



HAL
open science

L'hypercalcémie chez le chien : étude bibliographique et rétrospective sur 170 cas présentés au Centre hospitalier vétérinaire d'Alfort (2010-2022)

Clara Corbic

► To cite this version:

Clara Corbic. L'hypercalcémie chez le chien : étude bibliographique et rétrospective sur 170 cas présentés au Centre hospitalier vétérinaire d'Alfort (2010-2022). Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04481592

HAL Id: dumas-04481592

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04481592v1>

Submitted on 28 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2024

**L'HYPERCALCÉMIE CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE
BIBLIOGRAPHIQUE ET RÉTROSPECTIVE SUR 170 CAS
PRÉSENTÉS AU CENTRE HOSPITALIER VÉTÉRINAIRE
D'ALFORT (2010-2022)**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 08 janvier 2024

par

Clara Roxanne CORBIC

sous la direction de

Ghita BENCHEKROUN

JURY

Président du jury :	M. Sylvain BELLIER	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Morgane CANONNE-GUIBERT	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version décembre 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP	1
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC	2
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP	3
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC	4
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP	5
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC	6
M	Boulois	Henni-Jean	Professeur émérite	DSBP	7
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC	8
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP	9
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP	10
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC	11
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP	12
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP	13
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC	14
M	Desquibet	Loic	Professeur	DSBP	15
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP	16
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP	17
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC	18
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP	19
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC	20
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP	21
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC	22
Mme	Grimard-Ballif	Bénédictine	Professeur	DPASP	23
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP	24
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP	25
M	Kalthauer	Matthias	Professeur	DSBP	26
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP	27
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP	28
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC	29
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC	30
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP	31
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP	32
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP	33
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP	34
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP	35
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP	36
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP	37
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC	38
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC	39

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP	1
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP	2
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	3
Mme	Berboni	Léila	Maître de conférences	DEPEC	5
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC	7
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP	8
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC	9
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP	10
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	11
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP	12
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP	13
Mme	De Paula Reis	Ailine	Maître de conférences	DPASP	14
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP	15
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	16
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP	17
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP	18
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP	19
Mme	Guétn-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP	20
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	21
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	22
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP	23
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP	24
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP	25
M	Mammeti	Mohamed	Maître de conférences	DSBP	26
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC	27
Mme	Margnac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP	28
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	29
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	31
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	32
Mme	Mtmet	Nanjes	Maître de conférences	DPASP	33
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC	34
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC	35
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	36
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP	37
Mme	Quéré	Émile	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	38
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	39
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP	40
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP	41
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC	42

Remerciements

À Mme Ghita Benchekroun Maître de conférences à l'EnVA,

Pour avoir été ma directrice de thèse, pour m'avoir accompagnée avec patience et bienveillance tout au long de ce projet. Merci beaucoup pour votre disponibilité, et vos précieux conseils durant mes années d'études.

Au Président du Jury de cette thèse, M. Sylvain Bellier, Professeur à l'EnvA,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, et vos précieux enseignements en biologie clinique.

À Mme Morgane Canonne-Guibert, Maître de conférences à l'EnvA,

Je vous remercie d'avoir accepté d'examiner ma thèse, et pour vos enseignements riches et pédagogiques, notamment durant les rotations cliniques

Aux docteurs vétérinaires, M. Matisse Lerer et Mme Diane Pichard,

Je vous remercie infiniment d'avoir apporté votre aide lors de la réalisation de cette étude, votre participation m'a permis de gagner un temps précieux.

Table des matières

Liste des figures	3
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Première partie : étude bibliographique	11
1. Rappels physiologiques.....	11
A. <i>Distribution du calcium dans l'organisme</i>	11
B. <i>Rôles du calcium</i>	12
C. <i>Organes et hormones impliqués dans la régulation du calcium</i>	12
a. Organes impliqués dans la régulation calcique.....	13
b. Les principales hormones impliquées dans la régulation calcique.....	17
c. Synthèse.....	22
2. Présentation de l'hypercalcémie chez le chien.....	24
A. <i>Définition et détection</i>	24
B. <i>Conséquences de l'hypercalcémie</i>	25
a. Altération du fonctionnement rénal.....	26
b. Altération structurelle du rein.....	26
c. Affections du bas appareil urinaire.....	27
d. Effets d'une hypercalcémie sur les autres organes.....	27
C. <i>Les principales causes d'hypercalcémie et la présentation de leurs données épidémiologiques et de leur présentation clinique</i>	28
a. Hypercalcémie paranéoplasique.....	28
b. Hyperparathyroïdie primaire.....	32
c. Maladie rénale chronique.....	33
d. Hypocorticisme.....	36
e. Autres causes d'hypercalcémie.....	38
D. <i>Diagnostic</i>	39
a. Hypercalcémie paranéoplasique.....	41
b. Hyperparathyroïdie primaire.....	42
c. Maladie rénale chronique.....	42
d. Maladie d'Addison.....	44
e. Autres causes d'hypercalcémie.....	45
Deuxième partie : étude rétrospective	47
1. Objectif.....	47
2. Matériels et méthodes.....	47
A. <i>Population d'étude</i>	47
B. <i>Données collectées</i>	48
a. Données épidémiologiques.....	48
b. Anamnèse et signes cliniques.....	48
c. Examens complémentaires.....	49
d. Diagnostic.....	51
C. <i>Méthode d'analyse</i>	53
a. Présentation des données.....	53
b. Tests statistiques.....	54
3. Résultats.....	55
A. <i>Population d'étude et étiologies</i>	55
B. <i>Epidémiologie</i>	57
a. Race et format.....	57
b. Sexe et stérilisation.....	58

c. Age à la détection	59
C. Présentation clinique	60
D. Examens complémentaires	63
a. Analyses biochimiques	63
b. Analyses urinaires	68
E. Comparaison des groupes de chiens appartenant au catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et « hyperparathyroïdie primaire »	69
a. Epidémiologie	69
b. Signes cliniques	73
c. Signes paracliniques	75
4. Discussion	85
A. Comparaison aux données de la littérature	85
a. Epidémiologie	85
b. Signes cliniques	87
c. Signes paracliniques	88
B. Hypercalcémie paranéoplasique ou hyperparathyroïdie primaire ?	89
a. Résumés des résultats de l'étude	89
b. Limites de l'étude	93
c. Perspectives	93
Conclusion	95
Liste des références bibliographiques	96

Liste des figures

Figure 1 : Répartition du calcium extracellulaire dans l'organisme, adapté depuis (Schenck <i>et al.</i> , 2006).....	11
Figure 2 : Absorption intestinale du Calcium (d'après (Blaine <i>et al.</i> , 2015)	14
Figure 3 : Absorption du calcium par l'anse ascendante de Henlé adapté d'après (Blaine <i>et al.</i> , 2015)	15
Figure 4 : Absorption active du calcium par le tubule contourné distal adapté d'après (Blaine <i>et al.</i> , 2015).....	16
Figure 5 : Synthèse et sécrétion de la PTH, adapté d'après (Schenck <i>et al.</i> , 2006).....	18
Figure 6 : La relation entre la concentration de PTH et la concentration sérique en calcium ionisé (adapté d'après (Schenck <i>et al.</i> , 2006)	19
Figure 7 : Le métabolisme de la vitamine D adapté d'après (Schenck <i>et al.</i> , 2006).....	20
Figure 8 : Effets du FGF 23 sur la glande parathyroïde adapté d'après (Galitzer <i>et al.</i> , 2008).....	22
Figure 9 : Synthèse de la régulation de la concentration sérique de calcium adapté d'après (Schöfl, 2019).....	24
Figure 10 : Rôles de la PTHrp, adaptés d'après (Rosol <i>et al.</i> , 1995)	31
Figure 11 : Algorithme présentant l'approche diagnostique d'une hypercalcémie adapté d'après (de Brito Galvão <i>et al.</i> , 2017).....	40
Figure 12 : Classification IRIS de la maladie rénale chronique (Bartges, 2012).....	43
Figure 13 : Pourcentage des individus selon les différentes causes d'hypercalcémie.....	55
Figure 14 : Répartition des individus selon leur format	57
Figure 15 : Répartition du sexe des chiens selon chaque cause d'hypercalcémie	58
Figure 16 : Répartition des chiens selon leur classe d'âge toute catégorie	59
Figure 17 : Répartitions des chiens selon leur classe d'âge selon les causes d'hypercalcémie	60
Figure 18 : Signes cliniques présents au moment de la détection de l'hypercalcémie (toutes catégories confondues)	61
Figure 19 : Signes cliniques présents au moment de la détection d'une hypercalcémie paranéoplasique.....	62
Figure 20 : Signes cliniques à la détection d'une hyperparathyroïdie primaire	63
Figure 21 : Pourcentage de leucocytose et leucopénie dans chaque catégorie	67

Figure 22 : Répartition des individus selon leur classe d'âge pour chacune des 2 catégories
.....73

Liste des tableaux

Tableau 1 : Intervalle de référence des variables décrites dans notre étude.....	50
Tableau 2 : Répartition des différentes races dans les catégories "hypercalcémie paranéoplasique" et "hyperparathyroïdie primaire"	71
Tableau 3 : Répartition des chiens selon leur format dans les catégories « hypercalcémie paranéoplasique » et « hyperparathyroïdie primaire »	71
Tableau 4 : Répartition des mâles et des femelles au sein des 2 catégories	72
Tableau 5 : Répartition des chiens stérilisés vs entiers au sein de chaque catégorie	73
Tableau 6 : Signes cliniques présent lors de la détection de l'hypercalcémie dans les 2 groupes de chien	74
Tableau 7 : Phosphorémie à la détection de l'hypercalcémie	75
Tableau 8 : Magnésiémie à la détection de l'hypercalcémie	76
Tableau 9 : Urémie à la détection de l'hypercalcémie.....	77
Tableau 10 : Créatininémie à la détection de l'hypercalcémie	77
Tableau 11 : Activité des PAL au moment de la détection de l'hypercalcémie	78
Tableau 12 : Activité des ALAT à la détection de l'hypercalcémie	79
Tableau 13 : Protéïnémie à la détection de l'hypercalcémie	80
Tableau 14 : Albuminémie au moment de la détection de l'hypercalcémie	80
Tableau 15 : Hématocrite au moment de la détection de l'hypercalcémie.....	81
Tableau 16 : Numération plaquettaire au moment de la détection de l'hypercalcémie	82
Tableau 17 : Numération leucocytaire au moment de la détection de l'hypercalcémie	82
Tableau 18 : Cristallurie au moment de la détection de l'hypercalcémie	84
Tableau 19 : Résultats des urocultures	84



Liste des abréviations

ACTH : hormone adrénocorticotrope

ADH : hormone anti-diurétique

ALAT : alanine aminotransférase

AMPC : adénosine monophosphate cyclique

ATP : adénosine triphosphate

CaSR : calcium sensing receptor

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique

FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23

IGF1 : insuline growth factor 1

IRIS : international renal interest society

MRC : maladie rénale chronique

PAL : phosphatases alcalines

PTH : parathormone

PTHrp : parathormone related protein

PUPD : polyuro-polydipsie

RANKL : Receptor Activator of nuclear factor kB ligand

ROMK : Renal Outer Medullary Potassium Channel

TRPV5 : Transient receptor potential vanilloid 5

TRPV6 : Transient receptor potential vanilloid 6

VDPB : vitamin D binding protein



Introduction

Le calcium est un minéral essentiel qui intervient à de nombreuses échelles telles que la contraction musculaire, la coagulation sanguine, l'activité enzymatique, l'excitabilité des neurones, la sécrétion hormonale et l'adhérence des cellules (Rosol *et al.*, 1995).

Le calcium sérique total regroupe le calcium de 3 formes différentes : lié aux protéines, sous forme complexé (au phosphore, citrate, sulfate, lactate ou bicarbonates) et sous forme ionisé. Le calcium ionisé représente environ 50% du calcium total et il s'agit de la forme biologiquement active du calcium, qui est directement impliquée dans la régulation calcique (Messinger *et al.*, 2009).

L'homéostasie calcique permet de maintenir la concentration sérique en calcium dans un intervalle étroit qui permet de fournir la quantité nécessaire de calcium intracellulaire. Lorsque ces mécanismes sont défectueux, il en résulte une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Les principales hormones régulatrices sont la parathormone (PTH), le calcitriol (la forme active de la vitamine D) et la calcitonine (Schenck *et al.*, 2006).

L'hypercalcémie est une manifestation de plusieurs maladies, certaines étant relativement fréquentes et d'autres plus rares. De nombreux mécanismes peuvent entraîner une hypercalcémie, en particulier une augmentation de la résorption osseuse, une augmentation de l'absorption intestinale de calcium, ainsi qu'une diminution de l'excrétion urinaire de calcium. Les principales causes d'hypercalcémie décrites chez le chien sont les syndromes paranéoplasiques, l'hyperparathyroïdie primaire, l'hypocorticisme, et la maladie rénale chronique (Kruger et Osborne, 2011).

L'objectif de cette thèse est dans un premier temps de présenter une synthèse de la littérature sur les principales causes d'hypercalcémie chez le chien. Dans un second temps, une étude rétrospective des cas d'hypercalcémie chez le chien, reçus du centre hospitalier universitaire d'Alfort diagnostiqués entre janvier 2010 et décembre 2022 a été réalisée. L'objectif était de décrire les causes identifiées et leurs fréquences respectives puis de comparer les chiens présentant une hypercalcémie secondaire à un syndrome paranéoplasique et ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire afin d'identifier si des critères permettraient d'orienter précocement le diagnostic vers l'une ou l'autre de ces deux causes d'hypercalcémie.

Première partie : étude bibliographique

1. Rappels physiologiques

A. Distribution du calcium dans l'organisme

Dans l'organisme, le calcium existe sous différentes formes. Les os constituent une localisation préférentielle du calcium : 99% du calcium y est localisé, sous forme d'hydroxyapatite en association avec du phosphate et de l'eau (Greco, 2012). Les 1% restant se répartissent de la manière suivante : 0,9% dans le milieu intracellulaire et 0,1 % dans les fluides extracellulaires (milieu interstitiel et plasmatique) (Daniels et Sakakeeny, 2015).

Dans le milieu extracellulaire le calcium est présent majoritairement sous forme ionisée (55%) ou lié à des protéines (35%) ou complexé (10%) (cf figure 1). Le calcium ionisé représente le calcium biologiquement actif dans l'organisme, tandis que les protéines ont un rôle de stockage du calcium lorsqu'il leur est lié. Le calcium complexé aurait également un rôle biologique, cependant il n'est pas clairement décrit actuellement (Schenck *et al.*, 2006).

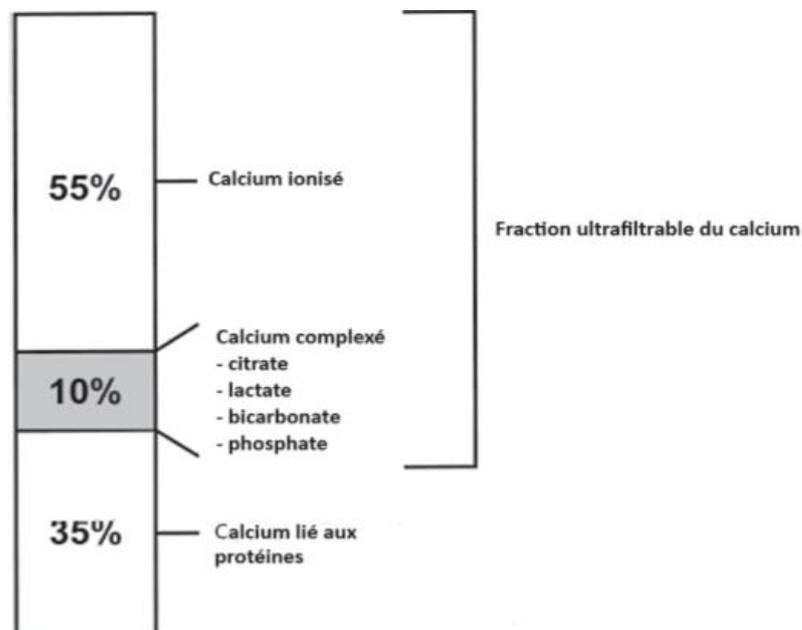


Figure 1 : Répartition du calcium extracellulaire dans l'organisme, adapté depuis (Schenck *et al.*, 2006)

B. Rôles du calcium

Le calcium est impliqué dans de nombreuses réactions enzymatiques, dans le fonctionnement de transporteurs membranaires, la stabilité des membranes cellulaires, la coagulation sanguine, la conduction nerveuse, la transmission neuro-musculaire, la contraction musculaire, le tonus des muscles lisses des parois vasculaires, la sécrétion de certaines hormones, la résorption osseuse, le contrôle du métabolisme hépatique du glycogène, et la division et croissance cellulaire.

Le calcium intracellulaire agit comme un messenger ionique crucial dans la transmission de signaux à l'intérieur des cellules. Il joue un rôle essentiel en tant que médiateur dans le processus de transmission des signaux reçus par la cellule depuis sa membrane externe vers l'intérieur de la cellule. En tant que tel, il est l'un des premiers régulateurs des réponses cellulaires aux agonistes, contribuant ainsi à la régulation de divers processus cellulaires tels que la contraction musculaire, la sécrétion cellulaire et la régulation génétique. Le calcium ionisé est également présent dans le fluide extracellulaire qui régule le fonctionnement cellulaire de nombreux organes tels que les reins, les parathyroïdes et les cellules C des glandes thyroïdes (Schenck *et al.*, 2006).

C. Organes et hormones impliquées dans la régulation du calcium

La régulation du calcium au sein de l'organisme implique 3 organes : les reins, les intestins et les os, ainsi que 3 hormones principales : la PTH, la vitamine D et la calcitonine (Martin, 1998). La PTH permet une régulation rapide du calcium ionisé dans le sérum tandis que la calcitonine est impliquée dans des mécanismes plus longs. D'autres molécules agissent sur l'homéostasie calcique comme par exemple les corticoïdes, les œstrogènes, la thyroxine et l'hormone de croissance mais ont un rôle plus limité (Schenck *et al.*, 2006). Ces hormones permettent la régulation du calcium ionisé, c'est-à-dire le calcium biologiquement actif, afin de maintenir la différence de potentiel des cellules excitables (Rendina-Ruedy et Rosen, 2022).

a. Organes impliqués dans la régulation calcique

1. Intestins

Le tube digestif est le lieu d'absorption du calcium provenant de l'alimentation par l'intermédiaire de 2 mécanismes : un transport intercellulaire non saturable (passif) et un transporteur transcellulaire saturable (actif). Le pourcentage de calcium absorbé dépend de la teneur en calcium contenu dans l'alimentation : plus l'aliment est riche en calcium, moins il sera absorbé par les intestins (Rosol *et al.*, 1995).

L'absorption passive de calcium se fait par l'intermédiaire des jonctions serrées selon le gradient de concentration du calcium. Il a été montré que la majorité de l'absorption passive du calcium a lieu dans l'iléon (65%) car le transit dans cette portion de l'intestin dure plus longtemps, puis dans le jéjunum (17%) et enfin le duodénum (8%) qui est la portion qui absorbe le plus rapidement le calcium. Les jonctions serrées sont constituées de protéines telles que les claudines, dont leur expression peut être induite par le calcitriol (Christakos, 2012).

L'absorption active de calcium met en jeu une pompe calcique qui ajuste l'absorption du calcium selon sa quantité contenue dans l'alimentation : plus la teneur en calcium est élevée et moins la pompe est active (Greco, 2012). Ce transport actif nécessite le calcitriol et se localise sur toutes les portions du tube digestif, mais préférentiellement au niveau du duodénum (Christakos, 2012).

La première étape du transport est l'entrée de calcium dans les entérocytes par l'intermédiaire d'une protéine membranaire : *Transient receptor potential vanilloid type 6* (TRPV6) dont l'expression est stimulée par le calcitriol, par un régime alimentaire pauvre en calcium et au moment du sevrage. Cependant, d'autres canaux calciques peuvent être impliqués (Christakos, 2012).

La deuxième étape est le déplacement du calcium au sein de l'entérocyte par des protéines, comme par exemple la calbindine (calbindine D_{28k}) dont l'expression est régulée par le calcitriol. Cette protéine peut se lier à 4 ions de Calcium maximum. Ce mécanisme permet également de limiter la cytotoxicité du calcium (Christakos, 2012).

La troisième et dernière étape est la sécrétion du calcium par l'entérocyte à son pôle basolatéral par l'intermédiaire d'une pompe PMCA 1b (plasma membrane calcium pump) dans le flux sanguin, contre son gradient de concentration. Ce transport nécessite de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Il n'est pas certain à ce jour que le calcitriol ait une influence sur la synthèse de cette pompe (Christakos, 2012).

Ainsi, le tractus digestif est une source de calcium dont l'absorption est régulée, ce qui permet à l'organisme d'adapter la quantité de calcium ingéré (Greco, 2012). La synthèse de l'absorption intestinale de calcium est schématisée par la figure 2 ci-dessous.

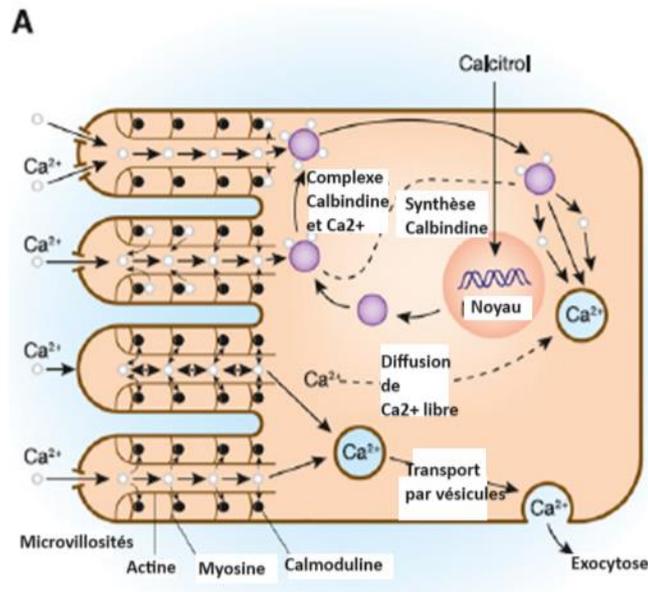


Figure 2 : Absorption intestinale du Calcium (d'après (Blaine *et al.*, 2015))

2. Les reins

Les reins sont impliqués dans l'homéostasie calcique parce qu'ils représentent une voie d'excrétion du calcium. Chez un organisme sain, 98% du calcium est réabsorbé et seulement 2% est excrété dans les urines. La réabsorption a lieu dans le tube contourné proximal (qui réabsorbe la plus grande quantité de calcium), dans le tube contourné distal (quantité de calcium réabsorbée moindre) et dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (plus petite quantité de calcium réabsorbé) (Greco, 2012).

Premièrement, le glomérule rénal filtre le calcium sous forme ionisée ou complexée passivement. Afin de maintenir une charge ionique stable, environ 98% du calcium filtré est réabsorbé le long du néphron (Favus *et al.*, 2006). Environ 60-70% du calcium est réabsorbé par le tube contourné proximal, environ 20% est réabsorbé par l'anse de Henlé, 10% par le tube contourné distal et 5% par le tube collecteur (Blaine *et al.*, 2015).

La réabsorption de calcium par le tubule contourné proximal se fait majoritairement par diffusion passive et secondairement au passage de l'eau (environ 80%) ou par transport actif (10-15%) sous le contrôle de la PTH et de la calcitonine (Blaine *et al.*, 2015).

La réabsorption de calcium par la branche large ascendante de l'anse de Henlé met en jeu des transports paracellulaires et transcellulaires et est schématisée par la figure 3 ci-dessous. Concernant le transport paracellulaire du calcium, il est dépendant de la force du gradient électrochimique entre le liquide de la lumière tubulaire et les vaisseaux sanguins. Ce gradient électrochimique est dû à deux canaux localisés au pôle apical : un canal $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ (NKCC2) et un canal potassique ROMK (*Renal Outer Medullary Potassium Channel*). La réabsorption de NaCl via le NKCC2 est électriquement neutre car dans la cellule entrent un ion Na^+ , un ion K^+ et deux ions Cl^- . Cependant, le potassium rediffuse dans la lumière tubulaire par le canal ROMK tandis que les ions Na^+ et Cl^- accumulés dans la cellule diffusent dans le sang par une pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP-ase}$ dépendante et des canaux Cl^- localisés au pôle controlatéral. Ce procédé est à l'origine d'une réabsorption de NaCl et de la création d'un gradient électrochimique par un excès de charges positives dans la lumière tubulaire. Une fuite d'ions positifs tels que le calcium et le magnésium a lieu par la voie paracellulaire afin de rééquilibrer les charges (Blaine *et al.*, 2015). Par ailleurs, cette voie paracellulaire est également dépendante d'un récepteur sensible au calcium (CaSR) localisé dans la membrane basolatérale. Ce récepteur détecte la concentration de calcium dans le sang (Favus *et al.*, 2006) afin d'adapter sa réabsorption. En cas d'inhibition de ce récepteur, l'expression des protéines (claudines) qui forment les jonctions serrées est modifiée et le passage paracellulaire de calcium est diminué (Blaine *et al.*, 2015).

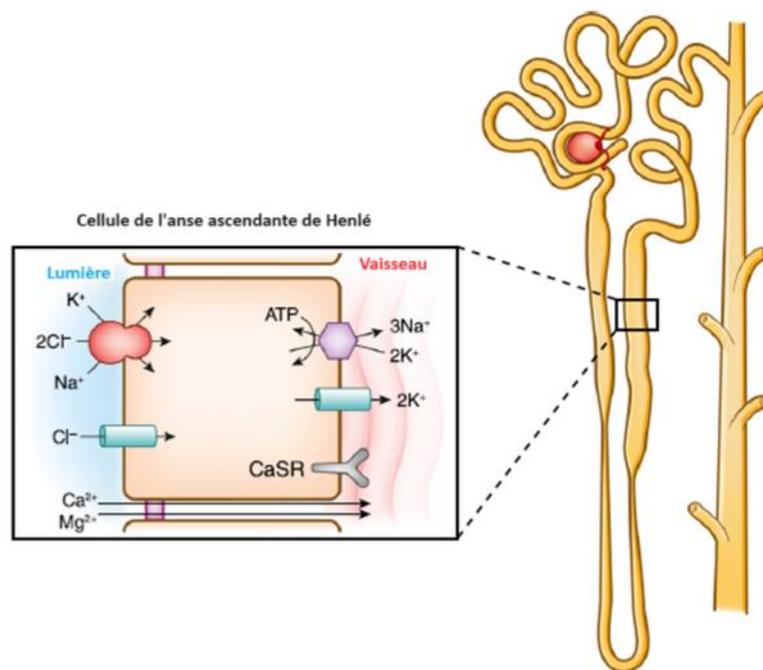


Figure 3 : Absorption du calcium par l'anse ascendante de Henlé adapté d'après (Blaine *et al.*, 2015)

La réabsorption de calcium par le tube contourné distal se fait exclusivement par l'intermédiaire de transports actifs impliquant la voie transcellulaire, qui est contre le gradient électrochimique de calcium (cf figure 4). La première étape est le passage de calcium via une protéine *Transient receptor potential vanilloid 5* (TRPV5) à travers la membrane apicale. La seconde étape est le transport du calcium depuis la membrane apicale jusqu'à la membrane basolatérale par une protéine de transport (calbindine-D28K). La dernière étape est le passage du calcium du cytosol au vaisseau sanguin par un transporteur Na-Ca (NCX1) et une pompe Ca^{2+} ATP-ase dépendante (PMCA 1b) (Blaine *et al.*, 2015). Le tube contourné distal est également un lieu de régulation du calcium via la PTH et la calcitonine (Greco, 2012).

