuline-like growth factor 2 (IGF-2) sont des protéines dont la structure est très proche de celle de l'insuline. Physiologiquement, ces molécules sont synthétisées par le foie. La production d'IGF-1 est stimulée par la growth hormone (GH). L'IGF-2 exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GH. Les concentrations sanguines en IGF-1 et IGF-2 sont plus élevées que l'insulinémie mais leur biodisponibilité est beaucoup plus faible car ces molécules sont liées à des protéines de transport. Les protéines de transport de haut poids moléculaire ont une synthèse GH-dépendante. L'IGF-2 se lie plus facilement aux protéines de transport de faible poids moléculaire.

#### *III.3.1.3. Etiologie et pathogénie*

Chez le chien, la tumeur la plus fréquemment associée à une hypoglycémie paranéoplasique est l'insulinome. Il s'agit d'une tumeur du pancréas endocrine touchant les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans et induisant une hyperinsulinémie. Ce sont des tumeurs relativement peu fréquentes. (Chuzel, 2004-c, Goy-Thollot, 2003, Morris and al., 2002, Magnol et al, 1998, Duncan, 1998, Ogilvie et al., 1997, Fox, 1995) L'étude d'un cas clinique chez un chien de dix ans (Vallee, 2003) fournit un exemple d'hypoglycémie secondaire à un insulinome sécrétant des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

D'autres processus néoplasiques peuvent potentiellement induire une hypoglycémie : des adénomes ou carcinomes hépatocellulaires, des lymphomes, des léiomyomes jéjunaux et gastriques, des léiomyosarcomes intestinaux et spléniques, des adénocarcinomes des glandes salivaires, des mélanomes et des hémangiosarcomes. (Chuzel, 2004-c, Goy-Thollot, 2003, Duncan, 1998, Ogilvie et al., 1997, Fox, 1995)

Chez le chat, les insulinomes sont exceptionnels. (Chuzel, 2004-c, Ogilvie et al., 1997, Fox, 1995)

Par ailleurs, une polycythémie sévère (hématocrite  $> 65\%$ ) peut être associée à une hypoglycémie (polycythemia vera ou polycythémie secondaire à une tumeur rénale ou une tumeur sécrétante d'érythropoïétine). (Goy-Thollot, 2003)

#### ◆ Lors d'insulinome pancréatique

L'hypoglycémie est induite par une synthèse accrue d'insuline et de pro-insuline, sans rétrocontrôle négatif efficace de la glycémie. (Chuzel, 2004-c) L'hyperinsulinémie provoque un mouvement du glucose sérique vers le secteur intracellulaire et parallèlement inhibe la mobilisation des réserves énergétiques stockées sous forme d'acides aminés, de triglycérides ou de glycogène, avec pour conséquence des hypoglycémies sévères. Par ailleurs, les insulinomes sont partiellement ou totalement indépendants des variations de la glycémie.

Une étude a montré que ces tumeurs exprimaient des récepteurs de la somatostatine, ce qui a un intérêt diagnostique (utilisation d'octréotide ou de somatostatine marqués à l'iode 125 pour repérer les insulinomes et leurs métastases par scintigraphie) et thérapeutique (utilisation d'octréotide, analogue de la somatostatine, qui inhiberait la sécrétion d'insuline par les cellules tumorales). (Goy-Thollot, 2003)

Une seconde étude réalisée en 2002 (**Robben and al.**, 2002) montre que les cellules d'un insulinome canin expriment le gène codant pour la Growth Hormone (GH). La production locale de cette hormone pourrait alors avoir un effet autocrine ou paracrine sur la croissance tumorale. De plus, le haut niveau d'expression de cette hormone dans les métastases d'un insulinome pourrait être lié à la faible influence inhibitrice de la somatostatine sur la sécrétion de GH dans un autre tissu que le pancréas lui-même.

#### ◆ Les tumeurs extra-pancréatiques

Elles sont associées à une insulinémie normale ou diminuée. (**Chuzel**, 2004-c, **Ogilvie**, 2000, **Ogilvie et al.**, 1997) Les mécanismes impliqués dans l'apparition d'une hypoglycémie sont multiples (**Chuzel**, 2004-c, **Bergman**, 2001-a, **Ogilvie**, 2000, **Ogilvie et al.**, 1997, **Fox**, 1995) :

- *Une consommation excessive de glucose par la tumeur*, notamment lors de processus néoplasique hépatique.
- *Une inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse par des facteurs tumoraux.*
- *La sécrétion tumorale d'une molécule insulino-mimétique* : l'insuline-like growth factor (IGF 2) qui a une homologie structurale avec la pro-insuline et possède donc des effets hypoglycémisants en favorisant l'utilisation périphérique du glucose sanguin et la glycogénèse. Elle a également une action inhibitrice sur la sécrétion de GH et donc sur la synthèse des protéines de transport de haut poids moléculaire et sur l'IGF-1. La concentration sérique en IGF-2 est donc élevée et celle en IGF-1 est basse.

#### ◆ Les polycythémies sévères

Elles induisent une hypoglycémie par surconsommation de glucose par un nombre très important d'hématies, aboutissant parfois à un épuisement des réserves glycogéniques hépatiques. (**Goy-Thollot**, 2003)

Des crises hypoglycémiques peuvent alors survenir lorsque les valeurs de la glycémie sont inférieures à 0,45 g/L (**Chuzel**, 2004-c) voire à 0,4 g/L (**Hébert**, 2000). Les signes observés sont d'ordre nerveux. En effet, le glucose est la première source d'énergie pour le système nerveux central qui n'utilise ni les acides gras, ni les corps cétoniques. (**Ogilvie**, 2000)

#### III.3.1.4. Epidémiologie

Les insulinomes s'observent chez des chiens adultes ou âgés (âge moyen de neuf ans), souvent de races Boxer, Setter ou Epagneul Breton. (**Magnol et al**, 1998)

#### III.3.1.5. Signes cliniques

Les signes cliniques essentiels sont de type nerveux : on note une apparition aiguë de crises convulsives, mais aussi de syncopes, d'ataxie, d'une confusion mentale, d'une faiblesse musculaire marquée (certains chiens présentent une polyneuropathie ou polymyopathie associée à

l'hypoglycémie mais le mécanisme pathogénique n'est pas encore élucidé), d'un abattement, d'un fatigabilité et de troubles du comportement. (Ogilvie, 2000, Hébert, 2000)

Les crises d'hypoglycémie sont de courte durée car les mécanismes régulateurs sont très efficaces. Elles surviennent après une période de jeûne ou un effort. En fin de crise, on peut observer d'autres signes cliniques non neurologiques liés à la mise en jeu du système adrénergique compensateur : une tachycardie, une mydriase, des vomissements, des tremblements et de la nervosité. (Chuzel, 2004-c, Bergman, 2001-a)

L'étude d'un cas clinique chez un chien de neuf ans présentant un insulinome sécrétant confirme les signes cliniques précédemment décrits (Fenton, 2003)

Lors de tumeurs digestives (lymphomes, adénocarcinomes, léiomyosarcomes), on peut observer des signes digestifs associés aux symptômes nerveux : des vomissements, du méléna, de l'hématémèse, des diarrhées et une douleur abdominale. (Hébert, 2000)

Lors de tumeur hépatique, de l'ascite peut être présente et une masse abdominale est parfois palpable. (Goy-Thollot, 2003)

### *III.3.1.6. Diagnostic*

Face à des crises convulsives, le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse est primordial pour éliminer certaines causes (Hébert, 2002) :

#### ◆ **Commémoratifs**

- *L'âge* : un insulinome sécrétant ou une tumeur extra-pancréatique sont plutôt rencontrés chez des animaux d'âge moyen ou avancé (neuf ans en moyenne chez le chien et douze à dix-sept ans chez le chat).
- *La race* : le Caniche, le Boxer, le Fox Terrier, l'Epagneul breton, le Braque, le Berger Allemand et le Setter irlandais semblent prédisposés à développer un insulinome. (Goy-Thollot, 2003) D'autres races sont prédisposées à l'épilepsie essentielle, aux tumeurs cérébrales ou à une encéphalose hépatique avec présence d'un shunt porto-systémique.
- *Le statut vaccinal*, notamment concernant la maladie de Carré et la rage.

#### ◆ **Anamnèse**

Les crises doivent être décrites avec précision, notamment l'âge de l'animal lors de l'apparition de la première crise, leur fréquence, les facteurs externes déclenchants et les mouvements et positions de l'animal pendant et après les crises. De plus, il convient de recueillir les informations concernant les antécédents pathologiques et thérapeutiques de l'animal et les risques d'ingestion d'un toxique convulsivant (organophosphorés, chloraldéhyde, strychnine, plomb...) et enfin, de demander si l'animal a subi un traumatisme récent ou ancien.

Ensuite un examen clinique général est réalisé, en s'attardant notamment sur la fonction cardio-vasculaire et l'examen du crâne :

◆ **Fonction cardio-vasculaire**

On vérifie notamment la qualité du pouls, les muqueuses et le rythme cardiaque. L'objectif est d'écarter les étiologies cardio-vasculaires des convulsions, à savoir les arythmies et les infarctus.

◆ **Examen de la forme et de la taille du crâne**

L'objectif est d'écarter une origine congénitale de convulsion : l'hydrocéphalie.

L'examen clinique général est complété par un examen neurologique complet (réactions posturales, réflexes spinaux, nerfs crâniens, fond d'œil) pour savoir si l'animal présente une atteinte neurologique et dans ce cas la localiser.

Enfin, divers examens complémentaires sont mis en place afin d'explorer diverses hypothèses expliquant les convulsions :

- *Un hémogramme* donnant des résultats en faveur de certaines causes de convulsions.
- *Des sérologies* : FeLV-FIV, toxoplasmose, péritonite infectieuse féline (PIF) chez le chat, et maladie de Carré chez le chien.
- Une ponction de liquide céphalo-rachidien peut être effectuée afin d'explorer les méningo-encéphalites pouvant induire des convulsions.
- *Un scanner (tomodensitométrie) de l'encéphale* pour exclure la présence d'une tumeur cérébrale expliquant les convulsions.
- *Des analyses biochimiques* :
  - Un dosage de la calcémie pour exclure une hypocalcémie.
  - Une mesure des PAL, ALAT, acides biliaires et ammoniac sanguins pour exclure une encéphalose hépatique (shunt porto-systémique).
  - Un dosage de l'urémie et de la créatininémie pour exclure une insuffisance rénale en stade terminal.
  - Une mesure du glucose sanguin qui met en évidence l'hypoglycémie de l'animal.  
La glycémie peut être mesurée sur sérum, plasma ou sang total. Les glucomètres portables utilisent uniquement une goutte de sang total et offrent des résultats rapides et fiables bien qu'ils sous-estiment souvent la glycémie. Cependant, la valeur précise de la glycémie doit être confirmée par un analyseur classique. L'analyse doit être effectuée le plus rapidement possible après le prélèvement et lorsqu'elle est effectuée sur un sérum, celui-ci doit être séparé rapidement pour éviter une fausse hypoglycémie liée à une consommation de glucose par les hématies. (Goy-Thollot, 2003)

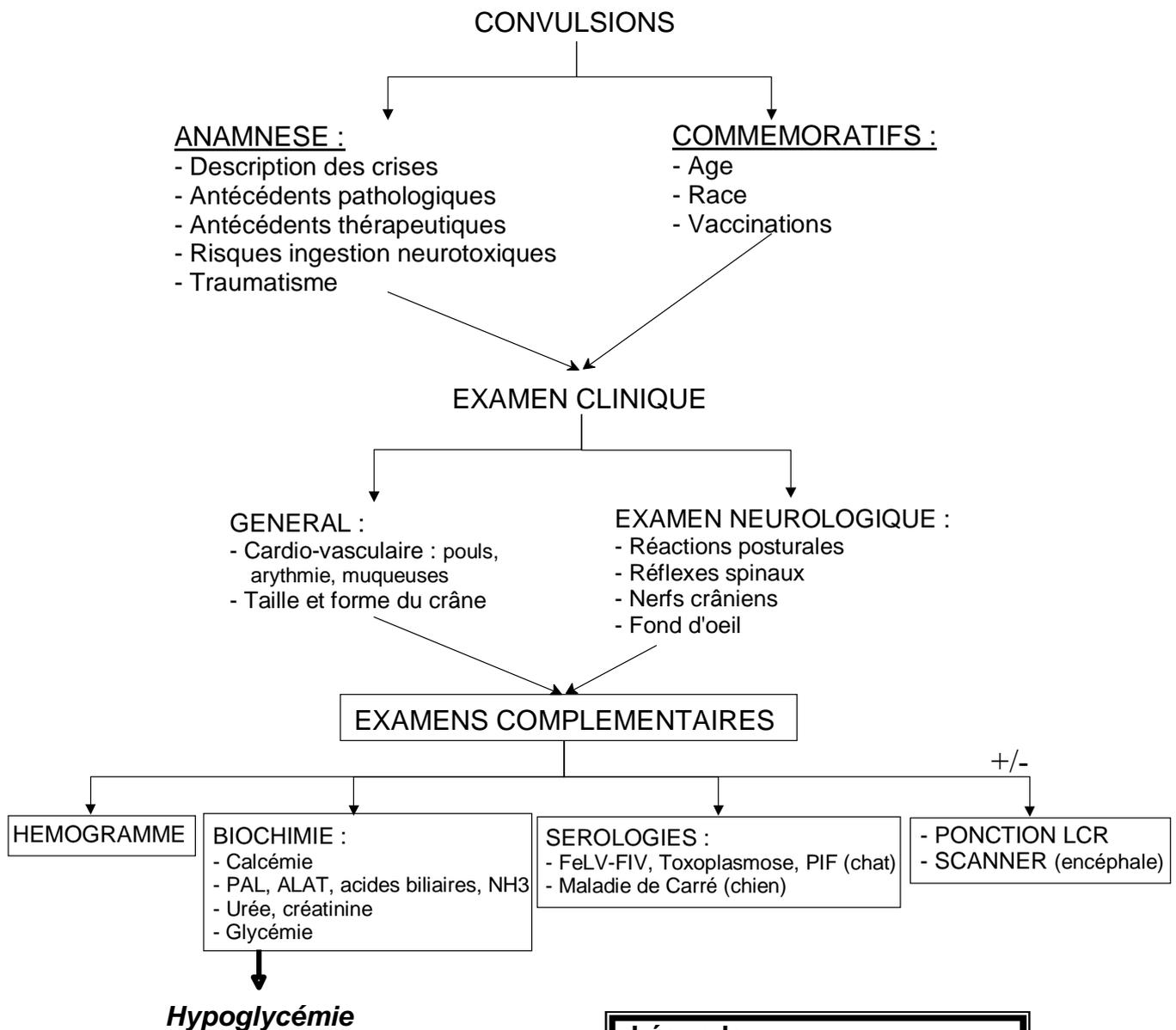
Voir *Figure 55 - Démarche diagnostique face à des convulsions.*

In fine, c'est l'association de trois critères (anamnestique, clinique et biologique) formant la triade de Whipple, qui permet de confirmer l'hypothèse d'hypoglycémie :

- Des *symptômes nerveux* de type convulsions, évoluant par crises chez un animal à jeun.
- Une *glycémie inférieure à 0,5 g/L.* (Chuzel, 2004-c)
- L'*amendement des signes* lors de l'administration de glucose par voie intraveineuse.

**Figure 55 - Démarche diagnostique face à des crises convulsives**

(D'après Hébert, 2002)



**Légende :**

- LCR = Liquide céphalo-rachidien
- PIF = Péritonite infectieuse féline
- NH<sub>3</sub> = Ammoniémie
- ALAT = Alanine amino-transférase
- PAL = Phosphatases alcalines

L'origine des convulsions est alors identifiée. Il faut maintenant déterminer la cause de l'hypoglycémie (Hébert, 2002) :

- *L'anamnèse* permet d'exclure des causes iatrogènes d'hypoglycémie : un surdosage d'insuline ou de sulfamides hypoglycémifiants, un exercice inhabituel ou un apport alimentaire insuffisant.
- *Plusieurs mesures de la glycémie* doivent être effectuées afin de confirmer l'hypoglycémie.
- *Ensuite, divers examens complémentaires* sont à nouveau entrepris pour rechercher l'origine de cette anomalie :
  - Une numération et formule sanguines : l'objectif est d'écarter une hypoglycémie par surconsommation de glucose. Ce mécanisme survient lors de septicémie, de présence d'un foyer septique ou d'une réaction leucémoïde qui sont associés à une hyperleucocytose, et lors de polycythémie (polycythemia vera ou polycythémie secondaire) qui est associée à une érythrocytose.
  - Un ionogramme (kaliémie et natrémie) et un test ACTH pour écarter un hypocorticisme.
  - Une mesure de l'insulinémie :
    - Une valeur normale doit être associée au résultat du test ACTH pour écarter un hypocorticisme. Elle doit également être suivie d'un dosage de la growth hormone pour exclure un hyposomatotropisme et d'une échographie voire de biopsies hépatiques à confronter aux dosages des marqueurs hépatiques précédemment mesurés (PAL, ALAT, acides biliaires), afin d'exclure une atteinte du foie (tumeur, cirrhose, hépatite, insuffisance hépatique chronique, shunt porto-systémique, glycogénose hépatique...).
    - Une valeur élevée ( $> 30$  mUI/mL) est fortement évocatrice d'un insulinome sécrétant.
    - Une valeur basse ( $< 10$  mUI/mL) est fortement évocatrice d'une tumeur sécrétant une hormone insuline-like. On réalise alors des radiographies thoraciques et abdominales, une échographie abdominale voire un examen tomodensitométrique, afin de localiser cette tumeur.

*Remarque* : les fructosamines sont des protéines glycosylées dont le dosage est utilisé dans le diagnostic et le suivi thérapeutique d'un diabète sucré. Certains auteurs rapportent qu'elles pourraient également être utilisées pour conforter un diagnostic de tumeur insulinosécrétante lorsqu'une valeur basse est associée à une hypoglycémie et une hyperinsulinémie. (Goy-Thollot, 2003)

L'étude d'un cas clinique (Mellanby and al., 2002) chez un chien de huit ans normoglycémique mais présentant des signes cliniques évoquant un insulinome, confirme l'intérêt du dosage des fructosamines sanguines dans le diagnostic de cette tumeur pancréatique. En effet, sur une période de sept semaines, toutes les valeurs de la glycémie obtenues sont dans les normes physiologiques, et toutes les valeurs des fructosamines sanguines sont diminuées. Par ailleurs, la présence d'un insulinome est confirmée par l'examen histopathologique d'un nodule pancréatique.

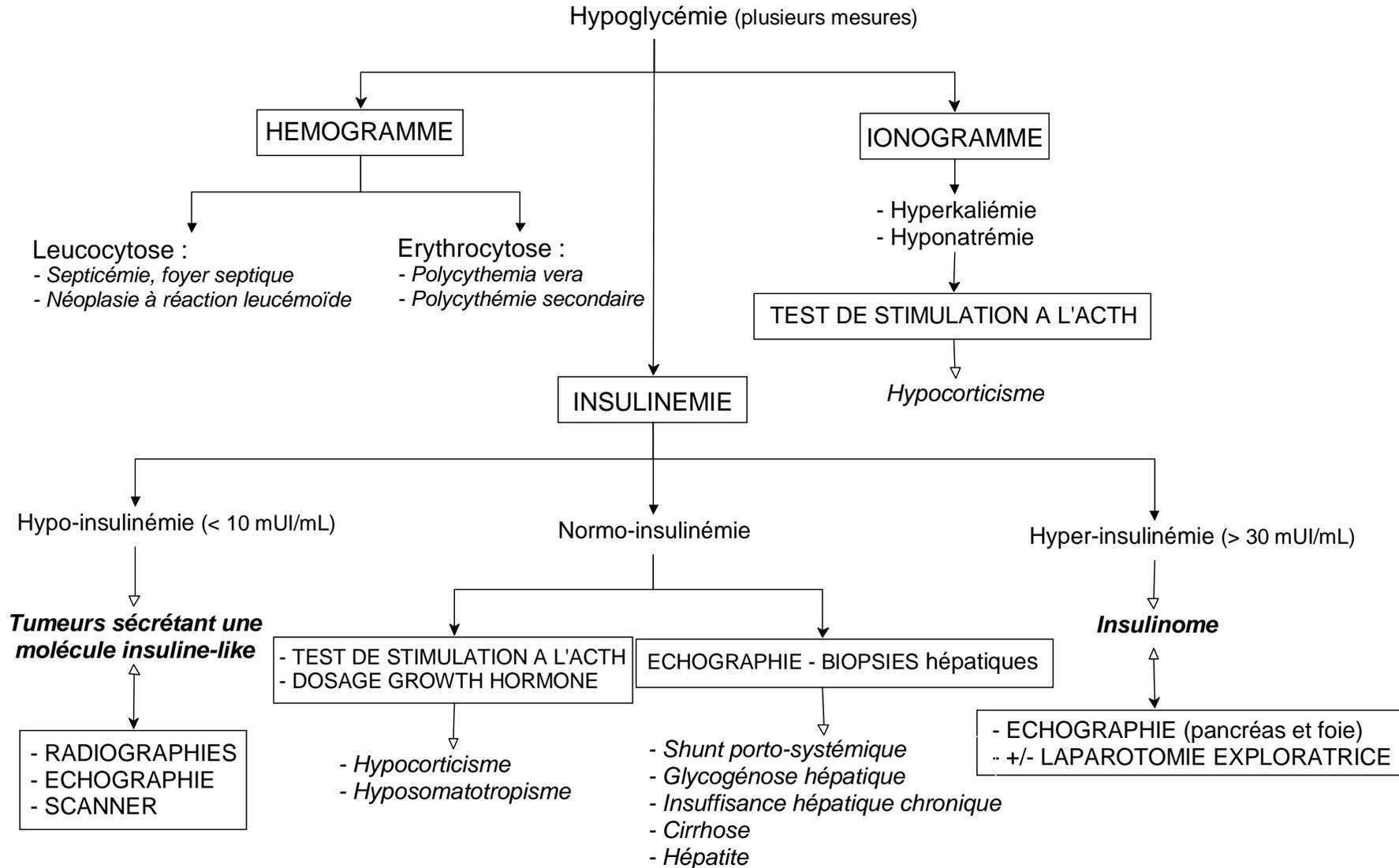
- Lorsque la suspicion d'insulinome est très forte, on peut réaliser une échographie pancréatique pour le rechercher et le localiser. Toutefois, la plupart des insulinomes sont de petite taille (< 4cm) et l'échographie du pancréas est particulièrement délicate. De plus, la tumeur peut être bien délimitée et unique, ou multiple et diffuse, ce qui complique encore le diagnostic par échographie. Ainsi, l'absence de visualisation de tumeur pancréatique ne doit pas exclure l'hypothèse d'un insulinome. (**Goy-Thollot, 2003**)  
L'échographie hépatique, par contre, permet de visualiser des métastases et contribue au bilan d'extension. (**Goy-Thollot, 2003**) En effet, 15 à 45% des insulinomes métastasent aux nœuds lymphatiques, au foie, au mésentère et au péritoine. (**Magnol et al., 1998**)
- Lorsque l'échographie ne permet pas de confirmer la présence d'un insulinome, on peut réaliser une laparotomie exploratrice qui a un intérêt diagnostique (visualisation de l'insulinome et bilan d'extension) et thérapeutique si la tumeur pancréatique est résécable. (**Goy-Thollot, 2003**)

Une étude très récente (**Robben and al., 2005**) compare les performances de l'échographie, de la tomographie assistée par ordinateur et de la scintigraphie (octréotide) dans la détection et la localisation précise des insulinomes et de leurs métastases. Elle montre que l'échographie est intéressante dans l'évaluation initiale d'un animal présentant une hypoglycémie. Par ailleurs, bien que la tomographie assistée par ordinateur détecte un plus grand nombre de tumeurs primitives, l'inspection et la palpation du pancréas per-opératoire reste une technique plus fiable. Enfin, la scintigraphie (octréotide) semble aussi efficace que l'échographie et la tomographie assistée par ordinateur.

Voir *Figure 56 - Démarche diagnostique face à une hypoglycémie.*

**Figure 56 - Démarche diagnostique lors d'hypoglycémie**

(D'après Goy-Thollot, 2003, Hébert, 2002, Magnol et al., 1998)



In fine, le diagnostic d'insulinome nécessite la mise en évidence d'une hyperinsulinémie (> 30  $\mu$ UI/mL) associée à une hypoglycémie (< 0,6 g/L (**Chuzel, 2004-c, Ogilvie, 2000, Ogilvie et al., 1997**), voire 0,5 g/L (**Magnol et al., 1998**) chez un animal à jeun). Une épreuve de jeûne est souvent nécessaire : l'animal est à jeun le matin, on mesure alors la glycémie toutes les deux à quatre heures jusqu'à obtenir une valeur inférieure à 0,7 g/L (parfois, cela nécessite plus de soixante-douze heures). Un échantillon sanguin est alors prélevé sur un tube hépariné et envoyé au laboratoire pour déterminer l'insulinémie et la glycémie. (**Chuzel, 2004-c, ogilvie, 2000, Ogilvie et al., 1997**)

Bien que controversé, le calcul du rapport insuline/glucose peut être utilisé pour faciliter le diagnostic des insulinomes (**Chuzel, 2004-c**) (ce ratio ne s'applique que pour des glycémies supérieures à 0,3 g/L (**Goy-Thollot, 2003**) :

$$\frac{\text{Insulinémie } (\mu\text{UI/mL}) * 100}{\text{Glycémie } (\text{mg/dL}) - 30}$$

Des valeurs supérieures à 30 UI/mol (**Chuzel, 2004-c, Ogilvie et al, 1997**) ou 4,2 UI/mol (**Goy-Thollot, 2003**) suggèrent fortement la présence d'un insulinome ou d'une autre tumeur sécrétant de l'insuline.

Toutefois, l'étude d'un cas clinique datant de 2002 (**Mellanby and al., 2002**), montre qu'un chien atteint d'un insulinome (confirmé par l'examen histopathologique d'un nodule pancréatique) peut être normoglycémique.

### *III.3.1.7. Traitement*

Le traitement étiologique par résection chirurgicale de la tumeur sous-jacente est la thérapie de choix. Elle permet une normalisation de la glycémie et une disparition des crises convulsives. (**Chuzel, 2004-c**)

#### ◆ **Lors d'insulinomes**

L'exérèse complète est difficile car ils sont souvent non visibles macroscopiquement. De plus, les métastases sont fréquemment présentes au moment du diagnostic. (**Chuzel, 2004-c, Ogilvie, 2000, Fox, 1995**)

La pancréatectomie partielle est un acte chirurgical délicat. L'animal doit être stabilisé avant la chirurgie : il faut traiter la crise hypoglycémique, puis instaurer un traitement à base de prednisolone (0,5 à 1 mg/kg/jour) (**Goy-Thollot, 2003**) ou de prednisone (CORTANCYL®, 0,6 à 6 mg/kg/jour en trois prises) (**Magnol et al., 1998**). Pendant la chirurgie, il convient d'enlever le maximum de tissu tumoral et d'inspecter minutieusement tous les organes abdominaux afin de visualiser d'éventuelles métastases. La glycémie est régulièrement contrôlée pendant l'opération afin d'adapter la fluidothérapie (glucose 5% ou soluté mixte glucose 2,5%-NaCl 0,45%). La glycémie est également mesurée après la chirurgie, l'animal pouvant être normo, hypo ou hyperglycémique. Les complications post-opératoires à surveiller sont donc une hypoglycémie persistante, un diabète sucré et une pancréatite. (**Goy-Thollot, 2003**)

La chirurgie reste néanmoins une thérapeutique agressive. Elle est déconseillée chez les chiens âgés (plus de douze ans), lorsque des métastases ont été observées à l'échographie hépatique ou lorsqu'une maladie intercurrente majorant le risque anesthésique est présente.

#### ◆ Lors de tumeurs digestives

Le traitement peut être chirurgical, notamment lors de léiomyosarcomes, sachant que l'exérèse doit être large pour limiter les risques de récurrence locale. La stabilisation pré, per et post-opératoire de la glycémie est essentielle, comme lors d'insulinome. La chimiothérapie et la radiothérapie sont des solutions thérapeutiques palliatives lorsque la tumeur ne peut pas être réséquée. (**Hébert**, 2000)

Le suivi post-chirurgical à long terme de la glycémie est utile pour détecter toute récurrence de la tumeur primitive ou la présence de métastases non identifiées au moment du diagnostic ou de la chirurgie.

Un traitement médical pour prévenir les crises d'hypoglycémie peut être instauré à titre palliatif ou lors de la persistance des crises après exérèse chirurgicale de la tumeur, ce qui traduit la présence de métastases (non visibles au moment du diagnostic et de la chirurgie) ou d'une résection incomplète du processus tumoral primitif. Pour cela, on donne une alimentation enrichie en glucides lents (riz, pâtes...) que l'on distribue en plusieurs fois quotidiennement. On peut associer ce traitement diététique à l'administration de corticoïdes à faibles doses (prednisolone, 0,5 à 2 mg/kg/jour (**Goy-Thollot**, 2003) ou 1 mg/kg/jour (**Chuzel**, 2004-c, **Bergman**, 2001-a), en deux prises, per os) qui stimulent la néoglucogénèse et diminuent la consommation de glucose par les tissus périphériques. Le diazoxide peut également être utilisé car il inhibe la sécrétion pancréatique d'insuline (en bloquant la libération de calcium intracellulaire) et le captage tissulaire du glucose : PROGLYCEM®, 5 à 30 mg/kg/jour (**Goy-Thollot**, 2003) deux fois par jour ou 10 à 40 mg/kg/jour en deux prises (**Chuzel**, 2004-c, **Bergman**, 2001-a) ou 10 à 60 mg/kg/jour en deux prises (**Magnol et al.**, 1998). Son usage permet de diminuer les doses de corticoïdes. Des effets secondaires ont été rapportés : vomissements, diarrhée, pancréatite et hyperglycémie. (**Goy-Thollot**, 2003) Il peut être associé à l'hydrochlorothiazide (2 à 4 mg/kg/jour) (**Chuzel**, 2004-c, **Bergman**, 2001-a) qui augmente les effets hyperglycémisants du diazoxide. Enfin, le propranolol ( $\beta$ -bloquant, 0,2 à 1 mg/kg trois fois par jour per os) (**Chuzel**, 2004-c) peut augmenter la glycémie en bloquant la libération d'insuline par stabilisation membranaire et en modifiant l'affinité des récepteurs périphériques à l'insuline (0,2 à 1 mg/kg, trois fois par jour, per os (**Chuzel**, 2004-c, **Bergman**, 2001-a)). Son efficacité est relativement faible et ses effets secondaires ne sont pas négligeables : effets chronotrope et inotrope négatifs, avec hypotension et bronchospasme. (**Goy-Thollot**, 2003)

Lorsqu'un animal présente des crises convulsives dont on a identifié la cause, à savoir une hypoglycémie paranéoplasique, il convient de mettre en place un traitement d'urgence en cas de crise aiguë : pour cela, on administre des solutés glucosés par voie intra-veineuse en petites quantités (car une augmentation trop rapide et trop importante de la glycémie induit une libération massive d'insuline par la tumeur pancréatique, entraînant une hypoglycémie grave pouvant se compliquer de lésions neurologiques irréversibles), et dès que l'animal retrouve son état de vigilance on utilise un relais per os (confiture, sirop d'érable, miel...). Si les convulsions ne cessent pas immédiatement, on utilise du diazépam (VALIUM®) voire du phénobarbital (GARDENAL®). (**Goy-Thollot**, 2003)

### III.3.1.8. Pronostic

Certaines études rapportent que lors d'insulinome, on obtient 50% de survie dix-huit mois après la pancréatectomie partielle et 20% après vingt-quatre mois. Les décès des animaux sont dus à une résurgence de la tumeur (exérèse incomplète) ou à la présence de métastases (non identifiées au moment du diagnostic). (Goy-Thollot, 2003)

Lorsque des métastases sont observées lors de la pancréatectomie partielle, la moyenne de survie des animaux est de six mois. (Goy-Thollot, 2003)

La moyenne de survie avec un traitement médical palliatif est de douze mois (Goy-Thollot, 2003) voire supérieure à un an (Magnol et al., 1998).

