

PANHYPOPROTEINEMIE CHEZ UN YORKSHIRE TERRIER DE 13.5 ANS ATTEINT D'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE ET DE GLOMÉRULOPATHIE

BOUDENNE Clément (A4), DUBES Antoine (Interne), FEREMBACH Alexandre (A5)

Un chien femelle stérilisée Yorkshire Terrier de 13,5 ans, est présentée pour une dégradation de l'état général associé à une distension abdominale sévère qui évolue depuis trois semaines. Elle est suivie pour une entéropathie exsudative et une glomérulopathie mésangio-proliférative et sclérosante avec dépôts d'immuns-complexes, diagnostiquées en décembre 2015 et avril 2016 respectivement. La distension abdominale progressive est apparue suite à un épisode de diarrhée aiguë et à l'arrêt du traitement de fond suivi depuis



1,5 ans. L'examen clinique initial révèle un score corporel faible, une déshydratation légère, une tachycardie, un souffle systolique apexien droit de grade I/VI et une distension abdominale sévère avec inconfort à la palpation. Les analyses sanguines mettent en évidence une hyperurémie marquée sans augmentation de la créatininémie, une panhypoprotéinémie sévère, une hypocholestérolémie modérée, ainsi qu'une anémie normochrome normocytaire régénérative. Associées à une échographie abdominale, ces anomalies permettent de conclure à une probable rechute de l'entéropathie exsudative, compliquée d'ulcères duodénaux. L'atteinte glomérulaire est stable. Le traitement immunomodulateur a été adapté afin de cibler la sphère digestive, et un suivi de la fonction rénale a été mis en place.

Mots clés: Panhypoprotéinémie, Entéropathie exsudative, glomérulonéphrite sclérosante

Introduction

La panhypoprotéinémie se définit par une hypoalbuminémie associée à une hypoglobulinémie. Le diagnostic différentiel de la panhypoprotéinémie inclut les pertes digestives, rénales et hémorragiques, les premières étant très largement majoritaires, avec notamment l'entéropathie exsudative. Il a été décrit que certaines races présentent un risque accru de développer une entéropathie exsudative, comme le Yorkshire Terrier dont le risque est 10 fois plus important aux autres races (Dossin, Lavoué 2011). Les principales causes sous-jacentes rapportées sont les maladies entraînant une érosion de la muqueuse intestinale (notamment le lymphome digestif), les maladies non érosives (lors d'une infestation parasitaire), ou une lymphangiectasie (Dossin, Lavoué 2011). Plus rarement, la panhypoprotéinémie peut être d'origine rénale. Chez le chien, la première cause de maladie rénale correspond à une atteinte glomérulaire. Une large étude sur 501 chiens a recensé les causes de glomérulonéphropathie : les principales sont dans l'ordre la glomérulonéphrite à complexes immuns (48% des cas), la glomérulosclérose (environ 20% des cas) et l'amyloïdose rénale (15% des cas) (Schneider et al. 2013).

L'association des deux origines de pertes protéiques peut être retrouvée chez un même animal. Cette association a été décrite chez le terrier irlandais à poil doux, avec une origine génétique (Littman et al. 2000). Le traitement médical mis en place pour limiter la perte protéique doit donc jouer sur les deux tableaux pour trouver un équilibre. La biologie médicale est essentielle à la prise en charge de ces animaux.

Anamnèse et commémoratifs

Une chienne Yorkshire Terrier femelle stérilisée de 13,5 ans est présentée en médecine interne pour deuxième avis sur une diarrhée, un abattement, et une distension abdominale progressive depuis trois semaines.

Elle avait été présentée une première fois au service de médecine interne de l'ENVT en décembre 2015 pour ces mêmes symptômes. Une hypoalbuminémie sévère, à 14,3 g/L (valeurs de référence [23 - 39]), avec hypoprotéinémie marquée (40 g/L, valeurs de référence [48 - 61]), et la présence d'un épanchement abdominal de type transsudat pur avaient conduit à la réalisation de biopsies digestives échoguidées. Une entérite chronique lymphoplasmocytaire diffuse d'intensité marquée avec une lymphangiectasie secondaire avait été mise en évidence. Lors de l'hospitalisation, une protéinurie avait