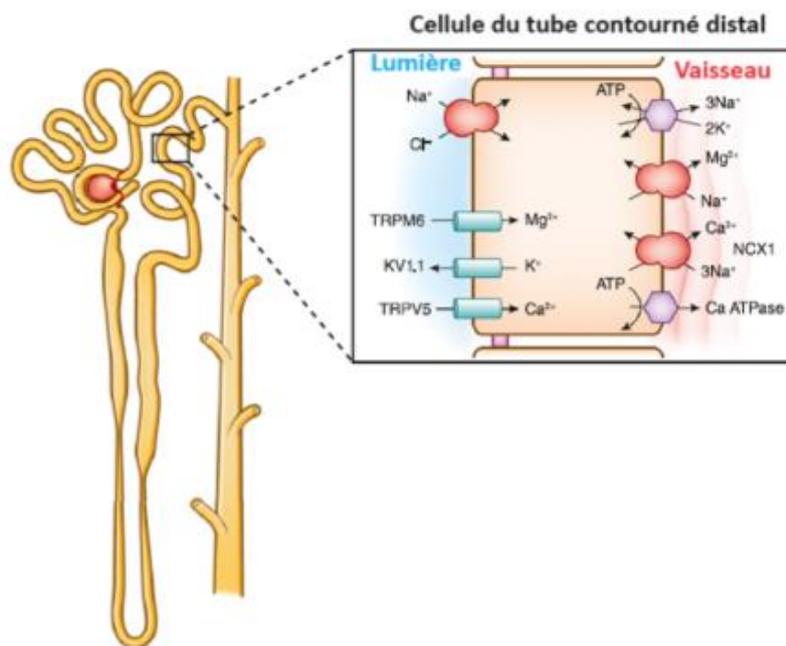


Figure 4 : Absorption active du calcium par le tubule contourné distal adapté d'après (Blaine *et al.*, 2015)

3. La matrice osseuse

Le calcium provenant du tissu osseux a deux origines possibles : le calcium directement mobilisable provenant du fluide extracellulaire ou le calcium sous forme d'hydroxyapatite (Rosol *et al.*, 1995). Ils sont localisés entre les ostéoblastes (à la frontière des vaisseaux sanguins) et les ostéocytes qui sont plus profonds dans l'os. Ces deux types de cellules possèdent des projections cytoplasmiques qui leur permettent d'interagir par l'intermédiaire de jonctions serrées (Greco, 2012).

La matrice osseuse se renouvelle de manière continue par un processus qui implique des ostéoclastes et des ostéoblastes. Les ostéoclastes sont les cellules à l'origine de la résorption des cristaux d'hydroxyapatite tandis que les ostéoblastes sont des cellules qui forment la nouvelle matrice (Greco, 2012).

b. Les principales hormones impliquées dans la régulation calcique

1. La parathormone

La parathormone (PTH) est une hormone polypeptidique sécrétée uniquement par les cellules des glandes parathyroïdes et joue un rôle dans la régulation du calcium via différents mécanismes impliquant notamment les os et les reins (Rendina-Ruedy et Rosen, 2022). Chez un organisme sain, la sécrétion de PTH est relativement constante et permet de maintenir la concentration de calcium ionisé sérique stable (Schenck *et al.*, 2006).

La sécrétion de PTH est dépendante de la concentration en calcium ionisé extracellulaire et du calcitriol (forme active de la vitamine D). En effet, le calcitriol module l'expression du gène codant pour les récepteurs au calcium, comme représenté sur la figure 5 (Schenck *et al.*, 2006). La concentration en calcium ionisé est monitorée par des récepteurs spécifiques (calcium-sensing receptors CaSR) localisés dans les cellules à la surface des glandes parathyroïdes et à la surface de la branche large ascendante de l'anse de Henlé. Si la concentration en calcium est trop élevée, le récepteur est inhibé et si elle est trop faible, le récepteur est activé (Song, 2017).

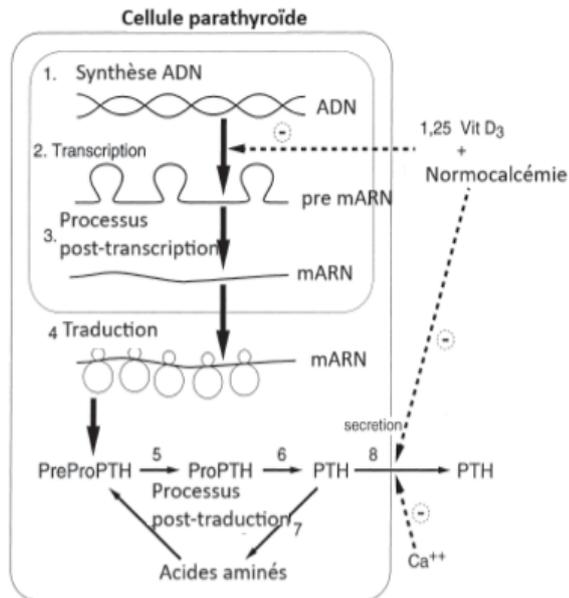


Figure 5 : Synthèse et sécrétion de la PTH, adapté d'après (Schenck *et al.*, 2006)

En cas de diminution de la concentration sérique en calcium ionisé, la PTH est davantage sécrétée et agit comme un facteur protecteur de l'organisme face à une hypocalcémie. En revanche, lors d'augmentation de la concentration sérique en calcium ionisé, la sécrétion de PTH est diminuée mais n'est jamais nulle (cf figure 6). Cependant, il a été montré que le calcitriol permet d'inhiber la transcription du gène codant pour la PTH et de stimuler la synthèse de récepteurs au calcium (Silver *et al.*, 1999). Une discrète variation de concentration sérique en calcium ionisé peut entraîner une grande variation de sécrétion de PTH (Schenck *et al.*, 2006).

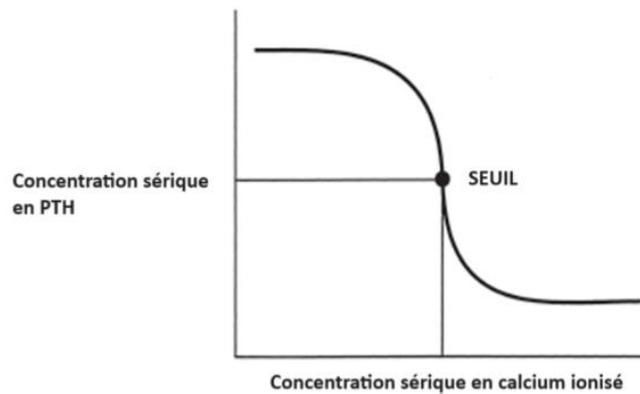


Figure 6 : La relation entre la concentration de PTH et la concentration sérique en calcium ionisé (adapté d'après (Schenck *et al.*, 2006)

La matrice osseuse est un des lieux principaux de stockage du calcium, et le squelette est un tissu en perpétuel renouvellement. La PTH sécrétée dans la circulation sanguine, permet de stimuler la résorption osseuse via les ostéoblastes. Une fois activés, les ostéoblastes libèrent une protéine dénommée RANKL (Receptor Activator of nuclear factor kB ligand) qui agit sur les ostéoclastes en stimulant leur activité, ce qui par conséquent entraîne une augmentation de calcium ionisé sérique (Datta et Abou-Samra, 2009). En revanche, il est intéressant de noter qu'une administration ponctuelle de PTH entraîne les effets inverses, c'est-à-dire une augmentation de la masse osseuse (Rendina-Ruedy et Rosen, 2022).

De plus, la PTH agit sur les reins et permet d'augmenter la réabsorption tubulaire de calcium directement et indirectement. En effet, la PTH agit directement sur le tube contourné distal et cela augmente la réabsorption de calcium et agit indirectement sur la branche ascendante du tube de Henlé en augmentant les charges positives dans le néphron, et par conséquent une réabsorption de calcium. Enfin, la PTH permet d'accélérer la formation de calcitriol par le rein (Schenck *et al.*, 2006) et agit conjointement avec le calcitriol pour augmenter l'absorption intestinale de calcium (Daniels et Sakakeeny, 2015).

2. La vitamine D

La vitamine D est une hormone apportée exclusivement par l'alimentation chez les chiens, sous forme de vitamine D3 (cholécalférol) et vitamine D2 (ergocalciférol). En effet, les chiens ne sont pas capables de synthétiser la vitamine D3 par la peau lors d'exposition aux rayons ultra-violet.

Après ingestion, le cholécalférol ou l'ergocalciférol sont absorbés grâce à des réactions chimiques mettant en jeu diverses enzymes, les acides biliaires ainsi que des chylomicrons. Puis, ils sont transportés par la glycoprotéine Vitamin D Binding Protein (VDBP) via les vaisseaux lymphatiques intestinaux jusqu'au foie où diverses réactions enzymatiques dont une réaction d'hydroxylation ont lieu afin de former le calcidiol (25-hydroxycholécalférol). Enfin, le calcidiol est transporté par la VDBP jusqu'au tube contourné proximal où une nouvelle réaction d'hydroxylation a lieu afin de synthétiser le calcitriol (1,25-dihydroxycholécalférol) (Zafalon *et al.*, 2020). En effet, la formation de calcidiol ne dépend pas de la concentration sérique en calcium ou en phosphore et cette molécule ne possède pas d'effet sur l'organisme (Schenck *et al.*, 2006). Ces réactions enzymatiques sont synthétisées et représentées sur la figure 7 ci-dessous.

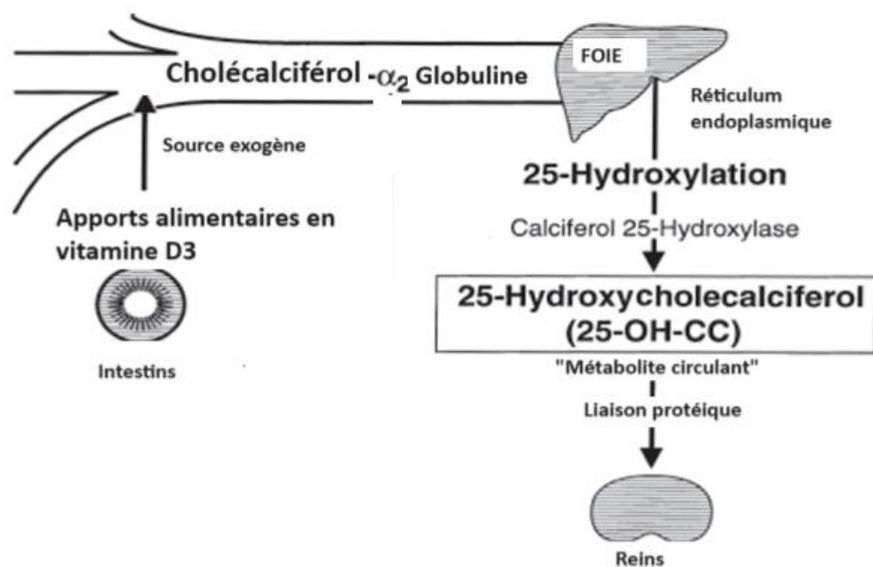


Figure 7 : Le métabolisme de la vitamine D adapté d'après (Schenck *et al.*, 2006).

La régulation de la vitamine D se fait essentiellement au niveau rénal par l'intermédiaire de l'enzyme qui catalyse la synthèse de calcitriol (1-alpha-hydroxylase) et dépend de la concentration en phosphore, de la concentration sanguine en PTH et de la concentration sérique en calcium ionisé (Cline, 2012).

Lors d'un déficit en phosphore, en calcium, en PTH ou en calcitriol, la synthèse de calcitriol est stimulée. En effet, la PTH stimule la 1-alpha-hydroxylase, l'enzyme qui catalyse la synthèse de calcitriol au sein du parenchyme rénal, et stimule également la synthèse de cette même enzyme. Or, cette dernière est inhibée en présence de calcium ou de phosphore. Par ailleurs, d'autres

molécules ont des effets stimulants sur la vitamine D tels que la calcitonine, les œstrogènes (via la PTH) et la testostérone.

Cependant, d'autres mécanismes inhibent la synthèse de calcitriol, tels que le calcitriol (rétrocontrôle négatif), une hypercalcémie ou une hyperphosphorémie. En cas d'hypercalcémie, le calcium inhibe la synthèse de PTH et par conséquent inhibe indirectement la synthèse de calcitriol (Schenck *et al.*, 2006).

Les rôles du calcitriol sont multiples, il permet d'augmenter la concentration sérique en calcium et en phosphore en augmentant leur absorption au niveau des intestins (passage de la lumière intestinale aux vaisseaux sanguins par l'intermédiaire des entérocytes). En effet, il permet d'induire la synthèse d'une pompe calcique ATPase dépendante sur la membrane des entérocytes, qui permet le transport de calcium depuis les entérocytes jusqu'aux vaisseaux sanguins. Le calcitriol contribue également à la synthèse d'une pompe sodium/phosphore qui permet l'entrée de phosphore dans les entérocytes (Schenck *et al.*, 2006). De plus, il augmente la résorption osseuse. Enfin, il potentialise les effets de la PTH sur la réabsorption tubulaire rénale de calcium (Cline, 2012). En plus d'être hypercalcémiant, le calcitriol est également essentiel pour maintenir l'intégrité de la barrière intestinale parce qu'il participe à la régulation de l'expression des protéines qui constituent les jonctions serrées, à la production des enzymes de la bordure en brosse et à la formation des microvillosités (Stockman *et al.*, 2021).

3. La calcitonine

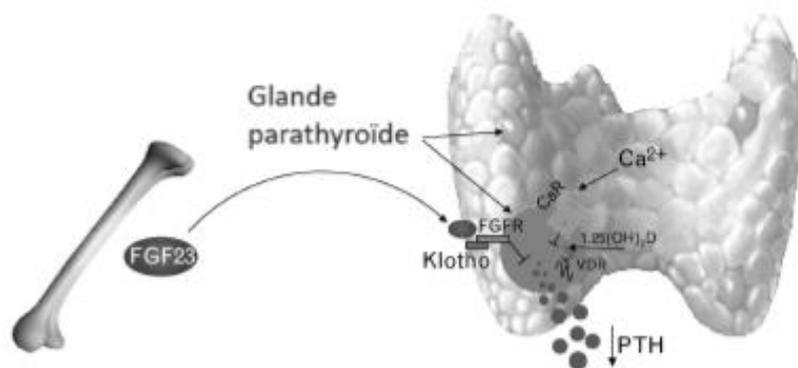
La calcitonine est une hormone synthétisée par les cellules C des glandes thyroïdes et est sécrétée essentiellement lors d'hypercalcémie (notamment post-prandiale) parce qu'elle agit sur les os notamment en inhibant la résorption osseuse. Elle a donc un effet hypocalcémiant (Schenck *et al.*, 2006). En effet, lors d'augmentation de calcium intravasculaire ou dans le milieu extracellulaire, la synthèse et la sécrétion de calcitonine sont stimulées. C'est également le cas lors d'ingestion d'aliments trop riches en calcium où dans ce cas, la gastrine stimule la sécrétion de calcitonine.

La calcitonine agit principalement sur les os mais également sur les reins. Concernant la matrice osseuse, cette hormone permet de stocker le calcium absorbé par le tube digestif dans les ostéoblastes (limitant ainsi une augmentation de la concentration sérique en calcium) et également de diminuer l'activité et le nombre des ostéoclastes et par conséquent de diminuer la résorption osseuse et donc la libération de calcium. Enfin, la calcitonine diminue la réabsorption rénale de

phosphore et stimule la synthèse de calcitriol (Nap et Hazewinkel, 1994). C'est donc une hormone hypocalcémisante et hypophosphorémisante.

4. Le facteur de croissance fibroblastique 23

Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF 23) est une hormone qui a récemment été reconnue comme jouant un rôle dans la régulation phospho-calcique. En médecine humaine, il a été montré qu'elle est impliquée dans de nombreuses maladies osseuses, dans les complications des maladies rénales chroniques et dans des maladies cardio-vasculaires (Hardcastle et Dittmer, 2015). Le FGF 23 est le principal facteur humoral de la régulation du phosphore dans l'organisme. Il est synthétisé et sécrété par les ostéocytes en réponse à une augmentation de la concentration sérique en phosphore ou en calcitriol (cf figure 8). Ensuite, il se fixe à ses récepteurs au sein du parenchyme rénal et stimule l'excrétion de phosphore dans les urines alors qu'il diminue la synthèse de calcitriol (Galitzer *et al.*, 2008).



Klotho et FGFR = Récepteurs à FGF23

VDR = Récepteur à la vitamine D

Figure 8 : Effets du FGF 23 sur la glande parathyroïde adapté d'après (Galitzer *et al.*, 2008)

c. Synthèse

Tout d'abord, il est important de noter que la régulation du calcium au sein de l'organisme est intimement liée à la régulation du phosphore. En effet, la PTH est hypercalcémisante mais augmente l'excrétion rénale de phosphore et inhibe sa réabsorption rénale, elle est donc

hypophosphorémiante. En revanche, le calcitriol augmente l'absorption intestinale et rénale de phosphore, elle est donc hyperphosphorémiante. Il a été montré qu'une augmentation de calcium et de phosphore conjointement (notamment lorsque le produit de calcium et phosphore est supérieur à 60-70) entraîne une minéralisation des tissus mous, ce qui peut avoir de graves conséquences, notamment lorsqu'il s'agit du tissu cardiaque et/ou rénal (Daniels et Sakakeeny, 2015).

En cas d'hypocalcémie, ce sont la PTH et le calcitriol qui sont impliqués dans les mécanismes régulateurs. En premier lieu, la sécrétion de PTH secondairement à une baisse moyenne de la calcémie est déclenchée dans les secondes qui suivent l'apparition de l'hypocalcémie. En même temps que la sécrétion de PTH, la réabsorption de calcium rénale et l'excrétion rénale de phosphore se mettent en place en quelques minutes, tandis que la résorption osseuse est un mécanisme qui nécessite davantage de temps, environ 1 à 2 heures. En second lieu, après plusieurs heures passées en situation d'hypocalcémie, la sécrétion de PTH stimule la synthèse et la sécrétion de calcitriol permettant l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium et de la résorption osseuse. De plus, un autre mécanisme se met en place en quelques heures, il s'agit de la stimulation de la transcription du gène qui code pour la PTH, permettant sur le long terme (quelques jours voire quelques semaines) d'augmenter encore davantage la sécrétion de PTH, ce qui aboutit à une hypertrophie et hyperplasie des glandes parathyroïdes (Schenck *et al.*, 2006).

En cas d'hypercalcémie, les mécanismes inverses se mettent en place. En effet, la synthèse et la sécrétion de la PTH sont diminuées et la dégradation intracellulaire de la PTH dans les cellules de la parathyroïde est accélérée. Ensuite, la sécrétion de calcitonine (par la glande thyroïde) est stimulée afin de limiter l'augmentation de calcium (Schenck *et al.*, 2006). Si l'hypercalcémie se maintient dans le temps, une hyperplasie des cellules C de la glande thyroïde se met en place. Cependant, cela ne permet pas de lutter contre l'hypercalcémie à cause de l'effet transitoire de la calcitonine qui stimule la résorption osseuse. La synthèse de calcitriol est diminuée par un effet direct du calcium ionisé et indirect par la diminution de la sécrétion de la PTH (Rosol *et al.*, 1995). La figure 9 synthétise la régulation calcique.

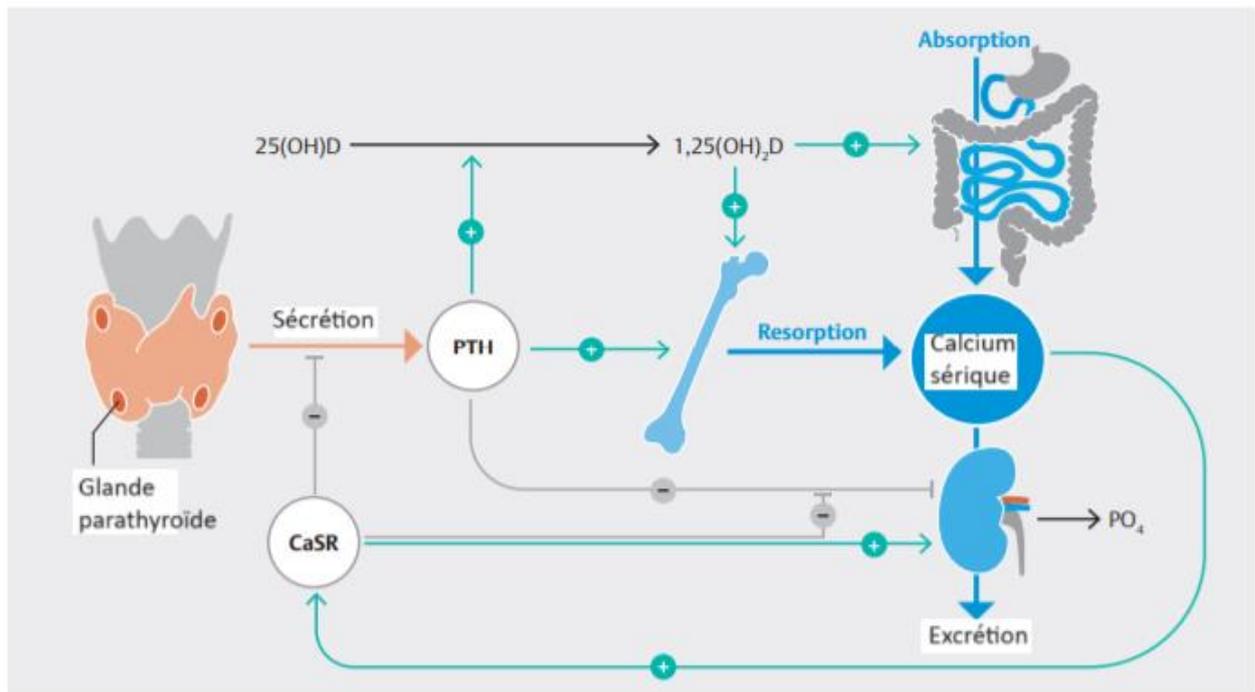


Figure 9 : Synthèse de la régulation de la concentration sérique de calcium adapté d'après (Schöfl, 2019)

2. Présentation de l'hypercalcémie chez le chien

A. Définition et détection

L'hypercalcémie chez un chien se définit lorsque la concentration en calcium total dans le sérum est supérieure à 12 mg/dL pour la majorité des laboratoires (Martin, 1998) ou lorsque la concentration en calcium ionisé dans le sérum est supérieure à 1,45 mmol/L (Daniels et Sakakeeny, 2015). Il existe cependant des variations d'intervalle de référence selon les méthodes d'analyse utilisées. Par ailleurs, afin de détecter une hypercalcémie il est préférable d'utiliser la valeur de la concentration du calcium ionisé parce qu'elle représente le calcium biologiquement actif dans l'organisme (Daniels et Sakakeeny, 2015), d'autant plus que les deux mesures ne sont pas toujours corrélées (de Brito Galvão *et al.*, 2017). En effet, une valeur de calcium total dans les valeurs usuelles ne permet pas d'exclure une augmentation de la concentration de calcium ionisé et par conséquent une hypercalcémie (Adamantos et Boag, 2008).

Différents seuils ont été déterminés afin de caractériser la gravité de l'hypercalcémie. Lorsque la concentration de calcium total est supérieure à 15mg/dL ou lorsque la calcémie ionisée est

supérieure à 1,8mmol/L, l'animal atteint manifeste généralement des signes cliniques en rapport avec cette augmentation. Lorsque la calcémie totale est supérieure à 18-20mg/dL ou lorsque la calcémie ionisée est supérieure à 2,2 mmol/L, la vie de l'animal est en danger (cf conséquences détaillées infra), il s'agit d'une urgence vitale (Daniels et Sakakeeny, 2015 ; de Brito Galvão *et al.*, 2017).

Afin de mesurer la concentration sérique en calcium, il ne faut pas utiliser un tube acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) parce que l'EDTA est un chélateur du calcium et par conséquent la valeur mesurée par l'automate sera nécessairement plus faible que la valeur réelle dans le sérum (de Brito Galvão *et al.*, 2017). Il n'est pas non plus recommandé d'utiliser de tube contenant de l'oxalate de potassium ou du citrate de sodium pour les mêmes raisons que précédemment. Il est recommandé d'utiliser du sérum ou du plasma hépariné obtenu à partir de sang prélevé sur un animal à jeun (Schenck *et al.*, 2006).

L'interprétation d'une mesure de concentration en calcium total ou calcium ionisé est à mettre en relation avec différents paramètres inhérents à l'animal ou à la méthode de mesure, afin de ne pas sous-évaluer ou surévaluer une valeur. Si le sang a une concentration anormalement élevée en lipides, l'automate sur-évalue la concentration en calcium total dans le sérum (de Brito Galvão *et al.*, 2017). Il y aurait une interférence avec la turbidité du sérum puisque l'automate mesure la concentration en calcium total par méthode colorimétrique (Meuten, 1984). Pour les mêmes raisons, si le sérum est hémolysé, la concentration du calcium total sera facticement élevée (Schenck *et al.*, 2006). Il est également important de prendre l'âge du chien en considération parce que les jeunes ont naturellement tendance à avoir des valeurs de calcémie totale plus élevées, entre 10,5 et 11,5 mg/dL (Meuten, 1984). La concentration du calcium total dans le sérum dépend de la concentration en protéines sériques, du pH sérique, et du taux de calcium complexé. Ainsi, il est recommandé de prélever le sang de façon anaérobie afin que le pH n'augmente pas par élimination du CO₂, ce qui entrainerait une diminution de la calcémie ionisée. Il est également indispensable que l'animal soit à jeun lors du prélèvement sanguin pour éviter une augmentation de la lipémie (Schenck *et al.*, 2006).