Concernant les tumeurs digestives, le pronostic est sombre à moyen terme. Il dépend de la localisation de la tumeur, de son extension locale et de la présence de métastases (les léiomyosarcomes canins ont un faible pouvoir métastatique). (Hébert, 2000)

### III.3.1.9. Chez l'homme

(Hennen, 2001-b, Andrieu et al., 1997)

Chez l'homme, l'hypoglycémie paranéoplasique relève de mécanismes similaires à ceux décrits précédemment :

- *Une diminution de la production hépatique de glucose* par baisse de la néoglucogenèse ou altération de la glycogénolyse notamment dans les lymphomes.
- *Une augmentation de l'utilisation du glucose par la tumeur.*
- *Une sécrétion par la tumeur de substances insuline-like.*
- *Une sécrétion d'insuline par un insulinome pancréatique.*

Environ 42% des tumeurs non pancréatiques associées à une hypoglycémie sont d'origine mésoenchymateuse : mésothéliomes ou fibrosarcomes. Seulement 28% de ces tumeurs sont intra-thoraciques et moins de 2% sont d'origine bronchique.

Les autres tumeurs incriminées sont des hépatomes (21%), des carcinomes surrenaliens (6%), des tumeurs gastro-intestinales (5%) et plus rarement, des carcinomes anaplasiques idiopathiques, des pseudomyxomes, des lymphomes et des phéochromocytomes. (Andrieu et al., 1997)

Voyons donc le cas le plus fréquent d'hypoglycémie paranéoplasique humaine, à savoir l'insulinome :

- *Son incidence* est faible, il touche des personnes de tout âge et aucune prédisposition sexuelle n'est décrite.
- *Classiquement, ce sont des tumeurs bénignes* (dans 95% des cas), de petite taille et qui se développent dans le pancréas. Ils peuvent s'intégrer (rarement) à un syndrome NEM 1.

- *Cliniquement*, on observe des changements de comportement et des signes neurologiques corrélés à l'hypoglycémie. Ces épisodes d'hypoglycémie sont surtout post-absorptifs et sont précipités par l'exercice physique.
- *Le diagnostic* repose sur un dosage simultané de la glycémie qui est diminuée et de l'insulinémie qui est élevée, à l'occasion d'un jeûne d'une nuit. La concentration de pro-insuline est également élevée. Des tests suppressifs peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic : l'administration d'insuline exogène est utilisée pour contrôler la suppression de la sécrétion d'insuline endogène. Le paramètre de choix est alors la concentration plasmatique en peptide C co-sécrété avec l'insuline endogène par la tumeur. Si la concentration plasmatique de peptide C n'est pas supprimée par l'administration d'insuline exogène et par l'hypoglycémie induite, le diagnostic d'insulinome est renforcé. On recherche ensuite à visualiser l'insulinome à l'aide des techniques d'imagerie : écho-endoscopie, scanner, IRM et scintigraphie après injection d'un agoniste marqué de la somatostatine. (Hennen, 2001-b)

*Remarque* : la tumeur peut sécréter d'autres hormones (ACTH, glucagon, hCG, gastrine, somatostatine, et polypeptide pancréatique), ce qui fait varier le tableau clinique et biologique. (Hennen, 2001-b)

- *Le traitement* de choix est chirurgical chez les patients qui peuvent supporter l'intervention et pour qui l'insulinome est bénin et a été clairement identifié. Des mesures nutritionnelles comme l'administration de repas fréquents et riches en fibres, améliorent l'état des patients présentant un insulinome. Enfin, les agonistes de la somatostatine et le diazoxide peuvent significativement diminuer la sécrétion insulinaire. (Hennen, 2001-b)

### ***III.3.2. Hypocalcémie aiguë***

L'hypocalcémie chronique ayant été traitée dans la deuxième partie, nous ne verrons dans ce chapitre que les particularités d'une hypocalcémie évoluant sur un mode aigu par rapport à une évolution chronique. Les différences résident essentiellement sur les signes cliniques observés et dans la démarche thérapeutique.

#### *III.3.2.1. Signes cliniques*

(Cotard, 1996)

Le tableau clinique est dominé par des signes neuromusculaires tels que des tremblements ou des crampes musculaires, puis des crises tétaniques voire des crises convulsives, un état comateux, des syncopes, des troubles du comportement (agressivité, abattement, peur) ou des syndromes extra-pyramidaux. Une hyperthermie accompagne généralement les symptômes neuromusculaires.

### *III.3.2.2. Traitement*

(Cotard, 1996)

Les crises d'hypocalcémie aiguë constituent une urgence médicale. Le traitement fait appel à du gluconate de calcium en solution à 10%, à la posologie de 0,5 à 1,5 mL/kg, sans dépasser 10 mL. L'injection est réalisée en mélangeant le gluconate de calcium à 10% dans un soluté glucosé isotonique. L'injection est effectuée lentement (en quinze à trente minutes) compte tenu de sa cardiotoxicité. Une surveillance électrocardiographique est souhaitable pendant cette injection. Si une bradycardie ou un raccourcissement de l'intervalle QT sont observés, il convient de ralentir le débit de la perfusion. Une injection de diazépam (VALIUM®) peut être effectuée en complément pour réduire les risques tétaniques. Une injection de gluconate de calcium peut être répétée si nécessaire, en ne dépassant pas la posologie de 5 à 15 mg/kg/heure.

Des contrôles de la calcémie sont effectués si possible pendant la correction de l'hypocalcémie.

Le gluconate de calcium ne doit jamais être mélangé à un soluté contenant des bicarbonates car le calcium peut précipiter sous forme de carbonate de calcium.

Des sels de calcium injectables par voies sous-cutanée ou intra-musculaire (glycérophosphate ou lactate de calcium) sont parfois préférés au gluconate de calcium. En effet, ces voies d'administration diminuent le risque de cardiotoxicité du calcium.

Chez l'homme, le traitement des hypocalcémies aiguës repose également sur l'administration intra-veineuse de gluconate de calcium à 10% ou de chlorure de calcium à 10% (injection lente ou en perfusion). Chez les patients recevant des digitaliques ou souffrant de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, la correction d'une hypocalcémie doit de faire sous monitoring ECG. (Perlemuter et al., 2003)

### *III.3.3. Syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine*

(Ogilvie, 2000, Régnier, 1993-b)

#### *III.3.3.1. Définition*

Ce syndrome paranéoplasique est rare chez nos carnivores domestiques. Il a été décrit pour la première fois en 1979 chez le chien. Il se caractérise par la persistance d'une sécrétion anormalement élevée de vasopressine ou hormone anti-diurétique (ADH), malgré l'existence d'une hypo-osmolarité plasmatique et l'absence d'hypovolémie. (Régnier, 1993-b)

### III.3.3.2. Rappels

(Régnier, 1993-b)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ce syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH :

#### ◆ Contrôle de la sécrétion d'ADH

La vasopressine est synthétisée par des neurones sécréteurs groupés dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Elle est ensuite transportée le long des axones, puis stockée dans la post-hypophyse.

Les variations d'osmolarité du plasma sont les principaux régulateurs de la sécrétion d'ADH :

- *Une augmentation de l'osmolarité plasmatique* (perte en eau libre ou excès de sodium) stimule les osmorécepteurs hypothalamiques qui favorisent alors la synthèse et la libération sanguine d'ADH par les cellules neurosécrétrices. Une variation de 2% de l'osmolarité plasmatique est suffisante pour accroître la libération d'ADH.
- *Inversement, une diminution de l'osmolarité plasmatique* stoppe la sécrétion d'ADH.

#### ◆ Effets de l'ADH

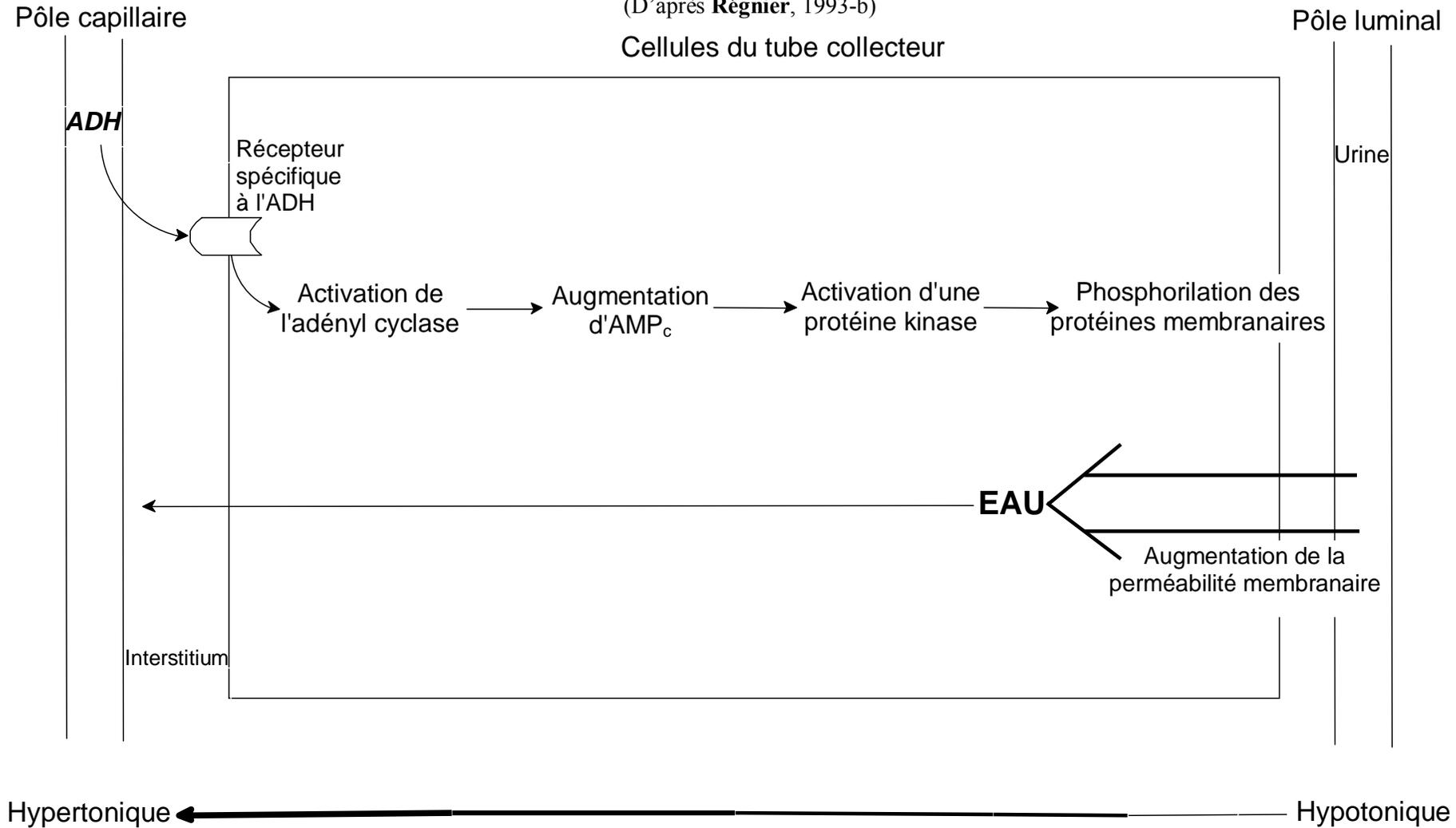
La vasopressine possède des propriétés anti-diurétiques. En effet, elle se fixe sur des récepteurs spécifiques présents sur les cellules épithéliales des tubules distaux des reins. Cette fixation entraîne une stimulation de l'adénylcyclase et de l'AMP<sub>c</sub> (adénosine monophosphorique cyclique) qui induisent la synthèse d'une protéine kinase. Cette dernière dépolymérise la membrane luminale, ce qui la rend perméable à l'eau. Sous l'influence de l'hyperosmolarité de l'interstitium, l'eau libre se déplace de la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel puis les capillaires sanguins (diffusion passive selon les gradients de pressions osmotiques : l'eau diffuse vers le milieu le plus concentré). En conséquence, l'ADH permet la réabsorption d'eau et la concentration de l'urine définitive qui devient hypertonique.

Voir *Figure 57 - Mécanisme d'action de l'ADH.*

Ainsi, l'ADH joue un rôle fondamental dans la régulation des mouvements de l'eau, en réduisant son élimination urinaire et en favorisant son maintien dans l'organisme.

Figure 57 - Mécanisme d'action de l'ADH

(D'après Régnier, 1993-b)



**Légende :**

- ADH = Hormone anti-diurétique
- AMP<sub>c</sub> = Adénosine monophosphorique cyclique

### *III.3.3.3. Etiologie et pathogénie*

L'étiologie reste inconnue mais l'hypothèse qu'une tumeur est présente et sécrète de l'ADH est admise. L'excès d'ADH a pour conséquence une réabsorption accentuée d'eau libre à l'origine d'une hypo-osmolarité plasmatique. (Ogilvie, 2000, Régnier, 1993-b)

### *III.3.3.4. Signes cliniques*

Les signes cliniques résultent de l'hypervolémie engendrée par l'excès de rétention d'eau libre. On observe donc de la fatigue et de la léthargie, voire des troubles du comportement (déplacements incessants, désorientation, agressivité), puis une aggravation des troubles neurologiques avec l'apparition de syncopes, d'un coma voire la mort de l'animal. (Ogilvie, 2000, Régnier, 1993-b)

### *III.3.3.5. Diagnostic*

(Régnier, 1993-b)

Le recueil des commémoratifs, de l'anamnèse et la réalisation de l'examen clinique conduisent à réaliser divers examens complémentaires. L'examen des urines révèle une densité urinaire augmentée. La biochimie sanguine révèle une hyponatrémie et une hypo-osmolarité plasmatique. Ces trois anomalies associées à l'absence d'hypovolémie, une fonction rénale normale (urémie et créatininémie normales) et une fonction surrénalienne normale (absence d'hypocorticisme associé à une hyponatrémie), permettent de suspecter ce syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

L'épreuve de surcharge en sel par perfusion de soluté de NaCl hypertonique, et la mesure de l'ADH plasmatique permettent de confirmer la suspicion.

Les signes cliniques et l'hyponatrémie imposent un diagnostic différentiel avec une insuffisance surrénalienne (hypocorticisme). (Régnier, 1993-b) Par ailleurs, certains médicaments comme les barbituriques, la chlorpromazine, les diurétiques thiazidiques et la vincristine, peuvent induire des modifications biochimiques et physiologiques identiques à ce syndrome. L'anamnèse permet alors d'éliminer ces hypothèses. (Ogilvie, 2000)

Plus généralement, le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SSIA) doit être différencié de toutes les causes d'hyponatrémie, notamment celles associées à une volémie normale ou augmentée (Voir *Figure 58 - Diagnostic différentiel des hyponatrémies*).

Diagnostic différentiel des hyponatrémies (les plus fréquentes) (D'après Médaille, 1999)		
Hyponatrémie et hypovolémie	Hyponatrémie et hypervolémie	Hyponatrémie et isovolémie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vomissements et diarrhées</li> <li>• Ascite et épanchements pleuraux</li> <li>• Hypocorticisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque congestive</li> <li>• Insuffisance hépatique sévère</li> <li>• Syndrome néphrotique</li> <li>• <b>SSIA</b> (ancien)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polydipsie psychogène</li> <li>• Traitements</li> <li>• <b>Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SSIA)</b> (récent)</li> </ul>

Figure 58 - Diagnostic différentiel des hyponatrémies (les plus fréquentes)

### III.3.3.6. Traitement

Le traitement étiologique par exérèse du processus tumoral sous-jacent est la thérapie de choix. Toutefois, l'identification de la tumeur primitive n'est pas toujours aisée.

Un traitement symptomatique par réduction des apports hydriques, permet de corriger partiellement l'hyperhydratation et l'hyponatrémie chez les animaux modérément atteints. (Régnier, 1993-b) Dans les cas plus graves, on peut utiliser la doméclazine et réaliser des administrations intra-veineuses de soluté salé hypertonique (NaCl hypertonique). (Ogilvie, 2000)

### III.3.3.7. Chez l'homme

(Perlemuter et al., 2003-g, John and al., 1997, Andrieu et al., 1997)

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH est l'un des syndromes paranéoplasiques humains les mieux caractérisés. C'est le plus fréquent des syndromes de sécrétions hormonales ectopiques. C'est pourquoi, nous nous attarderons sur ce syndrome, bien qu'il présente de nombreux points communs avec le syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH décrit chez le chien.

La définition de ce syndrome comprend différents éléments associés : une hypo-osmolarité plasmatique, une production d'urine très concentrée (fuite de sodium), une absence d'hypovolémie et un fonctionnement normal des reins, des glandes surrénales et des thyroïdes.

Les tumeurs les plus fréquemment responsables de ce syndrome (75% des cas) (John and al., 1997) sont les carcinomes bronchiques à petites cellules (3 à 15% de ces tumeurs sont associés à ce syndrome) qui sécrètent une quantité importante d'ADH ou d'ADH-like. (John and al., 1997) D'autres tumeurs peuvent également induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH : des tumeurs pancréatiques et gastriques, des lymphosarcomes, des réticulosarcomes, des tumeurs du système nerveux central (malignes > bénignes)...

Certains patients atteints d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH ne manifestent aucun symptôme. Dans le cas contraire, les signes cliniques observés sont ceux d'une intoxication par l'eau et d'une hyponatrémie, reflétant une toxicité du système nerveux central : une asthénie souvent marquée, aussi bien à l'effort qu'au repos, une anorexie

profonde, persistante et globale (aliments et boissons), des céphalées, une somnolence très marquée et des altérations bénignes du statut mental (irritabilité, confusions, désorientations, obnubilations...). Puis, progressivement, on aboutit à une diminution voire une abolition des réflexes ostéotendineux, des parésies voire des paralysies, un signe de Babinski (extension lente, "majestueuse" du gros orteil par stimulation de la région externe de la plante du pied, inconstamment associée à une abduction des autres orteils) et des syndromes bulbaires et pseudo-bulbaires. Au maximum, on assiste à des convulsions, et enfin, un coma de plus en plus profond (par œdème cérébral) voire un décès. (Perlemuter et al., 2003-g, John and al., 1997)

On peut également observer des signes digestifs comme des nausées et parfois des vomissements (dont la pathogénie est inexpliquée).

Le plus couramment, les symptômes sont discrets et la suspicion de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH repose sur la découverte d'une hyponatrémie associée à une hypoprotidémie et une diminution de l'hématocrite traduisant une hémodilution.

Il convient alors d'éliminer les autres causes d'hyponatrémie : une insuffisance cardiaque congestive, un syndrome néphrotique, des affections hépatiques sévères, un hypothyroïdisme (myxoedème), une affection rénale, une maladie d'Addison (hypocorticisme) et un hypopituitarisme. Un recueil précis des antécédents thérapeutiques est également important pour exclure les causes iatrogènes d'hyponatrémie. (John and al., 1997)

Simultanément, on réalise divers examens complémentaires afin d'infirmier ou de confirmer l'hypothèse de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (Perlemuter et al., 2003-g) :

- *Calculer l'osmolarité plasmatique* qui est basse (< 270 mOsm/kg) :

$$P_{\text{osm}} = 2 * (\text{Na} + 10) + \text{glycémie} \text{ (valeur du sodium [Na] et du glucose en mmol/L)}$$

- *Réaliser un ionogramme urinaire* révélant une hypernatrurie, une excrétion urinaire normale des autres électrolytes et une osmolarité urinaire élevée.
- *Réaliser une épreuve de restriction hydrique* qui est à la fois diagnostique et thérapeutique. Dans un premier temps, le ionogramme sanguin se normalise avec élévation de la natrémie, puis la natriurèse baisse. Le poids diminue de deux à quatre kilogrammes, traduisant l'élimination du surplus hydrique stocké dans l'organisme.
- *Un dosage de l'ADH plasmatique* est la seule preuve formelle d'un syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH. Toutefois, seule une valeur positive est interprétable car il existe de nombreux faux négatifs.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec d'autres affections non néoplasiques responsables d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (Perlemuter et al., 2003-g) :

#### ◆ Affections du système nerveux central

Elles regroupent des infections, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, un traumatisme, les épilepsies essentielles, le syndrome de Guillain-Barré (polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire aiguë), une porphyrie aiguë intermittente et un stress.

#### ◆ Affections pulmonaires

Elles regroupent des infections (pneumonies aiguës bactériennes, tuberculose pulmonaire étendue...), une ventilation à pression positive, un pneumothorax, de l'asthme et une fibrose kystique.

#### ◆ Affections d'origine iatrogénique

Il convient d'exclure l'administration de vincristine, de cyclophosphamide, de morphine, de chlorpromazine, d'un diurétique thiazidique, de chlofibrate et d'une carbamazépine (dans un traitement trop énergique d'un diabète insipide) et de cisplatine.

*Remarque* : chez les patients atteints d'un carcinome bronchique à petites cellules que l'on traite avec du cyclophosphamide et de la vincristine, l'apparition d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH est quasiment toujours liée à la tumeur sous-jacente et non à la molécule utilisée.

In fine, le diagnostic de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH d'origine paranéoplasique repose sur une démarche d'exclusion. Lorsque la suspicion est forte, on recherche la tumeur primitive en commençant par les carcinomes bronchiques à petites cellules.

Le traitement étiologique par élimination du processus tumoral sous-jacent est essentiel. Concernant les carcinomes bronchiques à petites cellules, on met en place une chimiothérapie. La présence d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH n'est pas un facteur pronostic négatif chez des patients traités contre un carcinome bronchique à petites cellules. Lorsque des métastases cérébrales sont associées, une radiothérapie doit être instaurée en parallèle de la chimiothérapie. (John and al., 1997)

Un traitement symptomatique peut être mis en œuvre en plus de la thérapie étiologique. On restreint l'apport en eau. Si l'osmolarité plasmatique est très basse, nécessitant une correction rapide, le furosémide peut être employé car il diminue le gradient de la médullaire rénale et donc l'efficacité de l'ADH. L'administration de solution salée hypertonique n'a d'intérêt qu'associée à la restriction hydrique et lors de fortes hyponatrémies avec des troubles neurologiques majeurs. Cependant, la natrémie ne doit pas être corrigée trop rapidement ( $< 1$  mEq/L/heure) (John and al., 1997) en raison du risque de myélinolyse pontine. Dans certains cas, la déméclocycline (LEDERMYCINE®) peut être utilisée car elle inhibe les effets de l'ADH sur les reins (diabète insipide néphrogénique), mais elle nécessite une surveillance de la créatininémie en raison de sa toxicité rénale. Enfin, des antagonistes de l'ADH sont actuellement en cours d'étude. (John and al., 1997)

### **III.4. Affections paranéoplasiques neuromusculaires**

(Chuzel, 2004-a, Hébert, 2001-c, Ogilvie, 2000, Ogilvie et al., 1997)

L'hypercalcémie, l'hypoglycémie, l'hyperviscosité sanguine et les troubles de l'hémostase d'origine paranéoplasique peuvent être responsables de signes cliniques neuromusculaires, notamment une faiblesse musculaire. Pour des raisons d'organisation (plan), ces syndromes ont été traités précédemment.

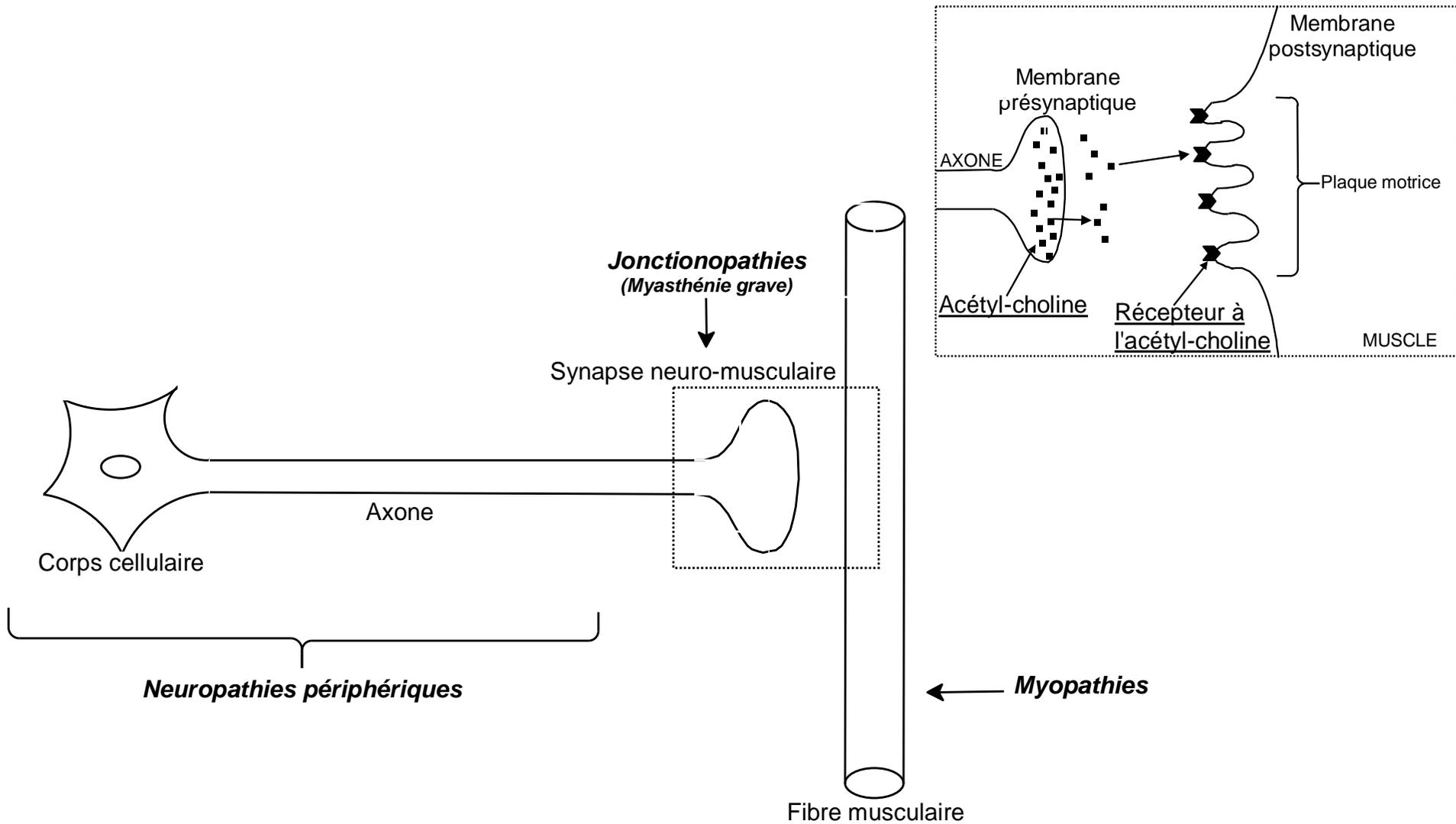
Nous verrons donc dans ce chapitre uniquement les deux autres causes de syndrome neuromusculaire paranéoplasique, à savoir la myasthenia gravis et les neuropathies d'origine paranéoplasique. Ces affections sont rares mais il est possible qu'elles soient sous-diagnostiquées. En effet, la faiblesse musculaire est un symptôme fréquemment rapporté par les propriétaires d'animaux souffrant d'une tumeur. Cependant, la recherche d'anomalies électromyographiques neuromusculaires sous-jacentes est rarement mise en œuvre et le diagnostic est difficile à établir donc rarement confirmé. Enfin, il semblerait que la présence de lésions microscopiques neuromusculaires s'exprime rarement cliniquement (nombreux animaux atteints asymptomatiques). (Chuzel, 2004-a)

*Remarque* : les affections neuromusculaires sont de trois types : les affections musculaires, les affections des nerfs périphériques (neuropathies périphériques) et enfin, les affections de la jonction neuromusculaires (myasthénie grave...).

Voir *Figure 59 - Sites lésionnels des affections neuromusculaires et schéma d'une synapse.*

Figure 59 - Sites lésionnels des affections neuromusculaires et schéma d'une synapse

(D'après Lefebvre, 1990, Blot et al., 1994)



### ***III.4.1. La myasthénie grave ou myasthenia gravis***

(Chuzel, 2004-a, Weber, 2002)

#### *III.4.1.1. Définition*

La myasthénie grave est une affection locomotrice rare caractérisée par une faiblesse et une fatigabilité musculaires. Elle peut être acquise ou héréditaire et résulte de l'incapacité à transmettre l'influx nerveux au niveau des jonctions neuromusculaires. Les mécanismes pathogéniques impliquent la présence d'anticorps anti-récepteurs nicotiques à l'acétylcholine chez les animaux atteints. Plusieurs affections peuvent être responsables de cette anomalie, dont des tumeurs : on est alors en présence d'une myasthénie grave paranéoplasique. (Chuzel, 2004-a, Taylor, 1999, Braund, 1994)

#### *III.4.1.2. Rappels*

(Cunningham, 2002, Weber, 2002)

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques synaptiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'une myasthénie paranéoplasique :

##### ◆ **La synapse neuromusculaire**

Elle permet la transmission d'influx nerveux entre une terminaison axonale d'un nerf moteur et une fibre musculaire striée squelettique, par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur excitateur, l'acétylcholine. Celle-ci est synthétisée dans le corps neuronal puis transportée jusqu'à la terminaison axonale par transport antérograde. Elle est ensuite libérée dans la fente synaptique :

- *Une partie* est recapturée dans l'élément présynaptique par des pompes à choline, puis stockée dans des vésicules synaptiques, ce qui permet une re-synthèse plus facile.
- *L'autre partie* se fixe sur des récepteurs post-synaptiques nicotiques et induit une dépolarisation membranaire par des flux ioniques aboutissant à une contraction de la fibre musculaire concernée.

