



HAL
open science

L'hyperaldostéronisme primaire chez le chat : étude bibliographique et rétrospective

Romain Cristante

► **To cite this version:**

Romain Cristante. L'hyperaldostéronisme primaire chez le chat : étude bibliographique et rétrospective. Médecine vétérinaire et santé animale. 2016. dumas-04546277

HAL Id: dumas-04546277

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04546277v1>

Submitted on 15 Apr 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.



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 15996

To cite this version :

Cristante, Romain. *L'hyperaldostéronisme primaire chez le chat : étude bibliographique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2016, 216 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

CRISTANTE Romain

Né, le 30 octobre 1989 Castelnaudary (11)

Directeur de thèse : Mme Armelle DIQUELOU

JURY

PRESIDENT :

Mme Béatrice DULY-BOUHANICK

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Armelle DIQUELOU
Mme Lydie BRET-BENNIS

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MILON Alain**, *Microbiologie moléculaire*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
M. **TANIS Jean-Benoît**, *Anatomie – Imagerie Médicale*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Béatrice DULY-BOUHANICK

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Service de Médecine interne - Pôle cardiovasculaire et métabolique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages distingués.

A Madame le Docteur Armelle DIQUELOU

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Service de Médecine interne des animaux de compagnie et de sport

Qui a accepté de me faire confiance et a aimablement encadré notre thèse,

Qu'elle trouve ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Lydie BRET-BENIS

Maître de conférences à l'école Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Physique et Chimie biologiques et médicales

Qui a entouré de bienveillance notre travail et a accepté de faire partie de notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

(Suite)

A Madame Marie-Odile SEMIN

Unité Pédagogique d'Anatomie Pathologique – Histopathologie
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a apporté ses corrections et un avis éclairé en prenant de son temps,

Qu'elle trouve ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A l'unité pédagogique de Médecine Interne - Urgences / Soins intensifs

Pour nous avoir montré et démontré qu'on peut toujours aller un peu plus loin,

Avec toute ma reconnaissance.

A l'unité pédagogique de Dermatologie

Pour m'avoir permis de comprendre que la médecine est un jardin que l'on peut contempler depuis différentes fenêtres.

Avec toute ma reconnaissance.

A Sarah JOUGNEAU et Tomàs LAHUERTA – SMITH

Diplômes d'école de Médecine Interne – Urgences / Soins intensifs
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui ont fait de cette année une précieuse réussite,

Amitiés.

A Emma LAVERGNE et Laurène PLANTE

Diplômes d'école de Médecine Interne – Urgences / Soins intensifs
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous ont apporté leur aide et une camaraderie bienvenue,

Amitiés.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| LISTE DES ILLUSTRATIONS | 13 |
| INTRODUCTION | 9 |
| I. BIOCHIMIE STRUCTURALE, METABOLIQUE ET FONCTIONNELLE DE L'ALDOSTERONE | 11 |
| I.1. Synthèse et sécrétion de l'aldostérone | 11 |
| I.1.1. Lieu de production | 11 |
| I.1.2. Voies de biosynthèse de l'aldostérone : | 15 |
| I.2. Métabolisme de l'aldostérone : | 17 |
| I.2.1. Métabolisme hépatique | 17 |
| I.2.2. Métabolisme rénal | 17 |
| I.3. Modes d'action de l'aldostérone | 19 |
| I.3.1. Mode d'action génomique..... | 19 |
| I.3.2. Mode d'action non génomique..... | 20 |
| I.4. Fonctions de l'aldostérone : | 21 |
| I.4.1. La rétention hydrosodée..... | 21 |
| I.4.2. La régulation de la pression artérielle | 21 |
| I.5. Régulation de la production d'aldostérone..... | 22 |
| I.5.1. Par le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) | 22 |
| I.5.2. Par la kaliémie..... | 25 |
| I.5.3. Par l'ACTH..... | 25 |
| I.6. Exploration biologique du fonctionnement du SRAA | 27 |
| I.6.1. La concentration plasmatique en aldostérone (CPA)..... | 27 |
| I.6.2. L'activité rénine plasmatique (ARP) | 31 |
| I.6.3. Le ratio aldostérone/rénine (RAR)..... | 32 |
| I.6.4. Méthode de dosage..... | 33 |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT | 34 |
| II.1. Origine primaire ou secondaire | 34 |
| II.2. Conséquences physiopathologiques..... | 35 |

| | | |
|----------|--|----|
| II.2.1. | Hypertension artérielle systémique (HTAS)..... | 35 |
| II.2.2. | Hypokaliémie..... | 40 |
| II.2.3. | Alcalose métabolique..... | 43 |
| II.2.4. | Physiopathologie cardiovasculaire lors d'HAP..... | 44 |
| III. | PRESENTATION CLINIQUE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT..... | 45 |
| III.1. | Raisons d'un sous-diagnostic..... | 45 |
| III.2. | Cas cliniques publiés d'HAP chez le chat..... | 46 |
| III.3. | Données épidémiologiques..... | 47 |
| III.4. | Polymyopathie hypokaliémique..... | 50 |
| III.5. | Hypertension artérielle systémique (HTAS)..... | 60 |
| III.5.1. | Méthode de mesure de la pression artérielle issue des recommandations de l' <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> (ACVIM)..... | 60 |
| III.5.2. | Prévalence de l'HTAS lors d'HAP..... | 61 |
| III.5.3. | Sévérité de l'HTAS lors d'HAP..... | 63 |
| III.5.4. | Modalités de l'examen du fond d'œil..... | 65 |
| III.5.5. | Anomalies de l'examen ophtalmologique..... | 65 |
| III.6. | Atteinte cardiaque..... | 73 |
| III.7. | Signes cliniques non spécifiques..... | 77 |
| III.8. | Récapitulatif des principaux signes d'appel d'un HAP..... | 80 |
| IV. | ANOMALIES BIOLOGIQUES LORS D'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT : | 81 |
| IV.1. | Protocole de prélèvement sanguin..... | 81 |
| IV.2. | Modalités de l'analyse d'urine..... | 81 |
| IV.3. | Kaliémie et kaliurie..... | 82 |
| IV.4. | Natrémie..... | 83 |
| IV.5. | Créatine kinase (CK)..... | 85 |
| IV.6. | Alanine-aminotransférases (ALAT)..... | 86 |

| | | |
|---------|--|-----|
| IV.7. | Statut acido-basique | 87 |
| IV.8. | Autres conséquences biologiques lors d'HAP | 88 |
| IV.8.1. | Magnésiémie | 88 |
| IV.8.2. | Glycémie et cholestérolémie | 89 |
| IV.9. | Modifications sur la numération-formule sanguine | 92 |
| V. | ETIOLOGIE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT | 94 |
| V.1. | Causes décrites : | 94 |
| V.1.1. | L'hyperplasie micronodulaire bilatérale idiopathique de la zone glomérulée (HMBI) | 95 |
| V.1.2. | L'adénome/carcinome de la zone glomérulée | 97 |
| V.1.3. | Les cas de synthèse hormonale multiple | 98 |
| V.2. | Prévalence relative des différentes causes d'HAP chez le chat | 100 |
| V.3. | Généralités sur les tumeurs surrenaliennes | 104 |
| VI. | DIAGNOSTIC D'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT | 107 |
| VI.1. | Diagnostic de suspicion d'HAP : éléments anamnestic-cliniques et biologiques | 107 |
| VI.2. | Tests d'aide au diagnostic : | 107 |
| VI.2.1. | La concentration plasmatique en aldostérone (CPA) | 108 |
| VI.2.2. | L'activité rénine plasmatique (ARP) | 111 |
| VI.2.3. | Le ratio aldostérone/rénine plasmatique (RAR) | 114 |
| VI.2.4. | Ratio aldostérone/créatinine urinaire | 118 |
| VI.3. | Tests de confirmation : | 119 |
| VI.3.1. | Test de freinage à l'acétate de fludrocortisone par voie orale : | 119 |
| VI.3.2. | Test de freinage par prise orale de sodium | 121 |
| VI.3.3. | Bilan sur la démarche diagnostique en pratique clinique | 122 |
| VI.4. | Détermination du sous-type (ou diagnostic étiologique) : | 122 |
| VI.4.1. | Détermination de la surrenale à l'origine de la surproduction d'aldostérone chez l'homme : | 122 |
| VI.5. | Appui diagnostique de l'imagerie médicale | 123 |
| VI.5.1. | L'échographie | 124 |
| VI.5.2. | L'IRM | 138 |
| VI.5.3. | Le scanner | 139 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| VI.6. | Appui diagnostique de l'analyse cytologique par cytoponction à l'aiguille fine (CPAF) | 140 |
| VI.7. | Diagnostic histopathologique..... | 141 |
| VI.8. | Données sur l'infiltration vasculaire par un embole tumoral et l'influence de la latéralité de la tumeur surrénalienne. | 142 |
| VI.9. | Données sur l'infiltration locale et métastases à distance | 147 |
| VI.10. | Bilan sur l'utilisation des outils diagnostiques en contexte d'HAP | 149 |
| VII. | TRAITEMENT DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT | 152 |
| VII.1. | Traitement médical : | 152 |
| VII.1.1. | En contexte d'urgence médicale | 152 |
| VII.1.2. | Hors contexte d'urgence médicale | 155 |
| VII.1.3. | Suivi du traitement | 163 |
| VII.2. | Traitement chirurgical : la surrénalectomie | 168 |
| VII.2.1. | Stabilisation médicale pré-anesthésique..... | 168 |
| VII.2.2. | Temps chirurgical..... | 170 |
| VII.2.1. | Influence d'une infiltration concomitante de la veine cave caudale sur le traitement chirurgical . | 173 |
| VII.2.1. | Gestion de l'anesthésie per-opératoire | 177 |
| VII.2.2. | Soins post-opératoires | 178 |
| VII.2.1. | Complications per- et post-opératoires | 179 |
| VII.2.2. | Pronostic lors de surrénalectomie | 185 |
| VII.2.3. | Suivi échocardiographique..... | 189 |
| VIII. | Rôle de l'HAP dans la progression de la maladie rénale chronique. | 190 |
| VIII.1. | Influence du SRAA dans le développement d'une MRC lors d'HAP. | 190 |
| VIII.1.1. | Vers l'hypothèse d'une hypertension essentielle à ARP basse ? | 192 |
| VIII.1.2. | Rôle de l'HTAS dans l'initiation et l'entretien d'une MRC lors d'HAP..... | 193 |
| VIII.2. | Éléments de physiopathologie..... | 194 |
| VIII.2.1. | De l'angiotensine II..... | 194 |
| VIII.2.2. | De l'aldostérone | 195 |
| VIII.2.3. | De l'hypokaliémie..... | 196 |
| VIII.3. | Association entre HAP et MRC dans les cas publiés d'HAP chez le chat..... | 197 |

| | | |
|-------------------------|--|-----|
| VIII.3.1. | Tableau récapitulatif du bilan fonctionnel rénal dans les cas publiés d'HAP chez le chat | 198 |
| VIII.3.1. | Prévalence de l'HAP lors de MRC | 209 |
| VIII.3.2. | Influence de l'étiologie de l'HAP | 210 |
| VIII.4. | Lésions histopathologiques au niveau rénal lors d'HAP | 212 |
| CONCLUSION | | 215 |