B. Conséquences de l'hypercalcémie

Une augmentation excessive de la concentration sérique en calcium est toxique. Une accumulation de calcium intracellulaire peut perturber le fonctionnement de la cellule, diminuer la production d'énergie et, à terme, détruire la cellule. Tous les tissus peuvent être sujet à une toxicité liée à l'accumulation de calcium, mais les conséquences cliniques sont les plus marquées lorsque les

tissus nerveux, gastro-intestinal, cardiaque ou rénal sont touchés. La gravité des signes cliniques dépend de la concentration de calcium, de la cinétique de développement de l'hypercalcémie et de la durée depuis laquelle l'animal est hypercalcémique. Les signes cliniques sont d'autant plus marqués que l'hypercalcémie s'est développée rapidement. La minéralisation des tissus mous est une complication de l'hypercalcémie et est d'autant plus importante que le produit phosphocalcique est supérieur à $60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ (Schenck *et al.*, 2006).

a. Altération du fonctionnement rénal

Tout d'abord, le calcium interfère avec l'action de l'hormone antidiurétique (ADH), à l'origine de la polyuro-polydipsie fréquemment constatée chez les chiens hypercalcémiques. L'ADH entraîne l'augmentation de la réabsorption d'eau par les tubes collecteurs en augmentant le nombre d'aquaporines dans cette portion du néphron. Il a été montré que l'hypercalcémie est souvent associée à une diminution de la perméabilité des tubes collecteurs et à une diminution de l'expression des aquaporines. Ces effets seraient dus à une activation des récepteurs sensibles au calcium à la surface de tubes collecteurs, ce qui entraîne une diminution de la concentration intracellulaire en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), une activation de protéines kinase C, une stabilisation du cytosquelette et une diminution de l'expression des aquaporines. De plus, ces récepteurs sensibles au calcium agissent sur le sodium en diminuant sa réabsorption, ce qui entraîne une diminution du gradient cortico-médullaire et par conséquent participe à la diminution de la réabsorption d'eau (Kruger et Osborne, 2011).

De plus, une augmentation de la concentration sérique en calcium est fréquemment associée à une diminution du débit de filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole afférente et à une diminution du coefficient d'ultrafiltration, pouvant conduire à l'apparition d'une azotémie. Cependant, la normalisation de la calcémie, si elle n'est pas trop tardive, permet de rétablir rapidement le débit de filtration glomérulaire (Kruger et Osborne, 2011).

b. Altération structurelle du rein

Des modifications du parenchyme rénal peuvent avoir lieu en cas d'hypercalcémie chronique ou marquée. Macroscopiquement, les reins sont de taille inchangée ou augmentée, de couleur pâle et d'aspect piqué. Microscopiquement, les lésions retrouvées sont des calcifications, de la

dégénérescence et de la nécrose des tubules ainsi qu'une obstruction de l'anse de Henlé, des tubules distaux et des tubes collecteurs. Les glomérules et les tubules proximaux sont le plus souvent épargnés. (Kruger *et al.*, 1996).

c. Affections du bas appareil urinaire

Un chien hypercalcémique est prédisposé aux calculs d'oxalates de calcium (ou de phosphates de calcium), ainsi qu'aux infections bactériennes secondaires du tractus urinaire. C'est notamment le cas pour les chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire (Kruger et Osborne, 2011).

d. Effets d'une hypercalcémie sur les autres organes

Concernant le tractus digestif, une hypercalcémie peut réduire l'excitabilité des muscles lisses directement ou par l'intermédiaire du système nerveux, entraînant de la constipation. De plus, le calcium augmente la sécrétion de gastrine et stimule la sécrétion d'ions hydrogène par les cellules pariétales de l'estomac, ce qui provoque une hyperacidité, à l'origine d'ulcères gastriques dans certains cas et ce qui explique en partie l'origine des vomissements (Schenck *et al.*, 2006).

Une élévation de la concentration sérique en calcium a également des conséquences sur le système nerveux central, à l'origine d'abattement et de faiblesse, souvent objectivés lors d'hypercalcémie. Cependant, cela cause rarement un état de stupeur ou un état comateux (Schenck *et al.*, 2006).

Le cœur peut également être atteint lors d'hypercalcémie. En effet, des arythmies cardiaques par effet direct du calcium, ou secondairement à des minéralisations calciques sont décrits chez des patients humains. Des cas d'hypertension artérielle systémique sont également décrits chez des patients humains présentant une hypercalcémie (Schenck *et al.*, 2006).

C. Les principales causes d'hypercalcémie et la présentation de leurs données épidémiologiques et de leur présentation clinique

a. Hypercalcémie paranéoplasique

La cause la plus fréquente d'hypercalcémie chez le chien est l'hypercalcémie paranéoplasique dont les principales tumeurs concernées sont le lymphome, l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux (Meuten, 1984) et le myélome multiple (Martin, 1998). En effet, d'après une étude recherchant notamment les principales causes d'hypercalcémie chez les carnivores domestiques, l'hypercalcémie paranéoplasique représente 12,9% des cas dont 37,7% de lymphome, 11,8% d'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux et 1,9% de myélome multiple (Coady *et al.*, 2019). Ainsi dans cette partie, nous détaillerons principalement les données épidémiologiques et la présentation clinique du lymphome et de l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux.

1. Données épidémiologiques

Le lymphome est une tumeur relativement fréquente chez le chien, parfois associée à une hypercalcémie. Il s'agit de la tumeur hématopoïétique la plus fréquente, se caractérisant par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes (Zandvliet et Teske, 2015). Une hypercalcémie est présente chez 20 à 40% des chiens qui ont été diagnostiqués avec un lymphome de type T (Schenck *et al.*, 2006).

Le lymphome touche des chiens de tout âge (de 1 à 16 ans), avec un âge médian de 8 ans (Pastor *et al.*, 2009). En revanche, si tous les chiens peuvent être atteints, les chiens de race ainsi que les chiens de taille moyenne à grande sont davantage représentés (Zandvliet et Teske, 2015). En effet, d'après une étude réalisée en France sur des chiens dont le diagnostic de lymphome a été établi, le boxer, le setter ainsi que le cockers anglais sont prédisposés au lymphome, avec éventuellement le rottweiler, ainsi que le beauceron (Pastor *et al.*, 2009). Tandis que d'autres études, réalisées au Royaume Uni, mettent en évidence une prédisposition pour le boxer, le bullmastiff et le bouledogue (Dobson, 2013).

Enfin, si aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence, les femelles entières semblent être moins à risque de développer un lymphome, et une stérilisation précoce (à moins d'un an d'âge) augmenterait le risque de développer un lymphome au cours de la vie de l'animal (Villamil *et al.*, 2009).

Concernant l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, une hypercalcémie est mise en évidence dans environ un tiers des cas (Williams *et al.*, 2003) et jusqu'à la moitié des cas (Bennett *et al.*, 2002). De plus, les chiens atteints sont plus fréquemment des chiens âgés (Meuten, 1984). L'âge médian est de 11 ans avec un intervalle allant de 7 à 19 ans (Bennett *et al.*, 2002). Concernant la prédisposition sexuelle, certains auteurs décrivent que les femelles sont davantage atteintes (Meuten, 1984) tandis que d'autres n'observent pas de différence significative entre les deux sexes (Bennett *et al.*, 2002 ; Polton *et al.*, 2006 ; Williams *et al.*, 2003). Enfin, une prédisposition raciale est mise en évidence pour le cocker anglais, le springer anglais et le cavaliers king charles (Polton *et al.*, 2006), ainsi que pour d'autres races telles que le malamute d'Alaska et le berger Allemand (Bennett *et al.*, 2002).

2. Présentation clinique

Le lymphome canin a de multiples présentations cliniques, dépendamment du ou des organes atteints par la tumeur. Le lymphome multicentrique (atteinte des nœuds lymphatiques périphériques) est la forme la plus fréquente chez le chien. Cependant, il existe des formes médiastinale, abdominale (affectant le tube digestif, le foie, la rate ou les reins), oculaire, nasal, cutanée, nerveuse centrale et pulmonaire.

Le lymphome multicentrique entraîne une hypertrophie des nœuds lymphatiques infiltrés. Il peut toucher un seul nœud lymphatique (stade I), ou plusieurs dans une même région du corps (stade II). Parfois, l'atteinte des nœuds lymphatique est généralisée (stade III) et une infiltration du foie ou/et de la rate (stade IV) ainsi que de la moelle osseuse (stade V) peut être présente. Les signes systémiques, quand ils sont présents (sous stade b), sont un amaigrissement, une dysorexie, une léthargie ou de la fièvre.

Le lymphome médiastinal est plus fréquent chez les jeunes chiens et la présentation clinique comprend parfois des signes respiratoires tels que de la dyspnée causée par la masse et la présence possible d'un épanchement pleural. De plus, le syndrome de la veine cave qui se caractérise par un œdème de la tête et/ou du cou peut venir compléter le tableau clinique à cause d'un défaut de retour veineux (secondairement à la masse qui fait compression).

Enfin le lymphome cutané provoque des lésions cutanées variées telles qu'un érythème diffus, de multiples squames, une hypopigmentation focale, des plaques ou des nodules (Zandvliet et Teske, 2015).

Concernant l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, les signes cliniques varient selon la taille de la tumeur et selon la présence ou non d'une hypercalcémie (Bennett *et al.*, 2002). Les principaux signes cliniques retrouvés sont une tuméfaction en région périanale ainsi que du ténésme (Bennett *et al.*, 2002 ; Williams *et al.*, 2003). D'autres signes sont également parfois présents tels qu'une anorexie, une polyurie-polydipsie (secondaire à l'hypercalcémie), de l'abattement et une perte de poids (Bennett *et al.*, 2002).

3. Pathogénie de l'hypercalcémie paranéoplasique

Un syndrome paranéoplasique est une manifestation structurelle et/ou fonctionnelle associée à une tumeur mais survenant à distance de la tumeur (Bergman, 2012).

L'hypercalcémie paranéoplasique est le plus fréquemment associée au lymphome et est secondaire à plusieurs mécanismes dont le principal implique la sécrétion de la *parathyroïde hormon related peptid* (PTH-rp) par les cellules T lymphoblastiques CD4+ (Zandvliet et Teske, 2015).

La PTH-rp est une hormone homologue de la PTH et est synthétisée physiologiquement par différents tissus de l'organisme au stade fœtale et durant la vie adulte (Schenck *et al.*, 2006).

Au cours de la gestation, il a été montré que la PTH-rp est sécrétée par la glande parathyroïde du fœtus afin de réguler la croissance osseuse en stimulant les transferts calciques transplacentaires. De plus, sa sécrétion est stimulée par la distension utérine secondaire à la croissance du fœtus, permettant une diminution de la tonicité utérine et favorisant un développement du fœtus. Enfin, la PTH-rp entraîne l'augmentation du débit sanguin qui vascularise le fœtus et le placenta (Barlet *et al.*, 1995).

Au cours de la lactation, la PTH-rp agit à divers niveaux. Elle permet d'augmenter les apports en minéraux dans le lait en augmentant le débit artériel mammaire (par effet vasodilatateur) d'une part et d'autre part en augmentant la concentration de calcium et de phosphore dans le lait (en stimulant la résorption osseuse). De plus, la PTH-rp est exprimée par le tractus digestif du nouveau-né et permet de moduler la tonicité des parois gastriques et intestinales et de stimuler l'absorption du calcium. Enfin, cette hormone stimule la synthèse de collagène et d'IGF-1 (insuline growth factor 1) par le foie et les os, engendrant une stimulation de l'ostéogenèse (Barlet *et al.*, 1995).

Chez l'adulte, la PTH-rp circule à de basses concentrations et participe à la régulation de la différenciation du cartilage, à l'ostéogenèse, à la résorption osseuse, à l'éruption dentaire, à la

différenciation et au fonctionnement des glandes mammaires par exemple (Kohart *et al.*, 2017). Les rôles de la PTHrp sont résumés dans la figure 10 ci-dessous.

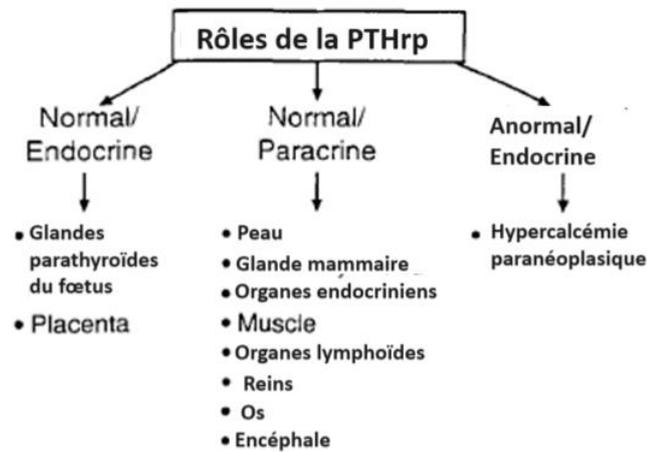


Figure 10 : Rôles de la PTHrp, adaptés d'après (Rosol *et al.*, 1995)

Chez les chiens atteints de lymphome ou d'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, la concentration sérique en PTH-rp est supérieure à celle chez des chiens sains (Martin, 1998). La PTH-rp est capable de se lier aux mêmes récepteurs PTH1 que la PTH, qui sont localisés à la surface des cellules épithéliales rénales et des ostéoblastes. Au sein du parenchyme rénal, la PTH-rp active la réabsorption de calcium par l'anse ascendante d'Henlé et du tube contourné distal tandis qu'au sein de la matrice osseuse, cette hormone induit et stimule la différenciation des ostéoclastes, augmente leur temps de survie et la résorption osseuse. Tous ces mécanismes participent à l'augmentation de la concentration sérique en calcium (Kohart *et al.*, 2017). Cependant, la concentration de PTH-rp est supérieure chez des chiens qui ont un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux que chez des chiens qui ont un lymphome. De plus, chez les chiens avec un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, la concentration de calcium sérique est corrélée à celle de la PTHrp ce qui suggère que la PTH-rp joue un rôle majeur dans la physiopathogénie de l'hypercalcémie lors d'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux. Cependant, concernant le lymphome, cette corrélation n'est pas mise en évidence ce qui suggère que d'autres mécanismes sont impliqués pour expliquer l'hypercalcémie (Rosol *et al.*, 1995).

b. Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire est la deuxième cause la plus fréquente d'hypercalcémie chez le chien (4,4% des cas) (Coady *et al.*, 2019). Tous les chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire présentent une hypercalcémie (Feldman *et al.*, 2005 ; Gear *et al.*, 2005).

1. Données épidémiologiques

L'hyperparathyroïdie primaire est une maladie qui touche majoritairement des chiens âgés avec un âge médian variant de 9 à 11 ans selon les études (Bonczynski, 2007 ; Feldman *et al.*, 2005). Cependant, un cas d'hyperparathyroïdie primaire chez des chiots bergers allemands de la même portée a été décrit avec une suspicion de transmission héréditaire (Thompson *et al.*, 1984).

Aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence, les deux sexes sont atteints en proportion similaire (Feldman *et al.*, 2005).

Concernant les prédispositions raciales, les spitz loups sont plus susceptibles d'être atteints que les autres races (Feldman *et al.*, 2005), mais d'autres races telles que le golden retriever ou le teckel sont sur-représentées. Chez le spitz loup, un gène à transmission autosomique dominante a été décrit comme à l'origine de l'hyperparathyroïdie primaire (Schaefer et Goldstein, 2009).

2. Présentation clinique

L'hyperparathyroïdie primaire entraîne différents signes cliniques dont le plus fréquemment rapporté est la polyuro-polydipsie puis l'abattement, les troubles gastro-intestinaux et les troubles mictionnels (dysurie, hématurie, pollakiurie) (Gear *et al.*, 2005).

Cependant, dans une étude rétrospective de 210 cas, il a été décrit que pour environ 42% des chiens hyperparathyroïdiens, le diagnostic a été établi fortuitement (bilan sanguin préanesthésique, bilan sanguin gériatrique), mais après approfondissement de l'anamnèse par le vétérinaire auprès du propriétaire, une polyuro-polydipsie a parfois pu être soulignée. Concernant les autres chiens diagnostiqués, les signes cliniques les plus fréquents sont une polyuro-polydipsie (48%), de la faiblesse (46%) et une diminution de l'appétit (37%). Une perte de poids ou de masse musculaire

(18%), des vomissements (13%) ainsi que des tremblements (10%) sont également parfois objectivés (Feldman *et al.*, 2005).

Enfin, il est intéressant de noter que parmi les chiens diagnostiqués avec une hyperparathyroïdie primaire, environ 1 chien sur 4 a un historique de maladie lithiasique dans les 6 mois précédant le diagnostic (Feldman *et al.*, 2005).

3. Pathogénie

Les glandes parathyroïdes participent à la régulation du calcium et du phosphore par l'intermédiaire de la sécrétion de la PTH. La synthèse et la sécrétion de cette hormone sont contrôlées par des récepteurs sensibles au calcium (CaSR) localisés dans les membranes des cellules principales des glandes parathyroïdes. Ainsi en cas d'hypocalcémie, la synthèse et la sécrétion de la PTH sont davantage stimulées, permettant une élévation rapide de la calcémie (Bonczynski, 2007).

En cas d'hyperparathyroïdie primaire, l'hypercalcémie résulte d'une sécrétion autonome de la PTH dont les effets ont été décrits précédemment dans la partie I.C.2) a). Cette sécrétion autonome est liée à une lésion de la glande parathyroïde de trois types histologiques possibles : un carcinome, un adénome ou une hyperplasie de la glande parathyroïde. Les études s'accordent sur le fait que l'adénome parathyroïdien est la principale cause d'hyperparathyroïdie primaire, devant l'hyperplasie et le carcinome (qui est bien plus rare). Dans les trois cas, sont observées une augmentation de la concentration du calcium sérique total, du calcium ionisé, de la PTH et une hypo ou normo phosphorémie (Schaefer et Goldstein, 2009).

c. Maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique est la 3^{ème} cause la plus fréquente d'hypercalcémie chez le chien. (Martin, 1998). Cette hypercalcémie se caractérise chez 9 à 24% des chiens atteints d'une maladie rénale chronique par une augmentation du calcium ionisé et dans 16 à 22% des chiens atteints de maladie rénale chronique par une augmentation du calcium total, sans corrélation entre les deux (Langston, 2017). En effet, une étude a montré que lors d'augmentation du calcium total chez des chiens atteints de maladie rénale chronique, celle-ci était le plus souvent liée à une augmentation de la fraction complexée du calcium (Schenck et Chew, 2003). En effet, lors de maladie rénale

chronique des anions tels que le citrate, le phosphate, les lactates, les bicarbonates et les oxalates sont capables de se lier au calcium.

Cependant, il est parfois difficile de savoir si l'hypercalcémie est cause ou conséquence de la dysfonction rénale (Schenck *et al.*, 2006).

1. Données épidémiologiques

Initialement, l'hypercalcémie associée à une maladie rénale chronique était particulièrement retrouvée chez des jeunes chiens atteints de néphropathie familiale. Ensuite, cette observation a été constatée chez des chiens de tout âge (Kruger *et al.*, 1996).

La prévalence d'une maladie rénale chronique est plus importante chez les chiens gériatriques. En effet, plus de 10% des chiens de plus de 15 ans sont atteints de maladie rénale chronique (Polzin, 2011). Cependant, cette maladie peut également toucher de jeunes individus en cas de néphropathie congénitale ou juvénile, le plus souvent héréditaire.

2. Présentation clinique

Les premiers signes cliniques remarquables par les propriétaires de chiens atteints de maladie rénale chronique sont une polyuro-polydipsie, un amaigrissement, une fonte musculaire et une diminution de la prise alimentaire (appétit sélectif). La polyuro-polydipsie et l'incapacité du rein à concentrer les urines apparaissent lorsqu'au moins 66% du parenchyme rénal n'est plus fonctionnel (Polzin, 2011).

D'autres signes cliniques plus spécifiques peuvent être présents, dépendamment de la cause primaire de la maladie rénale chronique. En effet, en cas de polykystose rénale ou de tumeur, une masse abdominale peut être palpée, en cas de néphrolithes et d'urolithiases, une douleur abdominale, ou des vomissements peuvent être présents, ou en cas de pyélonéphrite des signes tels qu'une pollakiurie, des urines malodorantes, de l'anorexie et des nausées sont rapportés (Polzin, 2011).

Au fur et à mesure que la maladie continue de progresser, d'autres signes cliniques peuvent apparaître. Ces signes cliniques sont liés à l'accumulation d'urée dans le compartiment sanguin à cause de la diminution du fonctionnement rénal. Le syndrome urémique entraîne principalement des signes digestifs tel que des ulcères buccaux et linguaux, une halitose, des vomissements, une

gastrite urémique (avec une minéralisation de la muqueuse et de la sous muqueuse). Dans certains cas, de la diarrhée peut être présente (Polzin, 2011).

3. Pathogénie

Les mécanismes qui entraînent l'élévation de la calcémie totale lors de maladie rénale chronique ne sont pas bien définis (Schenck *et al.*, 2006).

Cependant, lors de maladie rénale chronique, l'accumulation de phosphore dans le compartiment sanguin pourrait entraîner la formation de complexe phospho-calcique avec le calcium ionisé, entraînant par conséquent une baisse de sa concentration. La baisse de concentration en calcium ionisé est le stimulus physiologique le plus efficace pour stimuler la sécrétion et la synthèse de la PTH (Messa et Alfieri, 2019).

Par ailleurs, en cas de maladie rénale chronique, la synthèse de l'enzyme qui active la synthèse de calcitriol (la 1-alpha-hydroxylase) par le parenchyme rénal est diminuée, entraînant une baisse de synthèse de calcitriol, qui est compensée par une stimulation de la synthèse et de la sécrétion de la PTH par les glandes parathyroïdes (Bartges, 2012). De plus, l'hyperphosphorémie altère l'activité enzymatique de la 1-alpha-hydroxylase et donc la synthèse de calcitriol (Slatopolsky *et al.*, 2005).

Ainsi, une maladie rénale chronique est fréquemment associée à une hyperparathyroïdie secondaire qui se caractérise par une concentration en dessous ou dans l'intervalle de référence de calcium ionisé, une hyperphosphorémie, une augmentation de la concentration sérique en PTH, et une diminution de la concentration de calcitriol. Cependant, chez certains chiens avec une hyperparathyroïdie secondaire évoluant depuis longtemps, une hyperparathyroïdie tertiaire peut se développer et entraîner une hypercalcémie irréversible. L'association de l'hyperphosphorémie, de la diminution de la concentration de calcitriol et de l'expression des récepteurs à la vitamine D et des récepteurs sensibles au calcium localisés dans les cellules principales des glandes parathyroïdes entraîne l'hyperplasie des glandes parathyroïdes et la sécrétion autonome de PTH. La PTH sécrétée entraîne une augmentation de la résorption osseuse, à l'origine de l'augmentation de la concentration sérique en calcium ionisé et de calcium total (Kruger et Osborne, 2011).

D'autres mécanismes tels que la formation de complexe calcique avec des anions, et une hémococoncentration participent à une hypercalcémie totale avec une concentration en calcium ionisé sérique dans l'intervalle de référence, chez des individus atteints de maladie rénale chronique (Kruger et Osborne, 2011).

d. Hypocorticisme

L'hypocorticisme est la quatrième cause la plus fréquente d'hypercalcémie chez le chien. Environ 25%-30% des chiens atteints d'hypocorticisme sont hypercalcémiques (Elliott *et al.*, 1991 ; Meuten, 1984 ; Van Lanen et Sande, 2014). Il s'agit d'un syndrome qui se caractérise par une diminution de la production ou une suppression des hormones glucocorticoïdes et/ou minéralocorticoïdes par les glandes surrénales (Gow *et al.*, 2009). La forme la plus fréquente est la maladie d'Addison, responsable d'un hypocorticisme périphérique et spontané secondaire à une atrophie des glandes surrénales.

1. Données épidémiologiques

Différentes prédispositions raciales ont été révélées dans plusieurs études concernant la maladie d'Addison. En effet, le retriever de la nouvelle Ecosse est une race dix fois plus atteinte avec une prédisposition génétique, qui touche également le grand caniche, le bearded collie, et le chien d'eau portugais (Guzmán Ramos *et al.*, 2022 ; Klein et Peterson, 2010 ; Schofield *et al.*, 2021 ; Van Lanen et Sande, 2014). D'autres races sont également plus à risque de développer la maladie, comme le dogue Allemand, le westie, le rottweiler (Guzmán Ramos *et al.*, 2022 ; Van Lanen et Sande, 2014), le saint-bernard, le terrier irlandais à poil doux, le leonberg (Van Lanen et Sande, 2014). De plus, certaines races comme le golden retriever, le yorkshire terrier et le lhasa apso ont moins de risque de développer la maladie (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

La maladie d'Addison peut se déclarer à tout âge, mais touche davantage les jeunes, avec un âge médian allant de 3 ans (Guzmán Ramos *et al.*, 2022) à 5 ans (Schofield *et al.*, 2021) au moment du diagnostic. Chez le retriever de la nouvelle Ecosse, l'âge médian de diagnostic est de 2,6 ans (Hughes *et al.*, 2007).

Concernant les prédispositions sexuelles, les études n'ont pas toutes les mêmes résultats, certaines trouvent que les femelles sont prédisposées (Guzmán Ramos *et al.*, 2022 ; Klein et Peterson, 2010) tandis que d'autres études ne mettent pas en évidence de différence de prévalence entre les deux sexes (Haviland *et al.*, 2016 ; Schofield *et al.*, 2021).

Enfin, l'effet de la stérilisation n'a pas été clairement démontré et certains auteurs soupçonnent le fait qu'un chien stérilisé a plus de chance d'être régulièrement médicalisé et donc le diagnostic de maladie d'Addison a plus de chance d'être établi (Schofield *et al.*, 2021). Une seconde hypothèse prend en compte l'âge au moment du diagnostic : certains jeunes animaux sont diagnostiqués sans avoir encore pu être stérilisés (Haviland *et al.*, 2016).

2. Présentation clinique

Les signes cliniques les plus fréquents sont peu spécifiques et incluent une léthargie, une anorexie, des vomissements et de la diarrhée (Guzmán Ramos *et al.*, 2022 ; Haviland *et al.*, 2016 ; Klein et Peterson, 2010). Plus rarement, de la polyurie-polydipsie, une perte de poids, une démarche anormale (Haviland *et al.*, 2016) et de l'hématémèse (Guzmán Ramos *et al.*, 2022 ; Van Lanen et Sande, 2014) sont également décrits. Il est à noter que les signes cliniques varient selon le stade d'évolution la maladie et la présence ou non de désordres électrolytiques.

En cas de crise addisonienne, les chiens sont en état de choc hypovolémique, caractérisé par une bradycardie ou une tachycardie, de l'hypothermie, une diminution de l'intensité du pouls et une augmentation du temps de recoloration capillaire (Van Lanen et Sande, 2014).

3. Pathogénie

L'hypercalcémie chez les chiens atteints d'hypocorticisme est multifactorielle. En effet, elle serait liée à un ou plusieurs mécanismes parmi les suivants : augmentation de la rétention calcique à cause de la diminution de la filtration glomérulaire, stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium, hémococoncentration, acidose métabolique, augmentation de la fraction de protéines liées avec du calcium, augmentation de la fraction de calcium complexé avec des anions (citrate et phosphore notamment) et augmentation de la résorption osseuse. Dans la majorité des chiens atteints d'hypocorticisme, la concentration de calcium ionisé est dans l'intervalle de référence, tandis que la concentration de calcium lié à des protéines ainsi que celle de calcium complexé sont augmentées (Kruger et Osborne, 2011).