##### ◆ **L'acétylcholine**

L'acétylcholine peut être dégradée par une enzyme, l'acétylcholine estérase. Cette notion permet de comprendre l'intérêt des anti-cholinestérasiques : ceux-ci se fixent sur le site actif de l'acétylcholine estérase et inhibent alors la destruction enzymatique de l'acétylcholine. La concentration en acétylcholine dans la fente synaptique augmente et ses effets sont ainsi prolongés au niveau des récepteurs nicotiques de la plaque motrice. Par contre, les effets de l'acétylcholine sont aussi prolongés au niveau des récepteurs muscariniques, ce qui explique les effets secondaires pouvant survenir lors d'utilisation d'anti-cholinestérasiques (nausées, hypersalivation, myosis, fasciculations musculaires, diarrhée). Lors d'apparition d'un syndrome muscarinique, on utilise alors de l'atropine qui est un antagoniste de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques.

### *III.4.1.3. Etiologie et pathogénie*

Chez le chien, la cause la plus fréquente de myasthénie grave paranéoplasique est le thymome. (**Chuzel, 2004-a, Mellanby and al., 2004, Morris and al., 2001, Braund, 1994**) Ce syndrome apparaît dans 30 à 47% des cas chez le chien. (**Weber, 2002**) Toutefois, d'autres processus néoplasiques peuvent également engendrer cette anomalie : des ostéosarcomes, des carcinomes des voies biliaires (cholangiocarcinomes) ou intestinaux, des adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux, des lymphomes (**Ridyard and al., 2000**) et des tumeurs primitives pulmonaires. (**Chuzel, 2004-a, Morrison, 1998, Taylor, 1999, Braund, 1994**)

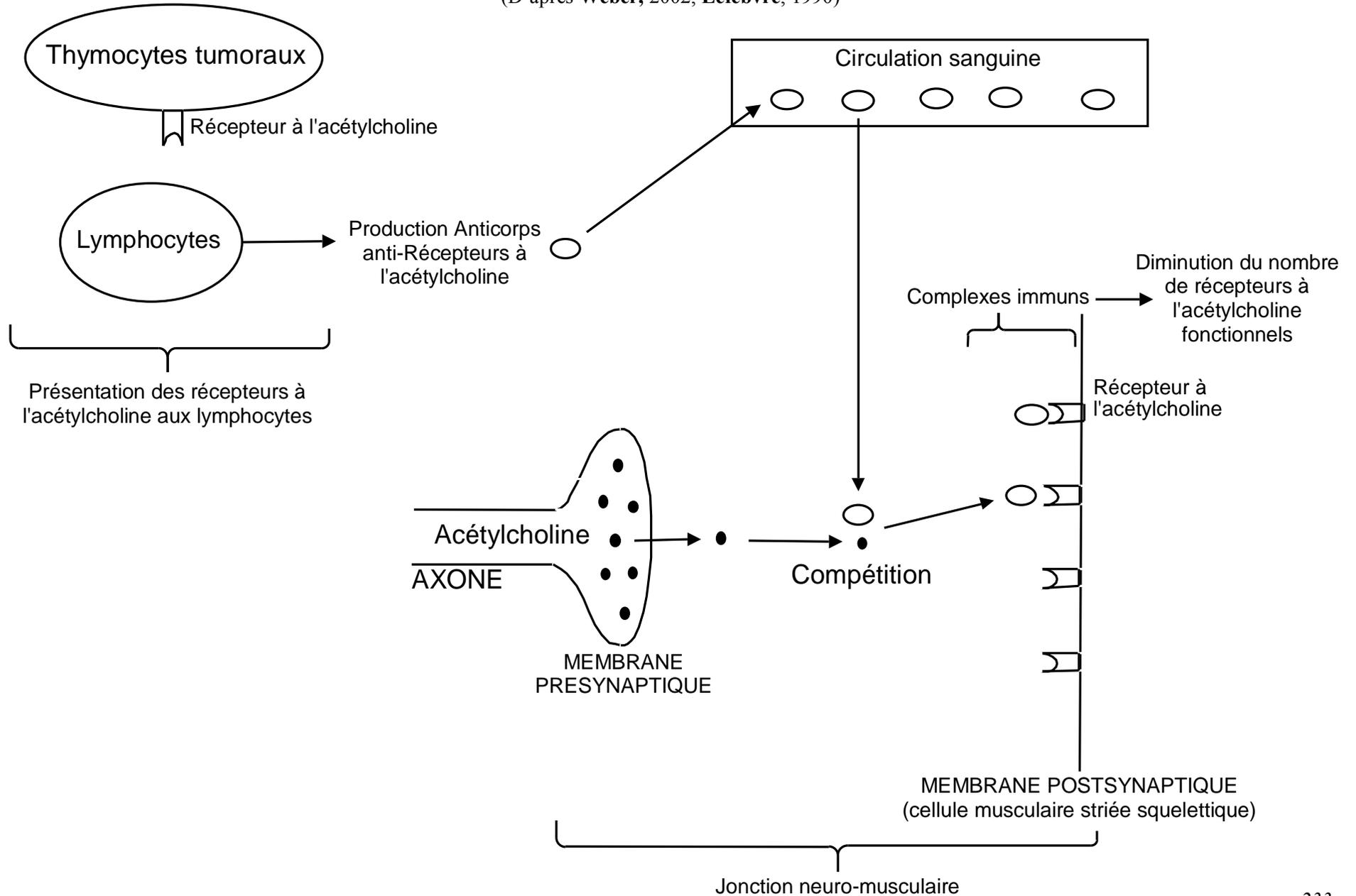
L'étude d'un cas clinique chez un chien de huit ans (**Stenner and al., 1994**) décrit une myasthénie grave secondaire à un carcinome thymique.

La myasthénie est la conséquence de la production tumorale d'anticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine notamment des IgG (**Braund, 1994**). Dans le cas d'un thymome, un mécanisme pathogénique a été proposé : les thymocytes peuvent exprimer à leur surface des antigènes d'histocompatibilité de classe II, notamment des récepteurs à l'acétylcholine. Lors d'une agression tumorale, cette expression les rend capables de présenter leurs auto-antigènes aux lymphocytes et d'induire une réaction d'auto-immunité. Il s'ensuivrait alors une production d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine. Le dépôt de ces anticorps au niveau des plaques motrices (jonctions neuromusculaires) est à l'origine du blocage de la transmission de l'influx nerveux moteur. En effet, les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine forment avec les récepteurs à l'acétylcholine des immuns-complexes sur la membrane post-synaptique des jonctions neuromusculaires de l'organisme. Il en résulte une diminution des récepteurs à l'acétylcholine fonctionnels, qui conduit à une myasthénie. (**Weber, 2002, Paciello and al., 2003**) Deux études réalisées en 2001 (**Shelton and al., 2001**) et 2002 (**Romi and al., 2002**) révèlent que d'autres anticorps (non dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine) peuvent intervenir dans la pathogénie de la myasthénie grave, notamment ceux dirigés contre les récepteurs à la titine et à la ryanodine.

*Voir Figure 60 - Mécanisme pathogénique de la myasthénie grave paranéoplasique.*

Figure 60 - Mécanisme pathogénique de la myasthénie grave paranéoplasique

(D'après Weber, 2002, Lefebvre, 1990)



#### III.4.1.4.Épidémiologie

(Weber, 2002)

L'âge moyen des animaux au moment du diagnostic d'un thymome est de huit ans, mais ces tumeurs peuvent apparaître dès l'âge de dix mois.

Il semblerait que les chiens de grande taille soient prédisposés, notamment les Labradors et les Bergers allemands.

Aucune prédisposition sexuelle n'est décrite.

#### III.4.1.5.Signes cliniques

Les signes cliniques d'une myasthénie grave paranéoplasique sont majoritairement une faiblesse musculaire sévère, une incapacité à se déplacer, une intolérance à l'effort, une ventro-flexion cervicale et une dysphagie secondaire à la présence d'un mégacœsophage. Les chats myasthéniques dorment beaucoup, évitent de se déplacer, et restent couchés la tête posée entre les membres antérieurs. (Chuzel, 2004-a)

Les troubles locomoteurs semblent souvent régresser après une période de repos.

Une complication fréquente du mégacœsophage est la broncho-pneumonie par fausse déglutition. Les signes précédemment décrits peuvent alors être associés à une toux faible, une hyperthermie fluctuante et un amaigrissement. (Chuzel, 2004-a)

La myasthénie ne s'intéresse qu'aux muscles striés squelettiques et se traduit donc par une faiblesse qui peut être (Weber, 2002) :

- *Localisée (atteinte d'un muscle ou d'un groupe de muscles)* : mégacœsophage avec dysphagie et régurgitations (dysfonctionnement oesophagien), atteinte faciale avec disparition du réflexe palpébral et hypotonie de la mâchoire, modification de la voix ou de la déglutition par atteinte du pharynx ou du larynx.
- *Généralisée (l'ensemble de la musculature est touché)* : faiblesse locomotrice sévère et brutale, troubles de la déglutition (mégacœsophage, atteinte du pharynx), dysphonie et/ou dyspnée (atteinte du larynx et des muscles respiratoires)...

Ces symptômes paranéoplasiques peuvent être associés aux symptômes liés à la présence physique de la tumeur. Ainsi, lors de thymome, on peut observer de la toux, une dyspnée, une discordance, voire un syndrome de la veine cave crâniale (œdème symétrique de la tête, de l'encolure voire des membres antérieurs, et dilatation veineuse), tous ces symptômes étant liés à la compression voire à un épanchement médiastinal. (Weber, 2002)

Enfin, lors de thymome, d'autres syndromes paranéoplasiques peuvent exister et ajouter d'autres symptômes au tableau clinique : une anorexie et un amaigrissement paranéoplasiques, et une PUPD (liée à une hypercalcémie paranéoplasique).

Par ailleurs, une forte proportion d'animaux atteints d'un thymome développe une ou plusieurs autres tumeurs primitives (tumeurs mammaires, lymphomes, ostéosarcomes, adénocarcinomes pulmonaires, adénocarcinomes des glandes circumanales...). Chez l'homme, ce phénomène s'explique par une baisse d'immunité consécutive à la lésion thymique, favorisant l'émergence d'autres néoplasmes. (Weber, 2002)

#### *III.4.1.6. Diagnostic*

(Chuzel, 2004-a, Weber, 2002, Ogilvie et al., 1997)

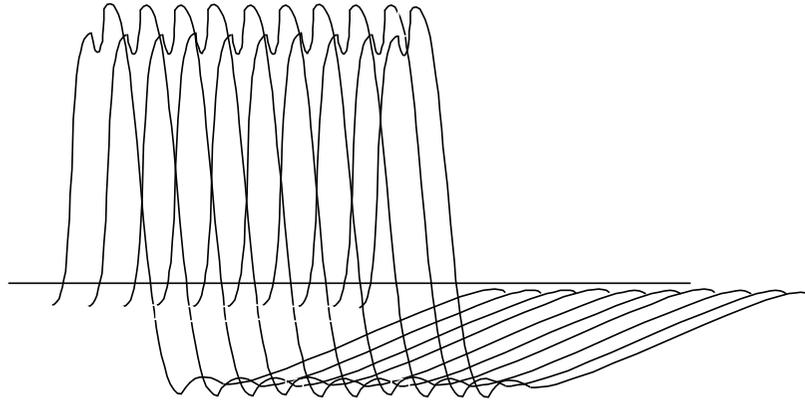
Le recueil de l'anamnèse et des commémoratifs, ainsi que la réalisation de l'examen clinique impliquent la recherche des causes de faiblesse associée ou non à des régurgitations, dont la myasthénie grave paranéoplasique fait partie. Ainsi, divers examens complémentaires sont mis en œuvre pour explorer les causes les plus fréquentes :

##### ◆ **Concernant les causes de faiblesse musculaire**

- *Un hémogramme voire un myélogramme* pour éliminer une anémie.
- *Des radiographies thoraciques voire une échocardiographie* pour exclure une affection cardiaque.
- *Des analyses biochimiques* (ionogramme, protéines totales, glycémie, PAL, ALAT, urémie, créatininémie...) *et urinaires* (glucosurie) couplées au résultat de l'hémogramme et à une électrophorèse des protéines sériques, pour éliminer un phénomène inflammatoire ou infectieux, un trouble électrolytique (hypo et hypernatrémie, hypo et hyperkaliémie, hypo et hypercalcémie), un diabète sucré, un insulinoïdisme hypoglycémiant et une insuffisance hépatique ou rénale.
- *Une mesure du rapport RCCU, voire un test de stimulation à l'ACTH* (si RCCU positif) pour exclure un hypercorticisme.
- *Des sérologies* (néosporose, FeLV...) *et un recueil précis des commémoratifs* (âge et race, pour les affections congénitales) *et de l'anamnèse* (administration de vincristine, vinblastine, cisplatine, lindane... ou ingestion d'organophosphorés...) permettent d'éliminer les causes principales de polyneuropathies autres que les myasthénies.
- *Un électromyogramme (EMG)* pour exclure une autre affection neuromusculaire que la myasthénie.  
Lors de myasthénie, l'EMG met en évidence un défaut de conduction au niveau de la plaque motrice : on note une diminution des vitesses de conduction de 40 à 50% lors de stimulations répétées d'un nerf moteur (décrément de la réponse motrice). (Weber, 2002) L'administration intraveineuse de chlorure d'édrophonium (anticholinestérasique de synthèse) permet de retrouver immédiatement un potentiel d'action normal du nerf moteur pour une stimulation identique.  
*Voir Figure 61 - Résultats de l'EMG lors de myasthénie grave.*
- *La simple prise de la température rectale* permet d'éliminer une faiblesse liée à une hyperthermie.

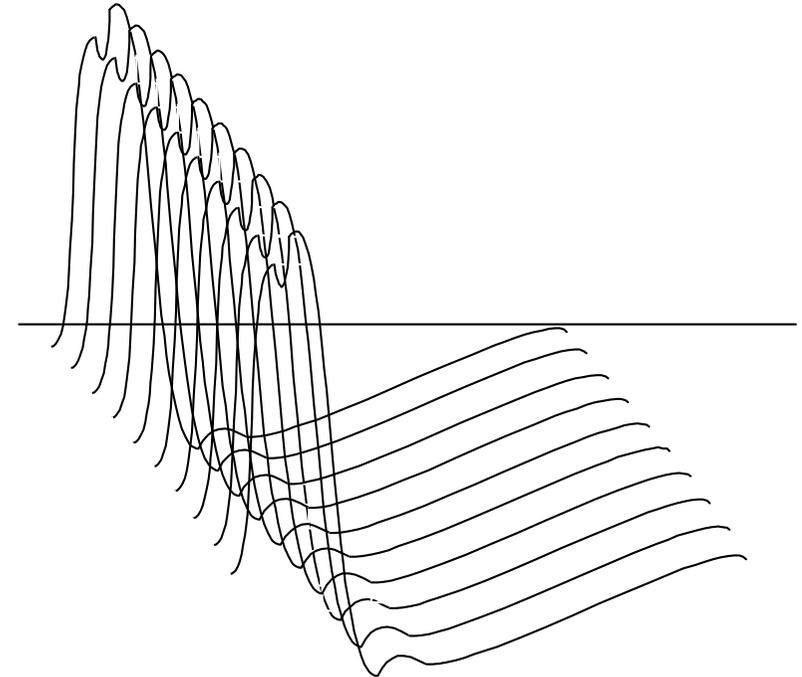
**Figure 61 - Résultats de l'EMG lors de Myasthénie grave**

(D'après Chuzel, 2004-a, Weber, 2002, Danziger et al., 2001-2002-a, Hébert, 2001-c, )



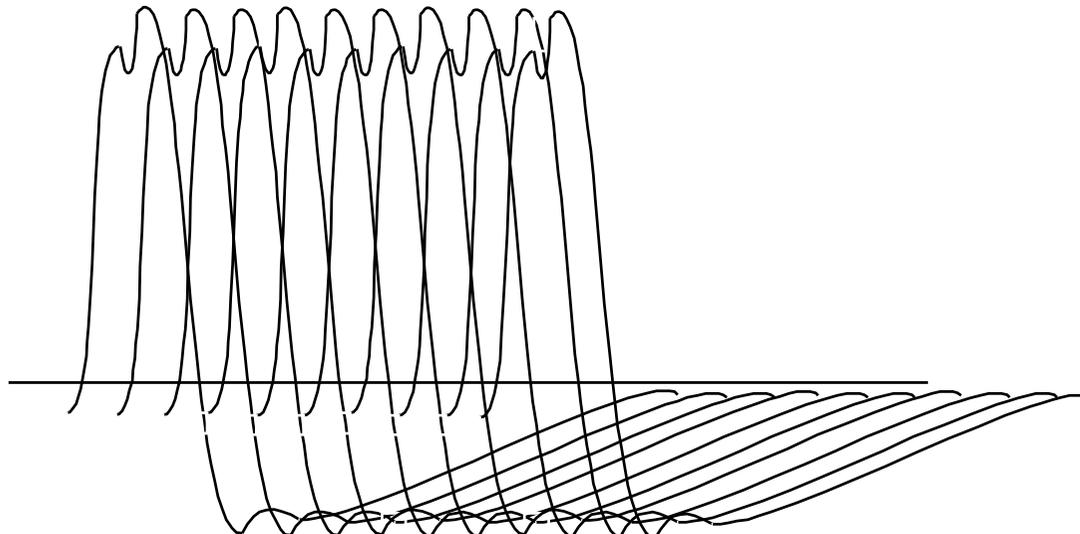
Physiologiquement

10 stimulations répétitives : régularité des réponses motrices (à chaque stimulation correspond 1 réponse motrice de même amplitude)



Lors de myasthénie grave

10 stimulations répétitives à la même fréquence : décrement de la réponse motrice



Résultat après 1 injection IV de chlorure d'édrophonium → réponse normale :

10 stimulations répétitives : régularité des réponses motrices (à chaque stimulation correspond 1 réponse motrice de même amplitude)

**Légende :**

- EMG = Electromyogramme
- IV = Injection intra-veineuse

◆ **Concernant les causes d'un mégaoesophage que l'on aura pu visualiser sur des radiographies thoraciques**

- *Un recueil précis des commémoratifs* (âge et race) pour exclure une origine congénitale.
- *Un scanner ou une IRM* (imagerie par résonance magnétique) pour éliminer une affection du système nerveux central (à ne réaliser que si l'examen neurologique révèle une atteinte neurologique centrale).
- *Un dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine* par des techniques d'immuno-précipitation et de radio-immunologie (uniquement réalisées aux Etats-Unis (**Chuzel**, 2004-a, **Weber**, 2002)), voire un test thérapeutique avec le chlorure d'édrophonium (TENSILON®, 0,1 à 0,2 mg/kg par voie intra-veineuse, suivi d'une amélioration des signes cliniques pendant quelques minutes (**Chuzel**, 2004-a, **Weber**, 2002, **Braund**, 1994)) ou la néostigmine (PROSTIGMINE®, 0,04 (**Chuzel**, 2004-a) à 0,05 mg/kg (**Weber**, 2002) par voie intra-musculaire, suivi d'une amélioration clinique de deux heures environ, après un laps de temps de vingt minutes) permettent d'identifier une **myasthénie**. Lors d'utilisation de néostigmine, il convient d'avoir à sa disposition de l'atropine en cas de surdosage et d'apparition d'un syndrome muscarinique. (**Weber**, 2002)

*Remarque* : les radiographies thoraciques permettent également dans le cadre d'un mégaoesophage, de repérer d'éventuelles anomalies pulmonaires consécutives à une bronchopneumonie par fausse déglutition. (**Weber**, 2002)

D'une façon plus générale, rappelons les différentes hypothèses diagnostiques à envisager lorsqu'un animal présente un mégaoesophage (voir *Figure 62 - Hypothèses diagnostiques face à un mégaoesophage*).

## Hypothèses diagnostiques face à un mégaoesophage

(D'après Hébert, 2002)

Types d'affections	Principales causes
<i>Affection de la jonction neuromusculaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myasthénie grave (toutes ses causes sont à envisager)</li> <li>• Intoxication aux anti-cholinestérasiques</li> <li>• Botulisme et tétanos</li> </ul>
<i>Neuropathies périphériques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Héréditaires : maladies de surcharge, atrophie du muscle spinal...</li> <li>• Traumatiques</li> <li>• Ischémiques (chat)</li> <li>• Néoplasiques (neurofibrosarcomes...) et paranéoplasiques (polyneuropathies)</li> <li>• Métaboliques : diabète sucré, hypothyroïdie</li> <li>• Toxiques : botulisme, paralysie à tiques, organophosphorés et carbamates...</li> <li>• Dégénératives : dysautonomie féline</li> <li>• Inflammatoires : polyradiculonévrites / polynévrites / ganglioradiculite</li> </ul>
<i>Affection du système nerveux central</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Carré</li> <li>• Instabilité vertébrale cervicale associée à une myélomalacie</li> <li>• Lésions du tronc cérébral</li> <li>• Néoplasie</li> <li>• Traumatisme</li> </ul>
<i>Lésions obstructives de l'oesophage</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Néoplasie</li> <li>• Granulome</li> <li>• Persistance du quatrième arc aortique</li> <li>• Sténose</li> <li>• Corps étranger</li> </ul>
<i>Autres affections</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sténose pylorique</li> <li>• Syndrome dilatation-torsion de l'estomac</li> <li>• Nanisme hypophysaire</li> <li>• Thymome</li> </ul>
<i>Idiopathique</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congénital</li> <li>• Acquis</li> </ul>

*Figure 62 - Hypothèses diagnostiques face à un mégaoesophage*

Ainsi, dans toute cette démarche diagnostique, divers examens complémentaires (EMG et dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine principalement) vont donner des résultats convergents vers une hypothèse de myasthénie.

D'une façon plus générale, il faut toujours évoquer l'hypothèse de myasthénie face à un animal qui présente une faiblesse musculaire avec rémission temporaire de cette anomalie après une période de repos.

Une fois le diagnostic de myasthénie établi, il convient maintenant d'éliminer toutes les causes non paranéoplasiques de cette affection pour aboutir au diagnostic de myasthénie grave paranéoplasique. (Ogilvie et al., 1997) Pour cela, on réalise d'autres examens complémentaires ou on reprend les résultats de certaines investigations précédemment effectuées (Hébert, 2002) :

- *Test de stimulation à la TSH* couplé aux résultats des analyses hématologiques et biochimiques (cholestérolémie, hémoglobémie, PAL) pour exclure une hypothyroïdie.
- *Test de stimulation à l'ACTH* couplé à un ionogramme (rapport Na/K) pour éliminer un hypocorticisme.
- *Un EMG* couplé à la réalisation de biopsies musculaires, un dosage des créatinines kinases (CK), des sérologies (ehrlichiose, toxoplasme, néosporose, hépatozoonose) et des radiographies thoraciques, pour exclure une polymyosite ou une polyneuropathie.
- *L'absence de certains signes cliniques et la réalisation de divers examens complémentaires* permet d'exclure un lupus érythémateux systémique : dosage des facteurs anti-nucléaires, analyses urinaires (protéinurie), hématologiques (hémoglobémie, numération plaquettaire) et biochimiques (albuminémie, cholestérolémie, urémie, créatininémie, ASAT, CK,...), une électrophorèse des protéines sériques (globulinémie, pic...), un test de Coombs, et en cas de doute persistant, des ponctions articulaires et des biopsies cutanées.

Ainsi, le diagnostic de myasthénie grave paranéoplasique implique une démarche diagnostique en deux étapes :

- *Identifier la présence d'une myasthénie* en éliminant les autres causes de faiblesse musculaire associée ou non à un mégaoesophage.
- *Puis, déterminer l'origine paranéoplasique* de cette myasthénie en éliminant les autres causes et en identifiant le processus tumoral sous-jacent qui correspond le plus souvent à un thymome.

Voyons donc les éléments diagnostics en faveur d'un thymome (Weber, 2002) :

- *Présence d'une masse en région médiastinale crâniale*, ventro-crânialement à la base du cœur sur les radiographies thoraciques.
- *Evaluation de l'extension du processus tumoral* par l'échographie thoracique, le scanner voire l'IRM. De plus, une cytoponction échoguidée permet la réalisation d'un examen cytologique de cette masse.
- *Seule une analyse histologique de la masse (biopsie)* apporte un diagnostic de certitude. Toutefois, l'intérêt pronostique du type histologique de thymome reste limité et inférieur aux résultats du bilan d'extension (métastases, envahissement des structures voisines...).

Lorsqu'un thymome est identifié, il convient d'effectuer un bilan d'extension pour rechercher d'éventuelles métastases (plèvres, nœuds lymphatiques médiastinaux, poumons, péricarde, et diaphragme prioritairement, foie, reins voire os plus rarement). (**Weber, 2002**)

#### *III.4.1.7. Traitement*

Le traitement de ce syndrome paranéoplasique repose en priorité sur l'élimination du processus néoplasique sous-jacent. (**Chuzel, 2004-a, Mellanby and al., 2004, Weber, 2002, Ogilvie et al., 1997**)

Lors de thymome, l'exérèse chirurgicale est suivie d'une résolution rapide des signes cliniques et d'une diminution de la concentration sérique en anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. (**Chuzel, 2004-a, Braund, 1994, Braund, 1987**) Si la taille du thymome ou son envahissement local important ne permet pas une résection complète, la chirurgie peut être précédée ou remplacée par une radiothérapie. Une chimiothérapie est proposée en complément de la radiothérapie ou de la chirurgie chez l'homme, mais son efficacité n'est pas prouvée chez le chien (croissance tumorale lente et cellules tumorales peu réceptives à ce traitement dans la majorité des cas). (**Mellanby and al., 2004, Weber, 2002**)

Un traitement médical du syndrome de myasthénie peut être associé à cette thérapie étiologique pour améliorer les signes cliniques : on utilise des corticoïdes (prednisone) à doses immunosuppressives (2 à 4 mg/kg/jour en deux prises, puis à jours alternés pour obtenir la posologie minimale efficace) pour diminuer la production d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (**Chuzel, 2004-a, Weber, 2002, Morrison, 1998, Braund, 1994**) et/ou la pyridostigmine (anticholinestérasique, MESTINON®, 0,5 mg/kg/jour en trois ou quatre prises (**Weber, 2002**) ou 1 à 3 mg/kg deux fois par jour (**Chuzel, 2004-a**)) qui inhibe la recapture de l'acétylcholine.

Enfin, la principale complication de la myasthénie paranéoplasique est la bronchopneumonie par fausse déglutition en raison de la présence fréquente d'un mégaoesophage. Son traitement essentiellement basé sur une antibiothérapie et une aérosolthérapie, peut parfois nécessiter la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire pour identifier le ou les germe(s) en cause et réaliser un antibiogramme. (**Weber, 2002**)

#### *III.4.1.8. Pronostic*

Concernant les thymomes, le pronostic est réservé lorsque celui-ci est associé à des complications comme un syndrome paranéoplasique de myasthénie grave (notamment en présence d'un mégaoesophage), une bronchopneumonie, une autre tumeur primitive agressive ou une hypercalcémie. (**Mellanby and al., 2004, Weber, 2002**)

Le pronostic dépendrait également du type histologique du thymome : le plus fréquent chez le chien (à composante épithéliale) serait le moins agressif. (**Weber, 2002**)

### **III.4.2. Les polyneuropathies périphériques**

(Chuzel, 2004-a, Hébert, 2001-c, Blot et al., 1994)

#### *III.4.2.1. Définition*

Les polyneuropathies périphériques sont des affections qui concernent les nerfs périphériques (système nerveux périphérique).

#### *III.4.2.2. Rappels*

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques concernant le système nerveux périphérique afin de mieux comprendre ce syndrome paranéoplasique :

##### ◆ **Définition du système nerveux périphérique (SNP) (Moreau, 1997)**

Il est composé des nerfs rachidiens, des nerfs crâniens, des plexus et des nerfs de la queue de cheval.

Il existe douze paires de nerfs crâniens qui sont sensitifs (I, II, VIII), moteurs (III, IV, VI, XI, XII) ou mixtes (V, VII, IX, X). Leur connaissance permet de repérer une atteinte spécifique d'un ou plusieurs de ces nerfs :

- *Nerf I ou olfactif* : ce nerf est responsable de la sensibilité olfactive. Une lésion de ce nerf entraîne une hyposmie ou une anosmie.
- *Nerf II ou optique* : ce nerf est responsable de la vision. Une lésion de ce nerf entraîne une perte de la vision (amaurose) du même côté.
- *Nerf III ou oculo-moteur, nerf IV ou trochléaire et nerf VI ou abducteur* : ces trois nerfs interviennent dans la motricité du globe oculaire.  
Une lésion du nerf III entraîne un strabisme divergent, une ophtalmoplégie ventro-latérale, et une mydriase.  
Une lésion du nerf IV entraîne un strabisme ventro-médian.  
Une lésion du nerf VI entraîne un strabisme convergent dorso-médial et une absence de rétraction du globe.
- *Nerf V ou trijumeau* : ce nerf est moteur pour les muscles masticateurs et sensitif pour la face. Il est constitué de trois branches : ophtalmique (sensibilité dans la région oculaire et au niveau de la cornée), maxillaire (sensibilité dans la région nasale) et mandibulaire (sensibilité dans la région buccale et motricité des muscles masticateurs).  
Une lésion bilatérale de ce nerf entraîne une fermeture incomplète de la gueule, une amyotrophie et une hypo ou anesthésie faciale. Une lésion unilatérale de ce nerf entraîne une amyotrophie dissymétrique nette et une hypo ou anesthésie faciale.