été remarquée, avec un RPCU élevé à 4,44 (valeurs de référence [0-0,2]). Afin de gérer l'entéropathie, un traitement médical avait été mis en place, avec une corticothérapie à dose immunosuppressive (prednisolone, Dermipred), une antibiothérapie (Flagyl, métronidazole), et un anti-acide gastrique (Mopral, oméprazole). Les visites de contrôle révèlent une amélioration clinique partielle de l'animal, avec persistance de la panhypoprotéinémie et apparition d'une polyurie-polydipsie. La mesure du RPCU montre des valeurs anormales (le RPCU variant de 4 à 7,7). La thrombo-embolie étant la complication la plus fréquente des maladies glomérulaires, une mesure d'antithrombine III a alors été réalisée, mettant en évidence une valeur basse à 92% [109-195], compatible avec les pertes protéiques rénales.

Une exploration rénale a alors été réalisée, avec une valeur de SDMA supérieure à l'intervalle de référence (18ug/dL pour [0-14]),

et une biopsie rénale échoguidée. L'analyse histologique a conclu à une glomérulonéphropathie sclérosante avec dépôts d'immuns complexes. Afin de limiter la protéinurie tout en contrôlant les pertes digestives, la corticothérapie a été stoppée, et un deuxième traitement immunosuppresseur a été mis en place (mycophénolate mofétil), associé à un IECA (Fortekor, bénazépril).

Fin décembre 2017, après 1,5 ans sans récurrence, la chienne présente un épisode de diarrhée aiguë avec abattement, associé à une distension abdominale. Un traitement symptomatique est mis en place par son vétérinaire traitant (furosémide, spasmoglucinol, et un complément alimentaire de soutien des fonctions digestives), avec arrêt du traitement de fond. L'augmentation progressive de la distension abdominale, malgré une amélioration de la diarrhée, a motivé une consultation en médecine interne à l'ENVT.

Examen clinique à l'admission

A l'admission, l'animal présente un score corporel faible (SC = 2/9), une déshydratation estimée à 5%, une distension abdominale marquée, avec une palpation inconfortable. L'auscultation cardio-respiratoire révèle la présence d'un souffle cardiaque systolique apexien droit de grade I/VI ainsi qu'une tachycardie à plus de 200 battements par minute.

Examens complémentaires

Un hémogramme et un bilan biochimique avec ionogramme sont réalisées dans un premier temps (cf tableau 1). Les anomalies biochimiques majeures sont la présence d'une hyperurémie marquée, sans élévation de la créatinémie, une panhypoprotéinémie sévère, ainsi qu'une hypocholestérolémie marquée. L'ionogramme met en évidence une hypocalcémie totale et ionisée marquée, accompagnée d'une hypomagnésémie marquée. L'analyse hématologique révèle une anémie normochrome normocytaire régénérative modérée, avec une hémoglobulinémie à 10,4g/dL [12,4 - 19,2].

Des examens d'imagerie ont ensuite été effectués. L'échographie abdominale met en évidence un épanchement abdominal en quantité importante. Le tube digestif révèle un aspect hyperéchogène avec la présence de stries en faveur d'une lymphangiectasie. L'aspect échographique du duodénum permet de suspecter la présence d'ulcères. Enfin, les reins présentent un aspect hétérogène, avec de multiples kystes de petite taille, compatibles avec l'atteinte rénale chronique connue.

L'analyse de l'épanchement abdominal est en faveur d'un transsudat pur (aspect eau-de-roche, 200 cellules/ μ L, et absence totale de protéines), compatible avec l'hypoalbuminémie sévère de l'animal.

L'analyse d'urine (cf tableau 2) révèle une protéinurie légère et un RPCU de 1,22 [0-0,5]. Cette valeur, bien qu'augmentée, reste largement en-deçà des valeurs obtenues lors du diagnostic initial de glomérulopathie.