LISTE DES ILLUSTRATIONS

| | | |
|-------------|--|-----|
| Figure 1 : | Structure moléculaire de l'aldostérone..... | 11 |
| Figure 2 : | Coupe transversale de l'abdomen d'un chat passant par la deuxième vertèbre lombaire en vue caudale. | 12 |
| Figure 3 : | Coupe histologique d'une glande surrénale de chat..... | 13 |
| Figure 4 : | Etapes de biosynthèse de l'aldostérone dans la zone glomérulée des corticosurrénales..... | 16 |
| Figure 5 : | Principaux catabolites de l'aldostérone | 18 |
| Figure 6 : | Le système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chat (adapté de l'étude de Amar et al., 2007) | 24 |
| Figure 7 : | Décollement rétinien chez le cas n°3 de l'ENVV (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVV). | 71 |
| Figure 8 : | Décollement rétinien total (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVV)..... | 71 |
| Figure 9 : | Décollement rétinien bulleux et oedème rétinien (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVV). | 72 |
| Figure 10 : | Décollements rétiens bulleux avec hémorragies (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVV). | 72 |
| Figure 11 : | Coupes histologiques de cortex surrénalien colorées à l'énolase spécifique des neurones chez un chat sain (à gauche) et chez un chat souffrant d'HMBI (à droite) (échelle = 200 µm) (Javadi et al., 2005). | 96 |
| Figure 12 : | Données étiologiques sur les tumeurs surrénaliennes chez le chat..... | 104 |
| Figure 13 : | Dimensions échographiques de la surrénale tumorale d'un chat souffrant d'HAP de l'ENVV. | 135 |
| Figure 14 : | Dissection de la cavité abdominale d'un chat en vue ventrale..... | 170 |
| Figure 15 : | Anatomie de la glande surrénale et de la vascularisation locale chez un chat (Sebastiani, Fishbeck, 2005). | 171 |
| Figure 16 : | Coupe histologique de rein prélevée chez un chat souffrant d'HAP lié à une HMBI et colorée à l'acide périodique de Schiff (échelle = 200µm). | 213 |
| Figure 17 : | Coupe histologique de rein prélevée chez un chat souffrant d'HAP lié à une HMBI et colorée à l'acide périodique de Schiff (échelle = 200µm). | 214 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-------------|---|----|
| Tableau 1 : | Intervalles de valeurs usuelles publiés pour la concentration plasmatique en aldostérone..... | 29 |
| Tableau 2 : | Intervalles de référence publiés pour l'activité rénine plasmatique..... | 31 |
| Tableau 3 : | Causes moins fréquentes d'HTAS et outils cliniques et biochimiques du diagnostic différentiel de l'HTAS chez le chat | 39 |
| Tableau 4 : | Diagnostic différentiel de l'hypokaliémie par augmentation des pertes en potassium chez le chat. | 42 |
| Tableau 5 : | Liste chronologique des cas publiés d'HAP chez le chat | 46 |
| Tableau 6 : | Age à l'admission des cas rapportés de chats souffrants d'HAP | 47 |
| Tableau 7 : | Sexe et race/type racial des cas publiés de chats souffrant d'HAP | 48 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 8 : Critères cliniques de faiblesse musculaire (Dow et al., 1987) | 50 |
| Tableau 9 : Cas de polymyopathie hypokaliémique dans les cas publiés d'HAP. | 51 |
| Tableau 10 : Recensement des cas de faiblesse musculaire à l'admission des cas publiés d'HAP et caractérisation de la présentation aiguë vs. chronique..... | 53 |
| Tableau 11 : Description de la faiblesse musculaire dans les cas publiés d'HAP | 55 |
| Tableau 12 : Signes cliniques moins fréquents de polymyopathie hypokaliémique dans les cas publiés d'HAP.... | 57 |
| Tableau 13: Mise en relation de la présentation clinique avec la kaliémie à l'admission dans les cas diagnostiqués à l'ENVV | 59 |
| Tableau 14 : Recensement des cas d'HTAS à l'admission parmi les cas publiés d'HAP. | 61 |
| Tableau 15 : Classification de l'HTAS chez le chien et le chat en fonction du risque d'atteinte des organes cibles d'après le consensus de l'ACVIM (Brown et al., 2007). | 63 |
| Tableau 16 : Evaluation du risque d'atteinte des organes-cibles lié à l'HTAS dans les cas publiés d'HAP. | 64 |
| Tableau 17: Recensement des cas publiés d'HAP présentant une HTAS et/ou des signes oculaires associés à l'admission..... | 66 |
| Tableau 18 : Description des signes oculaires dans les cas publiés d'HAP..... | 68 |
| Tableau 19 : Recensement des signes cliniques d'atteinte cardiaque dans les cas publiés d'HAP..... | 73 |
| Tableau 20: Caractéristiques échographiques et radiographiques cardiaques des cas publiés d'HAP..... | 74 |
| Tableau 21: Recensement des signes cliniques non spécifiques des cas publiés d'HAP. | 77 |
| Tableau 22 : Récapitulatif des principaux signes d'appel d'un HAP. | 80 |
| Tableau 23: Troubles de la natrémie à l'admission chez les cas publiés d'HAP..... | 84 |
| Tableau 24: Augmentation de l'activité plasmatique de la CK à l'admission chez les cas publiés d'HAP. | 85 |
| Tableau 25: Prévalence de l'élévation des ALAT dans les cas publiés d'HAP. | 86 |
| Tableau 26: Recensement du statut acido-basique des cas publiés d'HAP..... | 87 |
| Tableau 27: Cas d'hypomagnésémie dans les cas publiés d'HAP..... | 88 |
| Tableau 28: Anomalies de la glycémie à l'admission dans les cas publiés d'HAP..... | 89 |
| Tableau 29: Cas de glucosurie à l'admission dans les cas publiés d'HAP..... | 90 |
| Tableau 30: Cas d'hypercholestérolémie dans les cas publiés d'HAP..... | 90 |
| Tableau 31: Anomalies de la numération-formule sanguine chez les cas publiés d'HAP. | 92 |
| Tableau 32: Recensement des cas d'HAP présentant d'autres tumeurs..... | 99 |
| Tableau 33 : Prévalence estimée des différentes étiologies de l'HAP dans les cas publiés chez le chat..... | 100 |
| Tableau 34 : Prévalence des différents types néoplasiques des tumeurs surrenaliennes dans les cas publiés d'HAP chez le chat..... | 102 |
| Tableau 35: Comparaison des présentations cliniques en fonction de l'étiologie des cas publiés d'HAP..... | 105 |
| Tableau 36: Valeurs de la CPA dans les cas publiés d'HAP..... | 108 |
| Tableau 37: Valeurs de l'ARP dans les cas publiés d'HAP..... | 112 |
| Tableau 38 : Valeurs du RAR dans les cas publiés d'HAP. | 115 |
| Tableau 39 : Contraintes techniques relatives au calcul du ratio aldostérone/rénine chez le chat..... | 117 |
| Tableau 40: Dimensions échographiques des surrenales dans les cas publiés d'HAP..... | 127 |
| Tableau 41: Recensement des masses surrenaliennes détectées à l'échographie dans les cas publiés d'HAP. | 130 |
| Tableau 42 : Sensibilité et spécificité de l'examen échographique pour la détection d'une masse surrenalienne dans les cas publiés d'HAP..... | 132 |
| Tableau 43: Dimensions échographiques des masses surrenaliennes identifiées dans les cas publiés d'HAP. | 132 |
| Tableau 44: Inventaire d'erreurs diagnostiques liées au résultat de l'examen d'imagerie médicale. | 134 |
| Tableau 45: Corrélation entre les mesures échographiques et les dimensions à l'autopsie des masses surrenaliennes des cas publiés d'HAP..... | 137 |
| Tableau 46: Conclusions des comptes-rendus de cytologie dans les cas publiés d'HAP..... | 140 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 47: Résultats des différentes techniques d'imagerie médicale dans la détection d'infiltration de la veine cave caudale chez les cas publiés d'HAP. | 143 |
| Tableau 48: Sensibilité et spécificité de l'examen échographique pour la détection d'une compression/infiltration vasculaire dans les cas publiés d'HAP. | 144 |
| Tableau 49: Sensibilité et spécificité de l'imagerie médicale (échographie, scanner et IRM) pour la détection d'une compression/infiltration vasculaire dans les cas publiés d'HAP. | 145 |
| Tableau 50 : Latéralité et étiologie de la tumeur surrénalienne lors d'infiltration de la veine cave caudale..... | 146 |
| Tableau 51: Recensement des cas d'infiltration locale et de phénomène métastatique dans les cas publiés d'HAP d'origine tumorale..... | 147 |
| Tableau 52: Utilisation des outils diagnostiques dans les cas publiés d'HAP chez le chat..... | 149 |
| Tableau 53: Liste des contre-indications possibles à un traitement chirurgical lors d'HAP..... | 155 |
| Tableau 54 : Recensement des posologies de spironolactone utilisées dans les cas publiés d'HAP..... | 157 |
| Tableau 55: Recensement des protocoles thérapeutiques anti-hypertenseurs dans les cas publiés d'HAP..... | 161 |
| Tableau 56 : Données disponibles sur la durée de survie observée sous traitement médical seul dans les cas publiés d'HAP. | 167 |
| Tableau 57: Occurrence des embolies vasculaires liés à une tumeur surrénalienne dans les cas publiés d'HAP. .. | 174 |
| Tableau 58: Liste des complications per- et post-opératoires dans les cas publiés d'HAP..... | 179 |
| Tableau 59: Taux de complications et de mortalité dans les séries de cas publiés d'HAP. | 183 |
| Tableau 60: Causes connues de décès parmi les cas publiés d'HAP ayant survécu au post-opératoire de surrénalectomie. | 184 |
| Tableau 61: Compte-rendus de suivi échocardiographique dans les cas publiés d'HAP. | 189 |
| Tableau 62: Survenue de l'isosthénurie lors du suivi des cas publiés d'HAP. | 200 |
| Tableau 63: Prévalence de l'azotémie dans les cas publiés d'HAP. | 201 |
| Tableau 64: Cas de protéinurie dans les cas publiés d'HAP. | 205 |
| Tableau 65 : Désordres de la phosphatémie dans les cas publiés d'HAP..... | 206 |
| Tableau 66: Désordres de la calcémie dans les cas publiés d'HAP..... | 208 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ARP : Activité rénine plasmatique