- *Nerf VII ou facial* : ce nerf est moteur pour les muscles de la face (paupière, babine, narine), sensitif pour les deux tiers antérieurs de la langue et du palais et a une action parasympathique pour les glandes lacrymales.  
Une lésion de ce nerf entraîne une fermeture incomplète des paupières, des lésions cornéennes (kératoconjonctivite sèche par diminution des sécrétions lacrymales), une immobilité des ailes du nez, une asymétrie de la face, une ptose labiale et une hypoesthésie linguale antérieure.
- *Nerf VIII ou vestibulo-cochléaire* : ce nerf se partage en une branche vestibulaire qui intervient dans la position du corps dans l'espace, l'équilibre, le déplacement de la tête dans l'espace, la posture, le redressement, le tonus musculaire et la stabilité du regard, et une branche cochléaire responsable de l'ouïe.  
Une lésion de ce nerf entraîne une disparition du nystagmus physiologique mais apparition d'un nystagmus pathologique, un strabisme de position (ventral), une ataxie asymétrique, une tête penchée ou une incurvation du corps du côté de la lésion, des marches en cercles courts et une surdité ou une diminution de l'ouïe.
- *Nerf IX ou glosso-pharyngien* : ce nerf est sensitif pour le pharynx et la langue, moteur pour le pharynx et a une action parasympathique pour les glandes salivaires zygomatiques et parotides. Une lésion de ce nerf entraîne une dysphagie et des régurgitations.
- *Nerf X ou vague* : ce nerf est sensitif pour le larynx, le pharynx, l'œsophage et les viscères abdominaux et thoraciques, et moteur pour le larynx et le pharynx. Il émet également des fibres parasympathiques vers les organes abdominaux et thoraciques.  
Une lésion de ce nerf entraîne une dysphagie, des régurgitations, des troubles de la salivation (mégaoesophage), une modification de la voix (paralysie laryngée) et des signes gastro-intestinaux et cardiaques.
- *Nerf XI ou accessoire* : ce nerf est moteur pour les muscles trapèze, sternocéphalique et brachio-céphalique. Une lésion de ce nerf entraîne une amyotrophie des muscles innervés.
- *Nerf XII ou hypoglosse* : ce nerf est moteur pour la langue. Une lésion de ce nerf entraîne une déviation de la langue du côté opposé à la lésion (paralysie linguale) et une atrophie de la langue.

Ainsi, l'exploration de ces nerfs en recherchant les symptômes apparaissant lorsqu'ils sont déficients, permet de localiser le ou les sites atteints.

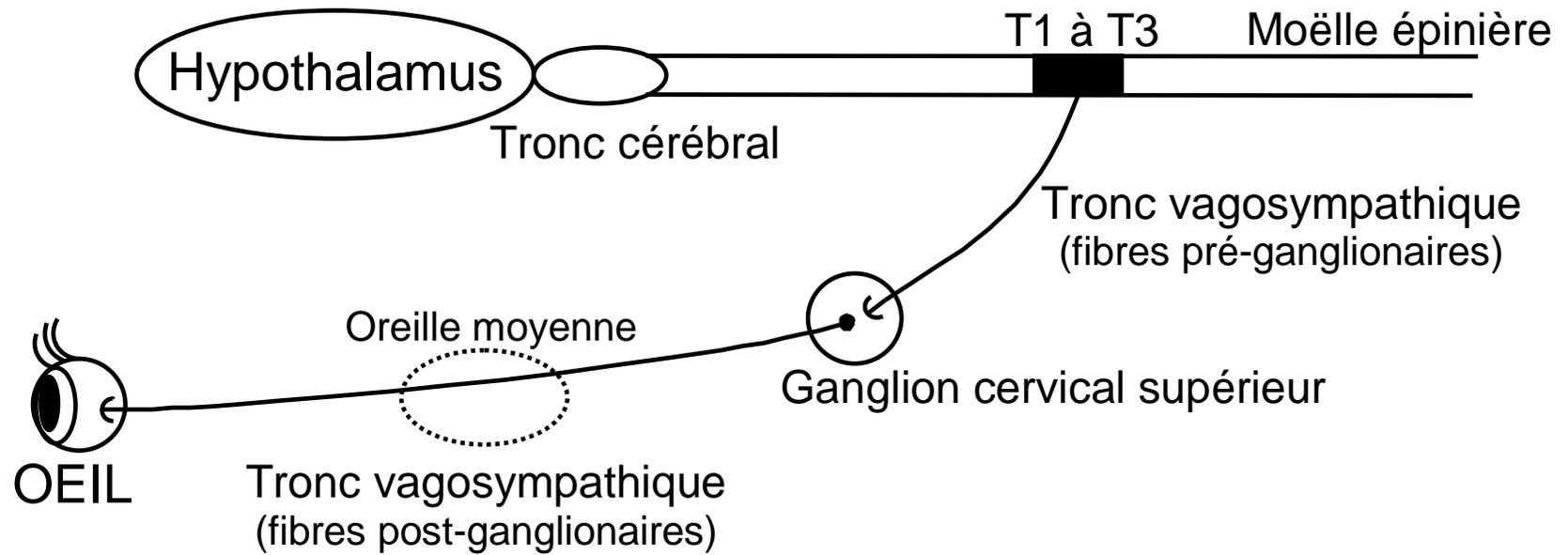
#### ◆ **Syndrome de Claude-Bernard-Horner (Hébert, 2002)**

Il est lié à une atteinte sympathique pouvant survenir à différents étages : au niveau de l'hypothalamus, du tronc cérébral, de la moelle épinière jusqu'à la troisième paire de nerfs thoraciques et du tronc vago-sympathique pré et post ganglionnaire (ganglion cervical supérieur).

Voir *Figure 63 - Schéma des voies sympathiques impliquées dans le syndrome de Claude-Bernard-Horner.*

Figure 63 - Schéma des voies sympathiques impliquées dans le syndrome de Claude-Bernard-Horner

(D'après Hébert, 2002)



**Légende :**

- T1 à T3 = Vertèbres thoraciques 1 à 3

### *III.4.2.3. Etiologie et pathogénie*

Les tumeurs les plus fréquemment responsables de polyneuropathies périphériques paranéoplasiques sont les leucémies myéloïdes, les lymphomes, les myélomes multiples, les carcinomes mammaires, bronchiques, pancréatiques et prostatiques, les mélanomes malins et les insulinomes. (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Hébert, 2001-c, Taylor, 1999, Braund, 1994) En 1998, Villiers and al. décrivent une polyneuropathie secondaire à un myélome multiple chez un chien de douze ans.

Les mécanismes pathogéniques ne sont pas encore élucidés, mais certaines hypothèses ont été émises pour expliquer ces syndromes paranéoplasiques, notamment la libération par la tumeur de substances neurotoxiques ou la présence d'anticorps dirigés contre les cellules nerveuses (anticorps anti-myéline). (Chuzel, 2004-a, Ogilvie, 2000) Dans la majorité des cas, la relation entre la polyneuropathie et le processus tumoral n'est pas établie. (Inzana, 2004)

Divers sites du système nerveux périphérique peuvent être le siège d'anomalies qui sont alors responsables de signes cliniques neurologiques très variés selon le ou les nerfs affectés. L'examen histopathologique (post-mortem) des lésions révèle des dégénérescences axonales et des démyélinisations segmentaires. Ces anomalies peuvent également être observées chez des chiens qui présentaient une tumeur mais ne manifestaient pas de signes neurologiques. Ce phénomène est assez courant ce qui explique que ces polyneuropathies paranéoplasiques ne soient pas fréquemment décrites en médecine vétérinaire (sous-diagnostic). (Chuzel, 2004-a, Fox, 1995, Braund, 1994)

### *III.4.2.4. Signes cliniques*

(Chuzel, 2004-a, Taylor, 1999, Ogilvie et al., 1997, Fox, 1995, Braund, 1994)

Lorsque les lésions des nerfs périphériques sont étendues, elles peuvent parfois induire des syndromes neurologiques paranéoplasiques. Ainsi, on peut observer des neuropathies caractérisées par une diminution des réflexes médullaires ou crâniens, une paralysie flasque et une diminution du tonus musculaire.

Des cas de paralysie du nerf trijumeau et de syndrome de Claude Bernard Horner (paralysie du nerf sympathique oculaire, entraînant un myosis, une enophtalmie, une procidence de la membrane nictitante et une ptose palpébrale) ont déjà été rencontrés. Enfin, on peut également observer de l'ataxie, des parésies et une fatigabilité à l'effort.

### *III.4.2.5. Diagnostic*

(Hébert, 2002, Hébert, 2001-c, Ogilvie et al., 1997)

Le recueil de l'anamnèse et des commémoratifs, ainsi que la réalisation de l'examen clinique notamment neurologique permettent de suspecter une atteinte neurologique périphérique. La réalisation d'un EMG permet de confirmer cette hypothèse.

Divers examens complémentaires peuvent ensuite être mis en œuvre pour explorer les causes les plus fréquentes :

- *Des analyses sanguines* : test de stimulation à la TSH et dosage du cholestérol (hypothyroïdie), mesure de la glycémie et de l'insulinémie (insulinome), dosage des triglycérides et du cholestérol (hyperchylomicronémie chez le chat) et protéinémie (myélome multiple).
- *Des analyses sérologiques* : néosporose et facteurs antinucléaires (lupus érythémateux systémique).
- *Une échographie abdominale et des radiographies thoraciques* pour rechercher un processus paranéoplasique sous-jacent.

Ainsi, le diagnostic d'une neuropathie périphérique paranéoplasique repose sur l'anamnèse, l'examen clinique notamment neurologique complet, la réalisation d'un EMG et la mise en évidence d'une tumeur sous-jacente.

Le diagnostic différentiel des polyneuropathies périphériques inclut tout d'abord d'autres affections non neurologiques responsables de symptômes proches (faiblesse locomotrice) : des affections hématologiques (anémie, hypoglycémie...), des affections respiratoires entraînant une hypoxie, des affections cardio-vasculaires comme une insuffisance cardiaque, des affections ostéo-articulaires notamment la dysplasie coxo-fémorale (douleur aux hanches) et des affections neuromusculaires (myasthénie...).

Ensuite, il faut distinguer une affection nerveuse périphérique d'une atteinte centrale. C'est l'examen clinique neurologique complet qui permet d'orienter vers une affection centrale ou périphérique : voir *Figure 64 - Différences entre une affection de type motoneurone centrale (MNC) et de type motoneurone périphérique (MNP)*.

<b>Différences entre une affection de type MNC et de type MNP</b> (D'après Oliver and al, 1997)		
	<b>MNC</b>	<b>MNP</b>
<b><i>Parésie / paralysie</i></b>	Spastique, hypertonique	Flasque, hypotonique
<b><i>Réflexes médullaires</i></b>	Normaux à augmentés	Diminués ou absents
<b><i>Amyotrophie</i></b>	Tardive, modérée	Précoce, importante
<b><i>Sensibilité</i></b>	Non topographique	Dermatomes
<b><i>Signes</i></b>	En aval de la lésion	Segmentaires

**Figure 64 - Différences entre une affection de type motoneurone centrale (MNC) et de type motoneurone périphérique (MNP).**

Enfin, il faut distinguer les polyneuropathies paranéoplasiques des autres types de polyneuropathies (**Hébert**, 2002, **Blot et al.**, 1994) :

- *Héréditaires* : maladies de surcharge, atrophie du muscle spinal...
- *Traumatiques*
- *Ischémiques* (chat)
- *Néoplasiques* (neurofibrosarcomes...)
- *Métaboliques* : diabète sucré, hypothyroïdie
- *Toxiques* : botulisme, paralysie à tiques, organophosphorés et carbamates...
- *Dégénératives* : dysautonomie féline
- *Inflammatoires* : polyradiculonévrites / polynévrites / ganglioradiculites

#### *III.4.2.6. Traitement*

Comme pour tous les syndromes paranéoplasiques, le traitement essentiel de ces polyneuropathies paranéoplasiques est l'élimination du processus tumoral sous-jacent. (**Chuzel**, 2004-a, **Hébert**, 2001-c, **Ogilvie**, 2000)

L'étude d'un cas clinique chez un chien de dix ans présentant une tétraparésie associée à des tumeurs mammaires et pulmonaires confirme la rémission possible d'une polyneuropathie paranéoplasique après exérèse du processus tumoral sous-jacent. (**Mariani and al.**, 1999) De même, chez un chien présentant une polyneuropathie secondaire à un myélome multiple (**Villiers and al.**, 1998), on note une réversibilité des symptômes (ataxie puis tétraplégie) après mise en place d'un traitement médical contre le myélome multiple (melphalan et prednisolone).

#### *III.4.3. Chez l'homme*

(**Daly-Schweitzer et al.**, 2003, **John and al.**, 1997)

Comme chez nos carnivores domestiques, les syndromes paranéoplasiques neuromusculaires ne sont pas fréquents chez l'homme. Ils seraient identifiés dans seulement 1% des patients atteints d'un cancer. (**Chuzel**, 2004-a)

Les mécanismes pathogéniques sont encore mal connus. Diverses hypothèses ont été émises au fil des années (production tumorale de substances neurotoxiques, développement d'infections opportunistes suite à l'immunodépression induite par le processus tumoral et installation d'une compétition entre la tumeur et l'organisme notamment pour des acides aminés tels que le tryptophane ou la niacine [= vitamine B3]), mais actuellement, le mécanisme le plus probable serait la mise en place d'une réaction immunitaire à médiation auto-immune : les cellules tumorales et les cellules nerveuses normales exprimeraient des antigènes similaires à leur surface. Ainsi, lorsque le système immunitaire s'active pour combattre le processus tumoral, le tissu neuronal est aussi détruit. La présence d'auto-anticorps a ainsi déjà été associée à divers syndromes paranéoplasiques neuromusculaires humains.

Le diagnostic de ces syndromes paranéoplasiques neuromusculaires est souvent difficile. Deux situations se présentent au clinicien :

◆ **Soit on sait que le patient est atteint d'un processus tumoral**

Les symptômes neuromusculaires observés sont alors soit liés à un phénomène paranéoplasique (rare), soit au développement de métastases (fréquent). Compte tenu de la rareté des syndromes paranéoplasiques neuromusculaires, le clinicien va en premier lieu écarter toutes les complications neuromusculaires possibles de la tumeur sous-jacente (IRM, scanner, ponctions LCR...) avant de rechercher un syndrome paranéoplasique.

◆ **Soit on ne sait pas que le patient souffre d'une tumeur**

La question est de savoir si un syndrome paranéoplasique neuromusculaire est présent compte tenu des symptômes observés, et s'il faut activement rechercher un processus néoplasique sous-jacent infra-clinique. Si un syndrome paranéoplasique neuromusculaire est identifié, il est impératif de rechercher une tumeur sous-jacente. Si les démarches diagnostiques sont infructueuses, il faut conserver la possibilité que le patient présente un processus tumoral jusqu'à ce que le diagnostic définitif soit établi.

Les traitements des syndromes paranéoplasiques neuromusculaires sont pour la plupart inefficaces, sauf celui du syndrome myasthénique. Un délai important est nécessaire pour établir le diagnostic de ces syndromes, ce qui permet d'expliquer certains échecs thérapeutiques, le traitement étant mis en place lorsque les lésions sont devenues irréversibles.

Voyons maintenant dans un tableau synthétique les principaux syndromes paranéoplasiques neuromusculaires rencontrés chez l'homme (les affections paranéoplasiques du système nerveux central étant également décrites) : voir *Figure 65 - Principaux syndromes paranéoplasiques neuromusculaires humains*.

**Principaux syndromes paranéoplasiques neuromusculaires humains**  
(D'après Daly-Schweitzer et al., 2003, Danziger et al., 2001-2002-a et b, John and al., 1997)

Sites	Syndromes	Clinique	Tumeurs sous-jacentes	Diagnostic	Traitement
<b>Encéphale</b>	Dégénérescence cérébelleuse aiguë → Présence d'auto-anticorps (autoAc) anti-cellules de Purkinje ou anti-noyaux neuronaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome cérébelleux déficitaire (ataxie) symétrique des 4 membres</li> <li>• Démence (diminution des facultés psychiques)</li> <li>• +/- dysarthrie (troubles de l'élocution) et nystagmus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomes pulmonaires à petites cellules (CPPC)</li> <li>• Tumeurs ovariennes, prostatiques ou du sein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LCR (liquide céphalo-rachidien) = hyperlymphocytose</li> <li>• IRM (imagerie par résonance magnétique) / scanner</li> <li>• Dosage anticorps</li> </ul>	∅
	Encéphalite limbique	Démence (dégénérescence hippocampe et noyaux amygdaliens, lésions inflammatoires diffuses sur le névraxe) / Changement de comportement subitement / Diminution de la mémoire récente +/- syncopes, hallucinations, désorientation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPPC</li> <li>• Maladie de Hodgkin</li> </ul>		∅
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Démence, paralysies, aphasie, ataxie</li> <li>• Déficit visuel, coma, épilepsie, décès</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémies</li> <li>• Lymphomes</li> </ul>		∅
<b>Moelle épinière</b>	Myélopathie nécrotoque	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paralysie</li> <li>• Troubles sensitifs rapidement ascendants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs pulmonaires</li> <li>• Tumeurs rénales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LCR : protéinorachie</li> </ul>	∅
<b>Nerfs périphériques</b>	Neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown → Présence d'autoAc contre les noyaux des neurones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de la sensibilité superficielle et profonde, touchant les 4 membres avec prédominance distale</li> <li>• Subaiguë</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPPC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LCR et sérum : auto-anticorps anti-Hu</li> </ul>	∅
	Neuropathie sensitivo-motrice (subaiguë ou chronique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoesthésie superficielle et profonde progressive proximale</li> <li>• Myasthénie, aréflexie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs pulmonaires</li> <li>• Tumeurs digestives</li> <li>• Tumeurs du sein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LCR : protéinorachie</li> <li>• EMG</li> <li>• Biopsies nerveuses</li> </ul>	∅
<b>Jonction neuromusculaire</b>	Dermatomyosite et polymyosite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse, fatigabilité musculaire proximale</li> <li>• Syndrome inflammatoire et myolytique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPPC</li> <li>• Tumeurs gastriques</li> <li>• Tumeurs ovariennes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EMG</li> <li>• Biopsies musculaires</li> </ul>	Corticoïdes à doses immunosuppressives (efficacité ?)
	Myasthenia gravis → Présence anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (AcCh): accélération vitesse dégradation récepteurs + blocage récepteurs au niveau du site de fixation de l'acétylcholine ou à distance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse musculaire, oculaire et faciale fluctuante, partiellement réversible avec les médicaments cholinergiques</li> <li>• Régression symptômes au repos</li> <li>• Déficit absent au réveil, apparaît dès 1<sup>ers</sup> efforts, puis s'accroît dans la journée</li> <li>• Crises myasthéniques si respirations respiratoires (atteinte muscles respiratoires + troubles déglutition) → urgence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymomes</li> <li>• Lymphomes</li> <li>• Tumeurs du sein</li> </ul> +/- associée à une maladie auto-immune (MAI) ou à une connectivite  Egalement associé à des hyperplasies thymiques, à ingestion médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tests au TENSILON® ou à la PROSTIGMINE®</li> <li>• EMG (décrément réponse motrice)</li> <li>• Dosage anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine</li> <li>• Recherche thymome (radio, scanner, IRM, dosage Ac anti-muscles striés) + MAI</li> <li>• Bilan respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymectomie +/- radiothérapie ou chimiothérapie</li> <li>• Anticholinestérasiques : néostigmine (PROSTIGMINE®), pyridostigmine (MESTINON®), ambéniomium (MYTELASE®)</li> <li>• Corticoïdes, immunosuppresseurs</li> <li>• Plasmaphérèse, veinoglobulines</li> </ul>
	Syndrome myasthénique (Maladie de Lambert-Eaton) → Présence d'autoAc contre les canaux calciques voltage-dépendant des terminaisons nerveuses présynaptiques (diminution libération AcCh)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse, fatigabilité musculaire proximale</li> <li>• Sécheresse buccale, dysphagie / Dysarthries</li> <li>• Paresthésies périphériques</li> <li>• S'améliore transitoirement pendant effort soutenu ou répété</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPPC</li> <li>• Tumeurs gastriques</li> <li>• Tumeurs ovariennes</li> </ul> Egalement associé à des maladies dysimmunitaires  Femmes > hommes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EMG : augmentation progressive de l'amplitude du potentiel moteur lors de stimulations à cadence rapide du nerf moteur (potentialisation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmaphérèse</li> <li>• Immunosuppresseur</li> <li>• Aminopyridine, guanidine, guanéthidine (augmentent relargage neurotransmetteurs)</li> <li>• Anticholinestérasiques inefficaces</li> </ul>

**Figure 65 - Principaux syndromes paranéoplasiques neuromusculaires humains.**

### **III.5. Affections paranéoplasiques dermatologiques**

En médecine humaine, une grande variété de syndromes paranéoplasiques est décrite (plus de trente syndromes (Turek, 2003)). Chez le chien et le chat, relativement peu de lésions cutanées sont associées à une tumeur interne. (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b) Ceci pourrait être lié à une plus faible incidence des syndromes paranéoplasiques cutanés dans ces espèces, ou à une sous-estimation de leur importance par absence de corrélation établie entre des symptômes cutanés et un processus tumoral sous-jacent infra-clinique. (Turek, 2003)

#### ***III.5.1. Chez le chien***

##### ***III.5.1.1. Erythème nécrolytique migrant ou syndrome hépato-cutané***

(Chuzel, 2004-a, Hébert, 2001-c, Guaguère et al., 1997)

###### ***a. Définition***

L'érythème nécrolytique migrant est rare mais est le syndrome paranéoplasique cutané le plus couramment décrit chez le chien. Il se caractérise par une nécrose cutanée induite par une anomalie métabolique interne faisant intervenir le foie ou le pancréas.

Cette affection est encore appelée syndrome hépato-cutané, dermatopathie diabétique, nécrose épidermique métabolique, syndrome du glucagonome ou dermite nécrolytique superficielle.

Cette affection a déjà été observée chez des chats. (Guaguère et al., 1997)

###### ***b. Epidémiologie***

Aucune prédisposition raciale n'est décrite (sauf peut-être les Jack Russel Terriers qui seraient plus fréquemment touchés). (Guaguère et al., 1997)

Les animaux atteints sont généralement âgés de plus de dix ans. Les mâles semblent deux fois plus touchés que les femelles. (Guaguère et al., 1997)

###### ***c. Etiologie et pathogénie***

L'érythème nécrolytique migrant est le plus fréquemment associé à une tumeur hépatique, voire une tumeur pancréatique (tumeur glucagono-sécrétante des cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans). (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Morris and al., 2001, Scott and al., 2001)

D'autres hépatopathies chroniques non néoplasiques (hépatite chronique active ou médicamenteuse, cirrhose...) peuvent également engendrer ce type de lésions. (Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997)

Les mécanismes pathogéniques restent incomplètement élucidés. Plusieurs hypothèses sont émises actuellement et semblent toutes intervenir dans ce syndrome (**Guaguère et al., 1997**) :

◆ **Une hyperglucagonémie**

L'hyperglucagonémie serait secondaire à une insuffisance hépatique lors de tumeur hépatique ou à un glucagonome lors d'atteinte pancréatique. L'excès de glucagon serait responsable d'une augmentation des teneurs en acide arachidonique de l'épiderme et de ses dérivés métaboliques. A la suite d'un traumatisme local, la libération de ces molécules entraînerait l'apparition de lésions cutanées. Toutefois, cette hyperglucagonémie n'est pas systématiquement associée lors de syndrome nécrolytique migrant et les techniques de dosage de cette hormone sont difficiles à interpréter et rarement effectuées en médecine vétérinaire.

◆ **Un déficit en acides aminés**

Il entraînerait un déficit en protéines de l'épiderme et donc des lésions de nécrose cutanée. C'est l'excès de glucagon qui serait responsable d'une hypoamino-acidémie induisant une augmentation de la néoglucogénèse et donc de la consommation des acides aminés.

Cliniquement, une disparition temporaire mais spectaculaire des lésions a déjà été observée suite à un traitement à base d'acides aminés par voie intra-veineuse.

◆ **Une carence en zinc ou en acides gras essentiels**

Cette hypothèse a également été proposée mais est moins communément admise. Cependant, une supplémentation en ces éléments a pu être quelquefois associée à une amélioration clinique des animaux.

#### *d. Signes cliniques*

(**Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997**)

L'érythème nécrolytique migrant se manifeste par des symptômes paranéoplasiques essentiellement dermatologiques. Les lésions peuvent être généralisées mais elles se localisent préférentiellement aux jonctions cutanéomuqueuses et aux extrémités (points de pression).

Cliniquement, on observe une dermatite érythémateuse, érosive et ulcéro-croûteuse des jonctions cutanéomuqueuses (babines, paupières, nez, anus, organes génitaux) et des points de pression (creux axillaire, abdomen, coudes, pieds). Parfois, l'animal présente une hyperkératose, des fissures, des érosions des coussinets plantaires parfois sévères et accompagnées de douleur et donc d'un refus de se déplacer. Le prurit est généralement absent.

Voir *Figure 66 – Photos illustrant les lésions cutanées observées chez un chien présentant un syndrome hépatocutané.*



Photo générale : présence d'une dermite érythémateuse ulcéro-croûteuse



Présence de croûtes sur le chanfrein



Présence d'une dermite érosive et ulcéro-croûteuse en région podale avec une atteinte sévère des coussinets plantaires

*Figure 66 - Photos illustrant les lésions cutanées observées chez un chien présentant un syndrome hépatocutané*

(Service de Dermatologie, ENVL)

Rarement, les symptômes liés à la présence physique de la tumeur sont associés et ils sont souvent non spécifiques : le plus souvent (tumeur hépatique), on note une PUPD, une polyphagie, un amaigrissement, une hyperthermie et de la léthargie. De façon anecdotique, des animaux ont été présentés en consultation en état de choc septique. Mais le plus fréquemment, les signes cliniques dermatologiques apparaissent quelques semaines à quelques mois avant les symptômes propres à la tumeur primitive.

#### *e. Diagnostic*

Le recueil de l'anamnèse et des commémoratifs, ainsi que la réalisation de l'examen clinique en s'attardant sur l'examen dermatologique, permettent d'émettre l'hypothèse d'érythème nécrolytique migrant. Des biopsies cutanées doivent impérativement être réalisées et portées au laboratoire d'histopathologie afin d'identifier les lésions observées. Lors d'érythème nécrolytique migrant, les lésions microscopiques présentes sont souvent pathognomoniques : on note une parakératose superficielle laminaire, une vacuolisation des kératinocytes sous-jacents et une hyperplasie des couches profondes de l'épiderme. En conséquence, ce dernier présente des lésions dites en cocarde : "bleu, blanc, rouge" (Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997) :

- *Le bleu* reflète l'hyperplasie de l'épiderme profond.
- *Le blanc* est dû à un œdème intra et intercellulaire des cellules de la couche épineuse de l'épiderme.
- *Le rouge* est induit par une hyperkératose parakératosique intense.

La présence de ce type histologique de lésions cutanées doit être suivie d'une recherche d'un processus tumoral pancréatique ou hépatique en réalisant d'autres examens complémentaires (Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997) :

#### ◆ **Des analyses sanguines hématologiques et biochimiques**

Des anomalies compatibles avec une insuffisance hépatique sont souvent observées, à savoir une anémie pas ou peu régénérative, une neutrophilie, une augmentation des ALAT, des PAL, de la bilirubinémie et des acides biliaires, une hypocholestérolémie, une hypoalbuminémie et une hyperglobulinémie ( $\beta$  et  $\gamma$ ). Parfois, une hyperglycémie persistante est également présente (insulinorésistance si tumeur hépatique, glucagonome si tumeur pancréatique).

Un dosage du glucagon sanguin peut être effectué mais c'est un examen peu réalisé en médecine vétérinaire et par ailleurs, l'hyperglucagonémie n'est pas systématique. (Chuzel, 2004-a, Magnol et al., 1998)

Une nette hypoacidémie concernant l'hydroxyproline, la thréonine, la glutamine, la proline, la citrulline et l'arginine est notée dans la plupart des cas (mais ce sont des dosages peu réalisés en médecine vétérinaire).

#### ◆ **Une échographie abdominale, notamment du foie et du pancréas**

Lors d'atteinte hépatique, on note une hyperéchogénicité du parenchyme qui est ponctué de zones hypoéchogènes circulaires (aspect en "gruyère"). Lors d'atteinte pancréatique, on note également des modifications d'échogénicité au sein de cet organe (lésions focales).

#### ◆ Des biopsies hépatiques échoguidées

Elles peuvent révéler une hépatopathie vacuolaire chronique et extensive, avec fibrose variable et collapsus du parenchyme hépatique.

La réalisation d'un bilan d'extension est fondamentale car des métastases sont souvent présentes au moment du diagnostic, ce qui assombrit le pronostic. (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b)

Le diagnostic différentiel doit être fait avec le pemphigus foliacé, la leishmaniose, le lupus érythémateux systémique, les dermatoses améliorées par le zinc et certaines carences nutritionnelles. (Guaguère et al., 1997)

#### *f. Traitement*

Le traitement étiologique par suppression du processus tumoral sous-jacent est essentiel et permet généralement la disparition des lésions cutanées (Chuzel, 2004-a) :

##### ◆ Lors de tumeur pancréatique

On réalise une exérèse chirurgicale de la tumeur. La rémission des symptômes cutanés débute une semaine après la chirurgie et leur disparition totale est effective en quarante-cinq jours environ. Toutefois, ce type de chirurgie est souvent associé à des complications post-opératoires non négligeables. (Guaguère et al., 1997)

##### ◆ Lors de tumeur hépatique

L'exérèse chirurgicale est difficilement réalisable et aucun protocole de chimiothérapie ou radiothérapie n'est décrit. Le pronostic est donc plus sombre.

Une amélioration des lésions cutanées peut être obtenue en supplémentant l'alimentation en zinc, en acides gras essentiels et en acides aminés (jaunes d'œuf). (Guaguère et al., 1997)

Il est également nécessaire de traiter toute infection secondaire à ces lésions cutanées (pyodermites, dermatites à *Malassezia* ou à *Candida*, dermatophyties ...), pour limiter l'aggravation des lésions. (Guaguère et al., 1997)

#### *g. Pronostic*

Le pronostic de ce syndrome paranéoplasique dermatologique est sombre à court terme. En effet, la mort de l'animal est généralement observée environ un mois et demi après l'apparition des lésions cutanées. (Guaguère et al., 1997)

### III.5.1.2. Dermatofibrose nodulaire

(Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997)

#### a. Définition

La dermatofibrose nodulaire est rare, héréditaire (gène autosomal dominant chez le Berger Allemand) et caractérisée par la présence de nodules cutanés associés à une tumeur rénale et/ou utérine. (Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997)

#### b. Epidémiologie

La dermatofibrose nodulaire semble toucher uniquement quelques races de chiens, notamment le Berger allemand et le Golden Retriever. Les chiens atteints sont adultes ou âgés. Aucune prédisposition sexuelle n'est décrite. (Guaguère et al., 1997)

#### c. Etiologie et pathogénie

(Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Morris and al., 2001, Scott and al., 2001, Guaguère et al., 1997, Fox, 1995)

La dermatofibrose nodulaire est associée à des tumeurs rénales bilatérales (cysto-adénocarcinomes rénaux, adénomes rénaux...) et/ou une tumeur utérine (léiomyomes).

Les mécanismes pathogéniques sont incomplètement élucidés.