Une récente étude de 2023 suggère qu'une hypercalcémie a plus de chance de toucher les chiens atteints d'un déficit en hormone glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes par rapport à ceux qui ont un déficit en hormones glucocorticoïdes seules. De plus cette étude suggère que l'hypercalcémie se développe secondairement à une diminution du débit de filtration glomérulaire (et donc une

diminution de perte de calcium via les urines) et une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium. Par ailleurs, un déficit en minéralocorticoïde dont notamment l'aldostérone, entraîne une fuite de sodium et d'eau par les reins, ce qui majore le risque d'hypovolémie, hypotension, hypoperfusion et acidose métabolique. Enfin, il est à noter qu'une insuffisance en aldostérone peut entraîner une augmentation de réabsorption rénale de calcium secondairement à l'augmentation de la diurèse sodique et à la diminution du volume de fluides extracellulaires (Hall *et al.*, 2023).

Cependant, les mécanismes précis ne sont pas complètement compris et décrits à ce jour. En particulier, une étude ne permet pas de mettre en évidence l'implication des hormones hypercalcémiantes telles que la PTH, la PTH-rp et le calcitriol dans l'augmentation de la concentration sérique de calcium total chez des chiens atteints d'hypocorticisme (Gow *et al.*, 2009).

Enfin, il a été montré qu'après quelques jours sous traitement corticoïde, un chien atteint de maladie d'Addison normalise sa concentration sérique totale en calcium (Schenck *et al.*, 2006).

e. Autres causes d'hypercalcémie

1. Hypervitaminose D

L'hypervitaminose D est un excès de vitamine D provenant d'un régime alimentaire trop riche en vitamine D, d'un traitement médicamenteux inadapté, d'une intoxication ou d'une affection granulomateuse. Par exemple, lors de traitement contre l'hypoparathyroïdie, la complémentation en vitamine D et en sel calcique peuvent entraîner une hypercalcémie. De plus, l'ingestion accidentelle de rodenticides (contenant du cholécalférol) ou de certaines plantes toxiques (comme par exemple *Cestrum diurnum*, *Solanum malacoxylon* et *Triestum flavescens*) contenant des glycosides de calcitriol peuvent entraîner une hypercalcémie également. En cas d'affections granulomateuses, l'hypercalcémie résulte de la synthèse de calcitriol par les macrophages activés. Les affections granulomateuses à l'origine d'une hypercalcémie chez le chien sont par exemple des blastomycoses, coccidioïdomycoses et schistosomiasis (Schenck *et al.*, 2006).

Les signes cliniques associées à une hypervitaminose D sont une anorexie, de la léthargie, des vomissements, des tremblements, de la constipation et de la polyurie (Schenck *et al.*, 2006).

L'hypercalcémie se développe en général dans les 24 heures après ingestion d'un excès de vitamine D et peut être associée à d'autres désordres biochimiques tels qu'une hyperphosphorémie ou une azotémie. L'azotémie met environ 72 heures à se mettre en place, il s'agit du délai d'apparition des lésions rénales secondaires à l'hypercalcémie (Schenck *et al.*, 2006).

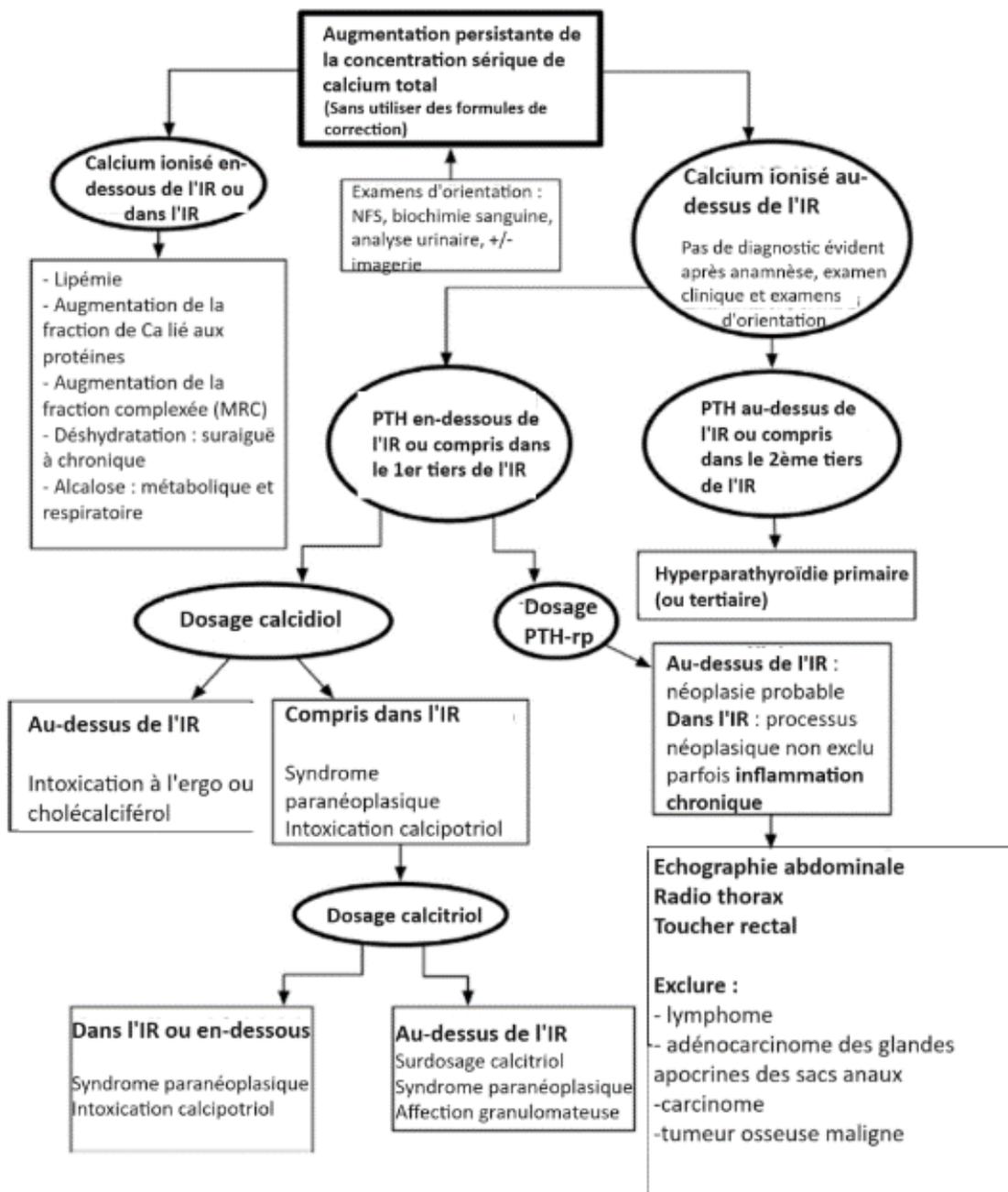
2. Lésions osseuses non malignes

Des lésions osseuses non malignes sont des causes décrites d'hypercalcémie chez le chien mais celles-ci restent peu fréquentes. Une ostéomyélite bactérienne ou fongique peut être à l'origine d'une hypercalcémie par destruction de la matrice osseuse secondairement à l'inflammation ou à la production de facteurs de résorption osseuse (Hikes et Morrison, 1985).

D. Diagnostic

Lorsqu'un dosage du calcium ionisé est réalisé et que sa valeur est supérieure à l'intervalle de référence, il est conseillé de réaliser à nouveau la mesure car le plus souvent il s'agit d'une erreur de la part de l'automate. Ensuite, si l'hypercalcémie est vérifiée, il faut questionner consciencieusement le propriétaire afin d'obtenir l'anamnèse la plus complète sans oublier d'analyser le régime alimentaire (Bonczynski, 2007). En particulier, demander au propriétaire si le chien a pu être en contact avec une source de vitamine D, des plantes, ou des toxiques. Lors de l'examen clinique, qui doit être le plus exhaustif possible, il est conseillé de porter une attention particulière à la palpation de tous les nœuds lymphatiques palpables, à la palpation du squelette à la recherche d'une éventuelle douleur et au toucher rectal (Sakals *et al.*, 2010).

Il peut être conseillé de doser la PTH et la PTHrp directement afin d'investiguer les principales causes d'hypercalcémie (hypercalcémie paranéoplasique et hyperparathyroïdie primaire (Daniels et Sakakeeny, 2015). D'autres auteurs recommandent de mesurer uniquement la PTH et selon sa valeur la démarche diagnostique diffère et est résumée dans l'arbre décisionnel illustré par la figure 11 ci-dessous.



IR : intervalle de référence

Radio : Radiographie

Figure 11 : Algorithme présentant l'approche diagnostique d'une hypercalcémie adapté d'après (de Brito Galvão *et al.*, 2017)

D'autres auteurs adoptent une démarche différente, avec comme examens complémentaires à inclure directement dans la démarche diagnostique, une numération formule, un examen biochimique sanguin incluant le phosphore et une analyse urinaire (Bonczynski, 2007).

Si le chien présente une hypophosphorémie et une hypercalcémie, cela peut être expliqué par une hyperparathyroïdie primaire ou une hypercalcémie paranéoplasique. La suite de la démarche consiste donc à chercher une tumeur primaire ou des métastases. Cependant, ces deux affections peuvent être associées à une phosphorémie dans l'intervalle de référence et si la fonction rénale est altérée, le phosphore peut être augmenté (Meuten, 1984).

Si le chien présente une azotémie et une hyperphosphorémie modérées ainsi qu'un ratio Na/K inférieur à 25, cela suggère un hypocorticisme. Tandis que si l'azotémie et l'hyperphosphorémie sont marquées et que le chien présente une anémie non régénérative ainsi qu'une analyse urinaire anormale, le diagnostic de l'hypercalcémie est orienté vers une maladie rénale chronique (Meuten, 1984).

a. Hypercalcémie paranéoplasique

Chez les chiens atteints de lymphome, les changements biologiques et hématologiques sont le plus souvent aspécifiques. Parmi eux, le plus fréquemment sont retrouvés une anémie modérée non régénérative, une leucocytose, ou leucopénie ou une numération leucocytaire dans l'intervalle de référence et enfin une thrombopénie discrète subclinique. Les examens d'imagerie, en particulier des radiographies thoraciques, peuvent mettre en évidence des nœuds lymphatiques sternaux de taille augmentée, une infiltration tumorale pulmonaire ou une masse médiastinale. Une échographie abdominale est recommandée afin d'apprécier la taille et l'architecture des nœuds lymphatiques ainsi qu'une éventuelle implication du foie et de la rate. Enfin, l'examen cytologique des nœuds lymphatiques d'aspect modifié à partir de cytoponction échoguidée est une technique sensible et peu invasive pour diagnostiquer les lymphomes de haut grade mais peut être insuffisante pour les lymphomes de bas grade. C'est alors l'examen histologique sur biopsie ou exérèse qui sera plus performant mais plus invasif (Zandvliet et Teske, 2015).

Chez les chiens atteints d'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux les signes cliniques décrits précédemment (gonflement de la zone périanal, ténesme, polyuro-polydipsie si une hypercalcémie est présente) sont relativement évocateurs. Des examens d'imagerie médicales peuvent mettre en évidence une adénomégalie des nœuds lymphatiques iliaques. Une radiographie thoracique peut également être indiquée dans le cadre d'un bilan d'extension pour rechercher d'éventuelles métastases pulmonaires. (Williams *et al.*, 2003)

b. Hyperparathyroïdie primaire

En cas de suspicion d'hyperparathyroïdie primaire, les examens complémentaires indiqués sont une numération formule sanguine, un examen biochimique comprenant un dosage du calcium ionisé, du phosphore, de la PTH et de la PTHrp. Ensuite, si le chien présente les anomalies suivantes : une hypercalcémie ionisée, une concentration de phosphore dans les valeurs usuelles ou diminuée, une concentration de PTH comprise dans, ou dessus de l'intervalle de référence, et que les autres causes d'hypercalcémie ont été éliminées, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire peut être établi. En effet, en cas d'hypercalcémie ionisée, la concentration en PTH devrait être physiologiquement diminuée par les mécanismes régulateurs phospho-calciques. Or, en cas d'hyperparathyroïdie primaire, la sécrétion de PTH est autonome et sa concentration ne dépend pas du calcium ionisé, sa valeur est comprise dans l'intervalle de référence, ou au-dessus (Schaefer et Goldstein, 2009). Lorsque l'animal est azotémique, il est difficile de distinguer une autre cause d'hypercalcémie qui a des conséquences sur les reins d'une hypercalcémie d'origine rénale. Cependant, dans ce cas, le phosphore est augmenté (Bonczynski, 2007).

De plus, il est possible de faire une échographie cervicale afin de visualiser les glandes parathyroïdes et de mesurer leur diamètre. Lors d'hyperparathyroïdie primaire, dans la majorité des cas, le, ou les, adénomes parathyroïdiens mesurent entre 4 et 9mm et les lésions sont uniques ou doubles. Cependant, le diagnostic de certitude repose sur la disparition des signes suite à l'exérèse chirurgicale des parathyroïdes atteintes dont l'analyse histologique révèle un adénome ou une hyperplasie dans la majorité des cas (Schaefer et Goldstein, 2009).

c. Maladie rénale chronique

En cas de maladie rénale chronique, il est possible de palper des petits reins à la surface irrégulière lors de l'examen clinique, ce qui peut être confirmé par échographie abdominale. En revanche, une augmentation de taille des reins peut être objectivée lors de tumeur rénale, de pyélonéphrite, de polykystose ou d'obstruction urétérale (Bartges, 2012).

Les analyses biochimiques sanguines et urinaires mettent en évidence une azotémie avec une densité urinaire anormalement basse (inférieure à 1,030), une acidose métabolique et une hyperphosphorémie. En outre, une hypokaliémie peut être mise en évidence ainsi qu'une hypoalbuminémie, une dyslipidémie, une bactériurie et une protéinurie. Concernant l'hématologie,

une anémie arégénérative peut être détectée. Enfin, une hypertension artérielle systémique est présente dans 40 à 80% des cas (Bartges, 2012).

Une fois que le diagnostic de maladie rénale chronique est établi, il est possible d'attribuer un stade à la maladie selon la concentration en créatinine et la valeur de la pression artérielle et la quantification de la protéinurie. La classification IRIS est représentée par la figure 12 (Bartges, 2012).

Stade	Créatinine plasmatique μmol/L, mg/dL		Commentaires
	Chiens	Chats	
1	<125 <1.4	<140 <1.6	Absence d'azotémie Présence d'une autre anomalie rénale : incapacité rénale à concentrer les urines (pas d'origine non rénale identifiée), palpation rénale anormale et/résultats anormaux aux examens d'imagerie des reins, protéinurie d'origine rénale, résultats de biopsies rénales anormaux
2	125-179 1.4-2.0	140-249 1.6-2.8	Azotémie rénale discrète [la norme basse de l'IR* est compris dans l'IR pour de nombreux laboratoires mais à cause du manque de sensibilité de la concentration de créatinine comme test de dépistage, un animal avec une créatinémie proche de la limite haute de l'IR a souvent une atteinte de la fonction d'excrétion]. Signes cliniques discrets ou absents
3	180-439 2.1-5.0	250-439 2.9-5.0	Azotémie rénale modérée Nombreux signes cliniques systémiques peuvent être présents
4	>440 >5.0	>440 >5.0	Azotémie rénale marquée Beaucoup de signes cliniques extra rénaux présents
Sous-stade de MRC à partir de la présence ou de l'absence de protéinurie quantifiée par un RPCU			
Valeur du RPCU			
Chiens	Chats		Sous-stade
<0.2	<0.2		Non protéinurique
0.2-0.5	0.2-0.4		Limite protéinurique
>0.5	>0.4		Protéinurique
Sous-stade de MRC à partir de la présence ou de l'absence d'hypertension artérielle systémique et des risques de complications liées à cette hypertension			
Pression artérielle systolique, mmHg	Pression artérielle diastolique, mmHg		Sous-stade
<150	<95		AP0 : Risque minimal (N)
150-159	95-99		AP1 : Risque faible (L)
160-179	100-119		AP2 : Risque modéré (M)
>180	>120		AP3 : Risque élevé (H)

Figure 12 : Classification IRIS de la maladie rénale chronique (Bartges, 2012)

d. Maladie d'Addison

Les anomalies hématologiques présents chez des chiens atteints d'hypocorticisme sont une anémie normochrome normocytaire non régénérative, une éosinophilie et lymphocytose. L'anémie est expliquée par un défaut de stimulation de l'érythropoïèse secondairement à un déficit en glucocorticoïdes. Cette anémie est parfois majorée en cas d'hémorragie gastro-intestinale. Dans certains cas, l'anémie peut être masquée par une hémococoncentration secondaire à l'hypovolémie et ne sera diagnostiquée qu'après correction de la volémie par fluidothérapie. De plus, l'insuffisance en corticoïdes est à l'origine d'un leucogramme de stress inversé (avec une éosinophilie et une lymphocytose). Ainsi, une absence de formule de stress chez un chien qui présente une maladie systémique doit évoquer une maladie d'Addison (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

Concernant les anomalies biochimiques, les plus fréquentes sont une azotémie, une hypocholestérolémie, une hypoglycémie et une hypoalbuminémie. L'azotémie est liée à la diminution de débit de filtration glomérulaire à cause de l'hypovolémie et de la déshydratation, il s'agit donc d'une azotémie pré-rénale (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

Les troubles du ionogramme présents chez la majorité des chiens atteints d'hypocorticisme sont une hyperkaliémie, une hyponatrémie et une hypochlorémie. Ces troubles ioniques peuvent également être présents lors de troubles gastro-intestinaux, d'insuffisance rénale ou hépatique, d'insuffisance cardiaque congestive, d'épanchement pleural, d'acidose respiratoire ou métabolique. Le rapport Na/K peut renforcer l'hypothèse de maladie d'Addison : plus le rapport est diminué, plus le diagnostic est en faveur de la maladie d'Addison (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

Des examens d'imagerie peuvent être indiqués dans la démarche diagnostique. La découverte d'une diminution du diamètre des deux glandes surrénales est un argument en faveur d'une maladie d'Addison (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

Enfin, afin d'établir avec certitude le diagnostic d'hypocorticisme, il est nécessaire de tester la fonction des glandes surrénales. Plusieurs tests existent, comme par exemple le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH (hormone adrénocorticotrope). Ce test consiste à mesurer la concentration en cortisol basal initialement et une heure après l'injection de tétracosactide. Chez des chiens sains, la concentration en cortisol basal augmente suite à cette injection. En revanche, chez un chien atteint de maladie d'Addison, le cortisol basal et une heure après la stimulation à l'ACTH sont inférieurs à 55 nmol/L (= 2µg/dL) (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

e. Autres causes d'hypercalcémie

Une hypervitaminose D peut être suspectée dès l'anamnèse : si la ration est déséquilibrée, si le chien est traité pour une hypoparathyroïdie, si le chien a pu ingérer accidentellement des produits contenant du cholécalférol (rodenticide) ou du calcipotriol (crème antipsoriasique humaine) (Kruger et Osborne, 2011). Une intoxication à la vitamine D se traduit par une hyperphosphorémie conjointe à l'hypercalcémie et une minéralisation des tissus mous (Meuten, 1984).

Les lésions osseuses non malignes telles qu'une ostéomyélite sont suspectées face à une boiterie ou lorsqu'une anomalie à la palpation d'un membre est mise en évidence lors de l'examen clinique, ce qui peut motiver une radiographie de ce membre afin d'orienter le diagnostic (Meuten, 1984).

Deuxième partie : étude rétrospective

1. Objectif

L'étude rétrospective qui suit avait pour objectif de décrire les principales causes d'hypercalcémie chez le chien. Ensuite, pour les 2 causes les plus fréquentes, le second objectif de l'étude était de comparer les deux groupes de chiens afin de rechercher des critères anamnestiques (âge, sexe, race), cliniques ou paracliniques qui permettraient d'orienter précocement le diagnostic étiologique.

2. Matériels et méthodes

A. Population d'étude

La population d'étude a été sélectionnée à partir de la base de données informatiques du Centre hospitalier universitaire d'Alfort (ChuvA) qui rassemble tous les dossiers des animaux et l'ensemble des consultations qui sont réalisées au sein de l'hôpital.

Pour chaque consultation, un étudiant de 5^{ème} ou 6^{ème} année est responsable de la rédaction du compte-rendu, qui doit être validé ultérieurement par un clinicien. Le compte-rendu renseigne l'anamnèse, les commémoratifs, l'examen clinique, les principales hypothèses diagnostiques, les examens complémentaires et une conclusion. Les résultats des analyses sanguines sont renseignés dans le logiciel par les techniciens du biopôle, ou directement par le personnel ou étudiant travaillant au service des urgences soins-intensifs. Ainsi, pour rechercher les cas d'hypercalcémie, nous avons recherché à partir du moteur de recherche de CLOVIS les chiens qui ont présenté une calcémie ionisée supérieure à 1,40mmol/L ou pour lesquels le mot « hypercalcémie » figurait dans le compte rendu.

Ainsi, dans cette étude, les chiens sélectionnés sont ceux qui ont présenté une hypercalcémie persistante (au moins 2 valeurs de calcémie ionisée ou totale supérieure à la limite fixée), du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2022 au ChuvA.

Les chiens qui n'ont pas été retenus sont ceux dont : le dossier CLOVIS était incomplet ou dont l'hypercalcémie n'a pas été explorée ou dont la cause n'a pas été diagnostiquée.

B. Données collectées

Les données collectées ont été répertoriées dans un tableur Excel dans lequel chaque ligne correspond à un cas. Chaque cas a été identifié par le numéro de dossier.

Afin de faciliter le traitement de données, les informations binaires ont été notées « 1 » lorsque la variable étudiée était présente et « 0 » lorsqu'elle était absente.

a. Données épidémiologiques

Pour chaque animal, les critères épidémiologiques collectés étaient la race et le format, le sexe, l'âge au moment de la détection de l'hypercalcémie ainsi que si le chien était stérilisé ou non. Le format pouvait être de trois tailles : petit format pour les chiens de moins de 10kg, moyen format pour les chiens pesant entre 10 et 20kg et grand format pour les chiens pesant plus de 20 kg.

b. Anamnèse et signes cliniques

Ensuite, les signes cliniques présentés par le chien et répertoriés dans le tableau étaient des signes généraux, digestifs, cardiaques, urinaires ou nerveux.

Pour les signes généraux, il s'agissait de l'anorexie ou de la dysorexie et de l'abattement.

Concernant les signes digestifs, les vomissements et la diarrhée ont été retenus en prenant en compte la chronicité. Des vomissements ou de la diarrhée étaient considérés comme chroniques dès lors que le chien en présentait depuis plus d'une semaine.

Les signes urinaires étaient la polyuro-polydipsie, ou des signes d'une atteinte du bas appareil urinaire tels qu'une pollakiurie, une hématurie, une strangurie, ou une dysurie.

Les signes cardiaques étaient des arythmies qui ont pu être détectées au cours de l'examen clinique pendant la consultation ou lors d'une hospitalisation, éventuellement confirmées par un électrocardiogramme.

Enfin, les signes nerveux pouvaient être de diverses natures : tremblements ou parésie par exemple.

c. Examens complémentaires

1. Analyses sanguines

Les analyses sanguines ont été réalisées au Biopôle (service de biologie clinique), au ChuvA ou au laboratoire de l'école vétérinaire de Lyon. Les différentes variables récoltées étaient : les concentrations de calcium total, de calcium ionisé, de magnésémie, de phosphore, d'urée, de créatinine, d'albumine, de protéines totales, de l'activité de l'alanine amino transférase (ALAT), de l'activité des phosphatases alcalines (PAL), l'hématocrite, la numération leucocytaire, la numération plaquettaire et la concentration en parathormone. Pour de rares cas, les analyses ont été réalisées chez le vétérinaire traitant. Les données étaient utilisées si les analyses ont été effectuées moins d'une semaine après, ou avant, la consultation au ChuvA. Lorsque la vitamine D, la PTH et la PTHrp ont été mesurées, les résultats ont été récoltés.

Au Biopôle, différents analyseurs ont été utilisés selon la période impliquée. Pour les variables biochimiques, il s'agissait du PRESTIGE24i (de la marque BOEKI), puis du KBIO4 (de la marque Kitvia) et enfin du Selectra XL (de la marque VITALAB). Concernant les analyses des électrolytes, les machines qui ont été utilisées sont le Nova CRT8 puis le Nova Prime Vet ES. Enfin, pour la numération formule sanguine, il s'agissait du Sysmex XT 2000i.

Au laboratoire de l'école vétérinaire de Lyon où ont été envoyés tous les dosages de PTH, le kit de dosage utilisé était le intact PTH ELISA immutopics (San Clemente, United States of America).

Les intervalles de référence utilisés pour ces différentes variables sont regroupés dans le tableau 1 ci-dessous.

Variable hématobiochimique	Intervalle de référence
Calcémie ionisée	1,12-1,40 mmol/L
Calcémie totale	80 – 105 mg/L
Magnésium	0,26 – 0,41 mmol/L
Phosphore	25-55 mg/L
Urée	0,21-0,53 g/L
Créatinine	0-15 mg/L
Albumine	25 – 35 g/L
Protéines totales sériques	64-96 g/L
ALAT	15 – 125 UI/L
PAL	50 – 110 UI/L
Hématocrite	33-54%
Leucocytes	4900 – 21 700 /mm ³ Ou 5600 – 20 400 /mm ³ Ou 6000 – 12000 / mm ³
Plaquettes	63 0000 – 721 000 /mm ³
PTH	50 – 200 pg/mL

Tableau 1 : Intervalle de référence des variables décrites dans notre étude

Par simplicité, pour les variables biochimiques, les intervalles de référence qui ont été utilisées dans notre étude étaient ceux indiqués par le Biopôle le plus récemment. Concernant les leucocytes, différents intervalles de référence ont été utilisés afin de diagnostiquer une éventuelle leucocytose ou une leucopénie. En effet, selon l'année où a été réalisée l'analyse, le Biopôle a utilisé l'un des 3 intervalles référencés dans le tableau 1 ci-dessus.

2. Analyses urinaires

Les analyses urinaires ont été réalisées sur des urines prélevées par cystocentèse échoguidée.

Les données récoltées étaient la densité urinaire (mesurée à l'aide d'un réfractomètre), la présence de cristaux ou de bactérie au culot urinaire. Les analyses urinaires étaient en grande majorité réalisées par les étudiants, qui étaient également responsables d'écrire les résultats dans le compte-rendu.

Pour certains cas, une uroculture a été réalisée au Biopôle afin de compléter l'analyse urinaire.

3. Examens d'imagerie

Les examens d'imagerie étaient de 4 types : scanner thoraco-abdominal, radiographie du thorax, échographie abdominale ou échographie cervicale.

Pour chaque examen, les anomalies constatées ont été relevées. Pour l'échographie abdominale, il a également été spécifié si des minéralisations sont observées dans le tractus urinaire.

d. Diagnostic

Lorsque cela était possible, pour chaque animal, un diagnostic (de certitude ou présomptif) a été établi selon les investigations qui ont été faites (analyses sanguines, urinaires, examens d'imagerie).