ATP : Adénosine triphosphate

CPA : Concentration plasmatique en aldostérone

ECG : Electrocardiogramme

EPM : Examen *post-mortem*

ENVET : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

FSH : Hormone folliculo-stimulante

HAP : Hyperaldostéronisme primaire

HMBI : Hyperplasie micronodulaire bilatérale idiopathique de la zone glomérulée

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LH : Hormone lutéinisante

MRC : Maladie rénale chronique

NP : Non précisé

RAR : Ratio aldostérone/rénine.

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone.

Remarque : Ne sont listées ici que les abréviations courantes. Les abréviations à usage ponctuel, utilisées dans les tableaux de données, auront leur signification notifiée en bas du tableau correspondant.

L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT :

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

SYNONYMES : aldostéronisme primaire, syndrome de Conn.

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une maladie d'origine surrénalienne caractérisée par une production autonome et excessive d'aldostérone par la zone glomérulée de la glande surrénale (ou adrénale). Dans ce cas, la concentration en rénine est le plus souvent normale et c'est sur la base de cette dissociation entre les productions d'aldostérone et de rénine que l'on a longtemps fondé le diagnostic chez l'homme (Conn et al., 1964).

Cette maladie se manifeste classiquement par une hypertension artérielle systémique (HTAS), liée à une augmentation de la rétention hydrosodée, et/ou une hypokaliémie se traduisant cliniquement par une polymyopathie (Ash, 2005). Ces symptômes sont souvent rapportés comme réfractaires au traitement symptomatique et parfois qualifiés - à tort - d'idiopathiques.

L'HAP a été décrit pour la première fois chez l'homme par le professeur Jerome W. Conn en 1955 ; depuis, ses caractéristiques biochimiques, physiopathologiques et cliniques ont été établies (Conn, 1955 ; Eger et al., 1983 ; Melmed, Williams, 2011). L'HAP s'est d'ailleurs révélé être une cause d'HTAS pour laquelle il est possible de mettre en place un traitement chez l'homme (Conn, 1955). Toutefois, cette maladie a été considérée comme rare plusieurs dizaines d'années après sa découverte (Kaplan, 1967).

L'HAP a été décrit pour la première fois chez le chat par le docteur Clive E. Eger en 1983, soit presque trente ans après le premier cas rapporté chez l'homme. De la même façon, cette affection a longtemps été qualifiée de curiosité chez le chat (Ahn, 1994). Toutefois, le nombre de cas cliniques publiés a augmenté depuis de façon remarquable, notamment au cours des quinze dernières années, ce qui a permis de mieux connaître et appréhender cette affection. A la lumière des cas rapportés dont on dispose, on estime aujourd'hui qu'il s'agirait de l'affection cortico-surrénalienne la plus courante chez le chat (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). De ce fait, elle pourrait constituer une cause majeure d'HTAS dans cette espèce, à l'image de ce qui se passe chez l'homme.

Néanmoins, cette maladie est encore sous-diagnostiquée de façon incontestable : de ce fait, un nombre probablement élevé de chats se retrouve privé d'un traitement approprié et potentiellement curatif.

On dispose de quelques cas cliniques publiés d'HAP chez le chien (Breitschwerdt et al., 1985 ; Rijnberk, Kooistra, et al., 2001 ; Johnson et al., 2006 ; Machida et al., 2008). Il apparaît que l'HAP est bien moins fréquemment diagnostiqué dans cette espèce que chez le chat (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Depuis quelques années, l'HAP connaît un regain d'intérêt chez l'homme de par le rôle que cette affection pourrait jouer dans l'évolution de la maladie rénale chronique (MRC). La plupart des études traitant de ce sujet se sont intéressées à l'homme et à des modèles animaux expérimentaux; le chat bénéficie donc de ces découvertes en pathologie comparée.

Cette thèse se propose de regrouper l'ensemble des cas rapportés d'HAP chez le chat afin de dresser le portrait des présentations cliniques et des anomalies biologiques les plus caractéristiques.

Le second objectif est d'effectuer une synthèse bibliographique de toutes les données de physiopathologie animale et comparée de l'HAP, dans le but de préciser et d'actualiser les différentes étapes de la démarche diagnostique.

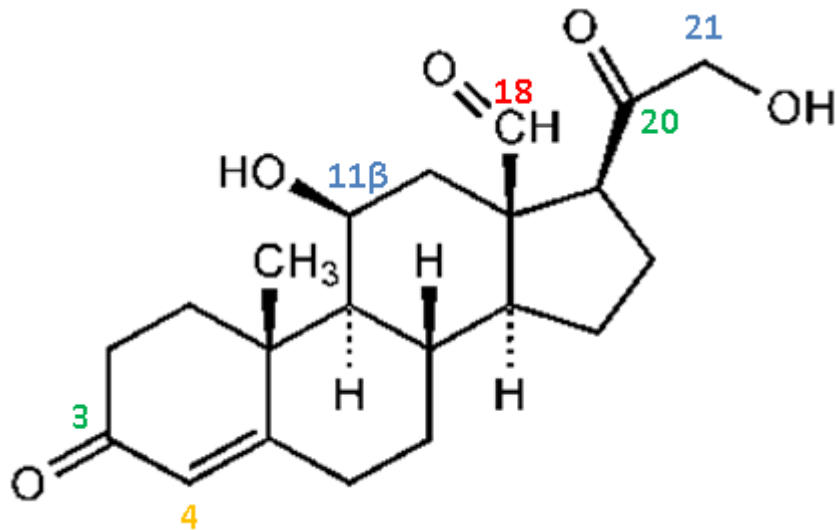
Enfin, cette thèse envisagera le probable rôle de l'HAP dans l'initiation ou la progression de la MRC chez l'homme et chez le chat.

Les cinq cas cliniques rencontrés sur l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse serviront d'illustration et permettront de compléter certains résultats obtenus à partir de la base de données bibliographique de cette thèse. Il s'agit de cas spontanés, recrutés au sein de la clientèle de l'ENVV avec comme critères d'inclusion la présence d'une hyperkaliémie et / ou d'une HTAS, d'une mesure de l'aldostéronémie élevée et de résultats d'imagerie médicale compatibles, formant un faisceau convergent d'éléments de diagnostic.

I. BIOCHIMIE STRUCTURALE, METABOLIQUE ET FONCTIONNELLE DE L'ALDOSTERONE

L'aldostérone (nom IUPAC : 11 β -21-dihydroxy-3,20-dioxo-4-pregnène-18-al) est une hormone corticostéroïde à rôle essentiellement minéralocorticoïde (Figure 1). Son poids moléculaire est de 360g/mol.

Figure 1 : Structure moléculaire de l'aldostérone



Nombre total de carbones : 21

En **bleu** : fonction hydroxyle (2 carbones)

En **vert** : fonction cétone (2 carbones)

En **rouge** : fonction aldéhyde (1 carbone)

En **orange** : fonction alcène (1 double liaison)

I.1. Synthèse et sécrétion de l'aldostérone

I.1.1. Lieu de production

L'aldostérone est produite par plusieurs organes, le premier d'entre eux étant la glande surrénale dans la zone glomérulée : celle-ci constitue la région la plus externe du cortex surrénalien. L'aldostérone est d'ailleurs le minéralocorticoïde produit en plus grande quantité par la zone glomérulée ; cette hormone a ici une fonction endocrine (Ash et al., 2005).

Les glandes surrénales appartiennent à l'espace rétropéritonéal et sont en position crânio-médiale par rapport aux reins.