- *L'hypothèse paranéoplasique* ferait intervenir la production tumorale de facteurs de croissance (TGH- $\alpha$ , TGF- $\beta$  notamment le TGF-  $\beta$ 1 (Vercelli and al., 2003)), stimulant les fibroblastes à produire du collagène. (Guaguère et al., 1997)
- *Une hypothèse génétique (génodermatose)* a également été proposée. Les nodules cutanés et les lésions rénales évolueraient indépendamment, mais seraient liés à un défaut génétique commun : une mutation sur l'exon sept du gène BHD [Birt-Hogg-Dubé] codant pour la folliculine. (Cook and al., 2004, Comstock and al., 2004, Chuzel, 2004-a, Lingaas and al. 2003, Guaguère et al., 1997)

Par ailleurs, une étude récente (Cook and al., 2004) montre que les cysto-adénocarcinomes rénaux et les léiomyomes utérins auraient des origines embryologique et génétique communes (mutation des gènes TSC-2 [tuberous sclerosis complex] codant pour la tubérine, FH [fumarate hydratase] codant pour la fumarate hydratase, ou BHD [Birt-Hogg-Dubé] codant pour la folliculine).

#### d. Signes cliniques

(Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997)

La dermatofibrose nodulaire se manifeste par des symptômes paranéoplasiques essentiellement dermatologiques : on note la présence de multiples nodules dermiques ou sous-cutanés fermes, bien circonscrits, peu mobilisables, composés de collagène et dont le

nombre et la taille varient (de cinq à trente nodules mesurant de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre). Ils ont une croissance lente et sont souvent déjà présents depuis plusieurs mois voire plusieurs années. Les localisations préférentielles de ces lésions sont les extrémités des membres (carpes, torses, métacarpes, métatarses, doigts et coussinets plantaires) et la tête (front et lèvres) voire le tronc. Ils peuvent être alopeciques, hyperpigmentés, ulcérés, asymptomatiques ou douloureux. Certains nodules peuvent fusionner et constituer ainsi de véritables plaques.

Lorsque des nodules digités ou sur les coussinets sont douloureux, ils peuvent occasionner une boiterie.

Les symptômes liés à la présence physique de la tumeur sont rarement associés initialement mais apparaissent ultérieurement : on note un amaigrissement, une apathie, une déshydratation, une PUPD, une hyperthermie, une dysorexie, des vomissements et une douleur abdominale. Parfois, une ou deux masses sont palpées en région abdominale crâniale et une hématurie peut être associée.

#### *e. Diagnostic*

(Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997)

Le recueil de l'anamnèse et des commémoratifs (notamment la race), ainsi que la réalisation de l'examen clinique en s'attardant sur l'examen dermatologique, permettent d'émettre l'hypothèse de dermatofibrose nodulaire. Des biopsies cutanées doivent impérativement être réalisées et portées au laboratoire d'histopathologie afin d'identifier les lésions observées : lors de dermatofibrose nodulaire, on note une prolifération du collagène dermique. Les lésions récentes correspondent à des zones de fibroplasie active avec des fibroblastes quiescents et bien différenciés, alors que les lésions plus anciennes sont constituées de fibres de collagène normales.

La présence de ce type histologique de lésions cutanées doit être suivie d'une recherche d'un processus tumoral rénal (et/ou utérin) en réalisant d'autres examens complémentaires :

##### ◆ **Des analyses biochimiques**

On note souvent une augmentation de l'urémie et de la créatininémie, ainsi que la présence de neutrophiles dans l'urine. Toutefois, l'examen bactériologique des urines est souvent normal (cultures négatives).

##### ◆ **Des radiographies abdominales**

Elles peuvent suggérer une augmentation notable de la taille des reins. La visualisation d'une masse abdominale ventrale peut évoquer une tumeur utérine.

##### ◆ **Une échographie abdominale et notamment des deux reins**

Elle permet la visualisation de kystes dans le parenchyme rénale (dont le diamètre peut être spectaculaire : jusqu'à vingt-cinq centimètres).

◆ **Une biopsie rénale échoguidée**

Elle révèle une atteinte histologique du rein : on note des proliférations de l'épithélium tubulaire rénal, hyperplasiques et dysplasiques, avec obstruction secondaire à l'origine d'une dilatation tubulaire proximale puis formation de kystes. Ces lésions pourraient ensuite évoluer en adénome ou adénocarcinome tubulaire.

Une tumeur utérine peut également être détectée lors de l'échographie abdominale.

◆ **Un scanner**

Il peut également révéler la présence d'une tumeur rénale et/ou utérine.

Un bilan d'extension doit être réalisé afin de rechercher d'éventuelles métastases ganglionnaires (cytoponctions) et pulmonaires (radiographies thoraciques). (**Guaguère et al., 1997**)

*f. Traitement*

Aucun traitement n'est réellement efficace. Cette affection évolue inéluctablement vers la mort par insuffisance rénale à plus ou moins long terme.

Toutefois, lorsque l'état clinique de l'animal l'autorise (bon état général et absence de métastases), une exérèse chirurgicale du rein le plus atteint et de l'utérus peut être envisagée.

Par ailleurs, lors de cysto-adénocarcinomes, une chimiothérapie à base de cisplatine pourrait être effectuée en complément de la chirurgie. (**Guaguère et al., 1997**)

Enfin, un traitement palliatif par exérèse ou cryochirurgie des nodules cutanés lorsqu'ils sont trop douloureux pour l'animal peut être proposé. Les nodules ne semblent pas récidiver localement. (**Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 1997**)

Diverses substances interférant avec la synthèse du collagène (colchicine) mériteraient d'être étudiées. (**Guaguère et al., 1997**)

*g. Pronostic*

Le pronostic est mauvais à court, moyen et long terme. (**Guaguère et al., 1997**)

*III.5.1.3. Alopécie paranéoplasique du chien*

*a. Définition*

L'alopécie paranéoplasique du chien est associée à des tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH ou une substance ACTH-like. (**Chuzel, 2004-a, Scott and al., 2001, Fox, 1995**)

*b. Etiologie et pathogénie*

Cette sécrétion ectopique d'ACTH est décrite chez le chien lors de tumeurs primitives pulmonaires. (**Chuzel, 2004-a, Ogilvie, 2000**)

Les mécanismes pathogéniques responsables des signes dermatologiques observés sont les mêmes que ceux décrits lors d'un syndrome de Cushing spontané eutopique, c'est-à-dire lié à une tumeur hypophysaire ou surrénalienne (Voir *Syndrome de Cushing spontané*, II.3.).

#### *c. Signes cliniques*

L'alopécie paranéoplasique associée à une hypersécrétion d'ACTH est progressive, non prurigineuse, symétrique et se localise principalement sur les flancs. (Chuzel, 2004-a)

#### *d. Traitement*

Comme lors de tout syndrome paranéoplasique, l'élimination du processus tumoral sous-jacent est le traitement de choix. (Chuzel, 2004-a)

### *III.5.1.4. Erythème cutané*

#### *a. Définition*

Ce syndrome paranéoplasique est caractérisé par un érythème cutané intermittent ou paroxystique touchant une partie ou tout le corps de l'animal. Il est encore appelé "cutaneous flushing". (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Morris and al., 2001, Scott and al., 2001, Morrison, 1998)

#### *b. Etiologie et pathogénie*

(Chuzel, 2004-a, Morris and al., 2001, Magnol et al., 1998, Fox, 1995)

Ce syndrome est associé à des phéochromocytomes et des tumeurs des cellules chromaffines des glandes surrénales produisant les catécholamines. Plus rarement, il a été décrit lors de mastocytomes cutanés.

Lors de phéochromocytomes ou de tumeurs des cellules chromaffines des glandes surrénales, l'érythème cutané (rougeur) serait lié à la libération tumorale de catécholamines (notamment l'adrénaline) induisant une vasodilatation des vaisseaux cutanés.

Lors de mastocytomes cutanés, l'érythème cutané serait lié à la libération tumorale par dégranulation, de substances vasodilatatrices contenues dans les lysosomes mastocytaires.

#### *c. Signes cliniques*

(Chuzel, 2004-a)

On note la présence d'un érythème cutané intermittent ou paroxystique touchant une partie ou tout le corps de l'animal.

Lorsque la tumeur sous-jacente est un mastocytome, les lésions sont accentuées lors de la manipulation de celui-ci (signe de Darier).

#### *d. Traitement*

Le traitement de l'érythème cutané paranéoplasique est uniquement étiologique par exérèse de la tumeur sous-jacente. (Chuzel, 2004-a)

*Remarque* : une étude effectuée en 1999 montre qu'un pemphigus paranéoplasique canin existerait et serait cliniquement et histologiquement très proche (antigènes periplakin et envoplakin) de celui rencontré chez l'homme. Le chien représenterait donc un excellent modèle d'étude du pemphigus paranéoplasique humain. (De Bruin and al., 1999)

### **III.5.2. Chez le chat**

#### *III.5.2.1. Alopécie paranéoplasique du chat*

##### *a. Etiologie et pathogénie*

Des alopecies paranéoplasiques dont les mécanismes pathogéniques sont encore non élucidés, sont décrites chez le chat, notamment lors d'adénocarcinomes pancréatiques ou des voies biliaires métastasés au foie. (Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 2000)

L'étude d'un cas clinique datant de 1999 décrit une alopecie paranéoplasique secondaire à un carcinome pancréatique chez un chat de treize ans. (Tasker and al., 1999)

Des hypothèses pathogéniques ont toutefois été émises, notamment la libération tumorale de cytokines qui entraîneraient une atrophie des follicules pileux. (Guaguère et al., 2000)

##### *b. Epidémiologie*

Les alopecies paranéoplasiques touchent essentiellement des chats âgés. (Guaguère et al., 2000)

##### *c. Signes cliniques*

(Guaguère et al., 2000)

L'alopecie observée est symétrique, bilatérale et débute sous le menton pour éventuellement s'étendre ventralement au cou, au sternum, à l'abdomen, aux flancs et aux membres.

Une exfoliation de la couche cornée de l'épiderme est responsable d'un aspect lisse et brillant de la peau, spécifique de cette affection, avec parfois une pigmentation lenticulaire.

Les coussinets plantaires peuvent présenter un décollement dermo-épidermique et être très douloureux

Voir *Figure 67 – Photo illustrant les lésions cutanées observées chez un chat présentant une alopecie paranéoplasique.*

Des symptômes généraux peu spécifiques (dilatation abdominale, mauvais état général, abattement, anorexie, amaigrissement) accompagnent ces symptômes cutanés et s'aggravent rapidement pour conduire à la mort de l'animal.



Présence d'une alopecie symétrique, bilatérale et très étendue, avec un aspect lisse et brillant de la peau

*Figure 67 - Photo illustrant les lésions cutanées observées chez un chat présentant une alopecie paranéoplasique*

**(Cliché aimablement fourni par Monsieur le Professeur D. PIN, ENVL)**

#### *d. Diagnostic*

**(Guaguère et al., 2000)**

C'est la réalisation de biopsies cutanées face à ces lésions, qui permet le diagnostic. En effet, elles révèlent la présence de lésions histologiques évocatrices, à savoir l'absence de couche cornée et l'atrophie folliculaire et annexielle. On note également une inflammation discrète du derme.

Une échographie abdominale permet la visualisation de la tumeur pancréatique ou des voies biliaires, et des métastases hépatiques et/ou biliaires.

#### *e. Traitement*

**(Guaguère et al., 2000)**

L'exérèse chirurgicale de la tumeur pancréatique est le traitement de choix de ce syndrome paranéoplasique dermatologique. Elle est en général suivie d'une rémission des signes cliniques dermatologiques. Chez le chat présenté dans l'étude de **Tasker and al.** en 1999, on observe une rémission des symptômes (repousse totale des poils) dix semaines après l'exérèse du carcinome pancréatique sous-jacent.

La réapparition des signes dermatologiques quelques semaines après l'exérèse chirurgicale signe une résurgence de la tumeur primitive ou la présence de métastases au moment du diagnostic.

#### *f. Pronostic*

Le pronostic est sombre. (**Chuzel, 2004-a, Guaguère et al., 2000**)

### *III.5.2.2. Dermite exfoliative féline*

(Guaguère et al., 2000)

#### *a. Définition*

La dermatite exfoliative est un syndrome paranéoplasique félin rare qui associe des lésions dermatologiques et un thymome.

#### *b. Rappels*

(Feldman and al., 2000)

Le thymus est un lieu de maturation des lymphocytes T ( $L_T$ ). Au cours de cette maturation, les  $L_T$  acquièrent également la capacité de reconnaissance des antigènes du soi et du non-soi. Lorsqu'un antigène du soi est présenté aux  $L_T$  par les cellules présentatrices d'antigènes dans des conditions physiologiques, un phénomène de sélection négative se produit et aboutit à une délétion clonale. Un dysfonctionnement de ces mécanismes de sélection peut aboutir à des phénomènes de réaction auto-immune.

#### *c. Etiologie et pathogénie*

La dermatite exfoliative féline est le plus souvent induite par un thymome. L'étude d'un cas clinique datant de 1999 le confirme en décrivant une dermatose exfoliative secondaire à un thymome chez un chat. (Godfrey, 1999)

Les mécanismes pathogéniques sont encore incomplètement élucidés. Toutefois, quelques hypothèses ont été émises, notamment l'existence d'un processus immun à médiation cellulaire : lors de thymomes, certains  $L_{T-CD8+}$  immatures pourraient échapper au phénomène physiologique de sélection et se retrouver dans la circulation sanguine sous forme de  $L_{T-CD8+}$  immatures auto-réactifs responsables d'une attaque dirigée contre les kératinocytes.

#### *d. Signes cliniques*

La dermatite exfoliative féline se manifeste par des symptômes paranéoplasiques essentiellement dermatologiques : on note un squamosis non prurigineux associé à un érythème modéré de la tête et des pavillons auriculaires. Puis cette dermatose s'étend au cou, au tronc et aux membres. Progressivement, le squamosis s'aggrave et une alopecie apparaît. En fin d'évolution, des croûtes et des ulcères peuvent apparaître.

On peut également observer une accumulation de débris kératosébacés au niveau des griffes et entre les doigts.

Voir *Figure 68 – Photo illustrant les lésions cutanées observées chez un chat présentant une dermatite exfoliative féline.*

Parfois, des symptômes généraux liés à l'évolution du thymome peuvent se traduire par une toux, une dyspnée et des symptômes peu spécifiques (anorexie, léthargie, faiblesse musculaire).



Présence d'une dermose squameuse et érythémateuse de la tête et des pavillons auriculaires avec extension au cou

*Figure 68 - Photo illustrant les lésions cutanées observées chez un chat présentant une dermatite exfoliative féline*

(Cliché aimablement fourni par Ch. RIVIERRE et T. OLIVRY)

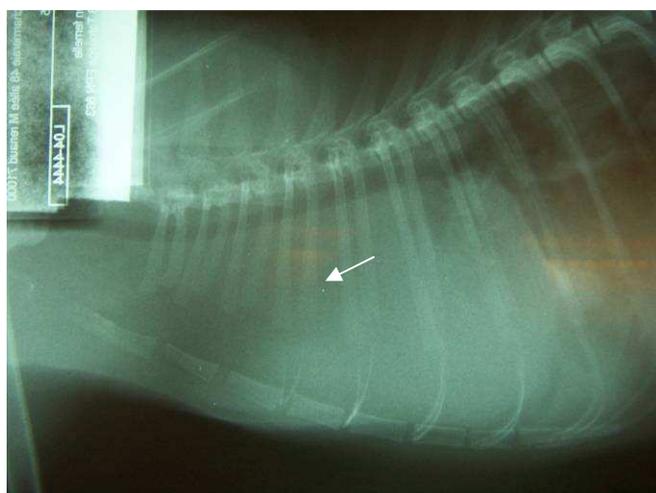
#### *e. Diagnostic*

Une suspicion de dermatite exfoliative doit être évoquée lorsqu'un squamosis non prurigineux associé à un érythème modéré de la tête et des pavillons auriculaires sont observés chez un chat âgé par ailleurs en bon état général. La réalisation de biopsies cutanées permet de confirmer l'hypothèse car les lésions histologiques sont caractéristiques : on note une dégénérescence hydropique des cellules basales, une apoptose des kératinocytes, des images de satellitose et un infiltrat dermique lymphocytaire.

Il convient alors de rechercher un thymome sous-jacent : pour cela, on réalise des radiographies thoraciques qui révèlent la présence d'une masse médiastinale. C'est l'examen histopathologique de cette masse qui confirme la présence d'un thymome. (Voir *Figure 69 - Chat présentant une masse médiastinale compatible avec un thymome*).

*Figure 69 - Chat présentant une masse médiastinale compatible avec un thymome*

(Service d'Imagerie Médicale de l'ENVL – Yuna, octobre 2004)



Vue de profil



Vue de face

### *f. Traitement*

Comme pour tous les syndromes paranéoplasiques, l'élimination du processus tumoral sous-jacent est le traitement de choix. Ainsi, l'exérèse chirurgicale du thymome (et des noeuds lymphatiques sternaux) permet parfois d'observer une rémission des signes dermatologiques. (Guaguère et al., 2000)

*Remarque* : l'étude d'un cas clinique chez un chat de sept ans (Ashley and al., 1999) décrit une dermatose nécrosante symétrique des membres postérieurs induite par un lymphome folliculaire mixte multicentrique. Le diagnostic est établi par exclusion des autres causes possibles (thrombose, vascularite et infiltration lymphocytaire cutanée) et en s'appuyant sur l'existence d'un syndrome similaire chez l'homme.

### **III.5.3. Chez l'homme**

(Daly-Schweitzer et al., 2003, John and al., 1997)

Chez l'homme, de nombreuses manifestations cutanées sont liées à un processus néoplasique sous-jacent. Les lésions cutanées précèdent, sont concomitantes ou suivent le diagnostic de la tumeur concernée. En conséquence, dès qu'un syndrome paranéoplasique cutané est suspecté, il convient de rechercher activement un processus tumoral sous-jacent. Cette démarche repose sur l'analyse des commémoratifs, de l'anamnèse, de l'examen clinique et des résultats des examens complémentaires de routine. Les anomalies décelées seront explorées plus précisément par d'autres investigations complémentaires, tout en recherchant les tumeurs les plus fréquemment responsables des lésions cutanées observées : certains syndromes paranéoplasiques cutanés sont quasiment toujours induits par la même tumeur, mais d'autres sont associés à plusieurs types tumoraux ce qui rend le diagnostic étiologique plus difficile. Le diagnostic différentiel doit être fait avec les autres affections non paranéoplasiques pouvant engendrer ce type de lésions cutanées.

La plupart des mécanismes pathogéniques des syndromes paranéoplasiques cutanés restent incomplètement élucidés voire totalement inconnus.

Les signes cutanés paranéoplasiques observés sont très variés : hyperpigmentation, hyperkératose, érythème, bulles, urticaire... Voyons les caractéristiques cliniques, étiologiques, et pathogéniques des différents syndromes paranéoplasiques cutanés rencontrés chez l'homme.

Voir les figures suivantes :

- *Figures 70 - Lésions d'hyperpigmentation et d'hyperkératose paranéoplasiques humaines.*
- *Figures 71 - Lésions érythémateuses paranéoplasiques humaines.*
- *Figures 72 - Lésions cutanées endocrines et métaboliques paranéoplasiques humaines.*
- *Figures 73 - Lésions bulleuses et urticaires paranéoplasiques humaines.*
- *Figures 74 - Lésions cutanées paranéoplasiques humaines diverses*
- *Figures 75 - Lésions cutanées paranéoplasiques héréditaires humains.*

## Lésions d'hyperpigmentation et d'hyperkératose paranéoplasiques humaines

(D'après Masson, 2004, Daly-Schveitzer et al., 2003, John and al., 1997)

Syndrome	Clinique	Tumeurs sous-jacentes	Pathogénie	Commentaires
<b><i>Acanthosis nigricans</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaques d'hyperkératose et d'hyperpigmentation (grises à brunes) symétriques velouteuses</li> <li>Prurit fréquent</li> <li>Localisations essentielles : aisselles, cou, plis de flexion et périnée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Adénocarcinomes digestifs notamment gastriques</u></li> <li>Adénocarcinomes pulmonaires, du sein, et ovariens / Tumeurs hématologiques</li> <li>→ Simultanés, précédant ou suivant les symptômes cutanés</li> </ul>	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> <li>Affecte les hommes et les femmes équitablement</li> <li>A distinguer des formes héréditaires</li> <li>(autres causes : congénitale, endocrine et idiopathique)</li> </ul>
<b><i>Maladie des paumes</i></b>	Paumes hyperpigmentées (brunes), épaissies et velouteuses, avec accentuation des lignes de la main	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeurs pulmonaires</li> <li>Tumeurs gastriques</li> </ul>	Inconnue	Souvent associée à un acanthosis nigricans
<b><i>Mélanose généralisée</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zones hyperpigmentées (grises à brunes) diffuses sur toute la peau</li> <li>Symptômes plus marqués sur les zones cutanées exposées au soleil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Mélanomes</u></li> <li>→ Précédant ou suivant les symptômes cutanés</li> <li>Tumeurs sécrétant ACTH</li> </ul>	Dépôts de mélanine dans le derme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologiquement : présence de granulations de mélanine dans les mélanophages périvasculaires et interstitiels, et dans le derme</li> <li>Hémochromatose (dépôt de fer) peut apparaître simultanément à la mélanose</li> </ul>
<b><i>Leser-Trélat</i></b>	Apparition rapide de volumineuses lésions séborrhéiques kératosiques (comme des verrues)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Adénocarcinomes gastriques</u></li> <li>Lymphomes</li> <li>Tumeurs du sein</li> <li>Epithéliomas spino-cellulaires</li> </ul>	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parfois associée à un acanthosis nigricans</li> <li>Souvent chez personnes âgés</li> </ul>
<b><i>Syndrome de Sweet</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaques cutanées érythémateuses, surélevées et douloureuses</li> <li>Localisations essentielles : visage, cou et extrémités supérieures</li> <li>Hyperthermie et neutrophilie associées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Leucémies myéloïdes aiguës</u></li> <li>Désordres myéloprolifératifs, myélodysplasies</li> <li>Carcinomes</li> <li>→ Simultanés ou suivant les symptômes cutanés de plusieurs années</li> </ul>	Inconnue (hypersensibilité?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histopathologie : infiltration dermique par des neutrophiles</li> <li>Réponse thérapeutique éventuelle à l'aide de corticoïdes</li> <li>Seulement 10 à 15% sont associés à une tumeur</li> </ul>
<b><i>Maladie de Bazex</i></b>	Erythème symétrique hyperkératosique (squames psoriasiformes) et prurigineux des paumes des mains, des plantes des pieds, du nez et des oreilles + déformations unguéales	Epithéliomas spino-cellulaires oesophagiens, de la sphère ORL, du cou et pulmonaires → Simultanés ou suivant les symptômes cutanés	Inconnue	Ne se voit que chez les hommes de plus de 40 ans
<b><i>Maladie de Paget</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formes touchant la poitrine : macules kératosiques érythémateuses sur l'aréole, le mamelon voire le tissu cutané mammaire</li> <li>Formes extra-mammaires : dermite érythémateuse et exsudative génitale et périanale</li> </ul>	Tumeurs de la zone cutanée atteinte : tumeurs du sein (carcinome galactophorique), utérines, rectales, vésicales, vaginales et prostatiques	Les cellules (♂) de Paget = ♂ issues du carcinome ou de Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histopathologie : ♂ larges et pâles dans l'épiderme +/- dans les annexes cutanées</li> <li>Concerne 3% des tumeurs du sein pour la forme touchant la poitrine / assez fréquemment associée à une tumeur pour les formes extra-mammaires</li> </ul>

**Figure 70 - Lésions d'hyperpigmentation et d'hyperkératose paranéoplasiques humaines**

Figure 71 - Lésions érythémateuses paranéoplasiques humaine

Lésions érythémateuses paranéoplasiques humaines (D'après Daly-Schweitzer et al., 2003, Hennen, 2001-a, John and al., 1997)				
Syndrome	Clinique	Tumeurs sous-jacentes	Pathogénie	Commentaires
<i>Erythème gyratum repens</i>	Erythème en plaques rondes rapidement évolutives, changeantes, desquamatives et prurigineuses (imitant du bois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs pulmonaires</li> <li>• Tumeurs du sein</li> <li>• Tumeurs utérines</li> <li>• Tumeurs gastro-intestinales</li> </ul>	Inconnue	Quasi-constamment associé à une néoplasie
<i>Erythème nécrolytique migrant</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zones érythémateuses, bulleuses et ulcéreuses, circinées et migrantes</li> <li>• Localisations essentielles : visage, ventre et membres</li> </ul>	Glucagonomes (Tumeurs des cellules pancréatiques)	Production de glucagon ou d'une autre substance métabolique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'exérèse chirurgicale du glucagonome est généralement suivie d'une rémission des symptômes cutanés +/- traitement médical utilisant un agoniste de la somatostatine</li> <li>• Hyperglycémie modérée</li> </ul>
<i>Flush</i>	Episodes d'érythème diffus de la face et du cou	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs carcinoïdes</li> <li>• Tumeurs médullaires de la thyroïde</li> <li>• Carcinomes rénaux</li> </ul>	Sécrétion de sérotonine ou de vasopeptides	
<i>Erythème annulaire centrifuge</i>	Lésions érythémateuses annulaires centrifuges devenant progressivement confluentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs prostatiques</li> <li>• Myélomes</li> <li>• ...</li> </ul>	Inconnue, origine paranéoplasique incertaine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rare</li> <li>• Egalement associé à des infections et d'autres affections</li> </ul>
<i>Dermite exfoliative</i>	Erythème progressif suivi de desquamation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes cutanés T</li> <li>• Autres lymphomes</li> <li>• Maladie de Hodgkin</li> </ul>	Inconnue	Concerne seulement 10 à 20% des dermatites exfoliatives

## Lésions cutanées endocrines et métaboliques paranéoplasiques humaines

(D'après Daly-Schweitzer et al., 2003, John and al., 1997)

Syndrome	Clinique	Tumeurs sous-jacentes	Pathogénie	Commentaires
<b><i>Panniculite nodulaire systémique (maladie de Weber-Christian)</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flambées récurrentes de nodules cutanés violacés</li> <li>• +/- Douleur abdominale, dégénérescence graisseuse de la moelle osseuse, des poumons et d'autres organes ...</li> <li>• +/- Polyarthralgie, fièvre, éosinophilie</li> </ul>	Adénocarcinomes pancréatiques	Libération tumorale d'enzymes (lipases, amylases, trypsine...) dans la circulation sanguine des tissus adipeux	Peut également être associé à une pancréatite
<b><i>Syndrome de Cushing</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grandes stries rouges violacées, atrophie cutanée, hyperpigmentation, obésité, télangiectasie</li> <li>• Léger hirsutisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomes pulmonaires à petites cellules</li> <li>• Tumeurs thyroïdiennes, ovariennes, testiculaires et surrénaliennes</li> <li>• Tumeur pancréatiques, pituitaires....</li> </ul>	Augmentation de la cortisolémie	
<b><i>Maladie d'Addison</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperpigmentation généralisée, notamment sur des cicatrices et les points de pression et de frottement</li> <li>• Léger hirsutisme</li> </ul>	Tumeurs des glandes surrénales (lymphomes ou carcinomes)	Diminution de la cortisolémie	Parfois associée à des affections non tumorales
<b><i>Hirsutisme</i></b>	Accroissement de la longueur des poils dans les localisations physiologique de l'homme (♂)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs des glandes surrénales</li> <li>• Tumeurs ovariennes</li> </ul>	Augmentation de la cortisolémie et de la testostéronémie	Associé au virilisme

*Figure 72 - Lésions cutanées endocrines et métaboliques paranéoplasiques humaines*

## Lésions bulleuses et urticaires paranéoplasiques humaines

(D'après Daly-Schweitzer et al., 2003, John and al., 1997)

Syndrome	Clinique	Tumeurs sous-jacentes	Pathogénie	Commentaires
<i>Pemphigus bulleux</i>	Bulles dermiques larges et tendues, avec absence d'acantholyse histologiquement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes</li> <li>• ...</li> </ul>	Autoanticorps contre les desmoglénines I	Origine paranéoplasique controversée
<i>Pemphigus vulgaire</i>	Bulles intra-épidermiques, vésicules buccales, érosions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes</li> <li>• Sarcomes de Kaposi</li> <li>• Tumeurs du sein, cutanées et thymiques</li> </ul>	Inconnue	
<i>Dermatite herpétiforme</i>	Bulles subépidermiques pléiomorphes symétriques, cicatrices	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes</li> <li>• ...</li> </ul>	Autoanticorps	
<i>Syndrome de Muir-Torr</i>	Néoplasme des glandes sébacées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes</li> <li>• Adénocarcinomes du colon</li> <li>• Adénocarcinomes génito-urinaires</li> </ul> <p>→ Simultanés, précédant ou suivant les symptômes cutanés</p>	Inconnue	

*Figure 73 - Lésions bulleuses et urticaires paranéoplasiques humaines*

## Lésions cutanées paranéoplasiques humaines diverses

(D'après Daly-Schveitzer et al., 2003, John and al., 1997)

Syndrome	Clinique	Tumeurs sous-jacentes	Pathogénie	Commentaires
<i>Ichthyose acquise</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peau sèche, craquelée</li> <li>• Hyperkératose des paumes des mains et des plantes des pieds</li> <li>• Squames rhomboïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Hodgkin</li> <li>• Autres lymphomes</li> <li>• Myélomes multiples</li> <li>• Sarcomes de Kaposi ...</li> </ul>	Inconnue	Doit être différenciée de la forme héréditaire qui apparaît avant 20 ans
<i>Dermatomyosite</i>	Erythème ou télangiectasie des articulations, de la poitrine et de la région périorbitaire	Diverses tumeurs → Simultanées, précédant ou suivant les symptômes cutanés	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatomyosite paranéoplasique dans 50% des cas</li> <li>• Précède des carcinomes de quelques jours à quelques années</li> <li>• Rare, touche adultes &gt; 40 ans</li> </ul>
<i>Pachydermo-périostose</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epaissement cutané, création de nouveaux plis / Epaissement des lèvres, des oreilles et des paupières / Epaissement du front et du cuir chevelu / Macroglossie</li> <li>• Doigts en baguette de tambour</li> <li>• Hypersudation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomes bronchiques</li> </ul>	Inconnue	Peut également être associée à un abcès pulmonaire ou des tumeurs bénignes
<i>Hypertrichose</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapide développement de poils fins, longs et soyeux, notamment sur les oreilles et le front</li> <li>• Atteinte généralisée possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs pulmonaires</li> <li>• Tumeurs vésicales et utérines</li> <li>• Tumeurs du colon et de la vésicule biliaire</li> </ul>	Inconnue	Souvent associée à une tumeur
<i>Prurit</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit généralisé d'étiologie inconnue</li> <li>• Prurit au niveau des narines fréquent lors de tumeurs cérébrales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes, leucémies, polycythémies</li> <li>• Myélomes multiples</li> <li>• Tumeurs du système nerveux central</li> <li>• Tumeurs abdominales</li> </ul>	Inconnue	Aussi associé à de nombreuses tumeurs bénignes
<i>Dépôts amyloïdes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macroglossie</li> <li>• Nodules cutanés mous, jaunes à roses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélomes multiples</li> <li>• Macroglobulinémie de Waldenström</li> </ul>	Inconnue	Aussi associés à des désordres bénins comme une amyloïdose systémique
<i>Herpes zostérien</i>	Eruption de vésicules sur des zones en patron	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Hodgkin</li> <li>• Autres lymphomes, leucémies</li> </ul>	Inconnue	