Paramètres	Résultats	Valeurs usuelles
Glucose	6,19 mmol/L	[3,7 – 8,2]
Créatinine	82,2 μ mol/L	[44 - 133]
Urée	33,9 mmol/L	[1,6 - 10,9]
Protéines totales	31,4 g/L	[48 -61]
Albumine	12,9 g/L	[23 - 39]
Alb/Glob	0,7	> 0,8
PAL	14 U/L	[20 - 155]
ALAT	37 U/L	[3 – 50]
ASAT	49 U/L	[1 – 37]
GGT	<5 U/L	[5– 25]
Bilirubine totale	<1,7 μ mol/L	[1,7 – 12]
CK	221 U/L	[25 – 467]
Cholestérol	1,63 mmol/L	[3,3 – 9,3]
Triglycérides	0,58 mmol/L	[0,2 – 1,3]

Tableau 1: Résultats du bilan biochimique du patient

DU	1.018
pH	5
Protéines	+
Créatinine urinaire Protéines urinaires	636 mg/L 779mg/L
RPCU	1.22 [0-0,5]

Tableau 2: Analyse d'urine du patient

L'ensemble des examens permet d'orienter le diagnostic vers une récurrence de l'entéropathie exsudative, sans aggravation de l'atteinte rénale. Etant donné l'âge de l'animal, un lymphome digestif est à envisager. De nouvelles biopsies digestives ont été proposées mais refusées pour des raisons financières.

Prise en charge médicale

Une hospitalisation avec perfusion est mise en place pour réhydrater l'animal. Compte tenu de la sévérité de l'atteinte digestive, la voie intraveineuse est privilégiée par rapport à la voie orale. Le traitement immunomodulateur est renforcé, avec mise en place de corticoïdes par voie intraveineuse (prednisolone à 1mg/kg BID) et de chlorambucil (0.4mg/kg/j). Des protecteurs digestifs (oméprazole, 10mg BID et sucralfate, 1 sachet toutes les 4h) sont également mis en place, accompagnés d'une antibiothérapie large spectre par voie intraveineuse (ampicilline sulbactam, 30mg/kg TID), afin de limiter les conséquences des ulcérations duodénales. En parallèle, le traitement anti-protéïnuriant est maintenu (bénazépril, 0,5 mg/kg SID)

Après 3 jours d'hospitalisation, l'analyse sanguine révèle une amélioration de l'hypoalbuminémie à 15,2g/L [23-39]. L'animal s'améliore cliniquement avec une reprise de l'appétit et une diminution du périmètre abdominal. Un retour à la maison est envisagé, avec l'ensemble des traitements par voie orale et une surveillance clinique et biochimique rapprochée.

Discussion

L'exploration étiologique de la panhypoprotéïnémie passe par un panel d'examens complémentaires permettant d'orienter le diagnostic vers l'appareil responsable de cette affection. Si l'élévation du RPCU indique spécifiquement une fuite protéique d'origine rénale, peu de tests sont disponibles pour identifier directement une fuite protéique intestinale, qui représente pourtant l'étiologie la plus fréquemment rencontrée chez le chien.

Un de ces tests est la mesure de l'inhibiteur de l'alpha 1-protéïnase fécale (1-PI). Cette molécule de taille similaire à l'albumine, synthétisée par le foie, est présente dans le plasma, le liquide interstitiel et la lymphe. En conditions physiologiques, elle n'est pas présente dans la lumière du tractus gastro-intestinal. Lors d'entéropathie exsudative, elle est perdue dans le tube digestif, et à l'instar des autres protéines, elle résiste à l'hydrolyse des protéases intestinales grâce à une activité anti-protéolytique. On peut alors la mesurer en quantité anormale dans les fèces. (Murphy et al. 2003; Dossin, Lavoué 2011).

Une autre étude, réalisée en 2008, mentionne la mesure des anticorps périmucléaires anti-cytoplasme des neutrophiles, comme marqueurs précoces de l'apparition d'entéropathie exsudative, chez des terriers irlandais. L'augmentation de ce marqueur peut précéder l'apparition de l'hypoalbuminémie jusqu'à 2,4 ans, rendant le test très intéressant en cas de prédisposition raciale ou familiale (Allenspach et al. 2008). Ces tests sont cependant très peu accessibles, d'où leur utilisation très limitée en pratique.

La SDMA (symmetric dimethylarginine) est un biomarqueur indirect, relativement récent, du débit de filtration glomérulaire (DFG) (Kopke et al. 2018). De nombreuses études sont encore en cours, mais il a été démontré que cette molécule présente l'avantage de détecter plus précocement une baisse du DFG que la créatinine. Elle serait

moins influencée par la variation de facteurs extra-rénaux tels que l'âge, le sexe, la race ou encore la masse musculaire (Kopke et al. 2018).