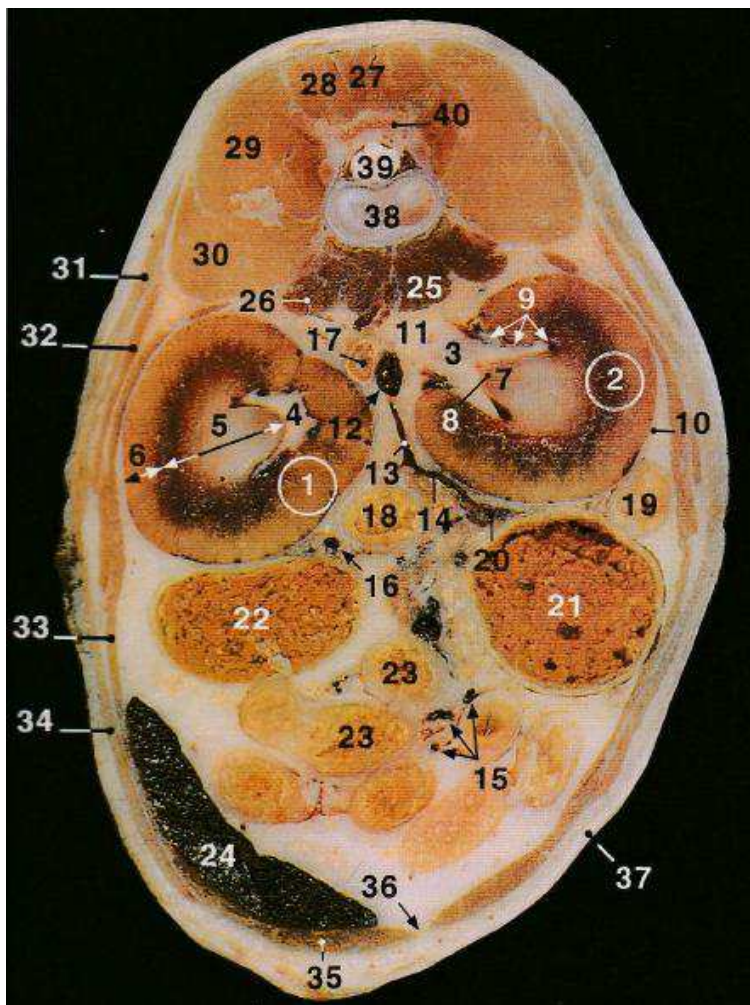


Figure 2 : Coupe transversale de l'abdomen d'un chat passant par la deuxième vertèbre lombaire en vue caudale.

N.B. :

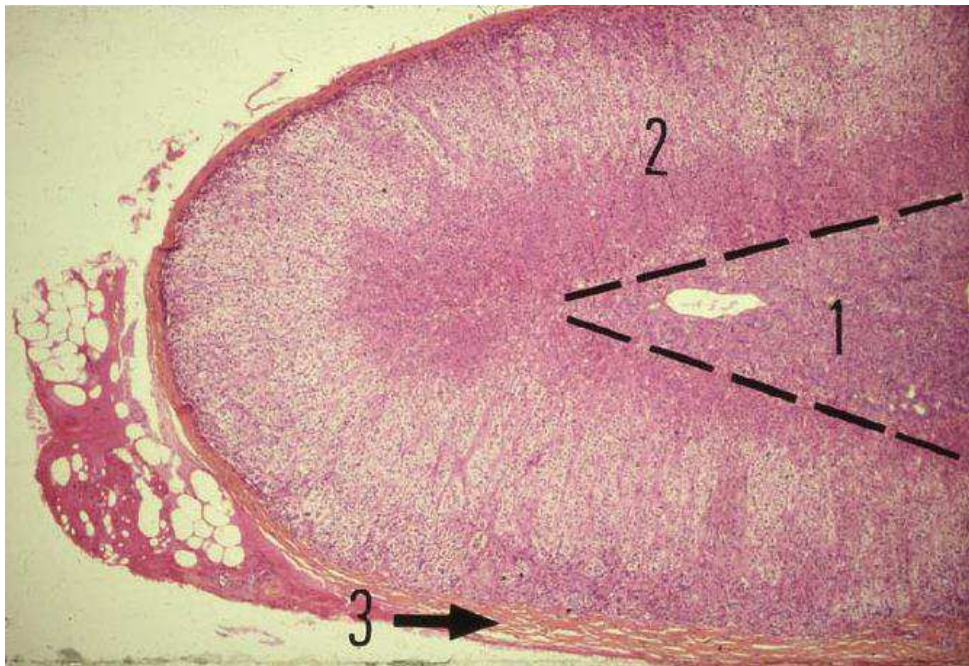
Légende n°17 : Glande surrénale gauche.

Ce sont des organes pairs, chacun étant constitué d'un cortex et d'une médulla (Figure 3A) d'origine embryologique différente. La médullosurrénale est la principale source de catécholamines endogènes : elle sécrète l'adrénaline et la noradrénaline. Dans le cortex surrénalien, trois zones peuvent être distinguées : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée (Figure 3B). La zone glomérulée, la plus externe, sécrète les minéralocorticoïdes parmi lesquels l'aldostérone constitue le chef de file. La zone fasciculée, située entre les deux autres, est la couche la plus épaisse : elle produit les glucocorticoïdes naturels, que sont le cortisol et la corticostérone, ainsi que des androgènes. La zone réticulée, la plus interne, fournit elle aussi des androgènes et quelques glucocorticoïdes, c'est pourquoi on considère qu'elle forme une unité fonctionnelle avec la zone fasciculée (Rijnberk, Kooistra, 2010 ; Levy et al., 2006).

Ce zonage histologique et fonctionnel du cortex surrénalien vient du fait que les cellules de la zone glomérulée n'expriment pas la 17 α -hydroxylase, impliquée dans la synthèse des glucocorticoïdes et des androgènes (Rijnberk, Kooistra, 2010).

Figure 3 : Coupe histologique d'une glande surrénale de chat.

A. Vue générale



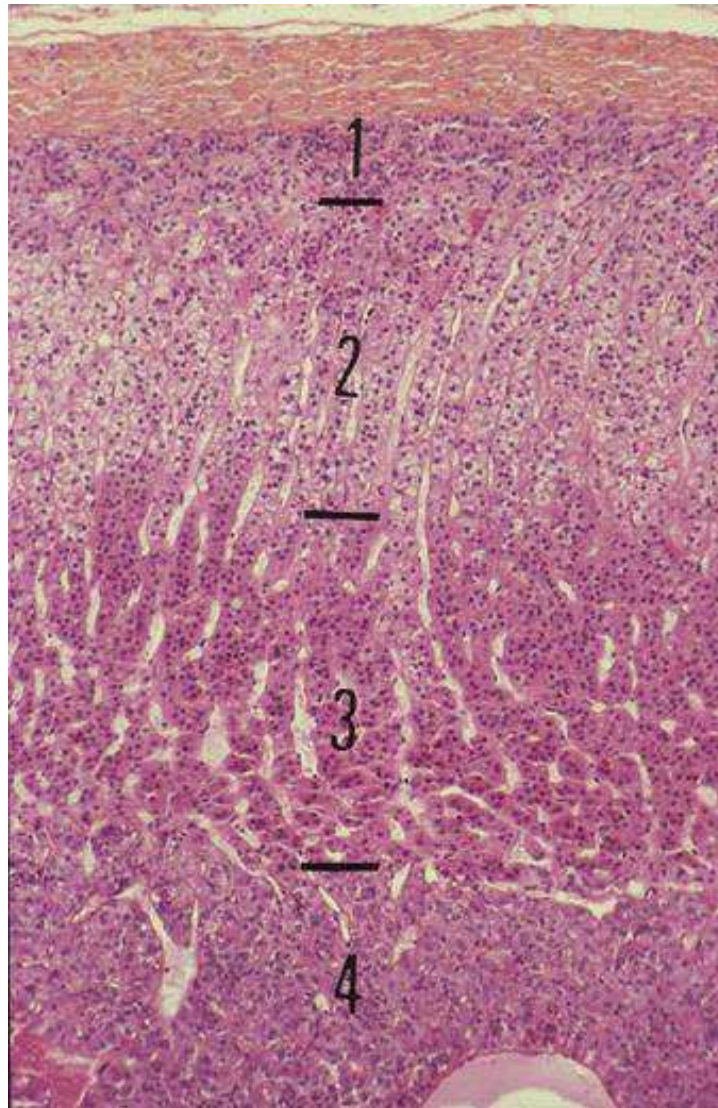
Microscopie photonique à fond clair – Coloration à l'Hémalun-Erythrosine-Safran – Faible grossissement (x10)

1 : Médulla / 2 : Cortex / 3 : Capsule

Crédit : Atlas d'Histologie humaine et animale (Rose Thibaut, Grégoire Vincke, Eric Depiereux, Martine Raes) -

<http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/>

B. Vue rapprochée du cortex surrénalien



Microscopie photonique à fond clair – Coloration à l' Hémalum-Erythrosine-Safran – Moyen grossissement (x20)

1 : Zone glomérulée / 2 : Zone fasciculée / 3 : Zone réticulée /
4 : Médulla

Crédit : Atlas d'Histologie humaine et animale (Rose Thibaut, Grégoire Vincke, Eric Depiereux, Martine Raes) -
<http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/>

Les autres organes produisant de l'aldostérone sont le cœur, le cerveau et les vaisseaux sanguins : dans ces cas-là, l'aldostérone admet un rôle paracrine, voire autocrine. Ces découvertes, relativement récentes, ont permis d'élucider l'origine de certaines complications à long terme d'un HAP (Connell et al., 2008). Ce point sera repris ultérieurement.