*Figure 74 - Lésions cutanées paranéoplasiques humaines diverses*

## Lésions cutanées paranéoplasiques héréditaires humains

(D'après Daly-Schveitzer et al., 2003, John and al., 1997)

Syndrome	Clinique	Tumeurs sous-jacentes	Commentaires
<b>Maladie de Cowden</b> (gène autosomal dominant / plus souvent les ♀)	Fibrome de la muqueuse orale avec épaissement de la langue, dysmorphies faciales, multiples hamartomes, kératose palmo-plantaire	Carcinomes thyroïdiens / du sein	Associée à des hamartomes multiples, lipomes, hémangiomes et adénomes thyroïdiens
<b>Syndrome de Gardner</b> (gène autosomal dominant)	Exostoses osseuses, kystes épidermiques et sébacés, tumeurs dermoïdes, lipomes, fibromes, fibrosarcomes, anomalies dentaires	Adénocarcinomes intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractéristiques : polypes du colon et du rectum</li> <li>• Traitement : colectomie totale (sinon = décès avant 50 ans)</li> </ul>
<b>Syndrome de Peutz-Jeghers</b> (gène autosomal dominant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polypes / hamartomes gastro-intestinaux</li> <li>• Pigmentations cutanéomuqueuses (lèvres, visage et muqueuse orale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénocarcinomes gastro-intestinaux</li> <li>• Carcinomes génitaux / pancréatiques / seins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associé à des tumeurs bénignes ou malignes</li> <li>• Plus fréquent chez les jeunes</li> </ul>
<b>Kératose palmaire et plantaire</b> (gène autosomal dominant)	Discrètes papules hyperkératosiques des paumes de mains et des plantes de pieds (après 10 ans)	Carcinomes oesophagiens	Dans 95% des carcinomes vers l'âge de 65 ans
<b>Neurofibromatose (de Recklinghausen)</b> (gène autosomal dominant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurofibromes</li> <li>• Macules couleur café au lait</li> </ul>	Phéochromocytomes	Rarement paranéoplasique
<b>Carcinomes des cellules basales</b> (gène autosomal dominant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiples carcinomes des cellules basales</li> <li>• Creux dans la paume des mains et la plante des pieds / Kystes de la mâchoire / Anomalies du squelette (membres : calcifications articulaires ectopiques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médulloblastomes / Fibrosarcomes (mâchoire)</li> <li>• Léiomyomes et fibromes ovariens</li> <li>• Tumeurs du SN central (enfants)</li> </ul>	Inconstamment associés à une tumeur interne
<b>Sclérose tubéreuse de Bourneville</b> (gène autosomal dominant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macules pigmentées</li> <li>• Adénomes / Fibromes</li> </ul>	Tumeurs du système nerveux (SN)	Rarement paranéoplasique
<b>Hémangioblastome rétinocérébelleux (de Hippel-Lindau)</b> (gène autosomal dominant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformations de la rétine</li> <li>• Papillomes</li> </ul>	Tumeurs du système nerveux	Rarement paranéoplasique
<b>Syndrome de Sturge-Weber (encéphalotrigéminé)</b> (gène autosomal dominant)	Hémangiomes cutanés caverneux ou fins, se localisant sur le trajet du nerf trijumeau	Tumeurs du système nerveux	Rarement paranéoplasique
<b>Ataxie-Télangiectasie</b> (gène autosomal récessif)	Télangiectasie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes</li> <li>• Leucémies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficience en IgA +/- IgE</li> <li>• Aussi associée à infections sino-pulmonaires</li> <li>• Néoplasique : 10% des cas</li> </ul>
<b>Syndrome de Bloom</b> (gène autosomal récessif)	Photosensibilité / Télangiectasie / Erythème sur le visage	Leucémies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stoppe la croissance</li> <li>• Fréquent</li> </ul>
<b>Anémie de Fanconi</b> (gène autosomal récessif)	Multiple zones d'hyperpigmentation	Leucémies	Fréquent
<b>Syndrome Chediak-Higashi</b> (gène autosomal récessif)	Pyodermites récurrentes, mélanosomes géants, éclaircissement de la peau et des poils/cheveux	Lymphomes	Fréquent
<b>Syndrome de Werner (progérie de l'adulte)</b> (gène autosomal récessif)	Sclérodémie, vieillissement prématuré, ulcères des jambes, petite taille	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcomes</li> <li>• Méningiomes</li> <li>• ...</li> </ul>	Néoplasique : 10% des cas
<b>Syndrome de Wiskott-aldrich (lié au sexe : ♂)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatite eczématiforme</li> <li>• Pyodermites</li> </ul>	Lymphomes	Incidence faible
<b>Agammaglobulinémie de Bruton (lié au sexe)</b>	Infections récurrentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes</li> <li>• Leucémies</li> </ul>	Incidence faible

**Figure 75 - Lésions cutanées paranéoplasiques héréditaires humains**

### **III.6. Affection paranéoplasique rénale : syndrome néphrotique et amyloïdose rénale**

(Chuzel, 2004-a, Deschamps, 2001)

Une insuffisance rénale paranéoplasique pourrait être expliquée par la déshydratation induite par un processus néoplasique sous-jacent. (Chuzel, 2004-a)

Toutefois, les syndromes paranéoplasiques rénaux sont dominés par le dépôt de substances diverses dans les reins, entraînant des lésions glomérulaires à l'origine d'une protéinurie et progressivement l'installation d'un syndrome néphrotique. Nous allons donc détailler ce deuxième syndrome qui est par ailleurs rare. (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001-b, Fox, 1995)

#### ***III.6.1. Définition***

Le syndrome néphrotique est la conséquence d'une lésion rénale glomérulaire induisant une protéinurie permanente et massive, une hypercholestérolémie et une hypoalbuminémie, souvent à l'origine d'oedèmes périphériques et d'épanchements. (Chuzel, 2004-a)

#### ***III.6.2. Rappels***

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ce syndrome néphrotique paranéoplasique (Deschamps, 2001) :

##### **◆ Le glomérule rénal**

Il joue le rôle de filtre du plasma sanguin. Or cette filtration dépend de la concentration plasmatique des différents composants et de leur taille. Ainsi, les macromolécules d'un diamètre supérieur à trente-quatre nanomètres, comme l'albumine, ne sont pas filtrées à l'état physiologique.

##### **◆ La substance amyloïde**

Elle peut être repérée grâce à ses propriétés tinctoriales : macroscopiquement par une coloration au lugol et microscopiquement par un test au rouge Congo (biréfringence jaune-verte caractéristique en lumière polarisée). Les lésions glomérulaires associées à un syndrome néphrotique, qui ne contiennent pas de substance amyloïde, sont classées parmi les glomérulonéphrites.

### ***III.6.3. Epidémiologie***

Les données épidémiologiques suivantes concernent l'amyloïdose toutes causes confondues. Ainsi, les données réelles concernant l'amyloïdose paranéoplasique sont certainement légèrement différentes. (Deschamps, 2001)

Certaines races semblent prédisposées, comme les chiens de chasse : les Epagneuls Bretons, les Beagles, les Fauves de Bretagne, ... (Deschamps, 2001)

### ***III.6.4. Etiologie et pathogénie***

Seules des atteintes rénales chroniques peuvent conduire à l'installation d'un syndrome néphrotique. (Deschamps, 2001) Lorsque celui-ci est paranéoplasique, la lésion rénale la plus fréquemment associée est l'amyloïdose rénale. Celle-ci résulte de l'accumulation de substance amyloïde au niveau du mésangium glomérulaire, induite par un processus tumoral sous-jacent comme un myélome ou un lymphome. (Deschamps, 2001)

Par ailleurs, des dépôts d'immuns-complexes ont déjà été associés à des polycythémies, des myélomes multiples, des plasmocytomes et des leucémies lymphoïdes. (Chuzel, 2004-a, Fox, 1995)

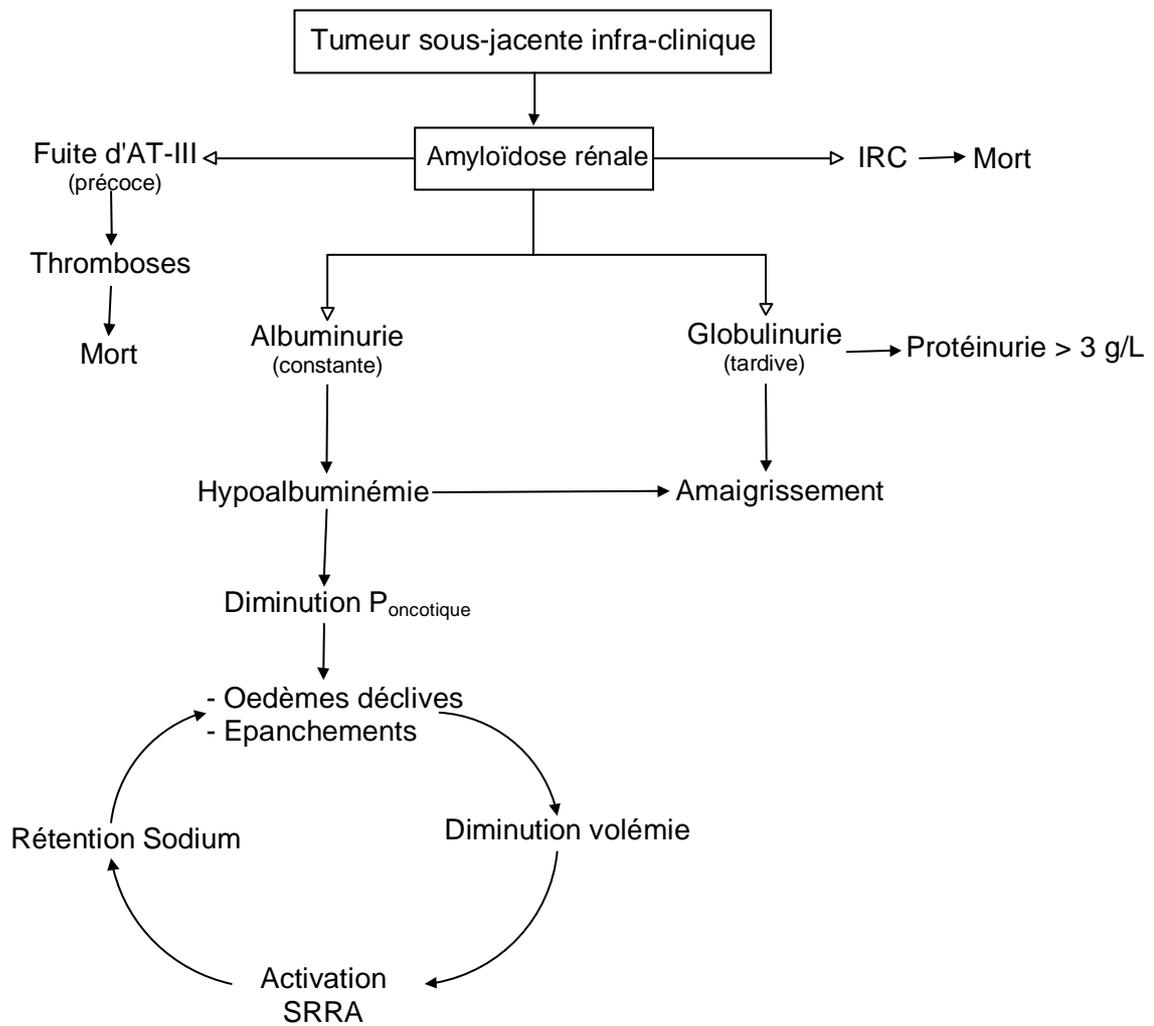
D'autres tumeurs peuvent également engendrer un syndrome néphrotique, à savoir les mastocytomes et les mastocytoses systémiques. (Chuzel, 2004-a, Fox, 1995)

La fuite protéique est liée à un trouble de la perméabilité capillaire glomérulaire qui peut être induit par une accumulation de substance amyloïde ou d'immuns-complexes, une néphrocalcinose induite par une hypercalcémie prolongée (voir *Hypercalcémie, II.1.*) et la présence de paraprotéines en grande quantité dans le torrent circulatoire induisant des lésions glomérulaires. (Chuzel, 2004-a)

La fuite protéique concerne en premier les protéines de faible poids moléculaire : l'albuminurie est constante alors que la globulinurie n'apparaît que secondairement. Quand la fuite protéique excède les capacités de synthèse hépatique, on voit apparaître une hypoalbuminémie. Lorsque cette dernière est importante (< 20 g/L), elle induit une chute de la pression oncotique responsable de l'apparition d'œdèmes et d'épanchements qui se font passivement (transsudats purs). La fuite protéique est également responsable d'un amaigrissement de l'animal par déficit protéique, d'un état d'hypercoagulabilité par fuite d'anti-thrombine III (protéine de faible poids moléculaire) et stimulation de l'agrégation plaquettaire par l'hypoalbuminémie, et d'une augmentation des infections par déficit en immunoglobulines. (Deschamps, 2001)

Voir *Figure 76 - Physiologie du syndrome néphrotique paranéoplasique associé à une amyloïdose.*

**Figure 76 - Physiologie du syndrome néphrotique paranéoplasique associé à une amyloïdose**  
(D'après Deschamps, 2001)



**Légende :**

- IRC = Insuffisance rénale chronique
- AT-III = Antithrombine III
- P<sub>oncotique</sub> = Pression oncotique
- SRRA= Système rénine-angiotensine-aldostérone

La relation entre un processus tumoral et l'installation de dépôts de substance amyloïde au niveau rénal reste incomprise. (Deschamps, 2001)

*Remarque* : d'autres affections chroniques non néoplasiques peuvent également induire un syndrome néphrotique : les glomérulonéphrites et les amyloïdoses primaires (idiopathiques) ou secondaires à une infection ou une inflammation (lupus, leishmaniose, piroplasmose, dirofilariose ...). (Deschamps, 2001)

### ***III.6.5. Signes cliniques***

Les signes cliniques liés à un syndrome néphrotique sont les mêmes quelle que soit son origine, néoplasique ou non. Ils se manifestent lorsque la protéinurie est supérieure à 3 g/L (valeur usuelle : < 1 g/L) et lorsque l'albuminémie est inférieure à 20 g/L (valeur usuelle : 30 g/L). La protéinémie totale est alors souvent inférieure à 50 g/L (valeur usuelle : 60 g/L). (Deschamps, 2001) Les signes cliniques sont peu spécifiques mais sont le reflet de l'état d'hypoalbuminémie : léthargie, amaigrissement, thrombose et ultérieurement (lorsque l'albuminémie < 15 g/L), apparition d'oedèmes et d'épanchements (ascite). (Chuzel, 2004-a)

Ainsi, le motif de consultation est souvent une asthénie et/ou un amaigrissement. Plus rarement, le propriétaire présente son animal en consultation pour apparition d'oedèmes, d'épanchements voire d'une PUPD. (Deschamps, 2001)

Lors de l'examen clinique, on peut donc mettre en évidence diverses anomalies liées à une atteinte rénale (Deschamps, 2001) :

- *Des épanchements cavitaires* comme de l'ascite (signe du flot) voire un épanchement thoracique. Ce sont des transsudats purs : aspect limpide (couleur "eau de roche"), densité proche de 1,000 et toujours inférieure à 1,020, cellularité très faible (< 4000 cellules nucléées/mm<sup>3</sup>) et teneur en protéines faible (< 30 g/L). Ces caractéristiques peuvent persister pendant plusieurs mois.
- *Des oedèmes déclives* (extrémités des membres, fourreau, vulve, babines, pointe des oreilles tombantes...).
- *Des signes cliniques d'insuffisance rénale chronique* (PUPD, vomissements...).
- *Des thromboses*, notamment au niveau de l'artère pulmonaire : on observe alors une dyspnée aiguë associée à une douleur thoracique intense. Plus rarement, des thromboses se localisent dans l'aorte voire dans d'autres vaisseaux.

Enfin, les signes cliniques liés à la présence physique de la tumeur sont parfois observés simultanément à ces signes paranéoplasiques rénaux et permettent alors d'orienter le diagnostic étiologique du syndrome. (Deschamps, 2001)

### ***III.6.6. Modifications biologiques***

(Deschamps, 2001)

Par définition, un syndrome néphrotique paranéoplasique se caractérise par une protéinurie massive et une hypoalbuminémie.

*Remarque* : le dosage des albumines est toujours préférable à celui des protéines totales. En effet, une protéinémie normale avec hypoalbuminémie mais élévation des globulines, peut être associée à des signes cliniques de syndrome néphrotique. Cela s'explique par le fait que les albumines ont à poids moléculaire égal, un plus fort pouvoir oncotique que les globulines.

La protéinurie induit une polyurie et est donc associée à une densité urinaire diminuée.

Une hypercholestérolémie (> 3 g/L) est classiquement observée sans répercussion clinique. Elle est liée à l'hypoalbuminémie qui stimule les synthèses hépatiques dont celle du cholestérol.

Une élévation de l'urémie et de la créatininémie est présente lors d'insuffisance rénale associée. Une élévation de l'urémie avec une créatininémie normale traduit une insuffisance rénale pré-rénale liée à l'état de déshydratation.

### ***III.6.7. Diagnostic***

Le diagnostic de ces syndromes paranéoplasiques rénaux repose sur la mise en évidence conjointe d'une protéinurie élevée et d'une hypoalbuminémie lors de l'examen d'un animal atteint ou suspect de présenter un processus tumoral. (Chuzel, 2004-a, Deschamps, 2001, Ogilvie et al., 1997)

#### **◆ La protéinurie**

Les bandelettes urinaires réactives (très peu de faux négatifs) et le test de Heller (pour mettre en évidence les paraprotéines) permettent de confirmer simplement et rapidement la présence d'une protéinurie. Lorsque la densité urinaire est faible, la protéinurie réelle est encore plus importante. (Chuzel, 2004-a, Deschamps, 2001)

Secondairement, on réalise un RPCU (rapport protéines/créatinine urinaires) pour quantifier les pertes protéiques urinaires. Toutefois, il convient de toujours effectuer un culot urinaire avant un RPCU pour s'affranchir d'un contexte inflammatoire du tractus urinaire qui fausserait les résultats (faux positifs par les protéines de l'inflammation). Lorsque le RPCU est supérieur à un, on est en présence d'une protéinurie anormale. (Chuzel, 2004-a, Deschamps, 2001)

Enfin, on peut réaliser une électrophorèse des protéines urinaires pour quantifier et qualifier les pertes protéiques : une protéinurie supérieure à 1 g/L est anormale. Lors de syndrome néphrotique, on note toujours une protéinurie massive c'est-à-dire excédant 3 g/L et fréquemment supérieure à 20 g/L. Si la fuite ne concerne que l'albumine, on parle de "protéinurie sélective". (Deschamps, 2001)

#### ◆ L'hypoalbuminémie

Le réfractomètre donne des valeurs correctes rapidement. Un dosage des albumines, des globulines et des protéines totales permet de confirmer et de quantifier plus précisément ces valeurs. L'électrophorèse des protéines sériques reste l'examen de choix lors de syndrome néphrotique. (Deschamps, 2001)

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les autres affections non néoplasiques responsables d'un syndrome néphrotique (Deschamps, 2001) :

#### ◆ En présence d'ascite

On réalise une paracentèse abdominale afin d'analyser l'épanchement qui est caractéristique lors de syndrome néphrotique ("eau de roche"...). Les autres hypothèses à envisager (après exclusion d'un syndrome néphrotique par mesure de l'albuminémie et de la protéinurie) sont une entérite exsudative et un shunt porto-systémique.

#### ◆ En présence d'œdèmes déclives

Il convient d'exclure une insuffisance cardiaque droite ou globale (cardiomyopathies, tamponnade, troubles du rythme...) en s'appuyant sur une auscultation cardiaque rigoureuse voire en réalisant des examens complémentaires adaptés (radiographies thoraciques, échocardiographie, ECG...). Si un épanchement abdominal est associé, il contribue au diagnostic différentiel car il correspond à un transsudat modifié d'aspect rosé.

Des œdèmes des membres doivent également conduire à exclure un syndrome de Cadiot-Ball-Alamartine.

Une fois le syndrome néphrotique mis en évidence, il convient de déterminer l'origine paranéoplasique de la lésion rénale. Pour cela, on réalise une biopsie rénale échoguidée et on s'appuie sur les résultats du RPCU (une valeur supérieure à onze voire à vingt est en faveur d'une amyloïdose rénale). Lors de syndrome paranéoplasique rénal, la lésion la plus fréquente est l'amyloïdose. (Deschamps, 2001)

Il convient alors de rechercher l'origine tumorale de ce syndrome en excluant les autres causes et en recherchant les causes néoplasiques les plus fréquemment associées. Toutefois, l'identification de l'origine de l'amyloïdose rénale est exceptionnelle et souvent illusoire compte tenu du caractère irréversible des lésions présentes. (Deschamps, 2001)

### ***III.6.8. Traitement***

Le traitement étiologique de l'amyloïdose paranéoplasique serait à réaliser en priorité, encore faut-il avoir identifié le processus tumoral sous-jacent. De plus, ce traitement serait illusoire compte tenu du caractère irréversible des lésions glomérulaires induites. Aucune publication ne recommande l'utilisation des immunomodulateurs dans ce syndrome. (Deschamps, 2001)

Toutefois, lorsque le syndrome néphrotique n'est pas induit par des dépôts de substance amyloïde, l'élimination de l'affection néoplasique sous-jacente permet fréquemment une résolution de la protéinurie et des signes cliniques. (Chuzel, 2004-a, Bergman, 2001)

Par contre, on peut mettre en place un traitement palliatif du syndrome néphrotique afin d'améliorer le confort de vie de l'animal en diminuant l'installation des oedèmes et des épanchements, et d'augmenter son espérance de vie en ralentissant l'évolution des lésions rénales (Deschamps, 2001) :

◆ **Traitement hygiénique**

Du repos et un traitement rapide des infections intercurrentes doivent être prescrits.

◆ **Traitement diététique**

Il est préférable d'utiliser une alimentation appétente riche en protéines de haute valeur biologique (pour trouver un compromis entre la nécessité d'une alimentation riche en protéines pour compenser les fuites urinaires, et le risque d'installation d'une insuffisance rénale chronique par apport excessif de protéines) et d'effectuer une restriction sodée pour limiter les oedèmes.

◆ **Ponctions évacuatrices des épanchements**

Elles sont à réaliser uniquement lorsque les épanchements compromettent le pronostic vital de l'animal (discordance) ou qu'ils affectent fortement son confort de vie. En effet, celle-ci ne restaure pas la pression oncotique, donc l'épanchement se reformera systématiquement et aggravera l'hypovolémie.

◆ **Traitement médical**

- *Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)* car ils ont des effets hémodynamiques, ils réduisent la protéinurie et combattent l'hypertension artérielle. Ils permettent ainsi de rompre le cercle vicieux responsable de la formation des oedèmes et des épanchements. Leur effet protéinurique est potentialisé par les diurétiques.
- *Les diurétiques* : le furosémide (DIMAZON®, FUROZENOL®, 1 à 4 mg/kg/jour en deux prises) permet de lutter contre les épanchements et les oedèmes.
- *Une fluidothérapie* pour restaurer la volémie et la pression oncotique (colloïdes associés à des cristalloïdes hypertoniques).
- *Les anabolisants* sont indiqués par leur effet stimulant des synthèses protéiques mais leur efficacité n'est pas prouvée.
- *Les anticoagulants comme l'aspirine* (0,5 à 5 mg/kg deux fois par jour) pour prévenir l'apparition de thromboses vasculaires. Lorsqu'une thrombose est présente, l'héparine (100 UI/kg en injections sous-cutanées, trois fois par jour) est recommandée. Toutefois, compte tenu de la douleur intense et de la gravité de ces lésions, l'euthanasie de l'animal est fortement conseillée.

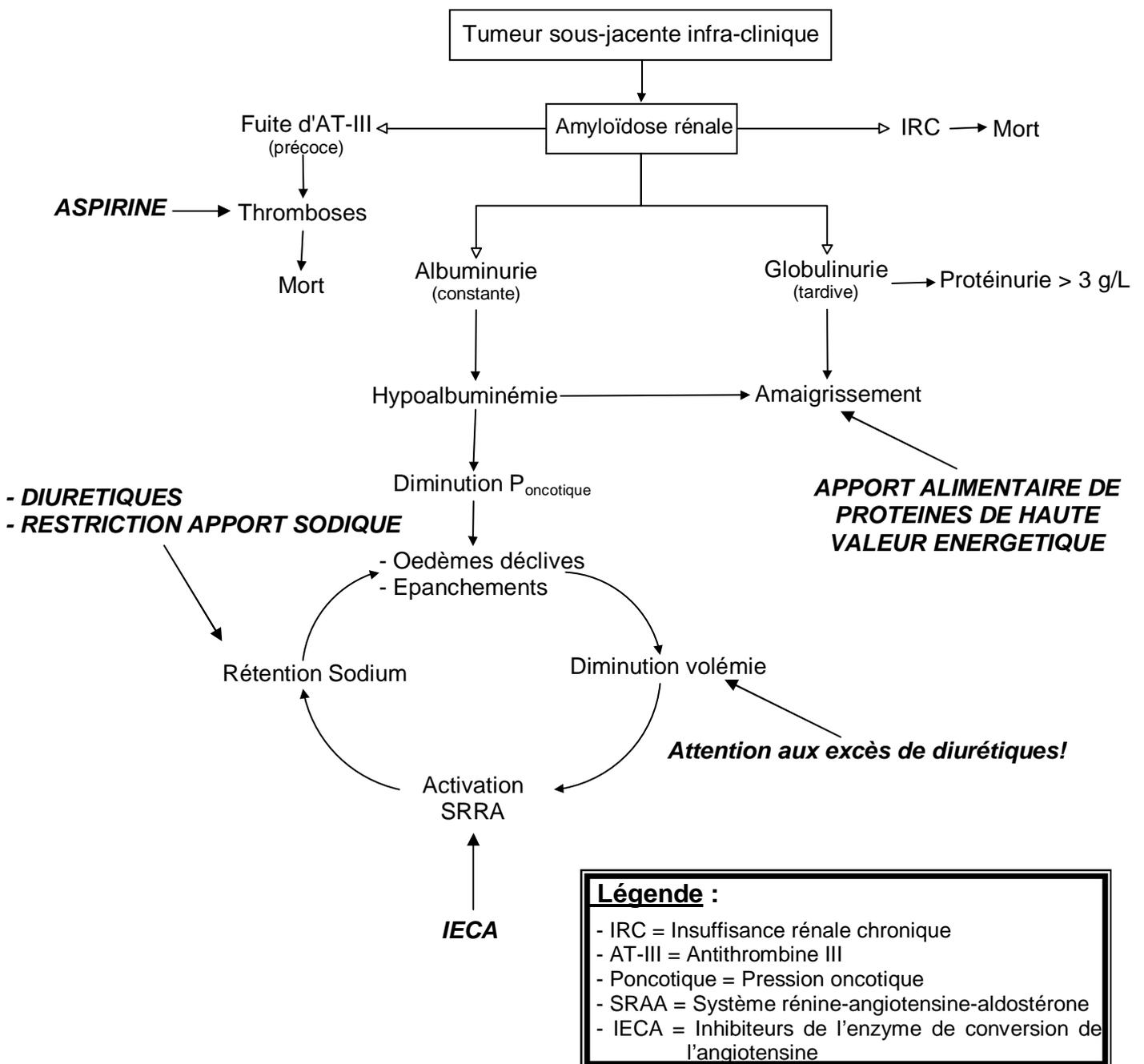
- *La colchicine* est utilisée chez l'homme pour prévenir l'installation de dépôts de substance amyloïde. Mais, chez le chien et le chat, elle n'a pas d'intérêt car la quasi-totalité des amyloïdoses rénales suspectées dans ces espèces sont déjà déclarées au moment du diagnostic.

*Remarque :* les corticoïdes sont contre-indiqués lors de syndrome néphrotique associé à une amyloïdose car ils accélèrent l'installation de l'insuffisance rénale.

Voir *Figure 77 - Déductions thérapeutiques de la physiologie du syndrome néphrotique paranéoplasique.*

**Figure 77 - Déductions thérapeutiques de la physiologie du syndrome néphrotique paranéoplasique**

(D'après **Deschamps**, 2001)



### ***III.6.9. Pronostic***

**(Deschamps, 2001)**

Le pronostic d'un syndrome néphrotique paranéoplasique est très souvent mauvais compte tenu de l'insuffisance rénale fréquemment associée, du caractère irréversible des lésions d'amyloïdose, de la grande étendue des lésions glomérulaires au moment du diagnostic (avec absence de traitement spécifique) et de la présence fréquente de thromboses conduisant rapidement à la mort (absence d'espoir thérapeutique et forte douleur donc souvent euthanasie de l'animal).

L'importance et le caractère sélectif de la protéinurie sont des facteurs péjoratifs du pronostic.

Les animaux atteints ont une espérance de vie limitée à quelques semaines voire quelques mois.

### ***III.6.10. Chez l'homme***

**(Tenon, 2001, John and al., 1997)**

Certaines tumeurs touchant un autre organe que le rein, peuvent induire des complications rénales importantes comme des néphropathies, des anomalies tubulaires interstitielles ou glomérulaires et des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypo et hypercalcémie...). C'est le cas des leucémies, des lymphomes et des myélomes multiples qui sont susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aiguë en induisant des dommages tubuloglomérulaires liés à une hyperprotidémie anormale, une hypercalcémie, une hyperuricémie et des dépôts amyloïdes intra-parenchymateux rénaux. Par ailleurs, des glomérulopathies auto-immunes ont déjà été décrites et seraient liées au conflit immunologique intra-rénal initié par des complexes immuns circulants nés au contact des antigènes tumoraux. Histologiquement, ces lésions rénales se traduisent par la présence de dépôts granulaires d'immunoglobulines (immuns-complexes) et de complément au niveau rénal.

Comme chez les carnivores domestiques, les lésions rénales modifient la perméabilité membranaire entraînant des fuites protéiques et donc l'installation d'un syndrome néphrotique. Les processus néoplasiques les plus fréquemment associés à un syndrome néphrotique sont les tumeurs ovariennes, gastro-intestinales (carcinomes), rénales, pulmonaires (carcinomes), du colon et du sein.

Parfois, une glomérulonéphrite membrano-proliférative peut être associée à d'autres types tumoraux : pancréatiques, rectaux, prostatiques, des canaux biliaires, cutanés...