1. Hypercalcémie paranéoplasique

Le diagnostic d'hypercalcémie paranéoplasique a été établi pour des chiens qui présentaient une hypercalcémie persistante et des examens complémentaires en faveur d'une néoplasie : cytoponction de masse ou de nœuds lymphatiques hypertrophiés et dont l'examen cytologique (réalisé par des cytologistes du Biopôle) était en faveur d'un type tumoral. Le diagnostic était alors

de certitude. Pour certains cas, une exérèse chirurgicale de la masse et son examen histopathologique appuyaient le diagnostic.

Lorsque l'hypercalcémie a été mise en évidence chez des animaux qui présentaient une masse ou une adénomégalie qui n'ont pas été explorés davantage par des examens cytologiques, le diagnostic d'hypercalcémie paranéoplasique a été considéré comme présomptif.

2. Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire a été diagnostiquée chez des chiens hypercalcémiques qui présentaient un dosage de la parathormone sanguine supérieur à l'intervalle de référence ou dans l'intervalle de référence au moment où l'animal était en hypercalcémie et chez lesquels l'échographie cervicale a identifié un nodule parathyroïdien ou l'hypertrophie d'une glande parathyroïde.

3. Hypocorticisme

Concernant les chiens atteints d'hypocorticisme, il y en a eu 2 catégories : les chiens atteints d'hypocorticisme spontané et ceux atteints d'hypocorticisme iatrogène.

Les chiens atteints d'hypocorticisme iatrogène étaient ceux qui ont été diagnostiqués atteints de la maladie de Cushing et qui au cours de leur suivi de traitement par du trilostane, ont présenté un épisode d'hypocorticisme iatrogène.

Les chiens atteints d'hypocorticisme spontané étaient des chiens qui, dans un contexte clinique évocateur, ont eu un test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH en faveur.

4. Maladie rénale chronique

Les chiens ont été diagnostiqués atteints de maladie rénale chronique (MRC) s'ils présentaient une azotémie (concentration sérique en créatinine ou en urée supérieures aux valeurs usuelles), qu'ils ont eu une échographie abdominale qui mettait en évidence des signes de néphropathie chronique et que leur densité urinaire était basse.

5. Insuffisance rénale aiguë

Les animaux ont été inclus dans le groupe « insuffisance rénale aiguë » lorsqu'ils présentaient une azotémie alors que l'architecture rénale était préservée à l'échographie abdominale. Les cas d'insuffisance rénale aiguë sur fond de MRC ont également été placés dans cette catégorie.

6. Affections granulomateuses

Les chiens faisant partie de cette catégorie étaient des chiens hypercalcémiques dont l'investigation de l'hypercalcémie a mis en évidence une affection à composante granulomateuse.

7. Hypervitaminose D

Le recueil de l'anamnèse était essentiel pour inclure un chien dans cette catégorie. Un chien hypercalcémique, dont l'anamnèse mettait en évidence une intoxication par la vitamine D, était inclus dans cette catégorie.

C. Méthode d'analyse

a. Présentation des données

La population cible de cette étude est l'ensemble des chiens hypercalcémiques. Afin de la représenter, cette étude s'appuie sur les chiens qui ont présenté une hypercalcémie ionisée au ChuvA entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2022 et dont un diagnostic a été établi.

Afin de présenter les données, chaque variable qualitative a été présentée par un pourcentage et un intervalle de confiance à 95%. Pour un pourcentage donné (calculé dans l'échantillon), son intervalle de confiance a été un intervalle dans lequel on peut être confiant dans le fait d'affirmer que la valeur réelle de ce pourcentage dans la population cible se trouve dans cet intervalle. Ainsi, dans cet intervalle de confiance à 95% de ce pourcentage, il y a 95% de chance pour que la valeur réelle de ce pourcentage dans la population cible s'y trouve.

Le calcul de l'intervalle de confiance des différents pourcentages compris dans l'étude a été calculé à partir de la taille n de l'échantillon et l'estimation du pourcentage π . L'erreur standard (SE) de l'estimation d'un pourcentage π a été calculée par la formule suivante : $\frac{\sqrt{\pi(1-\pi)}}{\sqrt{n}}$

Si $n \times \pi > 5$ et si $n \times (1 - \pi) > 5$ alors l'intervalle de confiance à 95% d'un pourcentage estimé π était $\pi \pm 1,96 \times SE$

Si $n \times \pi < 5$ ou si $n \times (1 - \pi) < 5$, le calcul de l'intervalle de confiance a été réalisé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson grâce au site Epitools.

Chaque variable quantitative était présentée par la médiane, le premier et le troisième quartile ainsi que les valeurs minimales et maximales de la variable. Les résultats ont été exprimés sous la forme suivante : médiane (min ; max, [Q1 - Q3]).

b. Tests statistiques

Tous les individus de l'étude étaient indépendants les uns des autres.

Afin de comparer des pourcentages calculés dans les différentes catégories, le test Chi 2 a été utilisé à diverses reprises, lorsque les effectifs attendus étaient supérieurs à 5. Lorsque ce n'était pas le cas, le test de Fisher a été utilisé.

Lorsque les résultats ont été présentés sous forme de médiane, c'est le test de Mann-Whitney qui a été utilisé pour comparer deux médianes.

Ces différents tests ont été réalisés à l'aide du site BiostaTGV afin d'obtenir le degré de signification p .

3. Résultats

A. Population d'étude et étiologies

La population d'étude a été sélectionnée sur la période du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2022. Durant cette période, 252 chiens correspondaient aux critères d'inclusion.

Parmi ces chiens, vingt-huit ont été exclus car la cause de l'hypercalcémie n'a pas été identifiée, soit par un manque d'examens complémentaires réalisés ou par un manque d'examens complémentaires conclusifs. Cinquante-quatre autres chiens ont été également exclus, il s'agissait de jeunes chiens en croissance (moins de dix mois) dont l'hypercalcémie était probablement liée à l'âge.

Ainsi, 170 chiens ont donc été retenus.

La figure suivante illustre les différentes causes d'hypercalcémie dans l'échantillon.

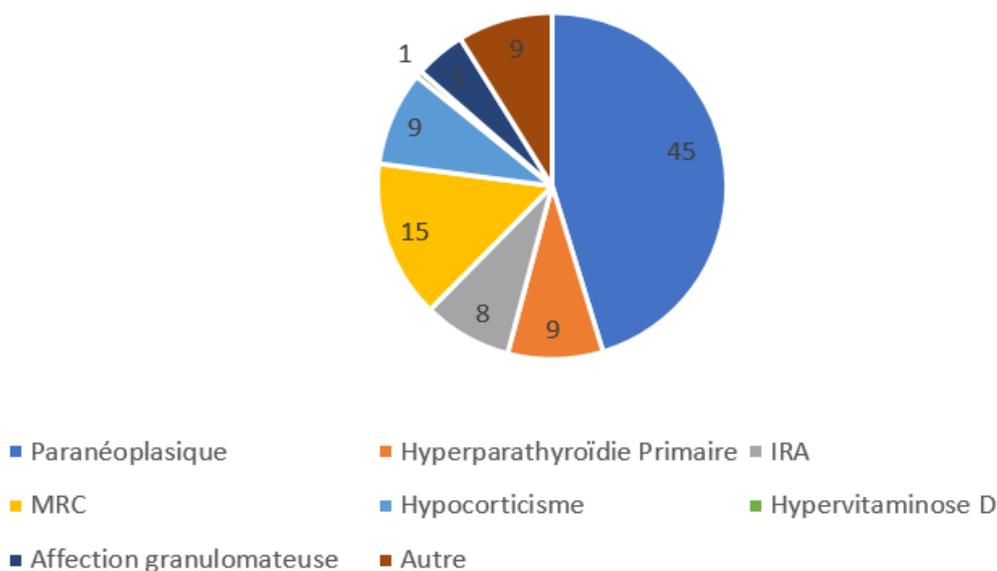


Figure 13 : Pourcentage des individus selon les différentes causes d'hypercalcémie

Parmi les 170 chiens de l'échantillon, une hypercalcémie paranéoplasique a été identifiée chez 45% ([37,51]) des chiens (n=77), une maladie rénale chronique a été établie chez 15% ([10 ; 20]) des chiens (n=25), une hyperparathyroïdie a été diagnostiquée chez 9% ([5,14]) des chiens (n=15) comme pour l'hypocorticisme (9% [5,14]) n=15). Une insuffisance rénale aiguë a été découverte

chez 8% ([4,12]) des chiens (n=14), une affection granulomateuse a été trouvée chez 5% ([2, 8]) des chiens (n=8) et enfin une hypervitaminose D a été diagnostiquée chez 1% [0 ; 1] des chiens (n=1).

Parmi les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique, différentes tumeurs malignes ont été identifiées.

Le diagnostic était présomptif pour 27 individus, soit 35,5% tandis qu'il était de certitude pour les 49 autres individus restant, soit 64,5 %. Cependant, parmi les individus dont le diagnostic a été établi avec certitude, la nature précise de la tumeur n'a pas pu être déterminée pour tous les chiens. En effet, pour 5 d'entre eux, les examens complémentaires (cytologiques, histologiques ou myélogramme selon les cas) n'ont pas permis de définir avec certitude la nature de la tumeur. Lorsqu'un diagnostic a pu être établi, le type le plus fréquent de tumeur était le lymphome à 56,8%, puis l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux à 13,6% et enfin d'autres types de carcinome à 11,4%. Les carcinomes étaient : un carcinome transitionnel des voies respiratoires (chez un chien), un carcinome mammaire (chez 3 chiens) et un carcinome hépatique (chez un chien). Enfin, d'autres types de cancers ont été diagnostiqués beaucoup plus rarement chacun représenté par 1 seul cas.

Parmi les chiens atteints d'hypocorticisme, 77% d'entre eux avaient une forme spontanée tandis que 33 % d'entre eux avaient un hypocorticisme iatrogène (dans le cadre de la prise en charge médicale d'un syndrome de Cushing).

La catégorie « affection granulomateuse » regroupait diverses affections. L'affection la plus représentée était la leishmaniose avec cinq cas sur les huit de la catégorie, soit 62% des cas. Les trois autres cas étaient deux cas de parasitose pulmonaire (angiostrongylose suspectée) et un cas de pyodermite superficielle.

La catégorie « autre » concernait quinze cas dont le diagnostic ne faisait pas partie des causes principales. Il s'agissait de cas de shunt porto-systémique (chez deux chiens), hypothyroïdie (chez deux chiens), suspicion d'ostéogénèse imparfaite (deux chiens), d'incontinence urinaire par défaut de stockage (chez deux chiens), de polyarthrite primaire (chez un chien), de syndrome méningite-artérite (chez un chien), d'épilepsie idiopathique (chez un chien), de cholécystite (chez un chien), de trouble de la tolérance alimentaire (chez un chien), d'une gastrite (chez un chien) et d'hydrocéphalie (chez un chien). Le lien de causalité entre l'hypercalcémie et ces diagnostics n'a pas pu être établi.

B. Epidémiologie

a. Race et format

Parmi tous les chiens hypercalcémiques inclus dans l'étude, 60 races pures ont été identifiées et de nombreux chiens étaient issus de croisement.

Les races les plus représentées étaient le Labrador Retriever (dix chiens) à 5,8% ([2,3 ;9,3]), à égalité avec le Jack Russel Terrier (dix chiens), puis le Berger Allemand (huit chiens) à 4,7% ([1,6 ; 7,8]), à égalité avec le Berger Australien (huit chiens). Ensuite, le Golden Retriever (cinq chiens) représentait 2,9% ([1,0 ;6,7]) des chiens de l'étude, à égalité avec le Shih Tsu (cinq chiens). Les 54 autres races de la population, ont été observées entre 0,6% et 2,3% selon les races. Il est à noter que les chiens croisés étaient majoritaires avec un pourcentage de 14,6% ([9,3 ; 19,9]).

La population comportait 26% ([19,32]) de chiens de petite taille, 19% ([13,25]) de chiens de taille moyenne et 55% ([48,62]) de chiens de grande taille (cf figure 14).

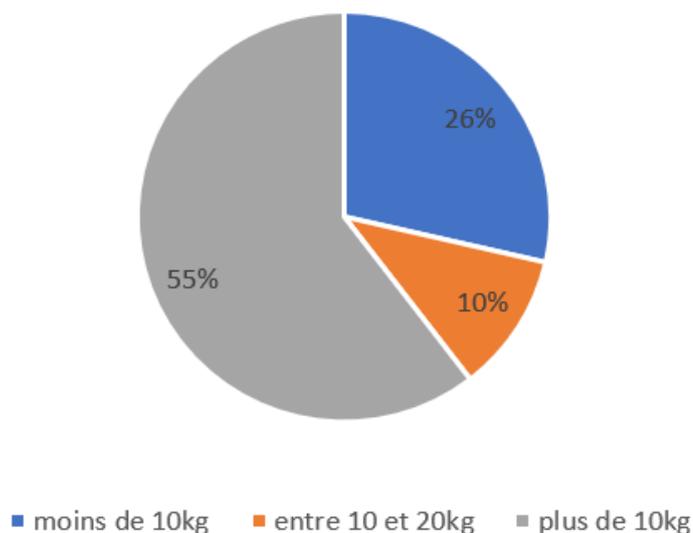


Figure 14 : Répartition des individus selon leur format

b. Sexe et stérilisation

Toutes catégories confondues, la population était constituée de 50% de femelles et 50% de mâles. Afin de préciser la répartition des différents sexes selon les catégories, différentes causes d'hypercalcémie ont été regroupées dans la même catégorie. Ainsi sur la figure 15, la catégorie « autre » rassemble les catégories : « autres », « affection granulomateuse » et « hypervitaminose D ». Sur la figure 13, le pourcentage de mâle et de femelle a été calculé séparément dans chaque catégorie.

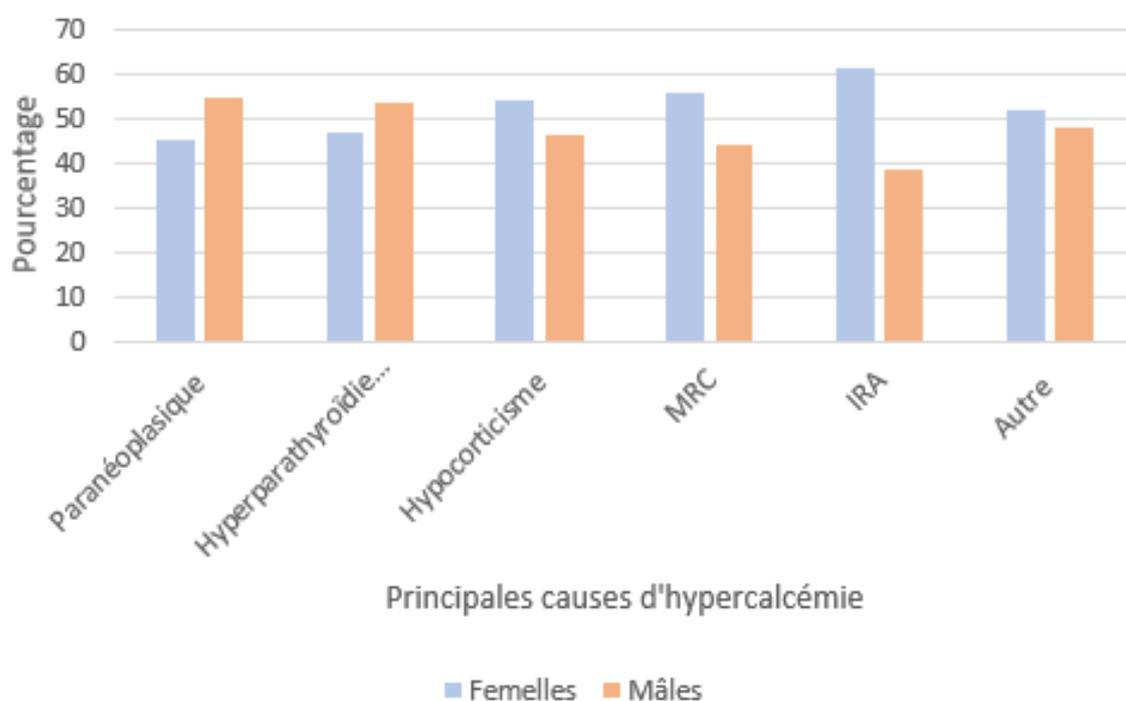


Figure 15 : Répartition du sexe des chiens selon chaque cause d'hypercalcémie

De plus, 42% (70 chiens, [35,49]) des individus de l'étude étaient stérilisés au moment de la mise en évidence de l'hypercalcémie et 58% (100 chiens, [51,65]) des chiens étaient entiers.

c. Age à la détection

L'âge médian lors de la détection de l'hypercalcémie était de 6,4 ans (deux mois à 16,7 ans, [3,1 - 10,7]) toutes catégories confondues. La répartition des chiens selon leur classe d'âge est représentée par la figure 16.

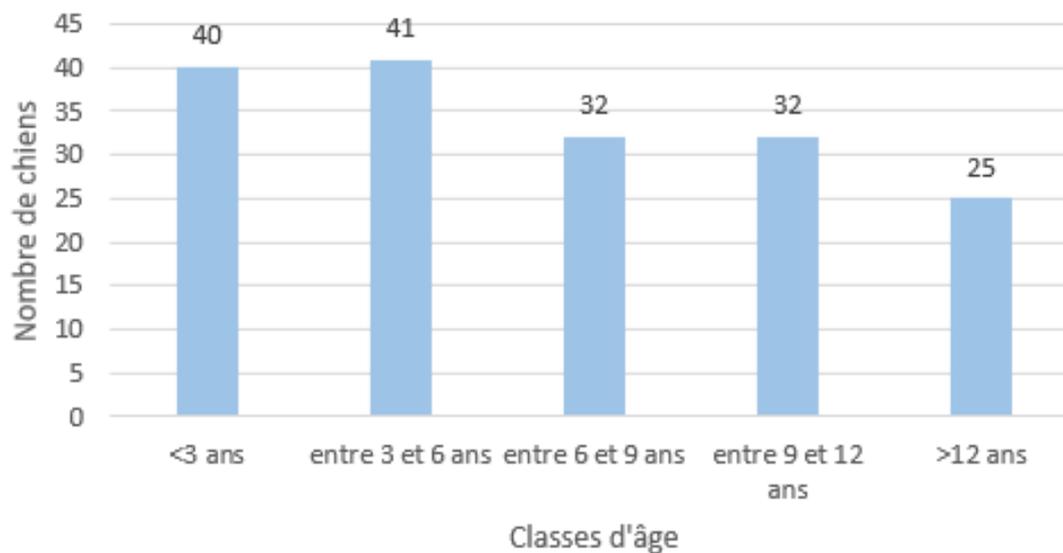


Figure 16 : Répartition des chiens selon leur classe d'âge toute catégorie

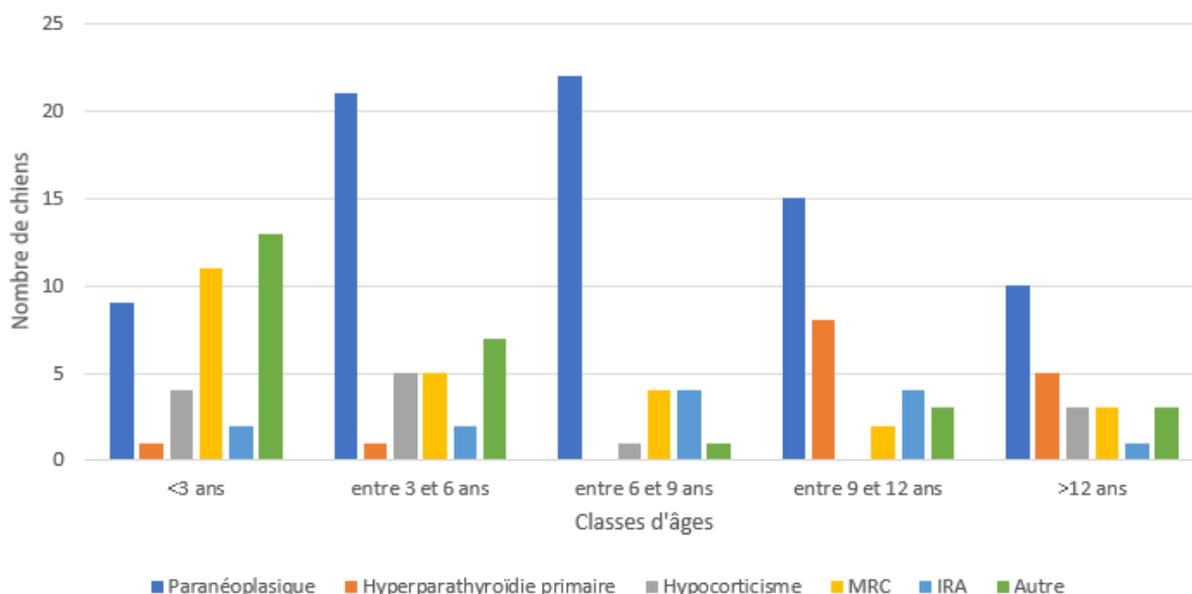


Figure 17 : Répartitions des chiens selon leur classe d'âge selon les causes d'hypercalcémie

Les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique avaient un âge médian à la détection de 7,2 ans (8 mois, 16,7 ans, [5,3-10,2]) tandis que les chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire étaient sensiblement plus âgés avec un âge médian de 10,7 ans (1,7, 13,8 [9,8-12,5]). Il s'agissait de l'âge médian le plus âgé de la population. Les chiens de la catégorie « insuffisance rénale aiguë » avaient l'âge médian le plus jeune, il était de 3,5 ans 4 mois, 15,7 ans [6,3 – 10,8]). Les chiens atteints de maladie d'Addison étaient sensiblement plus âgés avec un âge médian de 4,4 ans (7 mois, 14 ans [2,1 – 9,1]). Enfin les chiens ayant une hypercalcémie en lien avec une maladie rénale chronique ont un âge médian de 8,3 ans (2 mois, 14 ans [0,7 - 8,5]) lors de la détection de l'hypercalcémie.

C. Présentation clinique

Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés par les propriétaires lors de la consultation étaient des signes généraux non spécifiques tels que de l'abattement dans 56% ([48 ;63]) des cas (n=95) suivi d'une diminution de la prise alimentaire (dysorexie à anorexie stricte) chez 47% ([39 ; 54]) des cas (n=79).

De la polyuro-polydipsie était également décrite pour 49% ([41 ; 57]) des chiens (n= 83).

Concernant les signes digestifs, les propriétaires rapportaient plus fréquemment des vomissements que de la diarrhée. En effet, 27% ([21 ; 35]) des chiens (n=47) ont présenté des vomissements au moment de la détection de l'hypercalcémie contre 14% ([9 ; 20]) qui ont présenté de la diarrhée

(n=24). De plus, les vomissements étaient aussi bien d'évolution aiguë que chronique : pour 15% ([10 ; 22]) des chiens (n=26), les vomissements étaient apparus moins d'une semaine avant la détection de l'hypercalcémie et pour 12% ([8 ; 18]) des chiens ils étaient apparus plus d'une semaine avant l'analyse sanguine (n=21). La diarrhée était chronique dans la majorité des cas (11% ([6 ; 16]) de diarrhée chronique (n=18) contre 4% ([1 ; 8]) de diarrhée aiguë (n=6)).

Les autres signes cliniques rapportés étaient dans 16% ([11 ; 22]) des cas des signes d'atteinte du bas appareil urinaire (n=27) (hématurie, dysurie, pollakiurie), et dans 13% ([8 ; 19]) des cas des signes nerveux (n=22) (tremblements, difficultés locomotrices).

Enfin, pour chacun des cas, il a été relevé si des arythmies ont été auscultées à l'examen clinique. C'est le cas pour 6% ([3 ; 11]) des chiens de l'étude (n=10) dont 5,9% ([2 ; 10]) se trouve dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » (n=9) et 0,1% ([0 ; 3]) dans la catégorie « insuffisance rénale aiguë » (n=1).

La figure 18 ci-dessous synthétise ces données.

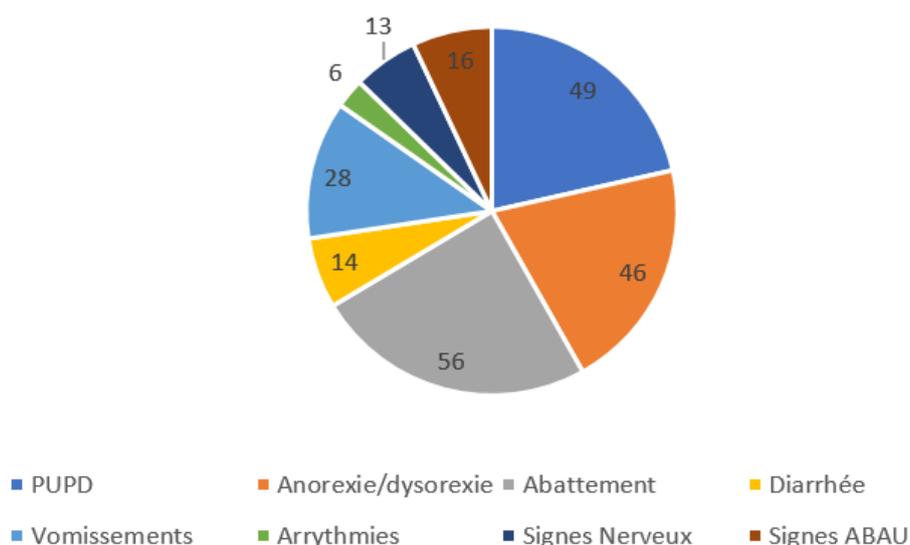


Figure 18 : Signes cliniques présents au moment de la détection de l'hypercalcémie (toutes catégories confondues)

Au sein de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », les signes généraux prédominaient, avec 70% ([59 ; 80]) des chiens qui présentaient de l'abattement (n=54) et 61% ([50 ; 72]) des chiens étaient anorexiques ou dysorexiques (n=47). La répartition des signes cliniques est représentée sur la figure 19.

D'autres anomalies étaient dans certains cas présents lors des examens cliniques des différents cas. Par exemple, pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », une polyadénomégalie était fréquemment palpée chez des chiens atteints de lymphome multicentrique tandis qu'une masse périanale était souvent présente lors d'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux.