Dans le cas présent, un dosage de SDMA avait été effectué en avril 2016, afin d'explorer la protéinurie persistante alors mise en évidence. Le dosage anormalement élevé de SDMA (18 µmol/dL pour un intervalle de référence compris entre 0 et 14µmol/dL) avait confirmé une atteinte de la fonction rénale, avec une créatininémie dans les valeurs usuelles de l'espèce canine. Lors des consultations de suivi, après diagnostic de glomérulopathie, la SDMA et la créatinine étaient conjointement dosées afin d'avoir une meilleure idée de l'état de la fonction rénale. Les valeurs mesurées se sont progressivement stabilisées avec le traitement mis en place, jusqu'à avoir une valeur de SDMA dans les valeurs hautes de l'intervalle de référence.

A l'admission, le délai d'obtention du résultat (envoi au laboratoire car à l'époque non disponible au chevet du patient) a été un facteur limitant. Ce délai associé au fait que le faisceau de preuves convergait vers une rechute de l'entéropathie exsudative nous ont conduits à ne pas réaliser de dosage de SDMA dans un premier temps. .

Le traitement mis en place a ciblé la rechute de l'entéropathie exsudative. Chez cet animal, l'origine de cette atteinte digestive est connue, par l'intermédiaire de biopsies réalisées en 2015, comme étant dysimmunitaire. Le traitement le plus adapté est donc l'administration de corticoïdes à doses immunosuppressives, associés à du chlorambucil. Cependant, les corticoïdes possèdent des effets secondaires rénaux non désirés dans le cas ici-présent, avec notamment une augmentation de la protéinurie, parmi d'autres effets secondaires généraux (IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup et al. 2013). Au vu de la stabilité de la créatininémie de cet animal, laissant supposer une stabilité de la maladie rénale sous-jacente, le choix du traitement s'est porté sur la régulation nécessaire de la perte protéique digestive, tout en s'assurant régulièrement de la fonction rénale.

En cas de rechute de la panhypoprotéïnémie, la prise en charge thérapeutique dépend directement de l'origine des pertes. Si une origine rénale est suspectée, une mesure du DFG sur 10h par mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène ou encore l'électrophorèse des protéines urinaires constituent des examens complémentaires qui caractérisent plus précisément la fonction rénale.

Afin d'évaluer l'atteinte lésionnelle des reins, une biopsie rénale est à envisager.

Dans le cas exposé dans cet article, la valeur de cholestérolémie a été décisive dans l'orientation du diagnostic vers une rechute de l'entéropathie exsudative ou d'un saignement.

En effet, une hypercholestérolémie peut se développer secondairement. Deux hypothèses permettent d'expliquer cette augmentation : par induction de la biosynthèse hépatique suite à l'hypoalbuminémie chronique, ou compensatoire d'une baisse de pression oncotique plasmatique ou d'une modification de la viscosité plasmatique (Klosterman, Pressler 2011). Une augmentation des apolipoprotéines et des triglycérides a été mise en évidence en médecine humaine (Kronenberg 2005), mais n'a pas été démontré en médecine vétérinaire. Cependant, une augmentation des lipides, autres que le cholestérol, est supposée chez ces chiens atteints de syndrome néphrotique.

A l'inverse, une hypocholestérolémie est classiquement présente lors d'entéropathie exsudative ou d'une hémorragie (Dossin, Lavoué 2011). Une étude menée chez 222 Terriers Irlandais atteints

d'entéropathie exsudative, de glomérulonéphropathie ou bien des deux, a permis de comparer le comportement du cholestérol chez ces individus. Les animaux atteints d'une glomérulopathie ou des deux pathologies présentaient plutôt une hypercholestérolémie, tandis qu'une hypocholestérolémie caractérisait les chiens atteints d'entéropathie exsudative (Littman et al. 2000).

Ces études corroborent donc le diagnostic de rechute d'entéropathie exsudative établie chez la chienne présentée ici.

Conclusion

Ce cas permet d'illustrer le rôle clé de la biologie médicale dans la recherche étiologique d'une panhypoprotéïnémie. En effet, à l'aide des données décrites dans la littérature, la valeur de cholestérolémie est venue renforcer la suspicion d'une rechute de l'entéropathie exsudative. Le traitement immunomodulateur a été adapté, et a permis une amélioration rapide de l'état de santé de l'animal, permettant une sortie d'hospitalisation. Cependant, plusieurs rechutes successives, justifiant des hospitalisations de plus longue durée, ont été observées par la suite, témoignant de la difficulté à stabiliser ces animaux à l'aide de traitements par voie orale uniquement.