Enfin, des modifications rénales minimales sont observées lors de maladie de Hodgkin voire de carcinomes pancréatiques et de mésothéliomes.

La plupart des anomalies rénales humaines paranéoplasiques (sauf l'amyloïdose) sont réversibles après élimination chirurgicale du processus tumoral sous-jacent. En cas d'échec thérapeutique, une chimiothérapie anti-cancéreuse est souvent efficace.

Lors d'amyloïdose rénale, la colchicine a fait preuve de son efficacité en évitant la formation de nouveaux dépôts et doit être utilisée préventivement. Les dépôts de substance amyloïde peuvent exceptionnellement régresser. Les formes d'amyloïdose rénale paranéoplasique avec syndrome néphrotique évoluent plus ou moins rapidement vers l'insuffisance rénale chronique. L'hémodialyse et la transplantation sont possibles mais sont associées à une morbidité et une mortalité lourdes en cas d'atteinte extra-rénale importante, en particulier cardiaque.

## Conclusion

Certains syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante comme l'ostéopathie hypertrophique, les ulcérations gastroduodénales induites par un gastrinome, l'hypocalcémie et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, permettent d'établir un diagnostic précoce des tumeurs primitives. Les affections paranéoplasiques dermatologiques montrent également l'importance de la peau comme marqueur de tumeurs internes infra-cliniques, notamment lorsque les signes cutanés sont les seuls présents, d'où la nécessité de les repérer le plus rapidement possible. Par ailleurs, dans ces syndromes paranéoplasiques dermatologiques, l'histologie cutanée est primordiale car elle est souvent pathognomonique ou tout au moins très suggestive.

Par contre, lors d'hypoglycémie, de myasthénie grave, de polyneuropathies périphériques ou de syndrome néphrotique paranéoplasiques, l'identification du processus tumoral sous-jacent infra-clinique est souvent difficile et tardive, notamment lorsque la démarche diagnostique repose sur un schéma d'exclusion des autres causes.

Lorsque le diagnostic précoce du processus tumoral sous-jacent est possible, un traitement étiologique peut être mis en place plus rapidement, ce qui accroît les chances de guérison de l'animal, notamment en diminuant la probabilité que des métastases soient déjà présentes au moment du diagnostic. L'installation en parallèle d'un traitement symptomatique du syndrome paranéoplasique permet d'augmenter le confort voire l'espérance de vie de l'animal.

Enfin, les symptômes paranéoplasiques à expression clinique dominante sont d'excellents marqueurs tumoraux : la disparition des signes cliniques liés au syndrome paranéoplasique suite au traitement étiologique est évocatrice d'une rémission de la tumeur, et leur réapparition doit faire craindre une récurrence locale ou la présence de métastases non visibles au moment du diagnostic.

## CONCLUSION

De nombreux syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe ou dominante se manifestent avant les signes cliniques directement induits par la tumeur sous-jacente. Leur reconnaissance est donc primordiale et permet d'établir un diagnostic précoce du processus néoplasique primitif infra-clinique.

*(Voir les tableaux résumant les tumeurs les plus fréquemment rencontrées pour chaque syndrome paranéoplasique)*

Le traitement étiologique adapté qui est alors instauré rapidement, avant même que des métastases soient déjà présentes lors du diagnostic, améliore considérablement le pronostic.

Dans la majorité des cas, le traitement symptomatique de ces syndromes permet d'augmenter l'espérance et la qualité de vie des animaux atteints. Ceci est particulièrement important lors de certaines anomalies hématologiques paranéoplasiques (coagulation intravasculaire disséminée, neutropénie sévère...) pouvant compromettre le pronostic vital de l'animal à très court terme.

Les syndromes paranéoplasiques présentent également un intérêt pour le suivi thérapeutique et constituent d'excellents marqueurs tumoraux. En effet, ils disparaissent lors du traitement de la tumeur qui les a engendrés. Ainsi, ils permettent d'évaluer la réponse au traitement mis en place : la non-disparition ou la réapparition du syndrome paranéoplasique signe soit l'absence de réponse au traitement soit la présence de métastases non détectées.

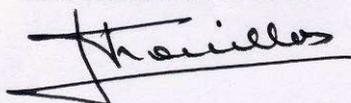
Enfin, l'étude comparée entre les syndromes paranéoplasiques humains et ceux de nos carnivores domestiques, révèle de nombreuses similitudes notamment concernant la pathogénie et le traitement symptomatique de ces affections. Toutefois, certains patients humains bénéficient des progrès thérapeutiques plus précoces en médecine humaine, avec l'utilisation possible de nouvelles molécules encore non prescrites en médecine vétérinaire.

Ainsi, les syndromes paranéoplasiques présentent un intérêt dans le diagnostic, le pronostic et le suivi clinique des sujets atteints d'un processus tumoral, chez l'homme comme chez nos carnivores domestiques.

**Le Professeur responsable  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

F. PONCE

Le Président de la thèse



**Vu et permis d'imprimer**

Lyon, le 24.05.2005

Pour le Président de l'Université,  
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,  
Professeur D. VITAL-DURAND



**Vu : Le Directeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

**LE DIRECTEUR**

**Stéphane MARTINOT**



### 3 Etiologie des syndromes paranéoplasiques généraux chez le chien et le chat

Syndromes		Tumeurs chez le chien	Tumeurs chez le chat
<b>Anorexie</b>		Nombreuses tumeurs : leucémies, lymphomes ...	
<b>Cachexie</b>		Nombreuses tumeurs : leucémies, lymphomes ...	
<b>Fièvre</b>		Nombreuses tumeurs : syndromes lympho- et myéloprolifératifs, mastocytomes, tumeurs cérébrales et hépatiques, histiocytose maligne, myélome multiple, tumeurs "solides" nécrotiques ...	
<b>Atteintes hématologiques</b>	<i>Anémie</i>	Leucémies, lymphomes, hémangiosarcomes spléniques, sertolinomes, tumeurs ovariennes sécrétantes (de la granulosa), tumeurs rénales	
	<i>Polycythémie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs rénales : adénocarcinomes, fibrosarcomes, lymphomes</li> <li>• Tumeurs extra-rénales : lymphomes, tumeurs hépatiques (hépatomes), fibrosarcomes nasaux, phéochromocytomes, léiomyomes utérins, tumeurs vénériennes transmissibles (syndrome de Sticker)</li> </ul>	
	<i>Neutrophilie</i>	Carcinomes tubulaires rénaux, cutanés et pulmonaires, adénomes rectaux, adénocarcinomes salivaires, hémangiosarcomes, fibrosarcomes métastatiques, lymphomes	
	<i>Eosinophilie</i>	Adénocarcinomes mammaires, mastocytomes, fibrosarcomes buccaux, polypes rectaux	Lymphomes, mastocytomes, syndromes myéloprolifératifs, adénocarcinomes notamment vésicaux
	<i>Leucopénie</i>	Carcinomes épidermoïdes	Adénocarcinomes thyroïdiens et mammaires
	<i>Thrombocytose</i>	Syndromes myéloprolifératifs	
	<i>Pancytopenie</i>	Sertolinomes, tumeurs ovariennes sécrétantes (de la granulosa)	
	<i>Thrombopénie</i>	Lymphomes de grade élevé (IV ou V), adénocarcinomes mammaires ou des cavités nasales métastasés, mastocytomes, hémangiosarcomes, fibrosarcomes	
	<i>Coagulation intravasculaire disséminée</i>	Hémangiosarcomes spléniques, adénocarcinomes mammaires, thyroïdiens et pulmonaires, syndromes myéloprolifératifs	
	<i>Hyperhéparinémie</i>	Mastocytomes (formes multicentriques ou disséminées)	

*Figure 78 - Etiologie des syndromes paranéoplasiques généraux chez le chien et le chat*

## Etiologie des syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe chez le chien et le chat

Syndromes	Tumeurs chez le chien (CN)	Tumeurs chez le chat (CT)
<b>Hypercalcémie</b>	Lymphomes, adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux, myélomes multiples, adénocarcinomes mammaires	Lymphomes, épithéliomas spinocellulaires (carcinomes épidermoïdes)
	Plus rarement : carcinomes thyroïdiens, pulmonaires et des cavités nasales, séminomes, thymomes, sarcomes, fibrosarcomes, ostéosarcomes, métastases osseuses, leucémies lymphoplasmocytaires, mélanomes malins buccaux ...	
<b>Syndrome d'hyperviscosité sanguine</b>	Myélomes multiples, plasmocytomes médullaires, lymphomes et leucémies lymphoïdes, macroglobulinémies primaires (syndrome de Waldenström)	
<b>Syndrome de Cushing spontané</b>	<i>Etiologie hypophysaire (CN &gt; CT) : adénomes (micro-adénomes &gt; macro-adénomes) &gt; carcinomes</i>	
	<i>Etiologie surrénalienne : adénomes, adénocarcinomes</i>	
	<i>Tumeur ectopique sécrétant de l'ACTH : tumeurs pulmonaires, tumeurs neuroendocrines abdominales</i>	
<b>Hyperthyroïdie féline</b>	Ø	Adénomes thyroïdiens > adénocarcinomes thyroïdiens, tumeurs ectopiques médiastinales
<b>Hypocalcémie chronique</b>	Tumeurs thyroïdiennes invasives induisant des lésions parathyroïdiennes, tumeurs osseuses ostéoblastiques, carcinomes des cellules C thyroïdiennes	
<b>Dysendocrinies sexuelles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs ovariennes sécrétantes : tumeurs des cellules de la granulosa des follicules &gt; thécomes, fibromes</li> <li>• Tumeurs testiculaires : sertolinomes &gt; séminomes, leydigomes</li> </ul>	
<b>Acromégalie féline</b>	Ø	Adénomes hypophysaires
<b>Hypertension artérielle</b>	Adénomes et adénocarcinomes thyroïdiens (hyperthyroïdie féline), chémodectomes, tumeurs surrénaliennes corticales (syndrome de Cushing ou hyperaldostéronisme) ou médullaires (phéochromocytomes)	

*Figure 79 - Etiologie des syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe chez le chien et le chat*

## Etiologie des syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante chez le chien et le chat

Syndromes		Tumeurs chez le chien (CN)	Tumeurs chez le chat (CT)
Osseux	<i>Ostéopathie hypertrophique</i>	Tumeurs pulmonaires primitives ou secondaires (métastases)	
		Tumeurs extra-thoraciques : rhabdomyosarcomes vésicaux (avec ou sans métastases pulmonaires), schwannomes du nerf vague, néphroblastomes, carcinomes transitionnels rénaux, sarcomes oesophagiens d'origine parasitaire ( <i>spirocerca lupi</i> ), tumeurs ovariennes, tumeurs prostatiques, tumeurs hépatiques, tumeurs pancréatiques, adénocarcinomes mammaires	Tumeurs extra-thoraciques : adénomes papillaires rénaux, tumeurs ovariennes, tumeurs prostatiques, tumeurs hépatiques, tumeurs pancréatiques, adénocarcinomes mammaires
Digestifs	<i>Ulcères gastro-duodénaux</i>	Mastocytomes, gastrinomes	
Nerveux	<i>Hypoglycémie</i>	Insulinomes (CN > CT) > adénomes ou carcinomes hépatocellulaires, lymphomes, léiomyomes jéjunaux et gastriques, léiomyosarcomes intestinaux et spléniques, adénocarcinomes des glandes salivaires, mélanomes, hémangiosarcomes.	
	<i>Hypocalcémie aiguë</i>	Tumeurs thyroïdiennes invasives induisant des lésions parathyroïdiennes, tumeurs osseuses ostéoblastiques, carcinomes des cellules C thyroïdiennes	
	<i>Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH</i>	Tumeurs sécrétant de l'ADH (étiologie inconnue) ?	
Neuromusculaires	<i>Myasthénie grave</i>	Thymomes > ostéosarcomes, carcinomes des voies biliaires (cholangiocarcinomes), carcinomes intestinaux, adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux, lymphomes, tumeurs pulmonaires primitives, carcinomes thymiques	
	<i>Polyneuropathies périphériques</i>	Leucémies myéloïdes, lymphomes, myélomes multiples, carcinomes mammaires, carcinomes bronchiques, carcinomes pancréatiques, carcinomes prostatiques, mélanomes malins, insulinomes	
Dermatologiques	<i>Erythème nécrolytique migrant</i>	Tumeurs hépatiques, tumeurs pancréatiques (tumeurs glucagono-sécrétantes des cellules $\alpha$ des îlots de Langerhans)	Ø
	<i>Dermatofibrose nodulaire</i>	Tumeurs rénales bilatérales (cysto-adénocarcinomes, adénomes ...) et/ou tumeurs utérines (léiomyomes)	Ø
	<i>Alopécies paranéoplasiques</i>	Tumeurs pulmonaires primitives	
	<i>Erythème cutané</i>	Phéochromocytomes, tumeurs des cellules chromaffines des glandes surrénales, mastocytomes cutanés	Ø
	<i>Dermite exfoliative féline</i>	Ø	
Rénaux	<i>Syndrome néphrotique</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépôts de substance amyloïde : myélomes, lymphomes</li> <li>• Dépôts de complexes immuns : polycythémies, myélomes multiples, plasmocytomes, leucémies lymphoïdes</li> <li>• Divers : mastocytomes, mastocytoses systémiques</li> </ul>	

*Figure 80 - Etiologie des syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante chez le chien et le chat*



# RÉSUMÉ

Les syndromes paranéoplasiques regroupent l'ensemble des signes cliniques induits par une tumeur ou ses métastases à distance de celles-ci. Cette thèse expose l'étude clinique de l'ensemble des syndromes paranéoplasiques eutopiques et ectopiques rencontrés en médecine vétérinaire chez le chien et le chat, à savoir les syndromes paranéoplasiques généraux (anorexie, cachexie, fièvre et atteintes hématologiques) puis les syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe (hypercalcémie, syndrome d'hyperviscosité sanguine, hypocalcémie chronique, hypertension artérielle et dysendocrinies) et enfin les syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante (osseuse, digestive, nerveuse, neuromusculaire, cutanée et rénale). Pour chaque syndrome, des éléments de comparaison entre les médecines vétérinaire et humaine sont présentés.

Cette étude montre que les syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe et de nombreux syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante (ostéopathie hypertrophique, ulcérations gastroduodénales induites par un gastrinome, hypocalcémie aiguë, syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique, syndromes paranéoplasiques cutanés) se manifestent avant les signes cliniques directement induits par la tumeur sous-jacente. Leur reconnaissance est donc primordiale et permet d'établir un diagnostic précoce du processus néoplasique primitif infra-clinique. Par exemple, lorsqu'un chien est présenté en consultation pour une polyuro-polydipsie, une polyphagie et une alopecie tronculaire bilatérale et symétrique, et que l'examen clinique révèle la présence d'un abdomen pendulaire et des lésions cutanées (peau fine, calcinose, comédons), l'hypothèse d'un syndrome de Cushing est évoquée. Si celle-ci est confirmée par les examens complémentaires réalisés, il convient alors de rechercher la tumeur sous-jacente qui peut être hypophysaire (adénomes, carcinomes), surrénalienne (adénomes, adénocarcinomes) voire ectopique (pulmonaire).

Ainsi, en identifiant plus précocement l'affection causale néoplasique, le clinicien peut mettre en place un traitement étiologique plus rapidement, ce qui accroît les chances de guérison de l'animal et améliore considérablement le pronostic, notamment en diminuant la probabilité que des métastases soient déjà présentes au moment du diagnostic.

Par ailleurs, dans la majorité des cas, l'installation en parallèle d'un traitement symptomatique du syndrome paranéoplasique, permet d'augmenter le confort voire l'espérance de vie de l'animal. Ceci est particulièrement important lors d'anorexie prolongée ou d'anomalies hématologiques sévères (coagulation intravasculaire disséminée, anémie, polyglobulie et neutropénie marquées) pouvant compromettre le pronostic vital de l'animal à très court terme et nécessitant donc la mise en place d'un traitement en urgence (alimentation parentérale, transfusion sanguine, plasmaphèreses, phlébotomies).

Les syndromes paranéoplasiques présentent également un intérêt pour le suivi thérapeutique et constituent d'excellents marqueurs tumoraux. En effet, ils disparaissent lors du traitement de la tumeur qui les a engendrés. Ainsi, ils permettent d'évaluer la réponse au traitement mis en place : la non-disparition ou la réapparition du syndrome paranéoplasique signe soit l'absence de réponse au traitement soit la présence de métastases non détectées. Par exemple, l'hypercalcémie paranéoplasique chez le chien est souvent associée à un lymphome, un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, un myélome multiple ou un adénocarcinome mammaire. La réalisation d'une chimiothérapie ou d'une chirurgie permet d'éliminer la tumeur incriminée. Le suivi à long terme de la calcémie est alors utile pour détecter une récurrence de la tumeur ou la présence de métastases.

Enfin, l'étude comparée entre les syndromes paranéoplasiques humains et ceux de nos carnivores domestiques, révèle de nombreuses similitudes notamment concernant la pathogénie et le traitement symptomatique de ces affections. Par exemple, chez l'homme comme chez le chien et le chat, un syndrome d'hyperviscosité sanguine peut être induit par un myélome multiple ou une macroglobulie de Waldenström. Les mécanismes pathogéniques reposent sur une sécrétion tumorale de gammaglobulines en grande quantité. Lors de myélome multiple chez un humain, un chien ou un chat, une chimiothérapie associant le melphalan et des corticoïdes est instaurée.

Toutefois, certains patients humains bénéficient des progrès thérapeutiques plus précoces en médecine humaine : chez une personne jeune atteinte d'un myélome multiple, une thérapie médicale plus intensive suivie de transfusions de cellules souches pourront être effectuées, ce qui n'est pas encore possible en médecine vétérinaire.

Ainsi, les syndromes paranéoplasiques présentent un intérêt dans le diagnostic, le pronostic et le suivi clinique des sujets atteints d'un processus tumoral, chez l'homme comme chez nos carnivores domestiques.



# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Lien entre les deux centres hypothalamiques de la régulation de la faim .....	3
Figure 2 - Schéma simplifié des mécanismes de régulation de l'appétit .....	5
Figure 3 - Diagnostic différentiel de l'anorexie .....	7
Figure 4 - Métabolismes glucidique, lipidique et protéique .....	12
Figure 5 - Diagnostic différentiel de la cachexie (tableau).....	15
Figure 6 - Diagnostic différentiel de la cachexie (schéma) .....	16
Figure 7 - Réaction inflammatoire et cascade de l'acide arachidonique .....	21
Figure 8 - Métabolisme du fer.....	26
Figure 9 - Valeurs usuelles des différents leucocytes chez le chien et le chat.....	29
Figure 10 - Hématopoïèse et devenir des cellules sanguines.....	30
Figure 11 - Physiologie de l'hémostase .....	32
Figure 12 - Diagnostic différentiel des anémies centrales ou périphériques .....	37
Figure 13 - Diagnostic différentiel des anémies périphériques (régénératives).....	38
Figure 14 - Diagnostic différentiel des anémies centrales (arégénératives) .....	39
Figure 15 - Frottis sanguins caractéristiques d'une anémie régénérative avec anisocytose polychromatophile et présence de sphérocytes.....	41
Figure 16 - Frottis sanguins caractéristiques d'une anémie régénérative avec présence de schizocytes et d'acanthocytes.....	42
Figure 17 - Classification et éléments du diagnostic différentiel des polyglobulies.....	51
Figure 18 - Démarche diagnostique d'une polycythémie paranéoplasique .....	52
Figure 19 - Frottis sanguin caractéristique d'une leucocytose neutrophilique .....	55
Figure 20 - Diagnostic différentiel d'une neutrophilie .....	56
Figure 21 - Frottis sanguin caractéristique d'une leucocytose éosinophilique .....	59
Figure 22 - Diagnostic différentiel d'une éosinophilie.....	59
Figure 23 - Frottis sanguin caractéristique d'une neutropénie.....	61
Figure 24 - Diagnostic différentiel d'une neutropénie.....	61
Figure 25 - Frottis sanguin caractéristique d'une thrombocytose.....	63
Figure 26 - Diagnostic différentiel d'une thrombocytose.....	64
Figure 27 - Frottis sanguin caractéristique d'une pancytopénie .....	66
Figure 28 - Frottis sanguin caractéristique d'une thrombopénie .....	68
Figure 29 - Mécanisme général de la CIVD .....	73
Figure 30 - Différences entre une CIVD aiguë et une CIVD chronique .....	76
Figure 31 - Diagnostic différentiel des troubles de l'hémostase .....	77
Figure 32 - Régulation de la calcémie .....	83
Figure 33 - Diagnostic différentiel d'une hypercalcémie.....	90
Figure 34 - Tracé électrophorétique normal d'un chien ou d'un chat .....	95
Figure 35 - Démarche diagnostique face à une hyperprotéïnémie.....	101
Figure 36 - Représentation schématique des différentes zones d'une glande surrénale .....	106
Figure 37 - Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .....	107
Figure 38 - Pathogénie de l'hypercorticisme hypophysaire .....	109
Figure 39 - Pathogénie de l'hypercorticisme surrénalien.....	110
Figure 40 - Photos illustrant certaines lésions cutanées observées lors d'un Syndrome de Cushing chez un chien.....	114
Figure 41 - Démarche diagnostique d'un syndrome de Cushing spontané.....	121
Figure 42 - Diagnostic étiologique des hypercortisolismes spontanés chez l'homme.....	131
Figure 43 - Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.....	134
Figure 44 - Démarche diagnostique face à une suspicion d'hyperthyroïdie féline .....	140

Figure 45 - Diagnostic différentiel d'une hypocalcémie.....	151
Figure 46 - Physiologie de la sécrétion des hormones sexuelles .....	155
Figure 47 - Photos illustrant les symptômes cutanés observés chez un chien mâle présentant un syndrome de féminisation.....	163
Figure 48 - Physiologie de la sécrétion de la Growth Hormone (GH).....	168
Figure 49 - Représentation schématique des différentes zones d'une glande surrénale et leurs sécrétions .....	176
Figure 50 - Diagnostic différentiel de l'hypertension artérielle (HTA).....	181
Figure 51 - Anomalies radiographiques caractéristiques de l'ostéopathie hypertrophique....	190
Figure 52 - Masse pulmonaire compatible avec une tumeur et Présence de métastases pulmonaires.....	191
Figure 53 - Image endoscopique d'un ulcère gastrique et Image endoscopique de nombreuses érosions gastriques.....	200
Figure 54 - Régulation physiologique de la glycémie.....	209
Figure 55 - Démarche diagnostique face à des crises convulsives .....	214
Figure 56 - Démarche diagnostique lors d'hypoglycémie .....	217
Figure 57 - Mécanisme d'action de l'ADH .....	224
Figure 58 - Diagnostic différentiel des hyponatrémies (les plus fréquentes) .....	226
Figure 59 - Sites lésionnels des affections neuromusculaires et schéma d'une synapse.....	230
Figure 60 - Mécanisme pathogénique de la myasthénie grave paranéoplasique .....	233
Figure 61 - Résultats de l'EMG lors de Myasthénie grave .....	236
Figure 62 - Hypothèses diagnostiques face à un mégaoesophage .....	238
Figure 63 - Schéma des voies sympathiques impliquées dans le syndrome de Claude-Bernard-Horner.....	243
Figure 64 - Différences entre une affection de type motoneurone centrale (MNC) et de type motoneurone périphérique (MNP).....	245
Figure 65 - Principaux syndromes paranéoplasiques neuromusculaires humains.....	248
Figure 66 - Photos illustrant les lésions cutanées observées chez un chien présentant un syndrome hépatocutané .....	251
Figure 67 - Photo illustrant les lésions cutanées observées chez un chat présentant une alopecie paranéoplasique .....	259
Figure 68 - Photo illustrant les lésions cutanées observées chez un chat présentant une dermite exfoliative féline.....	261
Figure 69 - Chat présentant une masse médiastinale compatible avec un thymome .....	261
Figure 70 - Lésions d'hyperpigmentation et d'hyperkératose paranéoplasiques humaines ...	263
Figure 71 - Lésions érythémateuses paranéoplasiques humaine.....	264
Figure 72 - Lésions cutanées endocrines et métaboliques paranéoplasiques humaines.....	265
Figure 73 - Lésions bulleuses et urticaires paranéoplasiques humaines .....	266
Figure 74 - Lésions cutanées paranéoplasiques humaines diverses.....	267
Figure 75 - Lésions cutanées paranéoplasiques héréditaires humains .....	268
Figure 76 - Physiologie du syndrome néphrotique paranéoplasique associé à une amyloïdose .....	271
Figure 77 - Déductions thérapeutiques de la physiologie du syndrome néphrotique paranéoplasique.....	276
Figure 78 - Etiologie des syndromes paranéoplasiques généraux chez le chien et le chat....	281
Figure 79 - Etiologie des syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe chez le chien et le chat.....	282
Figure 80 - Etiologie des syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante chez le chien et le chat.....	283

# BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAHAM L.-A., HELMOND S.-E., MITTEN R.-W., CHARLES J.-A., HOLLOWAY S.-A. (2002), *Treatment of an acromegalic cat with dopamine agonist L-deprenyl*, Australian Veterinary Journal, 80 (8), 479-483.
2. ANDERSON T.-E., LEGENDRE A.-M., McENTEE M.-M. (2000), *Probable hypercalcemia of malignancy in a cat with bronchogenic adenocarcinoma*, Journal of the American Animal Hospital Association, 36 (1), 52-55.
3. ANDRIEU J.-M., COLONNA P., LEVY R. (1997), *Manifestations révélatrices ou associées*, in : Cancers : Guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance, Estem - Cancérologie d'aujourd'hui, 1013-1055.
4. ASHLEY P.F., BOWMAN L.A. (1999), *Symmetric cutaneous necrosis of the hind feet and multicentric follicular lymphoma in a cat*, Journal of American Veterinary Medical Association, 214 (2), 211-214, 204.
5. BARRS V.-R. BEATTY J.-A., McCANDLISH I.-A., KIPAR A. (2002), *Hypereosinophilic paraneoplastic syndrome in a cat with intestinal T cell lymphosarcoma*, Journal of Small Animal Practice, 43 (9), 401-405
6. BERGMAN P.-J. (2001), *Cancer biology, metastasis, and paraneoplasia*, in : Rosenthal R.-C., Veterinary Oncology Secrets, Hanley and Belfus, Philadelphia, 5-10. (a)
7. BERGMAN P.-J. (2001), *Paraneoplastic Syndromes*, in : Withrow S.-J., MacEwen E.-G., Small Animal Clinical Oncology, third Edition, Saunders, Philadelphia, 35-53. (b)
8. BERTAZZOLO W., COMAZZI S., ROCCABIANCA P., CANIATTI M. (2003), *Hypercalcemia associated with a retroperitoneal apocrine gland adenocarcinoma in a dog*, Journal of Small Animal Practice, 44 (5), 221-224.
9. BIENZLE D., SILVERSTEIN D.C., CHAFFIN K. (2000), *Multiple myeloma in cats: variable presentation with different immunoglobulin isotypes in two cats*, Veterinary Pathology, 37 (4), 364-369.
10. BISHNER S.-I., FORD R.-B., RAFFE M.-R. (2000), *Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*, Septième Edition, WB Saunders, Philadelphia, 1022 pages.
11. BLOT St., FUHRER L. (1994), *Neuropathies périphériques*, in : Encyclopédie vétérinaire – Neurologie, Elsevier, Paris, 3, (2000), 1-12.
12. BOLLIGER A.-P., GRAHAM P.-A., RICHARD V., ROSOL T.-J., NACHREINER R.-F., REFSAL K.-R. (2002), *Detection of parathyroid hormone-related protein in cats with humoral hypercalcemia of malignancy*, Veterinary Clinical Pathology, 31 (1), 3-8.
13. BOUVIER C. (2004), *Les troubles héréditaires de l'hémostase primaire dans l'espèce canine. Etude expérimentale d'une thrombopathie chez le Bouvier Bernois*, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 168 pages.

14. BRAUN J.P., BACHELLERIE R., GUELFY J.-F., LEBRETON P. (2001), *Métabolisme du fer et exploration de ses troubles chez le chien*, La Revue de Médecine Vétérinaire, 152, (7), 515-521.
15. BRAUN K.G. (1987), *Diseases of peripheral nerves, cranial nerves, and muscles*, in : Oliver J.E., HOERLEIN B.F., MAYHEM I.G., *Veterinary Neurology*, WB Saunders Editions, Philadelphia, 215-219.
16. BRAUN K.G. (1994), *Neurological diseases*, in : *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*, 2<sup>e</sup> Edition, Mosby Year Book, St Louis, 477 pages.
17. BROOKS D., WATSON G.L. (1997), *Omeprazole in a dog with gastrinoma*, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11 (6), 379-381.
18. CARLES C. (2005), *Syndromes paranéoplasiques chez le chat : Myasthénie et dermite associées à un thymome*, *Le Point Vétérinaire*, 36, (252), 54-58.
19. CASTELLAN E. (1992), *Effets indésirables et toxicité iatrogène des oestrogènes chez le chien – Etude bibliographique*, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier de Toulouse, 65 pages.
20. CAVAILLON J.M. (1996), *Les Cytokines*, 2<sup>e</sup> Edition, Masson, Paris, 589 pages.
21. CHABANNE L., FERRAND G., LEDIEU D., TRUMEL C., DIQUELOU A. (2003), *Troubles de l'hémostase primaire*, in : *Encyclopédie vétérinaire - Biologie Clinique*, Elsevier, Paris, 1, (0500), 1-16.
22. CHARNIOT J.-C. (2001-2002), *Hypertension artérielle*, in : *Cardiologie*, Estem - Collection Med-line, 155-162.
23. CHUZEL T. (2004), *Cancérologie du chien et du chat : Affections organiques paranéoplasiques*, *Le Point Vétérinaire*, 35, (244), 18-22. (a)
24. CHUZEL T. (2004), *Les syndromes paranéoplasiques chez le chien et le chat : désordres de l'hémogramme et de l'hémostase*, *Le Point Vétérinaire*, 25, (243), 18-22. (b)
25. CHUZEL T. (2004), *Les syndromes paranéoplasiques : Désordres endocriniens et métaboliques*, *Le Point Vétérinaire*, 35, (242), 32-36. (c)
26. CLOET-CHABRE B. (1996), *Première partie : Physiologie de l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse*, *Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie*, 31, (4), 279-289.
27. CLOET-CHABRE B. (1998), *Troisième partie : L'hémostase et la fibrinolyse : les affections de la coagulation plasmatique et de la fibrinolyse*, *Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie*, 33, (5), 363-374.
28. COLLET B. (1995), *Les protéines de l'inflammation chez le chien : étude bibliographique*, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 100 pages.
29. COMSTOCK K.E., LINGAAS F., KIRKNESS E.F., HITTE C., THOMAS R., BREEN M., GALIBERT F., OSTRANDER E.A. (2004), *A high-resolution comparative map of*

*canine Chromosome 5q14.3-q33 constructed utilizing the 1.5x canine genome sequence*, Mamm. Genome, 15 (7), 544-551.