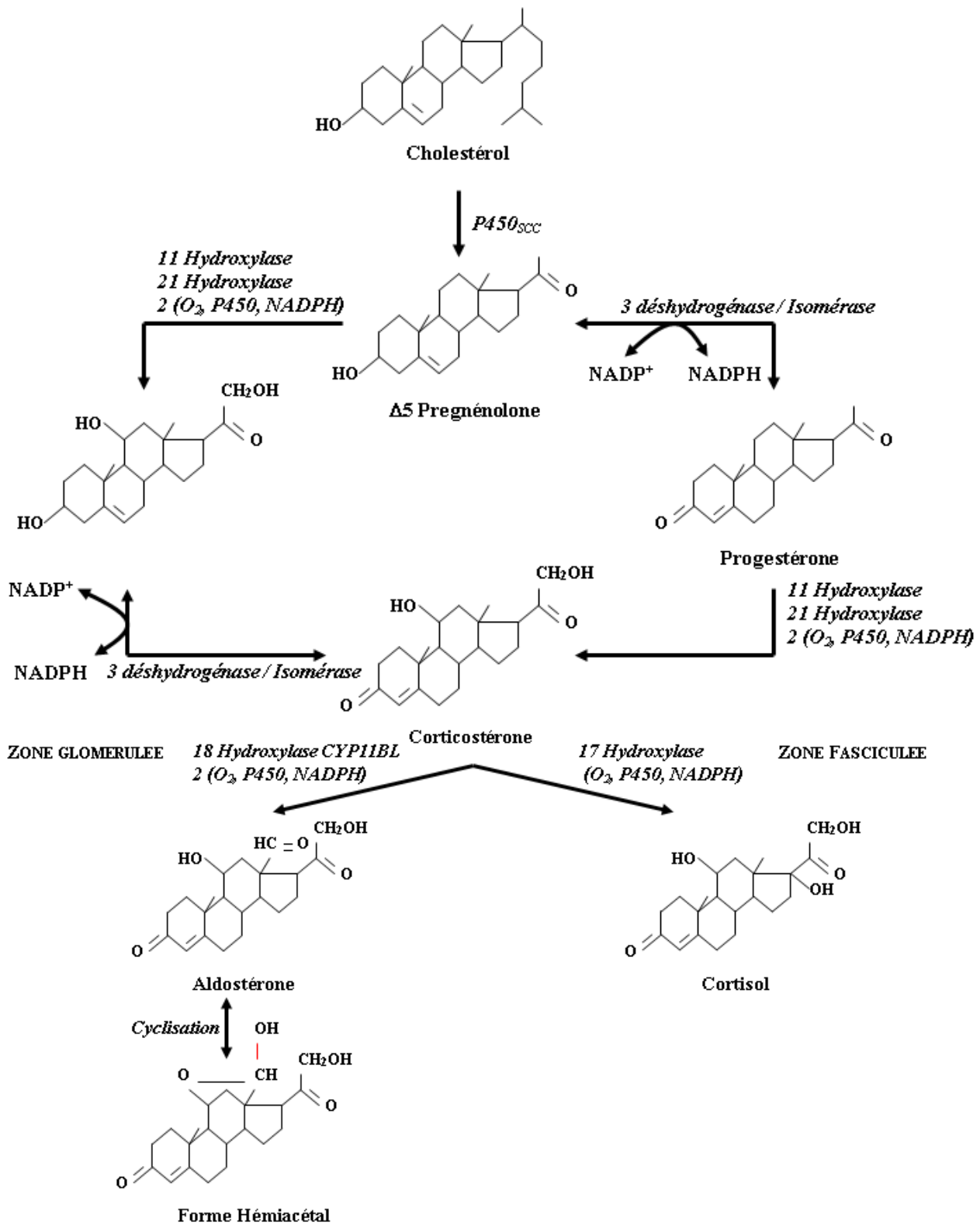
I.1.2. Voies de biosynthèse de l'aldostérone :

Dans la zone glomérulée, à la différence des deux autres zones de la glande surrénale, les cellules disposent de l'enzyme aldostérone-synthétase (ou CYP11B2) catalysant l'étape finale de la voie métabolique de conversion du cholestérol en aldostérone.

Ces cellules produisent donc de l'aldostérone « à la demande » : elles contiennent à cet effet des esters de cholestérol, provenant majoritairement de lipoprotéines circulantes de basse densité. Ces esters de cholestérol seront rapidement convertis en cholestérol puis en aldostérone en cinq étapes, lors de la stimulation de la production d'aldostérone (Figure 4 : Etapes de biosynthèse de l'aldostérone dans la zone glomérulée des corticosurrénales.). L'aldostérone sera alors libérée dans le courant circulatoire (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

L'aldostérone a une durée de demi-vie sérique de 20 minutes. Etant donné qu'il n'existe pas de globuline de transport spécifique de l'aldostérone dans le plasma, cette hormone est principalement véhiculée (de façon non spécifique) dans la circulation générale par l'albumine (Ahn, 1994). Ainsi, la faible affinité de l'interaction hormone-albumine permet une distribution rapide du stéroïde.

Figure 4 : Etapes de biosynthèse de l'aldostérone dans la zone glomérulée des corticosurréales.



N.B. : $P450_{scc}$: Complexe enzymatique « Side Chain Cleavage »

Crédit : Dr Bret-Bennis L., Cours de biochimie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

I.2. Métabolisme de l'aldostérone :

On ne sait que peu de choses sur le métabolisme de l'aldostérone chez le chat, les métabolites principaux de l'aldostérone et leurs voies d'excrétion n'étant toujours pas clairement identifiées (Syme et al., 2007).

I.2.1. Métabolisme hépatique

Le foie est considéré comme étant le site le plus important d'inactivation des hormones stéroïdes chez les carnivores domestiques. En effet, pendant son premier passage hépatique, l'aldostérone y est inactivée à 75% par réduction et conjugaison (Rand, 2013).

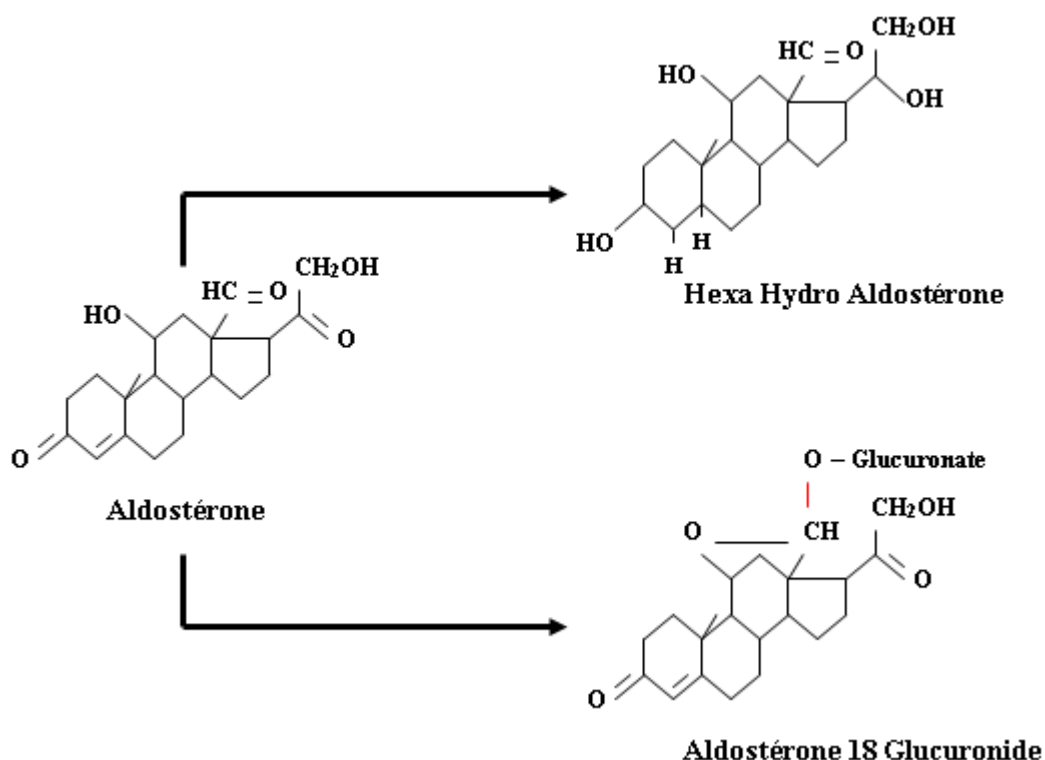
Chez le chat, on sait que le cortisol, l'œstradiol et la progestérone sont principalement, voire quasi-exclusivement, excrétés par la bile dans les fèces (Brown et al., 1994 ; Graham, Brown, 1996) : étant donnée la proximité structurale entre ces hormones et l'aldostérone, on peut supposer qu'il en va de même pour cette dernière (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

I.2.2. Métabolisme rénal

On a précédemment établi que l'urine n'était probablement pas une voie d'excrétion majeure de l'aldostérone chez le chat et on ne dispose que de résultats de physiologie comparée pour discuter du métabolisme rénal de l'aldostérone dans cette espèce.

Chez l'homme, on sait que les principales formes d'excrétion urinaire de l'aldostérone sont l'hexahydroaldostérone (Figure 5, pas de kit de dosage disponible dans le commerce), l'aldostérone 18-glucuronide et l'aldostérone libre (Cartledge, Lawson, 2000). On a montré que l'urine de chien contenait des concentrations en aldostérone 18 glucuronide plus faibles que celles retrouvées chez l'homme ; d'autre part, à l'inverse du chat et de l'homme, l'urine de chien ne contient aucune aldostérone libre (Syme et al., 2007).

Figure 5 : Principaux catabolites de l'aldostérone



Crédit : Dr Bret-Bennis L., Cours de biochimie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

L'étude menée par Syme et al. en 2007 s'est intéressée à l'importance relative de ces métabolites chez le chat. Elle établit d'une part que l'excrétion urinaire d'aldostérone est 77 fois moins importante que chez l'homme et 7 fois moins que chez le chien, confirmant ainsi son caractère mineur.

D'autre part, elle montre que l'aldostérone 18-glucuronide n'est pas une forme d'excrétion urinaire majoritaire de l'aldostérone. En effet, on observe que l'hydrolyse acide (permettant l'hydrolyse des liaisons osidiques et la libération subséquente du glucuronate) n'a pas d'effet significatif sur la concentration urinaire en aldostérone obtenue (Syme et al., 2007). On sait que les chats ont de manière générale une capacité de glucuronoconjugaison relativement déficiente, comme en témoigne leur incapacité à effectuer la glucuronoconjugaison du paracétamol (Court, Greenblatt, 1997). Toutefois, l'intensité de la glucuronoconjugaison semble dépendre de la molécule ou de l'hormone en question ; on ne pouvait donc pas savoir *a priori* si l'aldostérone était concernée (Schillings et al., 1975). Il ressort donc de ces résultats que le caractère marginal de l'élimination urinaire de l'aldostérone serait dû au moins pour partie à cette singularité métabolique propre au chat. L'hexahydroaldostérone est le dernier métabolite issu de la physiologie comparée dont l'excrétion urinaire reste à quantifier chez le chat.

Enfin, cette étude établit que les concentrations urinaires en aldostérone libre n'étaient pas significativement différentes entre des chats sains et des chats azotémiques, qu'ils soient ou non hypertendus. On

en déduit que l'aldostéronurie n'est pas un paramètre biologique permettant d'évaluer le niveau d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), lors de MRC par exemple. En outre, la quantité d'aldostérone excrétée dans les urines étant très faible chez le chat, cela implique de récupérer les urines sur 24 heures : cette difficulté technique s'avère rédhibitoire au vu du peu d'intérêt diagnostique de cet analyte (Syme et al., 2007).