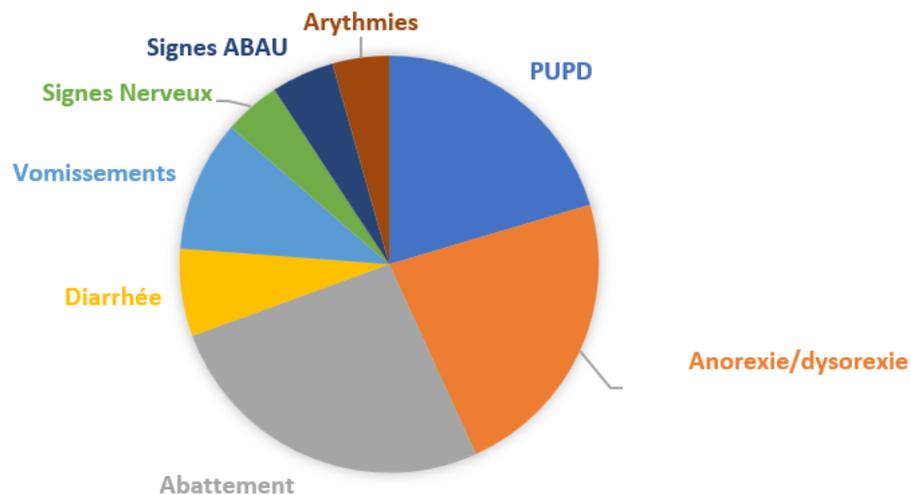


Figure 19 : Signes cliniques présents au moment de la détection d'une hypercalcémie paranéoplasique

Au sein de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », le signe le plus fréquemment rapporté était la polyuro-polydipsie avec 73% ([45 ; 92]) des chiens (n=11) puis des signes généraux avec de l'anorexie/dysorexie dans 33% ([12 ; 62]) des cas (n=5) et de l'abattement dans 27% ([8 ; 55]) des cas (n=4). Les vomissements (n=4) et les signes d'atteinte du bas appareil urinaires (n=4) étaient à pourcentage égaux : 27% ([8 ; 55]). La répartition des signes cliniques au sein de cette catégorie est représentée sur la figure 20 ci-dessous.

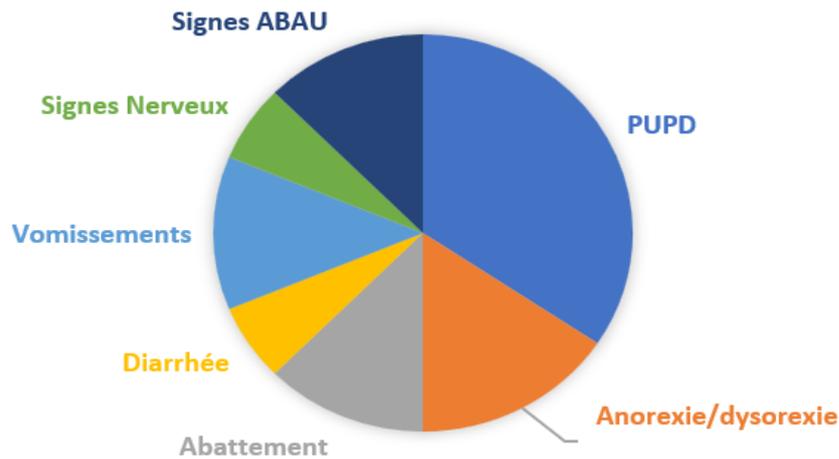


Figure 20 : Signes cliniques à la détection d'une hyperparathyroïdie primaire

D. Examens complémentaires

a. Analyses biochimiques

1. Calcium

La calcémie ionisée a été mesurée pour 169 chiens de l'étude (pour un seul individu c'est le calcium total seul qui a été mesuré, la valeur de calcémie était de 224 mg/L). Les médianes de valeurs de calcémie ont été calculées à partir de la première valeur disponible pour chaque cas. La médiane de calcémie ionisée était de 1,48 mmol/L (1,40 ; 2,90 [1,44 - 1,71]) toutes catégories confondues. Pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », la valeur médiane de calcium ionisé était de 1,66 mmol/L (1,40 ; 2,90 [1,47 - 2,00]), alors que chez les chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire la valeur médiane était de 1,77 mmol/L (1,53 ; 2,48 [1,60 - 2,00]). En revanche, concernant les chiens appartenant aux catégories « MRC » (1,40 ; 1,53 [1,42 - 1,46]) et « IRA » (1,40 ; 1,67 [1,44 - 1,48]), les valeurs médianes de calcium ionisé étaient plus proches des valeurs physiologiques avec une valeur médiane de 1,44 mmol/L pour chacune des catégories.

La calcémie totale a été mesurée pour 17 chiens de l'étude. La calcémie totale médiane était de 118 mg/L (97 ; 224 [111 - 135]) pour l'ensemble des chiens. Elle était de 136 mg/L (109 ; 224 [117 - 137]) pour les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 132mg/L (128 ; 167 [131 - 140]) pour les chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Parmi toutes les valeurs de calcémie totale, trois valeurs étaient comprises dans l'intervalle de référence ([80 ; 105] mg/L) tandis que les 14 autres étaient supérieures à la valeur haute de l'intervalle de référence. Parmi les valeurs

de calcémie totale dont les valeurs de calcémie ionisée associées étaient disponibles, la plus élevée était de 167 mg/L et elle était effectivement associée à la valeur de calcémie ionisée la plus élevée (2,07 mmol/L).

2. Phosphore

Le phosphore a été mesuré pour 75 chiens de l'étude lors de la détection de l'hypercalcémie. La phosphorémie médiane était de 56 mg/L (16 ; 161 [43 - 72]) toutes catégories confondues.

La valeur médiane de phosphorémie était plus élevée pour la catégorie « MRC » et « IRA » avec une médiane respectivement de 70 (47 ; 161 [64 - 91]) et 63 mg/L (51 ; 140 [53 - 83]). La valeur médiane de phosphorémie était dans les valeurs usuelles ([25 – 55] mg/L) pour les chiens appartenant aux autres catégories. Elle était de 51 mg/L (33 ; 68 [41 - 59]) pour les individus appartenant à la catégorie « hypocorticisme », de 40 mg/L (32 ; 92 [42 - 67]) pour les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique et de 30 mg/L (16 ; 45 [25 - 37]) pour les chiens hyperparathyroïdiens primaires.

Cependant, pour les 25 valeurs de phosphorémie disponibles pour les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », 12 chiens avaient une valeur de phosphorémie au-dessus de la valeur maximale de l'intervalle de référence, soit 48% ([28 ; 69]) des chiens chez lesquels une valeur était disponible. Pour les chiens de la catégorie « MRC », il y avait 18 valeurs disponibles, et 14 étaient au-dessus de la valeur maximale de l'intervalle de référence (soit 78% ([52 ; 94])). Pour les chiens de la catégorie « IRA », seulement 8 valeurs étaient disponibles et 5 au-dessus du seuil maximal (soit 62% ([24 ; 91])). En revanche, pour les chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire sur les 16 valeurs disponibles, les valeurs étaient toutes comprises dans l'intervalle de référence. Cela est cohérent avec la pathogénie de l'hyperparathyroïdie primaire et la sécrétion autonome de PTH qui est une hormone qui favorise l'élimination de phosphore via les reins.

3. Magnésium ionisé

Les concentrations en magnésium ionisé étaient disponibles pour 119 chiens de l'étude.

Les concentrations médianes en magnésium étaient supérieures à l'intervalle de référence ([0,26 ; 0,41] mmol/L) pour toutes les catégories. La magnésémie la plus élevée concernait la catégorie « IRA » avec une valeur de 0,52 mmol/L (0,42 ; 1,44 [0,49 – 0,60]), et la plus basse

concernait les catégories « hyperparathyroïdie primaire » (0,23 ; 0,54 [0,40 – 0,48]) et « hypocorticisme » (0,24 ; 0,64 [0,40 – 0,53]) avec une valeur médiane de 0,45 mmol/L. En effet, pour la catégorie « IRA », 100% des valeurs disponibles étaient au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle référence, tandis que pour les catégories « hyperparathyroïdie primaire » et « hypocorticisme », 62% (n= 8 [32 ; 86]) et 64% (n=7 [31 ; 89]) des valeurs disponibles étaient supérieures à l'intervalle de référence respectivement. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de magnésium diminue du fait de la baisse du débit de filtration glomérulaire, ce qui explique l'augmentation de la magnésémie, qui est plus fréquente en cas d'insuffisance rénale aiguë que de maladie rénale chronique. (Martin, 1998)

4. Urée et créatinine

Les concentrations sériques ou plasmatiques d'urée et de créatinine étaient disponibles pour 137 chiens inclus dans l'étude.

Concernant la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », l'urémie et la créatininémie étaient disponibles pour 62 et 64 chiens respectivement. L'urémie médiane était de 0,5 g/L (0,09 ; 3,4 [0,3 – 1,2]) et la créatininémie médiane était de 13,0 mg/L (0,2 ; 132,5 [8,3 – 30,0]), elles étaient comprises dans l'intervalle de référence.

Pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », l'urémie et la créatininémie ont été mesurées pour 12 chiens de l'étude. L'urémie médiane était de 0,4 g/L (0,2 ; 1,7[0,3 – 0,8]) et la créatininémie médiane était de 8,5 mg/L (6,0 ; 16,0 [7,0 – 12,3]).

Pour la catégorie « hypocorticisme », l'urémie et la créatininémie étaient disponibles pour 8 et 9 chiens de l'étude respectivement. Les concentrations médianes étaient de 0,7 g/L (0,4 ; 3,2 [0,5 – 1,4]) pour l'urée et 12,1 mg/L (9,0 ; 42,0 [12,0 – 16,7]) pour la créatinine.

Pour la catégorie « MRC », l'urémie et la créatininémie étaient disponibles pour 22 et 23 chiens respectivement, tandis que pour la catégorie « IRA », l'urémie et la créatininémie ont été mesurées pour 13 chiens. Pour chacune des 2 catégories, l'urémie médiane et la créatininémie médiane étaient plus élevées que pour les autres catégories, et elles étaient, de plus, supérieures à l'intervalle de référence. Pour les chiens atteints de maladie rénale chronique, l'urémie médiane était de 1,6 g/L (0,3 ; 2,9 [1,0 – 2,3]) et la créatininémie médiane était de 36 mg/L (7,0 ; 132,0 [23,0 – 48,0]). Pour les chiens atteints d'insuffisance rénale aiguë, l'urémie médiane était de 1,5g/L (0,4 ; 3,4 [0,9 – 1,9]) et la créatininémie médiane était de 42,6 mg/L (8,0 ; 119,0 [24,0 – 48,0]).

5. Numération formule sanguine

Les différents paramètres relevés étaient l'hématocrite, la numération leucocytaire et plaquettaire afin de rechercher une éventuelle anémie, leucocytose, leucopénie ou thrombopénie. Le pourcentage d'hématocrite a été relevé pour 126 chiens, la numération leucocytaire a été mesurée pour 108 chiens et la numération plaquettaire était disponible pour 107 chiens de la population.

Concernant l'hématocrite, la valeur médiane appartenait à l'intervalle de référence pour toutes les catégories sauf « MRC ». En effet, pour cette catégorie dont 17 valeurs d'hématocrite étaient disponibles, la valeur médiane de l'hématocrite était de 31,0% (23,0 ; 48,0 [28,0 – 40,0]) et 9 individus étaient anémiés, soit 41,0% ([28,0 ; 77,0]) des chiens de cette catégorie dont une valeur d'hématocrite était disponible.

Les valeurs médianes de la numération leucocytaire appartenaient à l'intervalle de référence pour toutes les catégories. La figure 21 illustre le pourcentage de leucocytose et de leucopénie dans chaque catégorie selon le nombre de valeurs disponibles. La catégorie « hypocorticisme » n'y figure pas car l'ensemble des valeurs disponibles appartenaient à l'intervalle de référence. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée était une leucocytose, notamment dans les catégories « IRA » (33% des cas (n= 3,0 [7,0 ; 70,0])) et « hypercalcémie paranéoplasique » (20% des cas (n= 12,0 [11,0 ; 32,0])). Aucun cas de leucopénie n'a été relevé dans les catégories « hyperparathyroïdie primaire » ou « IRA ».

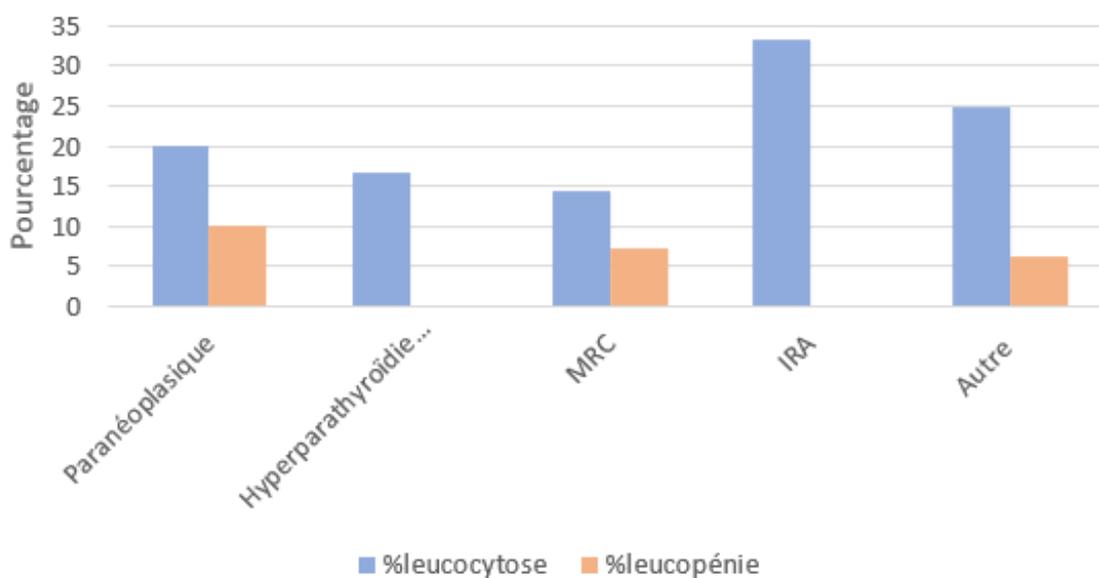


Figure 21 : Pourcentage de leucocytose et leucopénie dans chaque catégorie

La numération plaquettaire médiane était comprise dans l'intervalle de référence pour chacune des catégories. Cependant, 16 cas de thrombopénie ont été comptabilisés dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » malgré une valeur médiane en thrombocytes dans les normes à $141\ 000 /\text{mm}^3$ (10 000 ; 1 182 000 [72 000 – 298 000]). Il y a un dernier cas de thrombopénie appartenant à la catégorie « autre ».

6. Parathormone

La concentration plasmatique de PTH était disponible pour 18 chiens de l'étude, dont 13 étaient catégorisés dans « hyperparathyroïdie primaire », 3 dans « hypercalcémie paranéoplasique », et 2 dans la catégorie « autre ». L'intervalle de référence de la PTH est de [50,0 ; 200,0] pg/mL.

Dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », la concentration médiane de la PTH était de 257,0 pg/mL (20,0 ; 2000,0 [242,0 – 730,0]) ce qui est une valeur supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence (11 valeurs sur les 13 disponibles étaient supérieures à 200 pg/mL).

Dans la catégorie « autre », les 2 valeurs de concentration en PTH disponibles étaient également supérieures aux valeurs de référence et correspondaient à 2 cas de maladie du métabolisme osseuse (suspicion d'ostéogénèse imparfaite).

Dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », les trois mesures de la concentration en PTH qui ont été réalisées étaient toutes inférieures à 50 pg/mL.

b. Analyses urinaires

Les résultats des analyses urinaires étaient disponibles pour 101 chiens de l'étude. Ces résultats comprenaient la densité urinaire, l'observation ou non de cristaux au culot urinaire obtenu après centrifugation et la présence d'éventuelles bactéries (cytologie et/ou uroculture).

La valeur médiane de la densité urinaire était plus basse pour les catégories « MRC » et « IRA » avec des valeurs médianes de 1,010 (1,002 ; 1,030 [1,001 – 1,014]) et 1,011 (1,007 ; 1,05 [1,01 – 1,022]) respectivement. Elle était de 1,014 (1,004 ; 1,044 [1,01 – 1,018]) pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 1,018 (1,006 ; 1,042 [1,014 – 1,023]) pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ».

Pour chaque catégorie la présence ou non de cristaux au culot urinaire a été relevée, ce qui a permis de calculer le pourcentage de cristaux parmi les individus dont une analyse urinaire était disponible. Les catégories qui contenaient le plus de chiens avec des cristaux étaient la catégorie « autre » avec 43% ([10,0 ; 82,0]) des chiens (n=3), « hyperparathyroïdie primaire » avec 33,3% ([10,0 ; 65,0]) des chiens (n=4) et « MRC » avec 21% ([7,0 ; 42,0]) des chiens (n=5). Dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », une cristallurie d'oxalate de calcium a été retrouvée dans 2 cas, des struvites dans un cas et des cristaux non identifiables dans un cas. Concernant la catégorie « MRC », il s'agissait dans quatre cas de cristaux non identifiables et dans un cas des struvites. Enfin, la catégorie « autre » comptabilisait dans deux cas des cristaux non identifiables et dans un cas des struvites.

Le pourcentage de bactériurie a été calculée pour chacune des catégories. Les catégories avec la plus grande proportion de bactériurie étaient la catégorie « hypocorticisme » avec 50% ([7,0 ; 93,0]) des cas (n= 2), « IRA » avec 46% ([19,0 ; 75,0]) des cas (n=6) et « MRC » avec 33% ([16 ; 55]) des cas (n=8).

E. Comparaison des groupes de chiens appartenant au catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et « hyperparathyroïdie primaire »

Dans cette partie, l'objectif était de comparer les 2 groupes de chiens appartenant aux catégories « hypercalcémie paranéoplasique » et « hyperparathyroïdie primaire » sur les critères épidémiologiques, cliniques et paracliniques afin d'identifier des critères qui pouvaient permettre d'orienter le diagnostic précocement.

a. Epidémiologie

1. Race et format

La catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » comptabilisait 36 races différentes et la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » en comptait 11 différentes. Le tableau 2 comptabilise toutes les races présentes dans l'étude pour ces 2 catégories.

Les pourcentages de chiens croisés et de chiens de race n'étaient pas significativement différents entre les 2 catégories ($p=0,727$).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=77)		Hyperparathyroïdie primaire (n=15)	
Croisé	16	21%, [12,30]	2	13% [2 ;40]
Races	61	79% [71 ;88]	13	87% [70 ; 100]
Berger Australien	7	9% [3 ;16]	0	0% [0 ;22]
Labrador	6	8% [2 ;14]	1	7% [0 ;32]
Jack Russel Terrier	4	5% [1 ;13]	2	13% [2 ;40]
Boxer	4	5% [1 ;13]	0	0% [0 ;22]
Rottweiler	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Berger Allemand	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Golden Retriever	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]

Terre Neuve	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Husky de Sibérie	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Shih Tzu	2	3% [0 ;10]	1	7% [0 ;32]
Dogue de Bordeaux	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Berger Belge Malinois	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Cane Corso	2	3% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Bouvier Bernois	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Berger de Brie	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
West Highland White Terrier	1	1% [0 ;10]	1	7% [0 ;32]
Drahtaar	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Fox Terrier	1	1% [0 ;10]	3	20% [4 ;48]
Dalmatien	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
American Staffordshire Terrier	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Bouledogue Français	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Chien Loup Tchèque	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Langhaar	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Colley	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Epagneul du Tibet	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Berger Belge Groenendael	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Shiba Inu	1	1% [0 ;10]	1	7% [0 ;32]
Scottish terrier	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Husky d'Alaska	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Dogue Allemand	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Bouvier des Flandres	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Berger Belge Tervueren	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]

Bouvier de l'entlebuch	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Cocker Spaniel	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Border Collie	1	1% [0 ;10]	0	0% [0 ;22]
Bouledogue Anlgais	0	0% [0 ;5]	1	7% [0 ;32]
Bichon	0	0% [0 ;5]	1	7% [0 ;32]
Staffordshire Bull Terrier	0	0% [0 ;5]	1	7% [0 ;32]
Chihuahua	0	0% [0 ;5]	1	7% [0 ;32]

Tableau 2 : Répartition des différentes races dans les catégories "hypercalcémie paranéoplasique" et "hyperparathyroïdie primaire"

Etant donné la grande diversité de race, le format des chiens a également été utilisé afin de comparer les 2 groupes, les résultats sont résumés dans le tableau 3.

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=77)		Hyperparathyroïdie primaire (n=15)	
Moins de 10kg	11	14% [7 ;22]	8	53% [28 ;79]
Entre 10 et 20 kg	12	16% [7 ;24]	4	27% [8 ;55]
Plus de 20kg	54	70% [60 ;80]	3	20% [4 ;48]

Tableau 3 : Répartition des chiens selon leur format dans les catégories « hypercalcémie paranéoplasique » et « hyperparathyroïdie primaire »

Les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique étaient majoritairement de grand format (supérieur à 20kg) tandis que ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire étaient majoritairement de petit format (inférieur à 10kg).

Le pourcentage d'individus de moins de 10kg parmi les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique était significativement inférieur de celui des chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire ($p= 0,002$).

De plus, le pourcentage d'individus de plus de 20kg parmi les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » était significativement supérieur de celui des chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p= 0,001$).

2. Sexe et stérilisation

Les pourcentages du nombre de chiens mâles et femelle selon la catégorie sont reportés dans le tableau 4.

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=77)		Hyperparathyroïdie primaire (n=15)	
Femelles	35	45% [34 ;57]	7	47% [21 ;72]
Mâles	42	55% [43 ;66]	8	53% [28 ;79]

Tableau 4 : Répartition des mâles et des femelles au sein des 2 catégories

Il y avait 45% de femelles dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » contre 47% dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ».

Dans l'échantillon, le pourcentage de mâles parmi les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » n'était pas significativement différent de celui de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=1.000$). Il en était de même pour les femelles ($p = 0,953$).

Concernant la stérilisation, 40% des chiens étaient stérilisés au moment de la détection de l'hypercalcémie pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 53% pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » (cf tableau 5).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=77)		Hyperparathyroïdie primaire (n=15)	
Stérilisé	31	40% [29 ;51]	7	47% [21 ;72]
Entier	46	60% [49 ;71]	8	53% [28 ;79]

Tableau 5 : Répartition des chiens stérilisés vs entiers au sein de chaque catégorie

Il n'existait pas d'association significative entre le pourcentage de chiens stérilisés dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et celui dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=0,772$).

3. Age à la détection

L'âge médian à la détection de l'hypercalcémie dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » était de 7,2 ans (0,7 ; 16,7 [5,3 – 10,2]), tandis qu'il était de 10,7 ans (1,8 ; 13,8 [9,8 – 12,5]) pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ».

L'âge médian à la détection de l'hypercalcémie pour les individus de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » (7,2 ans) était significativement inférieur à l'âge médian de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » (10,7 ans ; $p= 0,013$).

La figure 22 illustre la répartition des individus selon leur classe d'âge pour chacune des deux catégories.

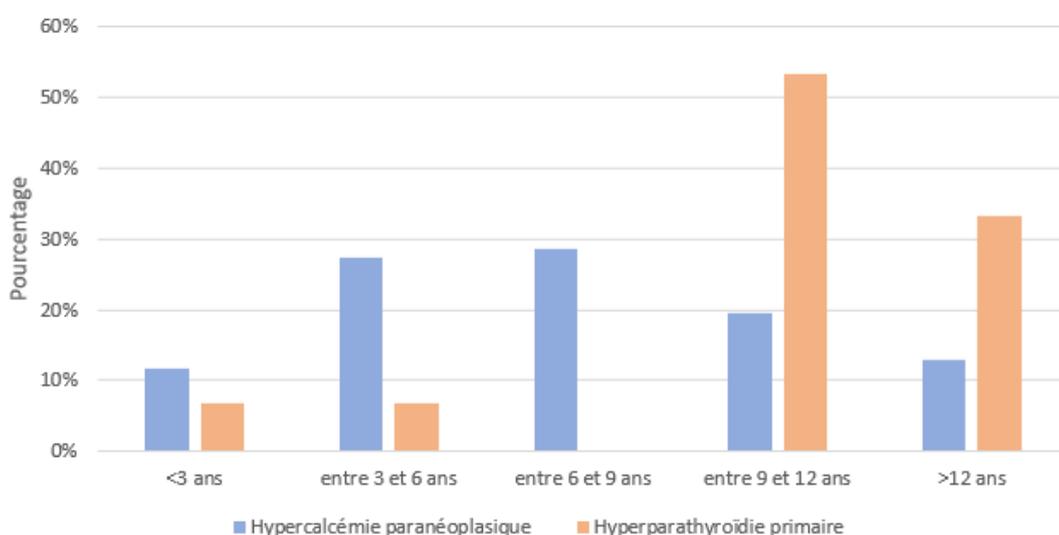


Figure 22 : Répartition des individus selon leur classe d'âge pour chacune des 2 catégories

b. Signes cliniques

Les différents signes cliniques rapportés par les propriétaires sont rapportés dans le tableau 6.

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=77)		Hyperparathyroïdie primaire (n=15)		
Abattement	54	70% [60 ;80]	4	27% [8 ;55]	p = 0,001
Anorexie/dysorexie	47	61% [50 ;72]	5	33% [9 ;57]	p = 0,047
Diarrhée	14	18% [10 ;27]	2	13% [2 ;40]	p = 1,000
<i>Aigue</i>	5	6% [1 ;12]	0	0% [0 ;22]	p = 0,587
<i>Chronique</i>	9	12% [5 ;19]	2	13% [2 ;40]	p = 0,862
Vomissements	21	27% [17 ;37]	4	27%	p= 1,000
<i>Aigus</i>	11	13% [6 ;22]	2	13% [2 ;40]	p= 1,000
<i>Chronique</i>	10	13% [5 ;20]	2	13% [2 ;40]	p = 1,000
PUPD	42	55% [43 ;66]	11	73% [51 ;96]	p= 0,178
Signes nerveux	9	12% [5 ;19]	2	13% [2 ;40]	p = 0,862
Arythmies	9	12% [5 ;19]	0	0% [0 ;22]	p = 0,346
Signes ABAU	10	13% [5 ;20]	4	27% [8 ;55]	p = 0,234

Tableau 6 : Signes cliniques présent lors de la détection de l'hypercalcémie dans les 2 groupes de chien

Le pourcentage de chiens présentant de l'abattement au moment de la détection de l'hypercalcémie était significativement plus élevé chez les animaux atteints d'hypercalcémie paranéoplasique en comparaison à ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire ($p < 0,0500$). C'était également le cas pour les troubles de l'appétit (anorexie ou dysorexie).

En revanche, entre les 2 catégories, il n'existait pas de différence significative pour chacun des autres signes cliniques recherchés : diarrhée, vomissements, polyuro-polydipsie (PUPD), signes nerveux, arythmies, ou signes d'atteinte du bas appareil urinaire (tableau 6).

c. Signes paracliniques

1. Calcémie

La calcémie ionisée médiane était de 1,66mmol/L (1,40 ; 1,90 [1,50 – 2,00]) pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 1,77mmol/L (1,50 ; 2,50 [1,60 – 2,00]) pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ».

Ces deux concentrations médianes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,0849$).

La concentration en calcium total n'était disponible que pour peu de cas : 6 valeurs pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 4 pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Les calcémies totales médianes étaient de 135,5 mg/L (109,0 ; 224,0 [117,0 – 137,0]) et 132 mg/L (128,0 ; 167,0 [131,0 – 141,0]) pour les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique et ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire respectivement. Ces deux valeurs n'étaient pas significativement différentes ($p=0,915$). Dans chacune des catégories, toutes les valeurs de calcémie totale disponible étaient supérieures à l'intervalle de référence.