Un des éléments importants à prendre en compte lors de l'admission de ces animaux est le score CCECAI, car il permet d'affiner le pronostic en fonction de la sévérité de l'atteinte de l'animal (Allenspach, 2007). D'autres facteurs sont cependant à relier au pronostic, comme l'urémie, la quantité de leucocytes, ou encore le sodium et le potassium (BOTA et al. 2016; Simmerman et al. 2014).

Bibliographie

1. ALLENSPACH, K., WIELAND, B., GRÖNE, A. et GASCHEN, F., 2007. Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2007. Vol. 21, n° 4, pp. 700-708.
2. ALLENSPACH, Karin, LOMAS, Bethany, WIELAND, Barbara, HARRIS, Tonya, PRESSLER, Barrak, MANCHO, Carolina, LEES, George E. et VADEN, Shelly L., 2008. Evaluation of perinuclear antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies as an early marker of protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 2008. Vol. 69, n° 10, pp. 1301-1304.
3. BOTA, D, LECOINDRE, A, POUJADE, A, CHEVALIER, M, LECOINDRE, P, BAPTISTA, F, GOMES, E et HERNANDEZ, J, 2016. Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers – Retrospective study in 31 dogs. *Revue Méd. Vét.* 2016. pp. 8.
4. DOSSIN, Olivier et LAVOUÉ, Rachel, 2011. Protein-Losing Enteropathies in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mars 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 399-418.
5. IRIS CANINE GN STUDY GROUP STANDARD THERAPY SUBGROUP, BROWN, S., ELLIOTT, J., FRANCEY, T., POLZIN, D. et VADEN, S., 2013. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2013. Vol. 27, pp. S27-S43.
6. KLOSTERMAN, Emily S. et PRESSLER, Barrak M., 2011. Nephrotic Syndrome in Dogs: Clinical Features and Evidence-Based Treatment Considerations. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2011. Vol. 26, n° 3, pp. 135-142.
7. KOPKE, M.A., BURCHELL, R.K., RUAUX, C.G., BURTON, S.E., LOPEZ-VILLALOBOS, N. et GAL, A., 2018. Variability of Symmetric Dimethylarginine in Apparently Healthy Dogs: IOI of SDMA. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2018. Vol. 32, n° 2, pp. 736-742.
8. KRONENBERG, Florian, 2005. Dyslipidemia and nephrotic syndrome: Recent advances. *Journal of Renal Nutrition*. avril 2005. Vol. 15, n° 2, pp. 195-203.
9. LITTMAN, Meryl P, DAMBACH, Donna M, VADEN, Shelly L et GIGER, Urs, [sans date]. *Familial Protein-Losing Enteropathy and Protein-Losing Nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases*. . pp. 13.
10. MURPHY, K. F., GERMAN, A. J., RUAUX, C. G., STEINER, J. M., WILLIAMS, D. A. et HALL, E. J., 2003. Fecal α 1 -Proteinase Inhibitor Concentration in Dogs with Chronic Gastrointestinal Disease. *Veterinary Clinical Pathology*. juin 2003. Vol. 32, n° 2, pp. 67-72.
11. NAKASHIMA, K., HIYOSHI, S., OHNO, K., UCHIDA, K., GOTO-KOSHINO, Y., MAEDA, S., MIZUTANI, N., TAKEUCHI, A. et TSUJIMOTO, H., 2015. Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *The Veterinary Journal*. juillet 2015. Vol. 205, n° 1, pp. 28-32.
12. SCHNEIDER, S.M., CIANCIOLO, R.E., NABITY, M.B., CLUBB, F.J., BROWN, C.A. et LEES, G.E., 2013. Prevalence of Immune-Complex Glomerulonephritides in Dogs Biopsied for Suspected Glomerular Disease: 501 Cases (2007-2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2013. Vol. 27, pp. S67-S75.
13. SIMMERSON, S.M., ARMSTRONG, P.J., WÜNSCHMANN, A., JESSEN, C.R., CREWS, L.J. et WASHABAU, R.J., 2014. Clinical Features, Intestinal Histopathology, and Outcome in Protein-Losing Enteropathy in Yorkshire Terrier Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2014. Vol. 28, n° 2, pp. 331-337