Pourtant, on imagine que lors d'un HAP dans lequel la concentration plasmatique en aldostérone (CPA) est extrêmement élevée, le dosage de l'aldostéronurie pourrait trouver une indication. L'étude d'Eger et al., 1983 compare l'aldostéronurie d'un chat sain (à savoir $3,3 \cdot 10^{-3} \mu\text{mol/j}$) à celle d'un chat souffrant d'HAP ($8,61 \cdot 10^{-3} \mu\text{mol/j}$) et constate que l'aldostéronurie augmente en parallèle avec l'aldostéronémie sans apporter aucune information supplémentaire. Comme la CPA est un paramètre plus facilement dosable et dont l'utilité diagnostique a été démontrée, le dosage de l'aldostéronurie n'a plus jamais été effectué dans les cas publiés d'HAP.

I.3. Modes d'action de l'aldostérone

I.3.1. Mode d'action génomique

Les tissus cibles de l'aldostérone sont les épithéliums du rein, du côlon et des glandes salivaires (Stewart, 1999). L'aldostérone circulante y traverse la membrane plasmique des cellules épithéliales et se lie au récepteur des minéralocorticoïdes en position cytoplasmique (Connell, Davies, 2005).

In vitro, ce récepteur des minéralocorticoïdes montre une affinité équivalente pour le cortisol et l'aldostérone ; en effet, le cortisol est capable de se combiner à la fois aux récepteurs des glucocorticoïdes et à ceux des minéralocorticoïdes. Cependant, la concentration plasmatique en cortisol (lié à la fois à l'albumine et à la transcortine) est largement supérieure à celle de l'aldostérone (dont le transport n'est assuré de façon non spécifique que par l'albumine) (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Cependant, *in vivo*, le récepteur des minéralocorticoïdes présent dans les tissus cibles de l'aldostérone est rendu disponible pour l'aldostérone de façon préférentielle (ou spécifique) suite à l'action d'une enzyme, la 11- β -hydroxystéroïde-déshydrogénase. Cette enzyme convertit le cortisol en cortisone, cette dernière présentant une affinité moindre pour le récepteur des minéralocorticoïdes ; l'aldostérone, elle, n'est pas un substrat pour cette enzyme (Funder et al., 1988 ; Edwards et al., 1988). Cette enzyme confère donc une spécificité d'action aux minéralocorticoïdes en excluant les glucocorticoïdes des récepteurs des minéralocorticoïdes dans les tissus où elle est présente.

Toutefois, l'activation des récepteurs rénaux des glucocorticoïdes par les glucocorticoïdes aurait un effet sur les électrolytes urinaires tout à fait similaire à celui de l'aldostérone lorsqu'elle se fixe à ses propres

récepteurs (Funder et al., 1990 ; Náray-Fejes-Tóth, Fejes-Tóth, 1990). Cela serait rendu possible par l'existence d'éléments de réponse hormonale relativement non spécifiques, localisés sur certains gènes et auxquels pourraient se lier l'une ou l'autre des deux familles de récepteurs cytoplasmiques. Ainsi, le caractère non spécifique de cette liaison permettrait d'obtenir un effet minéralocorticoïde des glucocorticoïdes au niveau rénal (Funder, 1999). Cela expliquerait du même coup pourquoi l'aldostérone possède également des propriétés et des effets analogues à ceux des glucocorticoïdes, quoique relativement limités (Ahn, 1994).

Lorsque le complexe formé par la liaison entre l'aldostérone et son récepteur est transloqué dans le noyau, il se fixe sur des éléments de réponse hormonale et module alors l'expression de nombreux gènes (Connell, Davies, 2005). Ainsi, dans les cellules épithéliales du néphron distal, c'est-à-dire du tubule contourné distal et du tube collecteur (tous deux situés dans le cortex rénal), ce complexe augmente la production et l'activité des pompes sodium/potassium adénosine triphosphatases sur la membrane apicale (Ahn, 1994). Cela a pour effet d'augmenter la récupération unidirectionnelle de sodium (et de chlorure) depuis l'urine qui, à son tour, conduit à la formation de pompes sodium/potassium ATP-dépendantes supplémentaires situées sur la membrane baso-latérale. Cette réabsorption active du sodium urinaire initiée par l'aldostérone résulte en un gradient électrochimique qui facilite le transfert passif de potassium (et de protons) depuis les cellules tubulaires vers l'urine (Ahn, 1994). Ainsi, il n'y a pas d'échange direct entre potassium et sodium, l'excrétion du potassium étant la résultante de la réabsorption du sodium (Rijnberk, Kooistra, 2010).

Récemment, on a mis en évidence que l'aldostérone avait un rôle modulateur important sur le tonus vasculaire et même sur le système nerveux central. En effet, des récepteurs des minéralocorticoïdes ont été identifiés au sein de tissus non épithéliaux comme les fibroblastes cardiaques, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses des vaisseaux et le cerveau (Tomaschitz et al., 2010 ; Connell, Davies, 2005).

I.3.2. Mode d'action non génomique

On sait aujourd'hui que l'aldostérone n'a pas seulement un rôle minéralocorticoïde (Stewart, 1999 ; Young, 2003). En plus de ses effets endocrines sur ses tissus cibles habituels, l'aldostérone peut interagir avec d'autres tissus, qu'ils soient épithéliaux ou non épithéliaux. Il est probable que la nature de cette action soit en partie non génomique, c'est-à-dire qu'il s'agit cette fois de récepteurs membranaires et non cytoplasmiques. Dans ce cas, ce n'est pas l'expression génétique en elle-même qui est prise pour cible, mais directement les cascades de signalisation cytoplasmique, ce qui permet d'obtenir une réponse adaptative plus rapide (Connell et al., 2008).

I.4. Fonctions de l'aldostérone :

I.4.1. La rétention hydrosodée

La principale fonction connue de l'aldostérone est la régulation du volume de fluide extracellulaire – et donc de la pression artérielle systémique – en réponse à des modifications hémodynamiques et électrolytiques. L'objectif de cette régulation est de prévenir à la fois l'hypotension et l'hyperkaliémie (MacKay et al., 1999).

On connaît à l'aldostérone un rôle minéralocorticoïde puissant : comme on l'a vu, elle stimule la réabsorption active d'ions sodium et chlorure et l'excrétion simultanée d'ions potassium et de protons dans la partie distale des néphrons (Stewart, 1999). Les ions sodium et chlorure sont absorbés depuis l'urine tubulaire primitive vers les capillaires à proximité tandis que les ions potassium et les protons sont excrétés dans l'urine définitive.

Ainsi, lorsque la concentration plasmatique en aldostérone (CPA) augmente, la réabsorption de sodium qui s'ensuit a pour conséquence d'augmenter le volume de fluide extracellulaire en parallèle. En effet, l'eau est absorbée passivement en suivant les ions sodium, d'où le terme de rétention hydrosodée.

L'équilibre hydroélectrolytique est ainsi restauré ; l'hypervolémie induite par cette rétention hydrosodée s'avère être un mécanisme efficace de lutte contre l'hypotension qui nécessite toutefois un certain délai d'activation (Ahn, 1994).

La surproduction d'aldostérone qui fait suite à un état d'hypovolémie est limitée en temps normal suite à la mise en place d'un phénomène d'échappement à l'action des minéralocorticoïdes (à leur concentration physiologique). Chez l'homme, on estime que ce phénomène d'échappement survient dès lors que le volume de fluide extracellulaire a été corrigé d'environ 1 à 2 litres.

On a vu précédemment que la rétention hydrosodée se faisait au niveau des tubules contournés distaux et collecteurs. Ce phénomène d'échappement résulte donc de l'arrêt compensatoire de la réabsorption de sodium dans les segments de néphron en amont des tubules contournés distaux et collecteurs (Boer et al., 1987 ; Knox et al., 1980). Il semblerait que le peptide natriurétique atrial et l'angiotensine II jouent un rôle de premier plan dans ce phénomène d'échappement (Knox et al., 1980 ; Yokota et al., 1994 ; Zeng et al., 1991).

I.4.2. La régulation de la pression artérielle

L'aldostérone régule la pression artérielle systémique d'une part en ajustant le volume de fluide extracellulaire et d'autre part en augmentant la résistance périphérique totale des vaisseaux sanguins.

Les mécanismes responsables de cette augmentation de la résistance vasculaire périphérique sont imparfaitement connus (Becker, 2002). Il est établi chez l'homme que l'aldostérone sensibilise les vaisseaux artériels à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine et à l'action inhibitrice de la relaxation endothéliale des catécholamines (Epstein, 2001a ; Stewart, 1999). On est en train de démontrer chez l'homme que l'aldostérone contribuerait à l'homéostasie de la pression artérielle de par son action à la fois génomique et non génomique sur les cellules endothéliales et sur le tissu cardiaque (Connell et al., 2008). Il est raisonnable d'envisager une transposition de ces mécanismes physiologiques chez le chat.

On a récemment démontré qu'une augmentation de la concentration intracellulaire en sodium au niveau des muscles lisses vasculaires induisait une vasoconstriction périphérique. Ce mécanisme serait le principal responsable d'une augmentation de la résistance vasculaire périphérique totale (Melmed, Williams, 2011).

I.5. Régulation de la production d'aldostérone

La régulation primaire de la production d'aldostérone fait intervenir le SRAA et la concentration extracellulaire en potassium : ces deux boucles de régulation exercent chacune un rétrocontrôle négatif et sont indépendantes l'une de l'autre (Feldman, Nelson, 2004). Ainsi, une augmentation de la kaliémie et/ou de la réninémie entraînera une libération d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale.

I.5.1. Par le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Ce chapitre se propose d'introduire les rôles respectifs des principaux acteurs du système rénine-angiotensine (SRAA) dans la régulation de la production d'aldostérone. Seuls les points jugés indispensables à la compréhension du mécanisme physiopathologique de l'HAP seront abordés.

I.5.1.1. La rénine

La rénine est à l'origine de la boucle de régulation de la production d'aldostérone faisant intervenir le SRAA.