2. Phosphore

Les concentrations en phosphore étaient disponibles pour 25 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 11 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ».

La phosphorémie médiane était de 49,0mg/L (32,0 ; 92,0 [42,0 – 67,0]) pour les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 28,5 mg/L (16,0 ; 45,0 [25,0 – 37,0]) pour les chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Ces deux valeurs étaient significativement différentes ($p<0,0500$).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=25)		Hyperparathyroïdie primaire (n=11)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	13	52% [31 ;72]	10	91% [59 ;100]
<i>Hypophosphorémie</i>	0	0% [0 ;14]	1	9% [0 ;41]
<i>Hyperphosphorémie</i>	12	48% [28 ;69]	0	0% [0 ; 29]

Tableau 7 : Phosphorémie à la détection de l'hypercalcémie

Le tableau 7 illustre la répartition des chiens selon leur concentration sanguine en phosphore au sein de chacune des catégories. Le pourcentage d'individus en hyperphosphorémie était significativement plus élevé dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » que celui dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p < 0,0500$).

3. Magnésium ionisé

La concentration en magnésium ionisé était disponible pour 45 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et la valeur médiane était de 0,5 mmol/L (0,2 ; 0,7 [0,4 – 0,5]). Pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », la concentration sérique en magnésium était disponible pour 11 chiens et la médiane était de 0,5 mmol/L (0,2 ; 0,5 [0,4 – 0,5]). Ces deux valeurs médianes n'étaient pas significativement différentes dans l'échantillon ($p = 0,305$).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=45)		Hyperparathyroïdie primaire (n=11)	
Dans l'intervalle de référence	14	31% [18 ;47]	2	18% [2 ;52]
Hypomagnésiémie	0	0% [0 ;8]	1	9% [0 ;41]
Hypermagnésiémie	31	69% [53 ;81]	8	73% [39 ; 94]

Tableau 8 : Magnésiémie à la détection de l'hypercalcémie

Le tableau 8 illustre la répartition des chiens selon leur magnésiémie au sein de chaque catégorie. Le pourcentage de chiens avec une concentration en magnésium supérieure à la borne supérieure de l'intervalle de référence dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » n'était pas significativement différent de celui de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p = 1,000$).

4. Urée et créatinine

La concentration en urée était disponible pour 65 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 12 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Les valeurs

médianes étaient respectivement de 0,5 g/L (0,09 ; 2,4 [0,3 – 1,0]) et 0,4 g/L (0,2 ; 1,7 [0,3 – 0,8]). Elles n'étaient pas significativement différentes ($p = 0,526$).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=65)		Hyperparathyroïdie primaire (n=12)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	30	47% [34 ; 60]	6	50% [21 ; 79]
<i>Hypourémie</i>	6	9% [4 ; 19]	1	8% [0 ; 38]
<i>Hyperurémie</i>	29	45% [33 ; 58]	5	42% [15 ; 72]

Tableau 9 : Urémie à la détection de l'hypercalcémie

La tableau 9 indique la répartition des chiens selon leur urémie au moment du diagnostic de l'hypercalcémie au sein de chaque catégorie. Le pourcentage d'individus avec une concentration sanguine en urée supérieure à l'intervalle de référence n'était pas significativement différent entre les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et ceux de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=1,000$).

La concentration en créatinine était disponible pour 66 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et sa valeur médiane était de 13,3 mg/L (4,6 ; 49,0 [8,9 – 24,0]). Concernant la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », la concentration en créatinine était disponible pour 12 chiens et la valeur médiane était de 8,5 mg/L (6,0 ; 16,0 [7,0 – 12,0]). Les deux médianes étaient significativement différentes ($p= 0,0150$).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=66)		Hyperparathyroïdie primaire (n=12)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	40	61% [48 ; 72]	11	92% [61 ; 100]
<i>Hypocréatininémie</i>	0	0% [0 ; 5]	0	0% [0 ; 26]
<i>Hypercréatininémie</i>	26	39% [28 ; 52]	1	1% [0 ; 38]

Tableau 10 : Créatininémie à la détection de l'hypercalcémie

Le tableau 10 illustre la répartition des chiens selon leur créatinémie à la détection de l'hypercalcémie au sein de chaque catégorie. Le pourcentage d'individus avec une concentration en créatinine supérieure à l'intervalle de référence était significativement plus élevé dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » que dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p < 0,0500$). De la même manière, le pourcentage d'individus avec une concentration en créatinine comprise dans l'intervalle de référence était significativement plus élevé chez les individus de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » que chez les individus de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » ($p < 0,005$).

5. PAL et ALAT

Les mesures de l'activité des PAL et des ALAT étaient disponibles pour 59 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 8 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ».

La valeur médiane de l'activité des PAL était de 132,0 UI/L (22,0 ; 5270,0 [68,0 – 261,0]) pour les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 339,0 UI/L (61,0 ; 571,0 [187,0 – 526,0]) pour les chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Ces deux médianes étaient significativement différentes ($p = 0,0340$).

Le pourcentage de chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » ayant une activité en PAL au-dessus de l'intervalle de référence lors de la détection de l'hypercalcémie, n'était pas significativement différent de celui des chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p = 0,241$) (cf tableau 11).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=59)		Hyperparathyroïdie primaire (n=8)	
Dans l'intervalle de référence	24	41% [28 ; 54]	1	13% [0 ; 53]
Au-dessus des normes	35	59% [46 ; 72]	7	88% [47 ; 100]

Tableau 11 : Activité des PAL au moment de la détection de l'hypercalcémie

La valeur médiane de l'activité des ALAT à la détection était de 64,0 UI/L (10,0 ; 4900,0 [39,0 – 140,0]) pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 80,0 UI/L (57,0 ; 294,0 [72,0 – 119,0]) pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Ces deux médianes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,219$).

Le pourcentage des chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » dont la concentration en ALAT lors de la détection est supérieure à l'intervalle de référence n'est pas significativement différent de celui des chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=1,000$) (cf tableau 12).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=59)		Hyperparathyroïdie primaire (n=8)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	41	69% [56 ; 81]	6	75% [35 ; 97]
<i>Au-dessus des normes</i>	18	31% [19 ; 44]	2	25% [3 ; 65]

Tableau 12 : Activité des ALAT à la détection de l'hypercalcémie

6. Protéines totales et albumine

Les concentrations sanguines en protéines totales étaient disponibles pour 61 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 13 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Les valeurs médianes étaient respectivement de 69,0 (40,0 ; 95,0 [60,0 – 75,0]) et 73,0 g/L (61,0 ; 88,0 [68,0 – 75,0]). Ces deux médianes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,136$).

Le tableau 13 illustre la répartition des chiens selon leur concentration en protéines totales sanguines lors de la détection de l'hypercalcémie au sein de chaque catégorie. Il n'existait pas de différence significative entre le pourcentage de chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » avec une protéinémie appartenant à l'intervalle de référence et celui de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=0,197$).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=61)		Hyperparathyroïdie primaire (n=13)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	38	62% [49 ; 74]	11	85% [55 ; 98]
<i>En dessous des normes</i>	23	38% [26 ; 51]	2	15% [2 ; 45]
<i>Au-dessus des normes</i>	0	0% [0 ; 6]	0	0% [0 ; 25]

Tableau 13 : Protéïnémie à la détection de l'hypercalcémie

L'albuminémie lors de la détection de l'hypercalcémie était disponible pour 53 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 13 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Les valeurs médianes étaient respectivement de 31,0 g/L (17,0 ; 39,0 [27,5 – 34,0]) et 34,0 g/L (29,0 ; 40,0 [34,0 – 39,0]). Elles étaient significativement différentes ($p=0,001$).

Cependant, le pourcentage de chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ayant une hyperalbuminémie n'était pas significativement plus élevé que celui de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » ($p=0,113$) (cf tableau 14).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=53)		Hyperparathyroïdie primaire (n=13)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	44	83% [70 ; 92]	8	62% [32 ; 86]
<i>En dessous des normes</i>	5	9% [3 ; 21]	0	0% [0 ; 25]
<i>Au-dessus des normes</i>	4	8% [2 ; 18]	5	38% [14 ; 68]

Tableau 14 : Albuminémie au moment de la détection de l'hypercalcémie

7. Numération formule sanguine

La valeur de l'hématocrite lors de la détection de l'hypercalcémie était disponible pour 62 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 9 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». La valeur médiane de l'hématocrite de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » était de 44,8% (13,6 ; 65,9 [40,0 – 48,4]), tandis qu'elle était de 45,8% (18,5 ; 52,7 [45,0 – 48,0])

pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Les 2 médianes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,856$).

De plus, le pourcentage de chiens ayant un hémocrite inférieur à l'intervalle de référence n'était pas significativement différent entre la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=0,622$). Dans les 2 groupes, environ trois quarts des chiens n'étaient pas anémiés. Le tableau 15 ci-dessous illustre cette répartition.

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=62)		Hyperparathyroïdie primaire (n=9)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	45	73% [60 ; 83]	7	78% [40 ; 97]
<i>En dessous des normes</i>	9	15% [7 ; 26]	2	22% [3 ; 60]
<i>Au-dessus des normes</i>	8	13% [6 ; 24]	0	0% [0 ; 34]

Tableau 15 : Hématocrite au moment de la détection de l'hypercalcémie

La numération plaquettaire au moment de la détection de l'hypercalcémie était disponible pour 59 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 6 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Les valeurs médianes étaient respectivement de 142000 (10000 ; 1182000 [72000 - 298000]) et 352000/mm³ (209000 ; 517000 [280000 - 460750]) pour chacun des groupes. Ces deux médianes étaient significativement différentes ($p=0,0214$).

Le tableau16 illustre la répartition des chiens selon leur numération plaquettaire au sein de chaque catégorie. Parmi les cas d'hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie primaire, toutes les valeurs de numération plaquettaire appartiennent à l'intervalle de référence. Soixante-seize pourcents des chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » possédaient une numération plaquettaire comprise dans l'intervalle de référence. Environ 20% des chiens de cette même catégorie étaient thrombopéniques. Cependant ce pourcentage n'était pas significativement différent à celui des chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=0,583$).

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=59)		Hyperparathyroïdie primaire (n=6)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	45	76% [63 ; 86]	6	100% [54 ; 100]
<i>En dessous des normes</i>	12	20% [11 ; 33]	0	0% [0 ; 46]
<i>Au-dessus des normes</i>	2	3% [0 ; 12]	0	0% [0 ; 46]

Tableau 16 : Numération plaquettaire au moment de la détection de l'hypercalcémie

La numération leucocytaire a été mesurée chez 60 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 6 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Les valeurs médianes étaient respectivement de 13 410 (1950 ; 518000 [9038 - 16633]) et 10 265 /mm³ (5130 ; 14919 [7730 - 12575]). Ces deux valeurs n'étaient pas significativement différentes (p=0,203).

Le pourcentage de chien ayant une leucocytose lors de la détection de l'hypercalcémie dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » n'était pas significativement différent de celui de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » (p=1,000). Il en était de même avec le pourcentage de leucopénie (p=1,000). Le tableau 17 ci-dessous détaille ces informations.

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=60)		Hyperparathyroïdie primaire (n=6)	
<i>Dans l'intervalle de référence</i>	42	70% [57 ; 81]	5	83% [36 ; 100]
<i>Leucopénie</i>	6	10% [4 ; 21]	0	0% [0 ; 46]
<i>Leucocytose</i>	12	20% [11 ; 32]	1	17% [0 ; 64]

Tableau 17 : Numération leucocytaire au moment de la détection de l'hypercalcémie

8. Analyses urinaires

Les données recoltées des analyses urinaires étaient la densité urinaire (réfractomètre) et la présence ou non de cristaux ou bactéries au culot étalé après centrifugation. Ses données étaient disponibles pour 41 chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 12 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Pour certains chiens, une uroculture a pu également être envoyée.

1. La densité

La valeur médiane de densité urinaire était de 1,014 (1,004 ; 1,044 [1,010 – 1,018]) pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 1,018 (1,006 ; 1,042 [1,014 – 1,022]) pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Ces deux médianes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,150$).

2. Cristallurie

Des cristaux ont été retrouvés dans les urines de deux chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », pour l'un il s'agissait d'oxalate de calcium et pour le second de cristaux amorphes. Concernant la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », quatre chiens présentaient des cristaux urinaires, parmi eux, 2 cas d'oxalate de calcium, 1 cas de struvite et 1 cas de cristaux amorphes.

Le pourcentage de chiens ne présentant pas de cristallurie lors de la détection de l'hypercalcémie était de 95% pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et de 67% pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Ces deux pourcentages étaient significativement différents ($p=0,0191$). Le tableau 18 ci-dessous précise ces données.

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=41)		Hyperparathyroïdie primaire (n=12)	
Absence de cristaux	39	95% [83 ; 99]	8	67% [35 ; 90]
Oxalate de calcium	1	2% [0 ; 13]	2	17% [2 ; 48]
Struvites	0	0% [0 ; 9]	1	8% [0 ; 38]
Cristaux amorphes	1	2% [0 ; 13]	1	8% [0 ; 38]

Tableau 18 : Cristallurie au moment de la détection de l'hypercalcémie

3. Bactériurie

Des urocultures ont été réalisées pour 12 chiens de la catégorie « paranéoplasique » et 8 chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Le pourcentage d'uroculture négative dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » était de 58%, tandis qu'il était de 75% pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Cependant, ces deux pourcentages n'étaient pas significativement différents ($p=0,642$). Le tableau 19 ci-dessous synthétise ces informations.

	Hypercalcémie paranéoplasique (n=12)		Hyperparathyroïdie primaire (n=8)	
Uroculture positive	5	42% [15 ; 72]	2	25% [3 ; 65]
Uroculture négative	7	58% [28 ; 85]	6	75% [35 ; 97]

Tableau 19 : Résultats des urocultures

Dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », deux bactéries différentes ont été identifiées, dans quatre cas il s'agissait d'*Escherichia coli*, et dans le dernier cas il s'agissait de *Proteus mirabilis*. Enfin, pour les deux urocultures positives de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », les bactéries identifiées étaient *Citrobacter koseri* et *Serratia marcescens*.

4. Discussion

A. Comparaison aux données de la littérature

Dans notre étude, la cause principale d'hypercalcémie était l'hypercalcémie paranéoplasique dans 44% des cas ([37 ;51], n=77), la maladie rénale chronique dans 15% des cas ([10 ; 20], n=25), et l'hyperparathyroïdie primaire dans 9% des cas ([5 ;14], n=15). Les catégories « MRC » et « IRA » représentait 23% des cas (dont 64% ([47 ; 79]) de chiens atteints de maladie rénale chronique et 36% ([21 ; 53]) d'insuffisance rénale aiguë). L'hypocorticisme représentait 8% ([4 ; 12]) des cas.

Dans une étude rétrospective de 109 cas d'hypercalcémie chez le chien, la cause la plus fréquemment rencontrée est l'hypercalcémie paranéoplasique avec 58% des cas puis l'insuffisance rénale à 17% (dont 89% de maladie rénale chronique et 11% d'insuffisance rénale aiguë), l'hyperparathyroïdie primaire à 13% et la maladie d'Addison à 5%. (Messinger *et al.*, 2009)

Les mêmes causes principales sont donc retrouvées dans les études, à des fréquences similaires et dans la même hiérarchie.

a. *Epidémiologie*

1. *Race et format*

Dans notre étude, parmi les chiens de race, le Berger Australien était la race la plus représentée dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » (tout type de tumeur confondu) suivi du Labrador puis du Jack Russel Terrier et du Boxer. Cependant, au sein de cette catégorie et parmi les chiens ayant été diagnostiqués avec un lymphome, la race la plus fréquemment retrouvée était le boxer (4 chiens soit 16% [5 ; 36]) tandis que parmi les chiens ayant été diagnostiqués avec un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, la race la plus fréquemment retrouvée était le berger allemand (2 cas soit 33% [4 ; 78]). Concernant l'hyperparathyroïdie primaire, le Fox Terrier représentait 20% ([4 ; 48]) des chiens de cette catégorie (n= 3) suivi du Jack Russel Terrier (2 cas soit 13% [2 ; 40]).

Selon les études disponibles dans la littérature, différentes races sont prédisposées au lymphome ou à l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux. Pour le lymphome, il s'agit notamment du boxer (Dobson, 2013 ; Pastor *et al.*, 2009), tandis que pour l'adénocarcinome des

glandes apocrines des sacs anaux il s'agit du cocker anglais, du springer anglais et du cavalier king Charles (Polton *et al.*, 2006). Concernant l'hyperparathyroïdie primaire, les races les plus susceptibles d'être atteintes sont le spitz loup, le golden retriever ou le teckel (Schaefer et Goldstein, 2009).

Ainsi, dans notre étude, il est nécessaire de prendre en considération le fait qu'il y avait une grande variété de races (60 différentes) et beaucoup de chiens issus de croisements. Il y avait donc peu d'individus pour chacune des races. Cependant, le boxer était tout de même majoritaire dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », ce qui est cohérent avec les données de la littérature. La catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ne dénombrait que 15 chiens différents, et aucun cas de Spitz Loup, Golden Retriever ou teckel n'ont été recensés. Cela peut être expliqué par la faible taille de l'échantillon.

2. Sexe

Dans notre étude, au sein de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », parmi les chiens atteints de lymphome, 44% ([24 ; 65]) d'entre eux étaient des femelles (n= 11) et 56% ([35 ; 76]) étaient des mâles (n= 14) tandis que parmi les chiens atteints d'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, 66% ([22 ; 96]) des chiens étaient des femelles (n= 4) et 34% ([4 ; 78]) étaient des mâles (n=2). Dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », les femelles et les mâles étaient également répartis en proportion similaire.

Dans la littérature, aucune prédisposition sexuelle n'a pas été mise en évidence pour les chiens atteints de lymphome (Villamil *et al.*, 2009) alors que pour l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux, une étude montre que les femelles sont davantage touchées que les mâles (Meuten, 1984). Cette donnée n'a pas été retrouvée dans notre étude. De plus, aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence pour les chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire (Feldman *et al.*, 2005). Cela est cohérent avec la répartition des deux sexes au sein de notre étude.

3. Age à la détection de l'hypercalcémie

Dans notre étude, l'âge médian à la détection de l'hypercalcémie était de 6,4 ans (deux mois à 16,7 ans, [3,1 -10,7]). Dans une étude rétrospective de 109 cas d'hypercalcémie, l'âge moyen des chiens hypercalcémiques est de 7,5 ans (Messinger *et al.*, 2009). Ces deux valeurs sont cohérentes.

Dans notre étude, l'âge médian à la détection d'une hypercalcémie pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » était de 7,2 ans (8 mois, 16,7 ans, [5,3-10,2]). Au sein de cette catégorie, l'âge médian à la détection de l'hypercalcémie pour les chiens ayant un lymphome était de 5,4 ans (1 ; 9,9, [3,1 – 6,5]) tandis qu'il était de 9,6 ans (6,8 ; 11,3 [9,0 – 10,5]) pour les chiens ayant un adénocarcinome apocrine des sacs anaux. Dans la littérature, l'âge médian d'un chien lors du diagnostic de lymphome est de 8 ans (Pastor *et al.*, 2009), tandis qu'il est de 11 ans pour l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux (Bennett *et al.*, 2002). Il était donc cohérent dans l'étude, que les chiens qui atteints d'un lymphome soient sensiblement plus jeunes que les chiens ayant un adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux.

Concernant l'hyperparathyroïdie primaire, l'âge médian de la détection de l'hypercalcémie était de 10,7 ans (1,7, 13,8 [9,8-12,5]), ce qui concorde avec les données de la littérature puisque l'âge médian lors du diagnostic varie entre 9 et 11 ans selon les études (Bonczynski, 2007 ; Feldman *et al.*, 2005).

b. Signes cliniques

Dans notre étude, les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés étaient de l'abattement (56% ([48 ;63]), n= 95), de la polyuro-polydipsie (49) % [41 ; 57]), n= 83), une diminution ou un arrêt de la prise alimentaire (47% [39 ; 54]), n=79) et des vomissements (27% [21 ; 35], n= 47). Dans la littérature, à ce jour, il n'existe pas d'étude qui analyse la répartition des signes cliniques présents chez une population de chiens hypercalcémiques. Cependant, il est décrit que les principaux signes cliniques retrouvés chez les chiens atteints d'hypercalcémie sont une polyuro-polydipsie, de l'anorexie, de la léthargie et de la faiblesse (Schenck *et al.*, 2006). Ce sont également les signes cliniques qui étaient le plus fréquemment retrouvés dans notre étude.

c. Signes paracliniques

Dans notre étude, la calcémie valeur était de 1,48 mmol/L (1,4 ; 2,9 [1,44 - 1,71]) pour un seuil limite en calcium ionisé fixé à 1,40mmol/L. Dans une étude rétrospective de 109 cas d'hypercalcémie, la valeur médiane de concentration en calcium ionisé est de 1,60 mmol/L, sachant que dans cette étude, un chien est considéré hypercalcémique lorsque sa concentration sérique en calcium ionisé est supérieure à 1,33mmol/L (Messinger *et al.*, 2009). Cela peut expliquer la différence des deux calcémies médianes.

Concernant la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique », 15% ([7 ;26]) des chiens présentaient une anémie (n=9) et 20% ([11 ;33]) des chiens présentaient une thrombocytopenie (n=12) lors de la détection de l'hypercalcémie. Concernant la numération leucocytaire, dans notre étude, les chiens de cette catégorie avaient en majorité une numération leucocytaire dans l'intervalle de référence (70% ([57 ; 81]) (n=42)), les autres présentaient une leucocytose (20% [11 ; 32], n=12) ou une leucopénie (10% [4 ; 21], n=6). Dans la littérature, les anomalies hématologiques le plus souvent rencontrés lors d'hypercalcémie paranéoplasique sont une anémie modérée et une thrombopénie discrète. Le numération leucocytaire est le plus souvent variable, avec une valeur parfois augmentée, parfois diminuée et parfois dans l'intervalle de référence (Zandvliet et Teske, 2015). Ainsi, dans notre étude, les anomalies hémato-biochimiques qui ont été retrouvées dans cette catégorie coïncident avec les données de la littérature.

Concernant la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », dans notre étude, 22% ([3 ; 60]) des chiens présentaient une anémie lors de la détection de l'hypercalcémie (n=2). La phosphorémie était dans l'intervalle de référence pour 91% ([59 ; 100]) des cas (n=10) et diminuée pour 9% ([0 ; 41]) des cas (n=1). Ensuite, l'urémie était augmentée pour 42% ([15 ; 72]) des chiens (n=5) et dans l'intervalle de référence pour 50% ([21 ; 79]) des chiens (n=6). L'activité des PAL était augmentée pour 88% ([47 ; 100]) des chiens (n=7). Enfin, la concentration sérique de la PTH était au-dessus de la valeur haute de l'intervalle de référence pour 84,6% ([54,6 ; 98,1]) des cas (n=11), tandis qu'elle était dans les valeurs de référence pour 1 seul cas (soit 8% [0 ; 36]). Dans une étude rétrospective de 29 chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire, les analyses hématologiques mettent en évidence 2 cas d'anémie et 2 cas de polycythémie. Les analyses biochimiques comprennent des paramètres telles que la phosphorémie, l'urémie, l'activité des PAL et la concentration sérique de la PTH. La phosphorémie est dans la majorité des cas diminuée (48%) ou dans les valeurs de référence (41%). L'activité des PAL est augmentée pour 45% des chiens. L'urémie est augmentée pour 45% des chiens. Enfin, la PTH est augmentée pour 86% des chiens (Gear *et al.*, 2005). Ce qui est étonnant,

En comparaison avec l'étude précédemment citée, des pourcentages similaires d'anomalies biochimiques sont retrouvés pour des paramètres tels que l'urémie et la concentration sérique de la PTH. Cependant, concernant le phosphore, dans notre étude, un plus grand pourcentage de chiens avec une phosphorémie dans les normes est constaté, ainsi qu'un plus grand pourcentage de chiens présentant une anémie et un plus grand nombre de chiens présentant une activité des PAL augmentée. Notre étude ne comptabilisait que 15 chiens qui étaient atteints d'hyperparathyroïdie primaire et tous les paramètres n'ont pas été mesurés pour chaque chien. Ainsi, il aurait fallu un plus grand échantillon pour analyser ces différences.

Concernant les chiens atteints de maladie rénale chronique, 90,9% ([72,2 ; 97,5]) des chiens étaient azotémiques (n=20) lors de la détection de l'hypercalcémie. Concernant les deux chiens ayant des paramètres rénaux dans les valeurs usuelles, le diagnostic de « maladie rénale chronique » a été émis à partir d'autres critères (densité urinaire, échographie rénale). De plus, aucun cas d'hypoalbuminémie n'a été relevé dans cette catégorie. En revanche, 77,8% ([54,8 ; 91,0]) des cas présentaient une hyperphosphorémie (n=14) et 52,9% ([30,1 ; 73,8]) des chiens présentaient une anémie (n=9). Dans la littérature, les principales anomalies biologiques chez les chiens atteints de maladie rénale chronique sont une azotémie, une hyperphosphorémie, une hypoalbuminémie et une anémie. Ainsi, les données sont similaires à celles de la littérature, mis à part pour l'hypoalbuminémie.

B. Hypercalcémie paranéoplasique ou hyperparathyroïdie primaire ?

Le principal objectif de notre étude était de rechercher des critères épidémiologiques, cliniques ou paracliniques permettant d'orienter le diagnostic précocement concernant les deux causes principales d'hypercalcémie chez le chien.

a. Résumés des résultats de l'étude

Dans cette partie, nous allons résumer les différents résultats de notre étude, en mettant en évidence notamment les différences significatives entre les deux catégories « hypercalcémie paranéoplasique » et « hyperparathyroïdie primaire ».

1. *Epidémiologie*

Les principaux critères épidémiologiques retenus étaient la race, le format, le sexe, et l'âge lors de la détection de l'hypercalcémie.

Aucune race n'est représentée de manière significative dans l'une ou l'autre des deux catégories. En revanche, le pourcentage de chien pesant plus de 20kg était significativement supérieur dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » que dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=0,00100$). De la même manière, le pourcentage de chien pesant moins de 10 kg était significativement supérieur dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » que dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » ($p=0,00200$).

Ni le sexe, ni la stérilisation, ne permettaient de différencier significativement les deux catégories étudiées.

Enfin, l'âge à la détection de l'hypercalcémie était significativement inférieur pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » que pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=0.0130$). Il n'y a pas d'étude disponible à ce jour qui compare l'âge au moment de la détection de l'hypercalcémie selon les différentes causes. Cependant, l'âge médian d'un chien lors du diagnostic de lymphome est habituellement de 8 ans (Pastor *et al.*, 2009), tandis qu'il varie entre 9 et 11 ans pour l'hyperparathyroïdie primaire (Bonczynski, 2007 ; Feldman *et al.*, 2005). Ces données sont cohérentes avec celles notre étude.