30. COOK J.D., WALKER C.L. (2004), *The Eker rat: establishing a genetic paradigm linking renal cell carcinoma and uterine leiomyoma*, Curr. Molecular Medicine, 4 (8), 813-824.

31. COTARD J.-P. (1992), *L'hypertension artérielle chez le chien et la chat*, Recueil de Médecine Vétérinaire, 168, (10), 779-787.

32. COTARD J.-P. (1996), *Troubles du métabolisme phosphocalcique*, in : Encyclopédie vétérinaire - Biologie Clinique, Elsevier, Paris, 1, (01850), 1-17.

33. COTARD J.-P. (1997), *Examens complémentaires devant une fièvre isolée chez le chat*, in : CNVSPA (EDS) - Congrès annuel, 21 au 23 novembre 1997, Paris, (1), 35-36.

34. COTARD J.-P. (2003), *Hypertension artérielle*, in : Encyclopédie vétérinaire – Uro-Néphrologie, Elsevier, Paris, 5, (1000), 1-7.

35. COUTO C.-G. (1990), *Clinical management of the cancer patient – Recent developments*, Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 20, (4), 879-1197.

36. COUTO C.-G. (1999), *Hematology and Immunology*, in : Nelson R.-W., Couto C.-G. Manual of Small Animal Internal Medicine, Mosby, St Louis, 718-770.

37. CUNNINGHAM J.G. (2002), *Textbook of Veterinary Physiology*, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 575 pages.

38. DALY-SCHVEITZER N., CABARROT E., GUIMBAUD R., MOYAL E. (2003), *Syndromes paranéoplasiques*, in : Cancérologie clinique - deuxième édition, Masson, 287-291.

39. DANZIGER N., ALAMOWITCH S. (2001-2002), *Myasthénie*, in : Neurologie, Estem - Collection Med-line, 389-398. (a)

40. DANZIGER N., ALAMOWITCH S. (2001-2002), *Neuropathies diffuses*, in : Neurologie, Estem - Collection Med-line, 361. (b)

41. DAY M., MACKIN A., LITTLEWOOD J. (2000), *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), Quedgeley, 320 pages.

42. DE BRUIN A., MULLER E., WYDER M., ANHALT G.J., LEMMENS P., SUTER M.M. (1999), *Periplakin and envoplakin are target antigens in canine and human paraneoplastic pemphigus*, Journal of American Academical Dermatology, 40 (5-1), 682-685.

43. DE KEUSTER T. (2001), *Anorexie, dépression et miansérine*, Mémoire de diplôme vétérinaire comportementaliste, Rijksuniversiteit te Gent, 103 pages.

44. DESCHAMPS J.-Y. (2001), *Affections glomérulaires à l'origine d'une fuite protéique : Le syndrome néphrotique chez le chien et le chat*, Le Point Vétérinaire, Numéro spécial Urologie et néphrologie des carnivores domestiques, 80-87.

45. DOBSON J.M., GORMAN N.T. (1991), *Paraneoplastic Syndromes*, in : BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), Manual of Small Animal Clinical Oncology, BSAVA Editions, 81-86.
46. DOLE R.-S., MacPHAIL C.-M., LAPPIN M.-R. (2004), *Paraneoplastic leukocytosis with mature neutrophilia in a cat with pulmonary squamous cell carcinoma*, Journal of Feline Medicine and Surgery, 6 (6), 391-395.
47. DOLIGER S. (1996), *Cancers et troubles de l'hémostase*, Le Point vétérinaire, 28, (179), 721-727.
48. DUNCAN J. (1998), *Clinical Biochemistry*, in : Davidson M., Else R., Lumsden J., Manual of Small Animal Clinicle Pathology, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), Shurdington, 61-85.
49. DUPERRAY C. (2004), *L'hypercalcémie maligne chez le chien*, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 154 pages.
50. Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, (Page consultée le 16 mai 2005), *Site de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon*, [en ligne], Adresse URL : <http://www.vet-lyon.fr>.
51. ELLIOTT M. (2001), *Cushing's disease: a new approach to therapy in equine and canine patients*, Br. Homeopathy Journal, 90 (1), 33-36.
52. ETTINGER S.-J., FELDMAN E.-C. (2000), *Acromegaly (chapter 147)*, in : Textbook of Veterinary Internal Medicine, Fifth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2, 1370-1374.
53. FELDMAN B.F., ZINKL J.G., JAIN N.C. (2000), *Schalm's Veterinary Hematology*, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1344 pages.
54. FELDMAN E.C., NELSON R.W. (2004), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, Third Edition, Saunders, Philadelphia, 1089 pages.
55. FENTON A.C. (2003), *Pancreatic insulin-secreting neoplasia in a 9-year-old Afghan hound*, Canine Veterinary Journal, 44 (11), 918-920.
56. FINORA K. (2003), *Common Paraneoplastic Syndromes*, Clinical Techniques in Small Animal Practice, 18 (2), 123-126.
57. FOUCAULT V. (1992), *Contribution à l'Etude du Comportement Alimentaire du Chat Domestique*, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, page 92.
58. FOURNEL C., GUELFY J.-F., MAGNOL J.-P. (1993), *Leucémies et myélodysplasies dans l'espèce canine*, in : Encyclopédie vétérinaire - Cancérologie, Elsevier, Paris, 1, (1700), 1-14.
59. FOX L.-E. (1995), *The Paraneoplastic disorders*, in : Bonagura J.-D., Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice, WB Saunders, Philadelphia, 530-541.
60. FUKUSHIMA R., ICHIKAWA K., HIRABAYASHI M., YAMAGAMI T., KOYAMA H., HIROSE H., UCHIMO T. (2004), *A case of canine gastrinoma*, Journal of Veterinary Medical Science, 66 (8), 993-995.

61. FUKUSHIMA U., SATO M., OKANO S., ARAMAKI Y, ITO H., YOSHIOKA K., OYAMADA T., UECHI M. (2004), *A case of gastrinoma in a Shih-Tzu dog*, Journal of Veterinary Medical Science, 66 (3), 311-313.
62. FURIC F., HERIPRET D., OLIVRY T. (1992), *La coagulation intravasculaire disséminée chez le chien : première partie : rappels théoriques*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 27, (6), 753-764.
63. GALAC S., KOOISTRA H.S., VOORHOUT G., Van Den INGH T.S., MOL J.A., Van Den BERG G., MEIJ B.P. (2005), *Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone*, Domestic Animal Endocrinology, 28 (3), 338-348.
64. GODFREY D.R. (1999), *Dermatosis and associated systemic signs in a cat with thymoma and recently treated with an imidacloprid preparation*, Journal of Small Animal Practice, 40 (7), 333-337.
65. GOULD S. (2003), *Paraneoplastic Syndromes*, in : Dobson J.-M., Lascelles B.D.X., Manual of Canine and Feline Oncology, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), Quedgeley, 61-66.
66. GOYE S. (2002), *Les tumeurs testiculaires du chien*, Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 98 pages.
67. GOY-THOLLOT I. (2003), *Hypoglycémie*, in : Encyclopédie vétérinaire - Endocrinologie, Elsevier, Paris, 3, (1000), 1-8.
68. GRANGER N., De FORNEL P., DEVAUCHELLE P., SEGOND S., DELISLE F., ROSENBERG B. (2005), *Plasma pro-opiomelanocortin, pro-adrenocorticotropin hormone, and pituitary adenoma size in dogs with Cushing's disease*, Journal of Veterinary Internal Medicine, 19 (1), 23-28.
69. GRECO D.-S. (2000), *Cachexia (chapter 20)*, in : Ettinger S.-J., Feldman E.-C., Textbook of Veterinary Internal Medicine - fifth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1, 73-74.
70. GUAGUERE E., MULLER A., MAGNOL J.-P. (1997), *Lésions cutanées associées à des maladies internes chez le chien*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 32, (4), 275-289.
71. GUAGUERE E., PRELAUD P. (2000), *Guide Pratique de Dermatologie Féline*, Merial, Lyon, 289 pages.
72. GUELFY J.-F., DIQUELOU A. (1994), *L'exploration biologique de l'hémostase chez le chien*, Le Point Vétérinaire, 26, (164), 755-759.
73. GUESNET Ph., DEMARNE Y. (1987), *La régulation de la lipogenèse et de la lipolyse chez les Mammifères*, INRA, Paris, 153 pages.
74. HAMMER K.-B., HOLT D.-E., WARD C.-R. (2000), *Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats*, American Journal Veterinary Residency, 61 (8), 874-879.

75. HARA Y., TAGAWA M., MASUDA H., SAKO T., KOYAMA H., ORIMA H., NAKAMURA S., TAKAHASHI K., SANNO N., TERAMOTO A. (2003), *Transphenoidal hypophysectomy for four dogs with pituitary ACTH-producing adenoma*, *Journal of Veterinary Medical Science*, 65 (7), 801-804.
76. HAYDEN D.W., HENSON M.S. (1997), *Gastrin-secreting pancreatic endocrine tumor in a dog (putative Zollinger-Ellison syndrome)*, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations*, 9 (1), 100-103.
77. HEBERT F. (2000), *Un cas d'hypoglycémie paranéoplasique extrapancréatique chez un chien*, *Le Point Vétérinaire*, 31, (208), 59-64.
78. HEBERT F. (2001), *Hémopathie des carnivores domestiques : Le syndrome hyperéosinophilique chez le chien*, *Le Point Vétérinaire*, 32, (214), 26-29. (a)
79. HEBERT F. (2001), *Les syndromes paranéoplasiques (I)*, *L'Action Vétérinaire*, 1574, 18-23. (b)
80. HEBERT F. (2001), *Les syndromes paranéoplasiques (II)*, *L'Action Vétérinaire*, 1575, 16-20. (c)
81. HEBERT F. (2002), *Guide Pratique de Médecine Interne canine et féline*, Med'Com, Paris, 456 pages.
82. HENNEN G. (2001), *Le pancréas et le système digestif*, in : *Endocrinologie*, Deboeck Université, 62-72. (a)
83. HENNEN G. (2001), *Métabolisme du glucose et hypoglycémie*, in : *Endocrinologie*, Deboeck Université, 115-119. (b)
84. HERNANDEZ J., BROCHAND G., BERTO F. (2000), *Suspicion de polycythemia vera chez un chat*, *Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie*, 35, (6), 457-465.
85. HICKFORD F.-H., STOKOL T., VanGESSEL Y.-A., RANDOLPH J.-F., SCHERMERHORN T. (2000), *Monoclonal immunoglobulin G cryoglobulinemia and multiple myeloma in a domestic shorthair cat*, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 217 (7), 1029-1033, 1007-1008.
86. HOERNI B. (2001), *Anomalies leucocytaires*, in : *Cancérologie et hématologie (pour le praticien)*, Masson, 277-281. (a)
87. HOERNI B. (2001), *Hémopathies malignes*, in : *Cancérologie et hématologie (pour le praticien)*, Masson, 210-225. (b)
88. HOGAN D.-F., DHALIWAL R.-S., SISSON D.-D., KITCHELL B.-E. (1999), *Paraneoplastic thrombocytosis-induced systemic thromboembolism in a cat*, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35 (6), 483-486.
89. INZANA K.D. (2004), *Paraneoplastic neuromuscular disorders*, *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 34 (6), 1453-1467.

90. JIAN R., MODIGLIANI R., LEMANN M., MARTEAU P., BOUHNİK Y., PANIS Y. (2001), *Ulcères gastriques et duodénaux*, in : Hépato-gastro-entérologie, Ellipses, 193-204.
91. JOHN W.-J., FOON K.-A., PATCHELL R.-A. (1997), *Paraneoplastic syndromes (Chapter 46)*, in : Cancer : Principles and Practice of Oncology - Fifth Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2397-2419.
92. KEALY J.-K., McALLISTER H. (2000), *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and the Cat*, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 436 pages.
93. KEROACK S., CADORE J.-L. (1999), *Diagnostic et traitement de la CIVD*, Le Point Vétérinaire, 30, (202), 11-18.
94. KIM O., KIM K.-S. (2005), *Seminoma with hyperestrogenemia in a Yorkshire Terrier*, Journal of Veterinary Medical Science., 67 (1), 121-123.
95. KLEITER M., HIRT R., KIRTZ G., DAY M.-J. (2001), *Hypercalcemia associated with chronic lymphocytic leukaemia in a Giant Schnauzer*, Australian Veterinary Journal, 79 (5), 335-338.
96. KONNO A., SUKEGAWA A., KUSANO M., KARIYA K., ISHIDA T., OKADA H. (2000), *Immunohistochemistry for parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in benign and malignant mammary mixed tumors of dogs with and without hypercalcemia*, Japon Journal Veterinary Residency, 47 (3-4), 155-62.
97. LANORE D., DOLIGER S. (1997), *Traitement du Myélome multiple*, in : CNVSPA, Congrès annuel, Paris, 21 au 23 septembre 1997, 776-777.
98. LANORE D., PECHEREAU D., MARTEL. P. (1992), *Métastase sécrétante d'un sertolinome*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 27, (5), 727-730.
99. LAUTZENHISER S.-J., WALKER M.-C., GORING R.-L. (2003), *Unusual IgM-secreting multiple myeloma in a dog*, Journal of American Veterinary Medical Association, 223 (5), 645-648, 636.
100. LEBON S., BUREAU S., CHETBOUL V., HERIPRET D. (2000), *Hyperparathyroïdie chez une chienne*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 35, (1), 69-76.
101. LECOINDRE P. (2001), *Les maladies de l'estomac - 3<sup>e</sup> partie : ulcères gastroduodénaux*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 36, (5), 417-425.
102. LEFEBVRE H. (1990), *Myasthénie grave acquise chez les Carnivores Domestiques*, Le Point Vétérinaire, 30 (127), 13-21.
103. LEGENDRE C., CHOUKROUN G., THERVET E. (1995), *Les hypercalcémies*, in : Désordres hydro-électrolytiques, Arnette Blackwell, 162-176. (a)
104. LEGENDRE C., CHOUKROUN G., THERVET E. (1995), *Les hypocalcémies*, in : Désordres hydro-électrolytiques, Arnette Blackwell, 176-188. (b)

105. LEVY V., LEVY-SOUSSAN M. (1996), *Hypercalcémie d'origine néoplasique*, in : Cancérologie, Estem et Med-line, 55-57. (a)
106. LEVY V., LEVY-SOUSSAN M. (1996), *Syndromes paranéoplasiques*, in : Cancérologie, Estem et Med-line, 69-70. (b)
107. LINGAAS F., COMSTOCK K.E., KIRKNESS E.F., SORENSEN A., AARSKAUG T., HITTE C., NICKERSON M.L., MOE L., SCHMIDT L.S., THOMAS R., BREEN M., GALIBERT F., ZBAR B., OSTRANDER E.A. (2003), *A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog*, Human Molecular Genetics, 12 (23), 3043-3053.
108. MAGNOL J.-P., MARCHAL T., DELISLE, F., DEVAUCHELLE, P., FOURNEL, C. (1998), *Les tumeurs du testicule*, in : Cancérologie clinique du chien, Ouvrage publié à compte d'auteur, 201-204.
109. MAGNOL J.-P., DEVAUCHELLE P. (1992), *Mastocytome du chien*, in : Encyclopédie vétérinaire - Cancérologie, Elsevier, Paris, 1, (1200), 1-4.
110. MARIANI C.L., SHELTON S.B., ALSUP J.C. (1999), *Paraneoplastic polyneuropathy and subsequent recovery following tumor removal in a dog*, Journal of American Animal Hospital Association, 35 (4), 302-305.
111. MARUYAMA H., MIURA T., SAKAI M., KOIE H., YAMAYA Y., SHIBUYA H., SATO T., WATARI T., TAKEUCHI A., TOKURIKI M., HASEGAWA A. (2004), *The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor*, Journal of Veterinary Medical Science, 66 (5), 573-575.
112. MATUS R.E., WEIR E.C. (1989), *Hypercalcemia of malignancy*, in : Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice. 10<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 989-993.
113. MEDAILLE C. (1996), *Le calcium*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 31, (1), 91-92.
114. MEDAILLE C. (1999), *Le sodium (Na)*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 34, (1), 83-84.
115. MEDAILLE C. (2001), *Le fer sanguin*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 36, (2), 137-138.
116. MEDAILLE C. (2002), *Les hématies*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 37, (2), 125-126.
117. MEIJ B., VOORHOUT G., RIJNBEEK A. (2002), *Progress in transphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats*, Molecular and Cellular Endocrinology, 197 (1-2), 89-96.
118. MEIJ B.-P. (2001), *Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease*, Veterinary Clinical of North American Small Animal Practice, 31 (5), 1015-1041.

119. MELLANBY R.J., HERRTAGE M.E. (2002), *Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine*, Journal of Small Animal Practice, 43 (11), 506-508.
120. MELLANBY R.J., MELLOR P.J., HERRTAGE E. (2004), *What is your diagnosis?*, Journal of Small Animal Practice, 45 (12), 626-628.
121. MIALOT M. (2000), *Tumeurs de l'appareil génital femelle et de l'appareil génital mâle. Sarcome de Sticker*, in : Encyclopédie Vétérinaire : Pathologie de la reproduction, 5, (2700), 1-8.
122. MICHEL K.-E., SORENMO K., SHOFRER F.-S. (2004), *Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service*, Journal of Veterinary Internal Medicine, 18 (5), 692-695.
123. MONROE W. (2000), *Anorexia and Polyphagia*, in : Ettinger S., Feldman E., Textbook of Veterinary Internal Medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 18-20.
124. MORAILLON R. (1997), *La fièvre isolée chez le chat : état des connaissances*, in : CNVSPA (EDS) - Congrès annuel, 21 au 23 novembre 1997, Paris, (1), 28-31.
125. MOREAU P. (1997), *Examen neurologique et affections des nerfs crâniens*, in : Encyclopédie vétérinaire - Neurologie, Elsevier, Paris, 3, (1500), 1-17.
126. MORRIS J., DOBSON J. (2001), *Small Animal Oncology*, Blackwell Sciences Editions, Oxford, 298 pages.
127. MORRISON B.-M. (1998), *Paraneoplastic Syndromes and the Tumors that cause them*, in : Cancer in Dogs and Cats, fifth Edition, Williams and Wilkins Editions, Philadelphia, 763-777.
128. NEIGER R., RAMSEY I., O'CONNOR J., HURLEY K.-J., MOONEY C.-T. (2002), *Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism*, Veterinary Rec., 150 (26), 799-804.
129. OGILVIE G.-K. (2000), *Paraneoplastic syndromes (chapter 97)*, in : Ettinger S.-J., Feldman E.-C., Textbook of Veterinary Internal Medicine, Fifth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1, 498-506.
130. OGILVIE G.-K., MOORE A.-S. (1997), *Syndromes paranéoplasiques*, in : Manuel Pratique de Cancérologie Vétérinaire, Masson, Paris, 197-222.
131. OLIVER J.E., LORENZ M.D., KORNEGAY J.N. (1997), *Handbook of Veterinary Neurology*, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 453 pages.
132. PACIELLO O., MAIOLINO P., NAVAS L., PAPPARELL S. (2003), *Acquired canine myasthenia gravis associated with thymoma : histological features and immunohistochemical localization of HLA type II and IgG*, Veterinary Research Communications, 27 (suppl. 1), 715-718.
133. PAGES J.-P. (2000), *Néphrocalcinose due à une hypercalcémie induite par un lymphome*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 35, (n° spécial cas cliniques), 529-532.

134. PAGES J.-P., FABRIES L., CASTEIGNAU M. (2002), *Quatre cas d'hypercalcémies dues à une tumeur du médiastin antérieur : intérêt du dosage de la PTH*, *Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie*, 37, (2), 147-151.
135. PEETERS D., CLERCX C., THIRY A., HAMAIDE A., SNAPS F., HENROTEAUX M., OGILVIE G.K., DAY M.J. (2001), *Resolution of paraneoplastic leukocytosis and hypertrophic osteopathy after resection of a renal transitional cell carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a young Bull Terrier*, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15 (4), 407-411.
136. PEETERS M.-E., TIMMERMANS-SPRANG E.-P., MOL J.A. (2002), *Feline thyroid adenomas are in part associated with mutations in the G(s-alpha) gene and not with polymorphisms found in the thyrotropin receptor*, *Thyroid.*, 12 (7), 571-575.
137. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Acromégalie*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 53-68. (a)
138. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Hypercorticismes (hyperfonctionnements corticosurrénaux)*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 255-265. (b)
139. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Hyperparathyroïdies*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 224-235. (c)
140. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Hyperthyroïdies*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 134-159. (d)
141. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Les gynécomasties*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 405-412. (e)
142. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Phéochromocytomes*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 297-306. (f)
143. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (syndrome de Schwartz-Bartter)*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 115-120. (g)
144. PERLEMUTER L., THOMAS J.-L. (2003), *Tumeurs endocrines de l'ovaire*, in : *Endocrinologie - Cinquième Edition*, Masson, 343-346. (h)
145. PLUHAR G.E., MEMON M.-A., WHEATON L.-G. (1995), *Granulosa cell tumor in an ovariectomized dog*, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 207 (8), 1063-1065.
146. POLLET J.-F. (1992), *Chimiothérapie des lymphomes malins chez le chien, étude bibliographique*, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier de Toulouse, 95 pages.
147. PRESSLER B.-M., ROTSTEIN D.-S., LAW J.-M., ROSOL T.-J., LeROY B., KEENE B.-W., JACKSON M.W. (2002), *Hypercalcemia and high parathyroid hormone-related protein concentration associated with malignant melanoma in a dog*, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 221 (2), 263-265, 240.

148. PREVOST M. (2002), *Les troubles du comportement alimentaire chez le chat*, Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Créteil, 112 pages.
149. RAMAIAH S.-K., SEGUIN M.-A., CARWILE H.-F., RASKIN R.-E. (2002), *Biclonal gammopathy associated with immunoglobulin A in a dog with multiple myeloma*, *Veterinary Clinical Pathology*, 31 (2), 83-89.
150. REFSAL K.R., PROVENCHER-BOLLIGER A.L., GRAHAM P.A., NACHREINER R.F. (2001), *Update on the diagnosis and treatment of disorders of calcium regulation*, in : Behrend E.N., Kemppainen R.J., *Endocrinology, Veterinary Clinics of American Small Animal Practice*, 31 (5), 1043-1062.
151. REGNIER A. (1993), *Hypercorticisme spontané*, in : *Encyclopédie vétérinaire - Endocrinologie*, Elsevier, Paris, 3, (0700), 1-12. (a)
152. REGNIER A. (1993), *Syndromes hypophysaires*, in : *Encyclopédie vétérinaire - Endocrinologie*, Elsevier, Paris, 3, (0100), 3, (0100), 1-8. (b)
153. RIDYARD A.E., RHIND S.M., FRENCH A.T., MUNRO E.A., HILL P.B. (2000), *Myasthenia gravis associated with cutaneous lymphoma in a dog*, *Journal of Small Animal Practice*, 41 (8), 348-351.
154. RISTIC J.-M., RAMSEY I.-K., HEATH E.-M., EVANS H.-J., HERRTAGE M.-E. (2002), *The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism*, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16 (4), 433-439.
155. RIVIERRE C., CAUZINILLE L. (1997), *Syndrome d'ostéo-arthropathie hypertrophiante chez une chienne Terrier*, *Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie*, 32, (4), 331-335.
156. ROBBEN J.H., POLLAK Y.M., KIRPENSTEIJN J., BOROFFKA S.A., Van Den INGH T.S., TESKE E., VOORHOUT G. (2005), *Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma*, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1):15-22.
157. ROBBEN J.H., Van BARDEREN E., MOL J.A., WOLFSWINKEL J., RIJNBEEK A. (2002), *Locally produced growth hormone in canine insulinomas*, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197 (1-2), 187-195.
158. ROCHE L. (2001), *Conduite à tenir devant une hypertension chez le chien et le chat*, *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, 5, 25-26.
159. ROMI F., BO L., SKEIE G.O., MYKING A., AARLI J.A., GILHUS N.E. (2002), *Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules*, *Journal of Neuroimmunology*, 128 (1-2), 82-89.
160. ROSENBERG D., DELISLE F., DEVAUCHELLE P. (2002), *Hyperthyroïdie féline*, in : *Encyclopédie vétérinaire - Endocrinologie*, Elsevier, Paris, 3, (0400), 1-9.
161. SAVARY-BATAILLE K. (2002), *Conduite diagnostique face à une anémie*, *Le Point Vétérinaire*, 229, 50-53. (a)

162. SAVARY-BATAILLE K. (2002), *Hypertension artérielle : première partie : étiopathogénie – symptômes*, Pratiques Médicales et Chirurgicales des Animaux de Compagnie, 37, (3), 177-184. (b)
163. SCHAFFNER-TROUBLE C. (2002), *Les tumeurs de l'ovaire chez les mammifères domestiques*, Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 104 pages.
164. SCOTT D.W., MILLER W.H., GRIFFIN C.E. (2001), *Neoplastic and non neoplastic tumors*, in : Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, Sixth Edition, WB Saunders, Philadelphia, 1236-1414.
165. SELLERS R.S., CAPEN C.C., ROSOL T.J. (2002), *Messenger RNA stability of parathyroid hormone-related protein regulated by transforming growth factor-beta1*, Molecular and Cellular endocrinology, 188 (1-2), 37-46.
166. SHARKEY L.-C., ROSOL T.-J., GRONE A., WARD H., STAINMEYER C. (1996), *Production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by carcinomas in a dog and a cat with paraneoplastic leukocytosis*, Journal of Veterinary Internal Medicine, 10 (6), 405-408.
167. SHELTON G.D., SKEIE G.O., KASS P.H., AARLI J.A. (2001), *Titin and ryanodine receptor autoantibodies in dogs with thymoma and late-onset myasthenia gravis*, Veterinary Immunology and Immunopathology, 78 (1), 97-105.
168. SKELLY B.-J., PETRUS D., NICHOLLS P.-K. (2003), *Use of trilostane for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat*, Journal of Small Animal Practice, 44 (6), 269-272.
169. STENNER V.J., PARRY B.W., HOLLOWAY S.A. (2003), *Acquired myasthenia gravis associated with a non-invasive thymic carcinoma in a dog*, Australian Veterinary Journal, 81 (9), 543-546.
170. STRYER L. (1992), *La biochimie de LUBERT STRYER - troisième édition*, Médecine Sciences Flammarion, Paris, 1065 pages.
171. TASKER S., GRIFFON D.J., NUTTAL T.J., HILL P.B. (1999), *Resolution of paraneoplastic alopecia following surgical removal of a pancreatic carcinoma in a cat*, Journal of Small Animal Practice, 40 (1), 16-19.
172. TAYLOR S.M. (1999), *Neuromuscular disorders*, in : Nelson R.W., Couto C.G., Manual of Small Animal Internal Medicine, Mosby Year Book, St Louis, 559-646.
173. TENON - Service de Néphrologie de l'Hôpital (2000-2001), *Néphropathies glomérulaires*, in : Néphrologie, Estem - Collection Med-line, 102-130.
174. TIZARD I.R. (1996), *Veterinary Immunology – An Introduction*, Fifth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 531 pages.
175. TRUMEL C., SCHELCHER F., BRAUN J.-P., GUELFY J.-F. (1996), *L'électrophorèse des protéines sériques : principes d'interprétation chez le chien et le chat*, La Revue de Médecine Vétérinaire, 147, (2), 123-130.

176. TUREK M.M. (2003), *Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature*, Veterinary Dermatology, 14 (6), 279-296.
177. VALLEE I.K. (2003), *Insulin-secreting beta cell neoplasia in a 10-year-old dog*, Canine Veterinary Journal, 44 (7), 592-594.
178. VANDAELE E. (2002), *L'hypoparathyroïdie chez le chien et le chat, étude bibliographique*, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier de Toulouse, 66 pages.
179. VERCELLI A., BELLONE G., ABATE O., EMMANUELLI G., CAGNASSO A. (2003), *Expression of transforming growth factor-beta isoforms in the skin, kidney, pancreas and bladder in a German shepherd dog affected by renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis*, Journal of Veterinary Med A Physiol Pathol Clin Med, 50 (10), 506-510.
180. VIENET V. (2001), *Tumeur vésicale chez une chienne : Un syndrome de Cadiot-Ball associé*, Le Point Vétérinaire, 32, (218), 56-59.
181. VILLIERS E., DOBSON J. (1998), *Multiple myeloma with associated polyneuropathy in a German shepherd dog*, Journal of Small Animal Practice, 39 (5), 249-251.
182. WEBER-DANINO I. (2002), *Cancérologie du chien : Le thymome et le lymphome thymique*, Le Point Vétérinaire, 33, (231), 20-25.
183. WOLTER R. (1982), *L'alimentation du chien et du chat*, Point Vétérinaire, Maisons-Alfort, 191 pages.
184. YAMAUCHI A., OHTA T., OKADA T., MOCHIZUKI M., NISHIMURA R., MATSUNAGA S., NAKAYAMA H., DOI K., SASAKI N. (2004), *Secondary erythrocytosis associated with schwannoma in a dog*, Journal of Veterinary Medical Science, 66 (12), 1605-1608.
185. ZERBE C.A., WASHABAU, R.J. (2000), *Gastrointestinal endocrine disease*, in : Ettinger S.-J., Feldman E.-C., Textbook of Veterinary Internal Medicine, Fifth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2, 1500-1508.

**NOM PRENOM :** PHILIPPON Anne

**TITRE :** Les syndromes paranéoplasiques chez le chien et le chat – Étude bibliographique

**Thèse Vétérinaire :** Lyon (7 juillet 2005)

**RESUME :** Une étude clinique de l'ensemble des syndromes paranéoplasiques eutopiques et ectopiques rencontrés chez le chien et le chat est exposée en trois parties : tout d'abord les syndromes paranéoplasiques généraux (anorexie, cachexie, fièvre et atteintes hématologiques), puis les syndromes paranéoplasiques à expression clinique polymorphe (hypercalcémie, syndrome d'hyperviscosité sanguine, hypocalcémie chronique, hypertension artérielle et dysendocrinies) et enfin les syndromes paranéoplasiques à expression clinique dominante (osseuse, digestive, nerveuse, neuromusculaire, cutanée et rénale). Pour chaque syndrome, des éléments de comparaison entre les médecines vétérinaire et humaine sont présentés.

**MOTS CLES :**

- Syndromes paranéoplasiques
- Carnivores
- Tumeurs
- Hypercalcémie maligne

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Jacqueline TROUILLAS

1er Assesseur : Madame le Docteur Vétérinaire Frédérique PONCE,  
Maître de Conférences

2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ

**DATE DE SOUTENANCE :**

07 Juillet 2005

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

La Tuilerie  
71160 LA MOTTE SAINT JEAN