Toute défaillance cardiocirculatoire (lors de diminution du volume sanguin circulant (ou hypovolémie), d'insuffisance cardiaque ou de vasodilatation généralisée) entraîne une baisse du débit de perfusion rénale. Cette baisse est captée par les cellules baroréceptrices de l'appareil juxtaglomérulaire, qui sont des récepteurs à l'étirement situés sur l'artériole afférente : la sécrétion de rénine est alors stimulée. La stimulation des barorécepteurs présents à ce niveau constitue le mécanisme le plus puissant pouvant conduire à sa libération.

La cyclooxygénase 2 et la production de monoxyde d'azote au niveau neuronal sont les médiateurs de l'augmentation de la sécrétion de rénine en réponse à une diminution de la pression artérielle locale.

Ainsi, une hypovolémie provoque une activation du SRAA, ce qui conduit à une augmentation de la synthèse d'aldostérone et donc de la rétention hydrosodée. A l'inverse, une hypervolémie conduit à une diminution de la rétention hydrosodée. Cette première boucle de régulation permet de maintenir un volume sanguin circulant constant en modulant la synthèse d'aldostérone.

On rappelle que la sécrétion de rénine peut être augmentée lors d'une baisse de la natrémie et de la chlorémie : il s'agit d'un levier supplémentaire - mais de moindre importance - de régulation de la sécrétion de rénine en contexte d'hypovolémie (Hall, 2010 ; Reusch et al., 2010). En effet, les concentrations sanguines de ces électrolytes sont captées par les cellules chémoréceptrices de la *macula densa* des tubules distaux, situés près de la fin de l'anse de Henlé et en proximité étroite avec l'appareil juxta-glomérulaire. La *macula densa* entretient une communication de type « trigger » avec l'appareil juxta-glomérulaire : si la concentration en sodium dans la lumière tubulaire est diminuée, elle déclenche alors la sécrétion de rénine (Flood et al., 1999 ; Hall, 2010).

Enfin, on sait qu'un stimulus nerveux sympathique autonome, relayé par les récepteurs β_1 -adrénergiques, peut induire la sécrétion de rénine (Ahn, 1994).

L'adénosine, en se fixant sur les récepteurs à l'adénosine de type 1, est le médiateur de l'inhibiteur de la sécrétion de rénine (Reusch et al., 2010). Il intervient lorsque la délivrance d'ions chlorure (et donc de sodium) à la *macula densa* réaugmente et lorsque les barorécepteurs situés dans les artérioles afférentes de l'appareil juxtaglomérulaire détectent un retour à la normale du débit de perfusion rénale (Moore et al., 2000).

L'angiotensine II et l'aldostérone exercent également une action directe sur les cellules juxta-glomérulaires et peuvent inhiber la sécrétion de rénine (Ahn, 1994). On verra que ce rétrocontrôle négatif a un intérêt tout particulier dans la physiopathologie de l'HAP.

1.5.1.2. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Le SRAA désigne la cascade endocrinienne et enzymatique intervenant à la fois dans la régulation de l'homéostasie hydrosodée - et donc de la pression artérielle systémique - et également dans le contrôle de la résistance périphérique totale (Reusch et al., 2010).

Cette cascade de réactions est principalement initiée par l'action de la rénine qui clive l'angiotensinogène, une α_2 -globuline produite majoritairement par le foie, en angiotensine I (qui est un décapeptide). L'angiotensine I inactive est à son tour transformée en angiotensine II active (un octapeptide) sous l'action de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine (ECA), d'origine endothéliale (notamment pulmonaire) et détectable dans la circulation.

On signale qu'il existe d'autres enzymes de conversion, localisées dans de nombreux tissus et dont les fonctions propres ne sont que soupçonnées ; ce point sera repris plus loin (cf. VIII.2).

L'angiotensine II, en se fixant sur ses récepteurs transmembranaires ATR1, déclenche alors la production d'aldostérone par les glandes surrénales. Celle-ci entraîne une rétention hydrosodée et une augmentation consécutive de la volémie : c'est le principe de fonctionnement du SRAA.

L'augmentation du volume de fluide extracellulaire et la vasoconstriction se traduisent par une élévation du débit de perfusion rénal : cela entraîne une diminution de la sécrétion de rénine et de la CPA de façon subséquente. C'est ainsi que l'état d'activation du SRAA revient à la normale (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 ; Schulman, 2010).

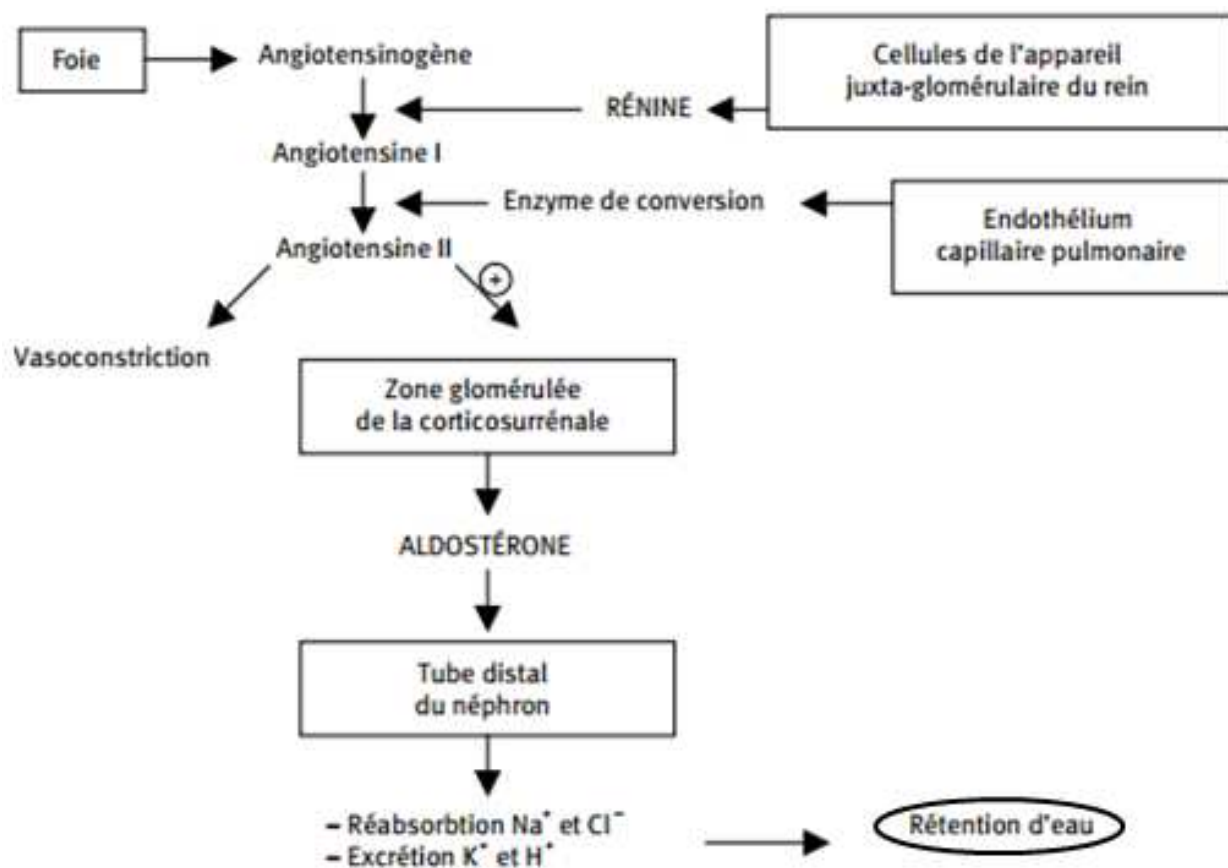


Figure 6: Le système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chat (adapté de l'étude de Amar et al., 2007)

On observe sur la Figure 6 qu'en situation d'hypovolémie, les concentrations plasmatiques en rénine, en angiotensine II et en aldostérone vont toutes augmenter.

En situation physiologique, il existe une corrélation positive statistiquement validée entre la concentration plasmatique en aldostérone (CPA) et l'activité rénine plasmatique (ARP) qui reflète le rôle central du SRAA dans la régulation de la production d'aldostérone (Javadi et al., 2004).

I.5.2. Par la kaliémie

La kaliémie exerce un contrôle direct sur la production d'aldostérone par la surrénale (Ettinger, Feldman, 2010). En effet, une hyperkaliémie provoque la dépolarisation des membranes des cellules chémoréceptrices de la zone glomérulée de la surrénale en activant les canaux calciques voltage-dépendants, ce qui conduit à une augmentation de la production d'aldostérone. Cette élévation de la CPA favorise alors la perte urinaire de potassium, ce qui corrige la kaliémie.

A l'inverse, une hypokaliémie repolarise les membranes de ces mêmes cellules à l'origine de la diminution subséquente de la production d'aldostérone (Aguilera, Catt, 1986).

Des études suggèrent qu'en plus de ce mécanisme d'action, les ions potassium stimuleraient la synthèse d'aldostérone par les cellules chémoréceptrices de la zone glomérulée en activant la production locale d'angiotensine (Vassilev et al., 1992 ; Kifor et al., 1991).

Cette seconde boucle de régulation de la production d'aldostérone permet de maintenir une kaliémie constante ; toutefois, elle n'a rien de secondaire car il s'avère que l'hypokaliémie est le principal facteur faisant diminuer la CPA. En effet, chez le chat sain, l'apparition d'une hypokaliémie suffit à déclencher une diminution de la libération d'aldostérone (Kolloch et al., 1996).

On commence à entrevoir que la présence concomitante d'une hypokaliémie et d'une CPA élevée ne peut donc se produire que lors de surproduction incontrôlée d'aldostérone par la surrénale.

I.5.3. Par l'ACTH

D'autres facteurs interviennent de façon secondaire dans ce double système de régulation : parmi ceux dont le rôle a été étudié chez le chat, on citera l'adrénocorticotrophine (ACTH), les peptides natriurétiques et certains neurotransmetteurs (Flood et al., 1999 ; Hall, 2010). Néanmoins, aucun d'entre eux n'exerce un rétrocontrôle négatif sur la régulation de la synthèse d'aldostérone, qu'il soit direct ou indirect.