De plus les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » étaient davantage des chiens de grand format (plus de 20kg), ils sont donc associés à une espérance de vie plus faible que les chiens de petits formats, ce qui peut également participer à la différence entre l'âge médian des deux catégories.

Par ailleurs, l'hyperparathyroïdie primaire est une affection qui se développe à bas bruit et qui se découvre parfois fortuitement, (Feldman *et al.*, 2005), c'est également pour cette raison que le diagnostic est parfois tardif.

2. *Signes cliniques*

Les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » présentaient significativement plus souvent une atteinte de l'état général avec de l'abattement ou de la dysorexie/anorexie que les chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». Le signe clinique le plus fréquemment retrouvé pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » était l'abattement avec 70% ([59 ;

80], n=54) des chiens de cette catégorie tandis qu'il s'agissait de la polyuro-polydipsie pour les chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » (73% [45 ;92] des chiens de cette catégorie, n=11).

L'hypercalcémie paranéoplasique est nécessairement associée à la présence d'un processus néoplasique malin, tandis que l'hyperparathyroïdie primaire est rarement associée à un carcinome des glandes parathyroïdes. Cela explique la proportion de chiens qui ont présenté une atteinte de l'état général est significativement plus importante dans la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » que dans la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ».

Aucun autre signe clinique n'était significativement plus présent dans l'une des deux catégories.

3. *Signes paracliniques*

1. Analyses sanguines

Les calcémies ionisées médianes n'étaient pas significativement différentes entre les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique et ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire.

En revanche, les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique avaient une phosphorémie significativement supérieure à ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire ($p < 0,05$). En effet, 48% ([28 ;69]) des chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » présentaient une hyperphosphorémie lors de la détection de l'hypercalcémie (n= 12). Ce résultat n'est pas attendu et n'est pas retrouvé dans la littérature. Les mécanismes pathogéniques de l'hypercalcémie paranéoplasique impliquent en effet notamment la PTH-rp qui est une hormone homologue à la PTH et donc est plutôt à l'origine d'une normo ou hypophosphorémie (Schenck *et al.*, 2006). Cela renforce l'idée que ces mécanismes ne sont à pas tous élucidés à ce jour. Dans notre étude, aucun chien de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ne présentait une phosphorémie supérieure à l'intervalle de référence, ce qui est cohérent avec le rôle de la PTH.

De même, la créatinine est un paramètre dont la valeur était significativement différente selon la catégorie. En effet, le pourcentage de chien de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » ayant une créatinémie supérieure à l'intervalle de référence (39% [28 ; 52], n=26) était significativement plus élevée que celui des chiens de la seconde catégorie (1% [0 ;38], n=1; $p=0.00100$). Les individus ayant une créatininémie augmentée sont, de plus, également ceux ayant une hyperphosphorémie, ce qui suggèrent que ces deux paramètres sont liés. La phosphorémie peut par exemple participer à l'augmentation de la créatininémie.

La valeur médiane d'albuminémie à la détection de l'hypercalcémie était de 31 g/L ((17,0 ; 39,0 [27,5 – 34,0]) pour les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et elle était significativement inférieure à celle de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » (34 g/L (29,0 ; 40,0 [34,0 – 39,0]) ; $p=0,001$).

La valeur médiane de l'activité des PAL lors de la détection de l'hypercalcémie était de 132 UI/L ((22,0 ; 5270,0 [68,0 – 261,0])) pour les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et elle était significativement inférieure à celle de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » (339 UI/L (61,0 ; 571,0 [187,0 – 526,0]), $p=0,0340$). L'augmentation de l'activité des PAL a déjà été décrite dans des études rétrospectives d'hyperparathyroïdie primaire, sans avoir été expliquée (Feldman *et al.*, 2005).

La valeur médiane de la numération plaquettaire de plaquettes était significativement inférieure chez les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique (142 000 /mm³ (10000 ; 1182000 [72000 - 298000]) par rapport aux chiens atteints d'hyperparathyroïdie primaire (352 000/mm³ (209000 ; 517000 [280000 - 460750]) ; $p=0,02$). Cependant, le pourcentage de chiens thrombopéniques de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » n'était pas significativement supérieure à celui de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ($p=0,580$). En effet, une thrombopénie peut fréquemment se développer secondairement à des processus tumoraux et notamment dans les cas de lymphomes (Zandvliet et Teske, 2015).

Les valeurs des variables suivantes n'étaient pas significativement différentes dans chacune des deux catégories : magnésémie, urémie, activité des ALAT, concentration sérique en protéines totales, numération leucocytaire.

2. Analyses urinaires

Les valeurs médianes de densité urinaire des chiens appartenant aux deux catégories n'étaient pas significativement différentes.

Cependant, le pourcentage de chiens appartenant à la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ayant une cristallurie (33% [10 ; 65] $n=4$) était significativement supérieur à celui des chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » (5% [0 ; 17] $n=2$, $p = 0,0191$). Étant donné que l'hyperparathyroïdie primaire se développe parfois de manière insidieuse, les chiens atteints de cette pathologie peuvent avoir présenté une hypercalcémie prolongée et cela favorise la cristallurie et notamment les cristaux d'oxalates de calcium (Kruger et Osborne, 2011).

Enfin, la présence de bactérie dans les urines ne constituait pas un critère permettant de distinguer significativement les deux catégories.

b. Limites de l'étude

Une des limites majeures de notre étude est le fait que toutes les données collectées ont été rédigées dans des compte rendus par les étudiants de cinquième ou sixième année sur le logiciel Clovis. Ces données comprenaient les commémoratifs, l'anamnèse (plus ou moins détaillée par le propriétaire et le questionnement de l'étudiant), l'examen clinique et certains résultats d'examens complémentaires tels que les analyses urinaires (également réalisées par les étudiants et toujours vérifiées), et les analyses sanguines si elles ont été réalisées dans le service des urgences/soins intensifs. Ces comptes-rendus ne sont pas systématiquement vérifiés par les enseignants seniors, ce qui peut ainsi donner lieu à des erreurs ou à un manque d'informations. De plus, les comptes-rendus des consultations du service des urgences/soins intensifs sont souvent incomplets, le nombre de cas d'hypercalcémie par intoxication a pu être sous-estimé (un seul cas dans notre étude). Par ailleurs, tous les examens complémentaires n'ont pas été réalisés pour chacun des chiens de l'étude, ainsi la quantité de données récoltée est très inégale selon les animaux.

Concernant la 2^{ème} partie de l'étude, la taille des échantillons des deux groupes comparés est très inégale : 77 chiens pour la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et 15 chiens pour la catégorie « hyperparathyroïdie primaire », ce qui peut mener à un manque de puissance statistique. Cela reflète cependant la fréquence de ces 2 causes d'hypercalcémie chez le chien.

c. Perspectives

Le principal objectif de cette étude était de rechercher si des critères épidémiologiques et cliniques pouvaient distinguer des chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique de ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire. Cette étude a mis en avant des pistes concernant les critères qui pourraient être utilisés, tels que le gabarit du chien, l'atteinte ou non de l'état général, et certains paramètres sanguins tels que la phosphorémie, la créatininémie, l'albuminémie, l'activité des PAL et la numération plaquettaire. Cependant, la taille des échantillons restreinte et notamment celle de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » associée à un manque d'informations mènent à un manque de puissance statistique.

Il serait intéressant d'étudier une population de chiens hypercalcémiques à plus grande échelle afin d'obtenir un plus grand nombre de critères épidémiologiques et de critères cliniques permettant de confirmer ces tendances et d'éventuellement établir un algorithme permettant au clinicien de s'orienter vers un dosage de PTH ou des examens d'imagerie en première intention face à un chien hypercalcémique.

Conclusion

L'hypercalcémie chez le chien peut être causée par de nombreuses affections dont les principales étaient dans notre population d'étude l'hypercalcémie paranéoplasique (44%), la maladie rénale chronique (15%) et l'hyperparathyroïdie primaire (8%). Parmi les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique, les principaux types de tumeurs retrouvés étaient le lymphome (57%) puis l'adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux (14%).

Les chiens hypercalcémiques de l'étude étaient majoritairement de grande taille (55% des chiens de l'étude toutes catégories confondues pesant plus de 20kg), et l'âge médian était de 6,4 ans. De plus, une proportion équivalente de mâles et de femelles a été retrouvée. Les signes cliniques les plus fréquents étaient une atteinte de l'état général (56% d'abattement et 47% de diminution de la prise alimentaire) suivi d'une polyuro-polydipsie (49%).

Les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » étaient le plus souvent des chiens de grand format (70% d'entre eux ont un poids supérieur à 20kg), et d'âge moyen (l'âge médian à la détection de l'hypercalcémie est de 7,2 ans). Les chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » étaient le plus souvent de petit format (53% d'entre eux ont un poids inférieur à 10kg) et d'âge plus avancé (âge médian à la détection de l'hypercalcémie de 10,7 ans). Les deux sexes étaient représentés de manière similaire dans les deux catégories.

Concernant les signes cliniques, les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique avaient plus souvent une atteinte de l'état général associée, caractérisé par de l'abattement ou de l'anorexie/dysorexie.

Enfin, différents signes paracliniques ont permis de distinguer les deux catégories. Il s'agissait notamment de la concentration sanguine en phosphore et de la créatininémie. Les chiens de la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » ont plus souvent une augmentation de ces deux paramètres, au-dessus des valeurs de référence comparés aux chiens de la catégorie « hyperparathyroïdie primaire ». De plus, les chiens ayant une hypercalcémie d'origine paranéoplasique avaient fréquemment une numération plaquettaire diminuée.

Cette étude a donc permis de mettre en avant certains critères épidémiologiques, cliniques et paracliniques (cités ci-dessus) qui pourraient faciliter le diagnostic de la cause de l'hypercalcémie. Des études supplémentaires à plus large échelle sont nécessaires pour vérifier ces résultats et les appliquer à la pratique clinique.

Liste des références bibliographiques

- ADAMANTOS, S., BOAG, A. (2008) Total and ionised calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *The Veterinary Record* vol. 163, n° 1, p. 25-26. [https://doi.org/10.1136/vr.163.1.25]
- BARLET, J.P., DAVICCO, M.J., COXAM, V. (1995) Croissance osseuse au cours des périodes foetale et néonatale : rôle du peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne. *INRAE Productions Animales* vol. 8, n° 3, p. 177-187. [https://doi.org/10.20870/productions-animales.1995.8.3.4124]
- BARTGES, J.W. (2012) Chronic kidney disease in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 42, n° 4, p. 669-692, vi. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.008]
- BENNETT, P.F., DENICOLA, D.B., BONNEY, P., *et al.* (2002) Canine anal sac adenocarcinomas: clinical presentation and response to therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 16, n° 1, p. 100-104. [https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0100:casacp>2.3.co;2]
- BERGMAN, P.J. (2012) Paraneoplastic hypercalcemia. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 27, n° 4, p. 156-158. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.09.003]
- BLAINE, J., CHONCHOL, M., LEVI, M. (2015) Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* vol. 10, n° 7, p. 1257-1272. [https://doi.org/10.2215/CJN.09750913]
- BONCZYNSKI, J. (2007) Primary hyperparathyroidism in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* vol. 22, n° 2, p. 70-74. [https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.03.006]
- CHRISTAKOS, S. (2012) Mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium absorption. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* vol. 13, n° 1, p. 39-44. [https://doi.org/10.1007/s11154-011-9197-x]
- CLINE, J. (2012) Calcium and vitamin d metabolism, deficiency, and excess. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 27, n° 4, p. 159-164. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.09.004]
- COADY, M., FLETCHER, D.J., GOGGS, R. (2019) Severity of Ionized Hypercalcemia and Hypocalcemia Is Associated With Etiology in Dogs and Cats. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 6, p. 276. [https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00276]
- DANIELS, E., SAKAKEENY, C. (2015) Hypercalcemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Emergent Treatment. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 51, n° 5, p. 291-299. [https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6297]
- DATTA, N.S., ABOU-SAMRA, A.B. (2009) PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cellular Signalling* vol. 21, n° 8, p. 1245-1254. [https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.02.012]
- DE BRITO GALVÃO, J.F., SCHENCK, P.A., CHEW, D.J. (2017) A Quick Reference on Hypercalcemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 47, n° 2, p. 241-248. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.10.016]
- DOBSON, J.M. (2013) Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN veterinary science* vol. 2013, p. 941275. [https://doi.org/10.1155/2013/941275]
- ELLIOTT, J., DOBSON, J.M., DUNN, J.K., *et al.* (1991) Hypercalcaemia in the dog: a study of 40 cases. *Journal of Small Animal Practice* vol. 32, n° 11, p. 564-571. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1991.tb00887.x]
- FAVUS, M.J., BUSHINSKY, D.A., JR, J.L. (2006) Chapter 13. Regulation of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism.
- FELDMAN, E.C., HOAR, B., POLLARD, R., *et al.* (2005) Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 227, n° 5, p. 756-761. [https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.756]

- GALITZER, H., BEN-DOV, I., LAVI-MOSHAYOFF, V., *et al.* (2008) Fibroblast growth factor 23 acts on the parathyroid to decrease parathyroid hormone secretion. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* vol. 17, n° 4, p. 363-367. [<https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328303e172>]
- GEAR, R.N.A., NEIGER, R., SKELLY, B.J.S., *et al.* (2005) Primary hyperparathyroidism in 29 dogs: diagnosis, treatment, outcome and associated renal failure. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 46, n° 1, p. 10-16. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00268.x>]
- GOW, A.G., GOW, D.J., BELL, R., *et al.* (2009) Calcium metabolism in eight dogs with hypoadrenocorticism. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 50, n° 8, p. 426-430. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00757.x>]
- GRECO, D.S. (2012) Endocrine causes of calcium disorders. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 27, n° 4, p. 150-155. [<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.11.001>]
- GUZMÁN RAMOS, P.J., BENNAIM, M., SHIEL, R.E., *et al.* (2022) Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Canine Medicine and Genetics* vol. 9, n° 1, p. 6. [<https://doi.org/10.1186/s40575-022-00119-4>]
- HALL, H., WILLIAMS, T., FLOREY, J., *et al.* (2023) Prevalence of hypercalcemia in primary hypoadrenocorticism in dogs: Multicenter, retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 37, n° 5, p. 1685-1693. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16786>]
- HARDCASTLE, M.R., DITTMER, K.E. (2015) Fibroblast Growth Factor 23: A New Dimension to Diseases of Calcium-Phosphorus Metabolism. *Veterinary Pathology* vol. 52, n° 5, p. 770-784. [<https://doi.org/10.1177/0300985815586222>]
- HAVILAND, R.L., TOAFF-ROSENSTEIN, R.L., REEVES, M.P., *et al.* (2016) Clinical features of hypoadrenocorticism in soft-coated wheaten terrier dogs: 82 cases (1979-2013). *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne* vol. 57, n° 4, p. 387-394.
- HIKES, E., MORRISON, W. (1985) Hypercalcemic Nephropathy in the Dog.
- HUGHES, A.M., NELSON, R.W., FAMULA, T.R., *et al.* (2007) Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 231, n° 3, p. 407-412. [<https://doi.org/10.2460/javma.231.3.407>]
- KLEIN, S.C., PETERSON, M.E. (2010) Canine hypoadrenocorticism: Part I. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 51, n° 1, p. 63-69.
- KOHART, N.A., ELSHAFAE, S.M., BREITBACH, J.T., *et al.* (2017) Animal Models of Cancer-Associated Hypercalcemia. *Veterinary Sciences* vol. 4, n° 2, p. 21. [<https://doi.org/10.3390/vetsci4020021>]
- KRUGER, J.M., OSBORNE, C.A. (2011) Calcium Disorders. *In Nephrology and Urology of Small Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, p. 642-656. [<https://doi.org/10.1002/9781118785546.ch64>]
- KRUGER, J.M., OSBORNE, C.A., NACHREINER, R.F., *et al.* (1996) Hypercalcemia and renal failure. Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 26, n° 6, p. 1417-1445. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(96\)50135-x](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(96)50135-x)]
- LANGSTON, C. (2017) Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 47, n° 2, p. 471-490. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.011>]
- MARTIN, L.G. (1998) Hypercalcemia and hypermagnesemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 28, n° 3, p. 565-585. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(98\)50056-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(98)50056-3)]
- MESSA, P., ALFIERI, C.M. (2019) Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Frontiers of Hormone Research* vol. 51, p. 91-108. [<https://doi.org/10.1159/000491041>]
- MESSINGER, J. s., WINDHAM, W. r., WARD, C. r. (2009) Ionized Hypercalcemia in Dogs: A Retrospective Study of 109 Cases (1998–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 3, p. 514-519. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0288.x>]
- MEUTEN, D.J. (1984) Hypercalcemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 14, n° 4, p. 891-910. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(84\)50088-6](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(84)50088-6)]

- NAP, R.C., HAZEWINDEL, H.A. (1994) Growth and skeletal development in the dog in relation to nutrition; a review. *The Veterinary Quarterly* vol. 16, n° 1, p. 50-59. [https://doi.org/10.1080/01652176.1994.9694417]
- PASTOR, M., CHALVET-MONFRAY, K., MARCHAL, T., *et al.* (2009) Genetic and environmental risk indicators in canine non-Hodgkin's lymphomas: breed associations and geographic distribution of 608 cases diagnosed throughout France over 1 year. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 2, p. 301-310. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0255.x]
- POLTON, G.A., MOWAT, V., LEE, H.C., *et al.* (2006) Breed, gender and neutering status of British dogs with anal sac gland carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 4, n° 3, p. 125-131. [https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2006.00100.x]
- POLZIN, D.J. (2011) Chronic Kidney Disease. In *Nephrology and Urology of Small Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, p. 431-471. [https://doi.org/10.1002/9781118785546.ch48]
- RENDINA-RUEDY, E., ROSEN, C.J. (2022) Parathyroid hormone (PTH) regulation of metabolic homeostasis: An old dog teaches us new tricks. *Molecular Metabolism* vol. 60, p. 101480. [https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101480]
- ROSOL, T.J., CHEW, D.J., NAGODE, L.A., *et al.* (1995) Pathophysiology of calcium metabolism. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 24, n° 2, p. 49-63. [https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.1995.tb00937.x]
- SAKALS, S.A., GILLICK, M.S., KERR, M.E., *et al.* (2010) Diagnosing the etiology of hypercalcemia in a dog: a case of primary hyperparathyroidism. *Veterinary Pathology* vol. 47, n° 3, p. 579-581. [https://doi.org/10.1177/0300985809359604]
- SCHAEFER, C., GOLDSTEIN, R.E. (2009) Canine primary hyperparathyroidism. *Compendium (Yardley, PA)* vol. 31, n° 8, p. 382-389, quiz 390.
- SCHENCK, P., CHEW, D., NAGODE, L., *et al.* (2006) Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. *Fluid Therapy in Small Animal Practice* p. 122-194. [https://doi.org/10.1016/B0-72-163949-6/50009-6]
- SCHENCK, P.A., CHEW, D.J. (2003) Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research* vol. 64, n° 9, p. 1181-1184. [https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.1181]
- SCHOFIELD, I., WOOLHEAD, V., JOHNSON, A., *et al.* (2021) Hypoadrenocorticism in dogs under UK primary veterinary care: frequency, clinical approaches and risk factors. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 62, n° 5, p. 343-350. [https://doi.org/10.1111/jsap.13285]
- SCHÖFL, C. (2019) [Update - Calcium Metabolism]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* vol. 144, n° 16, p. 1125-1132. [https://doi.org/10.1055/a-0833-9674]
- SILVER, J., YALCINDAG, C., SELA-BROWN, A., *et al.* (1999) Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney International. Supplement* vol. 73, p. S2-7. [https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.07310.x]
- SLATOPOLSKY, E., BROWN, A., DUSSO, A. (2005) Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. *Contributions to Nephrology* vol. 149, p. 261-271. [https://doi.org/10.1159/000085687]
- SONG, L. (2017) Calcium and Bone Metabolism Indices. *Advances in Clinical Chemistry* vol. 82, p. 1-46. [https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005]
- STOCKMAN, J., VILLAVERDE, C., CORBEE, R.J. (2021) Calcium, Phosphorus, and Vitamin D in Dogs and Cats: Beyond the Bones. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 51, n° 3, p. 623-634. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.003]
- THOMPSON, K.G., JONES, L.P., SMYLIE, W.A., *et al.* (1984) Primary hyperparathyroidism in German shepherd dogs: a disorder of probable genetic origin. *Veterinary Pathology* vol. 21, n° 4, p. 370-376. [https://doi.org/10.1177/030098588402100402]
- VAN LANEN, K., SANDE, A. (2014) Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 29, n° 4, p. 88-95. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2014.10.001]
- VILLAMIL, J.A., HENRY, C.J., HAHN, A.W., *et al.* (2009) Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *Journal of Cancer Epidemiology* vol. 2009, p. 591753. [https://doi.org/10.1155/2009/591753]

- WILLIAMS, L.E., GLIATTO, J.M., DODGE, R.K., *et al.* (2003) Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 223, n° 6, p. 825-831. [<https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.825>]
- ZAFALON, R.V.A., RUBERTI, B., RENTAS, M.F., *et al.* (2020) The Role of Vitamin D in Small Animal Bone Metabolism. *Metabolites* vol. 10, n° 12, p. 496. [<https://doi.org/10.3390/metabo10120496>]
- ZANDVLIET, M., TESKE, E. (2015) Mechanisms of Drug Resistance in Veterinary Oncology- A Review with an Emphasis on Canine Lymphoma. *Veterinary Sciences* vol. 2, n° 3, p. 150-184. [<https://doi.org/10.3390/vetsci2030150>]

L'HYPERCALCÉMIE CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RÉTROSPECTIVE SUR 170 CAS PRÉSENTÉS AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VÉTÉRIINAIRE D'ALFORT (2010-2022)

AUTEUR : Clara CORBIC

RÉSUMÉ :

L'hypercalcémie chez le chien possède de nombreuses causes dont les principales sont l'hypercalcémie paranéoplasique, l'hyperparathyroïdie primaire, la maladie rénale chronique et l'hypocorticisme. Selon l'origine de l'hypercalcémie, les mécanismes aboutissant à une élévation de la concentration sanguine en calcium diffèrent et mettent en jeu les hormones de l'homéostasie phosphocalcique (notamment la parathormone, le calcitriol et la calcitonine).

La première partie de cette thèse est une synthèse bibliographique des connaissances actuelles concernant l'hypercalcémie du chien, ses principales causes, associées à leur épidémiologie, signes cliniques, pathogénie de l'hypercalcémie et leur diagnostic.

Ensuite, la seconde partie est une étude rétrospective sur 170 chiens diagnostiqués hypercalcémiques entre janvier 2010 et décembre 2022 au centre hospitalier universitaire d'Alfort. Cette étude a pour objectif de présenter les différentes causes d'hypercalcémie et de décrire la population de chiens hypercalcémiques d'un point de vue épidémiologique, clinique et paraclinique. La principale cause d'hypercalcémie est l'hypercalcémie paranéoplasique, puis la maladie rénale chronique puis l'hyperparathyroïdie primaire. Les chiens sont majoritairement de grande taille (poids supérieur à 20kg), d'un âge médian de 6,4 ans et il y a autant de mâles que de femelle. Les principaux signes cliniques présentés sont un abattement, une anorexie/dysorexie ainsi qu'une polyuro-polydipsie. Puis, les chiens appartenant à la catégorie « hypercalcémie paranéoplasique » et ceux appartenant à la catégorie « hyperparathyroïdie primaire » ont été comparés sur des critères épidémiologiques, cliniques et paracliniques afin de rechercher s'il existe des critères permettant de distinguer précocement l'une ou l'autre de ces deux causes d'hypercalcémie chez le chien. Certains critères ont montré des différences significatives entre les deux catégories. En effet, les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique sont majoritairement de grande taille (poids supérieur à 20kg) et d'âge moyen tandis que ceux atteints d'hyperparathyroïdie primaire sont de plus petite taille et plus âgé. De plus, les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique ont plus souvent une atteinte de l'état général associée (abattement, anorexie/dysorexie). Parmi les anomalies hématobiochimiques, les chiens atteints d'hypercalcémie paranéoplasique ont majoritairement une phosphorémie et une créatinémie au-dessus des valeurs usuelles ainsi qu'une diminution de la numération plaquettaire. Concernant l'analyse urinaire, la présence d'une cristallurie semble être en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire.

MOTS CLÉS : HYPERCALCÉMIE, HYPERCALCÉMIE PARANÉOPLASIQUE, HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE, ÉPIDÉMOLOGIE, CHIEN, ÉTUDE RÉTROSPECTIVE

JURY :

Président : Pr BELLIER Sylvain

Directrice de thèse : Dr BENCHEKROUN Ghita

Examinatrice : Dr CANONNE-GUIBERT Morgane

DOGS' HYPERCALCEMIA: REVIEW AND RETROSPECTIVE STUDY OF 170 CASES PRESENTED OF THE NATIONAL VETERINARY TEACHING HOSPITAL OF ALFORT (2010-2022)

AUTHOR: Clara CORBIC

SUMMARY:

Dogs' hypercalcemia has many etiologies, the main ones being hypercalcemia of malignancy, primary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. Different mechanisms can lead to the elevation of serum calcium concentration depending on the etiology and involve phosphocalcic homeostasis hormones (parathormone, calcitriol and calcitonin).

The first part of this review is a bibliographical summary of actual knowledge about dogs' hypercalcemia, the major causes and for each one of them, its epidemiology, clinical signs, pathophysiological mechanism of hypercalcemia and diagnostic.

Then, the second part is a retrospective study on 170 hypercalcemic dogs between January 2010 and December 2022 presented at the veterinary teaching hospital of Alfort. The goal of this review is to present the major causes of dogs' hypercalcemia and to describe those dogs with epidemiological, clinical and paraclinical characteristics. The major cause of hypercalcemia is hypercalcemia of malignancy followed by chronic kidney disease and primary hyperparathyroidism. Dogs are for most of them large dogs (weighing more than 20kg), middle aged and male and female are in equal amounts. More frequent clinical signs are weakness, and anorexia/dysorexia. Then, the second aim of the study is to compare epidemiological, clinical and paraclinical characteristics of dogs belonging to « hypercalcemia of malignancy » and those belonging to « primary hyperparathyroidism » to look for characteristics that could help to earlier diagnosis. Dogs with hypercalcemia of malignancy are more likely large dogs, middle aged and with a general loss of condition, whereas dogs with primary hyperparathyroidism are smaller and older. Concerning paraclinical characteristics, dogs with hypercalcemia of malignancy often have an increase of serum creatinine and serum phosphorus and a low blood platelet count. At last, presence of crystalluria seems to be in favor of primary hyperparathyroidism.

KEYWORDS: HYPERCALCEMIA, HYPERCALCEMIA IN MALIGNANCY, PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, EPIDEMIOLOGY, DOG, RETROSPECTIVE STUDY

JURY:

Chairperson: Pr BELLIER Sylvain

Thesis Director: Dr BENCHEKROUN Ghita

Reviewer: Dr CANONNE-GUIBERT Morgane