L'adrénocorticotrophine, ou ACTH, est le troisième facteur par ordre d'importance à stimuler la production d'aldostérone ; on détaillera sa fonction car le test de stimulation à l'ACTH a été évoqué dans le panel d'outils diagnostiques de l'HAP.

On sait depuis longtemps que chez l'homme, l'ACTH peut provoquer une augmentation rapide de la libération d'aldostérone, même si cela reste une réponse de courte durée (Connell, Davies, 2005).

Le stress peut provoquer un relargage d'ACTH qui va entraîner à son tour une augmentation provisoire de la production d'aldostérone et de cortisol chez l'homme (McDougall et al., 1980 ; Braley et al., 1992). Cependant, une étude menée chez le chat en situation de stress a établi que la concentration plasmatique en ACTH était positivement corrélée avec la concentration plasmatique en cortisol mais pas avec la CPA (Javadi et al., 2004). Ainsi, on peut supposer que la production d'aldostérone suite à un pic d'ACTH est minime en contexte de stress.

Si on considère que la consultation et la prise de sang constituent une source de stress paroxystique chez le chat, ces résultats confortent l'idée que la mesure de la CPA ne sera pas faussée par le pic d'ACTH endogène induit par ce stress. Toutefois, il est vrai qu'en contexte d'HAP, les valeurs de CPA sont en général si élevées que l'influence du facteur stress est considérée comme négligeable.

1.5.3.1. Intérêt du test de stimulation à l'ACTH exogène

On a montré chez le chat une augmentation significative de la CPA après administration d'ACTH de synthèse (DeClue et al., 2011 ; Zimmer et al., 2000). C'est sur la base de cette découverte que l'ACTH peut être utilisée pour évaluer la production de minéralocorticoïdes par la surrénale (Zimmer et al., 2000).

Il est donc légitime de se demander si ce test pourrait présenter un intérêt diagnostique lors d'HAP. En effet, dans ce contexte, la production d'aldostérone s'affranchit de toute régulation dont celle exercée par l'ACTH : on n'observera donc aucune réponse au test de stimulation à l'ACTH (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001). Toutefois, cette absence de réponse n'est pas spécifique de l'HAP : ce test ne sera donc pas retenu dans la démarche d'exploration diagnostique (Rose et al., 2007).

1.5.3.2. Intérêt du test de freinage à la dexaméthasone

De la même façon, un test de freinage à la dexaméthasone peut être utilisé pour évaluer l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. A travers ce test, on cherche à établir si l'excès de production d'aldostérone est autonome ou sous contrôle de l'ACTH. S'il s'agit d'une production autonome, la CPA ne sera que modérément modifiée, voire inchangée.

Les résultats des cas publiés d'HAP s'accordent toutefois pour conclure que ce test n'est pas nécessaire au diagnostic car il n'influence ni la CPA, ni la sécrétion de rénine (Flood et al., 1999 ; Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; DeClue et al., 2005 ; Javadi et al., 2004).

I.6. Exploration biologique du fonctionnement du SRAA

I.6.1. La concentration plasmatique en aldostérone (CPA)

Il est important d'identifier les facteurs de variation pouvant intervenir lors de la mesure de la CPA, d'une part afin de pouvoir se prononcer sur un résultat obtenu lors de suspicion d'HAP et d'autre part afin d'évaluer la fiabilité de l'intervalle de valeurs usuelles.

Cette partie s'intéresse aux facteurs de variations pré-analytiques, les facteurs de variations analytiques étant présentés un peu plus loin (cf.VI.2.3).

I.6.1.1. Facteurs de variation physiologiques

Chez le chat, la CPA ne suit pas un rythme de sécrétion circadien à l'inverse de ce que l'on observe chez l'homme (Moore-Ede et al., 1982). Cela résulterait de la vie indifféremment diurne et nocturne du chat ainsi que de son comportement alimentaire, à savoir ses 17 repas par jour pris à la fois le jour et la nuit (Kane et al., 1981). Ainsi, le fait qu'on ne rapporte aucune variation journalière de la concentration plasmatique d'aldostérone permet de pouvoir la mesurer en une fois et à n'importe quel moment de la journée (Yu, Morris, 1998).

Il n'y a pas de différence liée à l'âge en ce qui concerne la CPA chez le chat. En effet, on constate une réduction progressive de la capacité des cellules surrénaliennes à produire de l'aldostérone et à la libérer sous l'influence de facteurs comme l'angiotensine II et l'ACTH chez l'homme et le rat. Ce déclin progressif avec l'âge de la production d'aldostérone n'étant pas observé dans l'espèce féline, l'âge à l'admission du chat suspect d'HAP n'influe donc pas sur le résultat (Yu, Morris, 1998).

De même, le chat ne présente aucune modification de la CPA lors de la gestation et de la lactation (Moore-Ede et al., 1982).

Enfin, on n'a établi aucune influence du sexe, de la race ou de la position de l'animal au moment de la prise de sang sur la valeur de CPA obtenue chez le chat (Javadi et al., 2004).

L'ensemble de ces données permettent de considérer un intervalle de valeurs usuelles unique dans cette espèce.

Malgré tout, on a établi l'existence de fluctuations rapides de la production d'aldostérone qui rendent l'interprétation d'une mesure isolée relativement peu fiable lorsqu'on cherche à évaluer l'état d'activation du SRAA chez l'homme (Schambelan et al., 1976 ; Tiu et al., 2005). On considère qu'il en va de même chez le chat (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

1.6.1.2. Facteurs de variation alimentaires

L'hypothèse que la teneur en sodium du régime alimentaire puisse influencer sur l'état d'activation du SRAA chez le chat sain a longtemps fait débat.

Dans l'étude d'Eger et al., 1983, la sécrétion de rénine (ou ARP ; cf. I.6.2) a été mesurée chez un chat sain : les valeurs obtenues étaient de 0,10 et 0,16ng d'angiotensine I par litre et par seconde. Après deux semaines de régime alimentaire pour chat en insuffisance rénale à teneur réduite en sodium, l'ARP était de 0,3 ng d'angiotensine I/L/s. Ces données ont été le support de l'idée qu'une carence alimentaire relative en sodium avait une influence non négligeable sur la CPA et l'ARP dans la mesure où elle semblait en mesure d'activer le SRAA.

Or, chez le chat domestique, la consommation journalière en sel varie relativement peu (Papanek et al., 1993). En effet, l'alimentation du commerce est aujourd'hui supposée garantir une teneur en sodium (et en potassium) relativement constante, limitée à 2 g de sodium (et 3 g de potassium)/kg d'aliment/jour (National Research Council (U.S.), 2003). En pratique, dans l'aliment d'entretien Royal Canin®, on observe une teneur en sodium entre 92 et 138 mg/kg d'aliment/jour. L'alimentation diététique à visée rénale contient généralement une teneur en sodium plus faible (par rapport à la valeur énergétique) que l'alimentation d'entretien, ce qui revient à une quantité de sodium consommée à 46 mg/kg de poids/jour dans la gamme Royal Canin®.

D'autre part, l'apport quotidien recommandé en sodium est de 9,2 à 20,7 mg/kg de poids/jour de sodium [National Research Council (U.S.), 2003]. En effet, une étude datant de 1999 a réévalué le besoin journalier minimal en sodium à 9.2 mg/kg de poids/jour pour un chat adulte et à 34 mg/kg de poids/jour pour un chaton (Yu, Morris, 1999).

Le besoin journalier en sodium est donc la plupart du temps couvert : on peut donc considérer que le régime alimentaire n'est jamais responsable d'une carence en sodium suffisante pour provoquer l'activation du SRAA (Javadi et al., 2005). On note que même les régimes alimentaires adaptés à l'insuffisance rénale, particulièrement appauvris en sodium, couvrent 2 à 4 fois ce besoin.

Une étude a cherché à évaluer l'influence de ce paramètre nutritionnel sur les mesures de CPA obtenues chez des chats souffrant d'HTAS liée à une MRC et dont la CPA était déjà élevée (Jensen et al., 1997).

Les résultats montrent qu'une modification dans un sens comme dans l'autre de la teneur alimentaire en sodium n'aurait que peu d'effet sur la CPA chez un chat chez qui ce paramètre est déjà élevé. Ainsi, on considèrera que l'apport alimentaire journalier en sodium n'impacte pas de façon significative une mesure ponctuelle de la CPA dans un contexte de suspicion d'HAP.

En pratique clinique, il est de toute façon impossible de comparer les teneurs en sodium (en pourcentage de matière sèche) des aliments consommés par le chat à celles des aliments des chats ayant été utilisés pour établir l'intervalle de valeurs usuelles de la CPA afin de détecter d'éventuelles carences ou excès.

Dans les quelques cas publiés d'HAP pour lesquels les données idoines sont disponibles, les régimes alimentaires distribués respectaient ces recommandations internationales (Flood et al., 1999).

1.6.1.3. Intervalle(s) de valeurs usuelles

La première médiane de CPA à avoir été établie chez le chat est de 161 pmol/L (Yu, Morris, 1998). Cette valeur a été obtenue au sein d'une population de 148 chats européens d'un centre de recherche âgés de 8 à 52 semaines. Cette médiane de concentration est similaire à celles connues chez l'homme (167 pmol/L) et chez le chien (189 pmol/L) (Moore-Ede et al., 1982 ; Hall, 2010 ; Yu, Morris, 1998).

Dans cette population de chats adultes, la valeur de CPA au 95^{ème} percentile est de 688 pmol/L (= 252 pg/mL) : c'est cette valeur qui présente un intérêt diagnostique lors de suspicion d'HAP. En effet, si on prend cette valeur comme limite supérieure de l'intervalle de valeurs usuelles, le chat sain devrait donc avoir une CPA inférieure à 700 pmol/L (Yu, Morris, 1998).

L'intervalle de valeurs usuelles qui se dessine dans cette publication s'avère être large : à titre d'exemple, chez un chaton de 3 mois, la CPA peut monter de façon physiologique jusqu'à 982 pmol/L (Yu, Morris, 1998).

Lorsqu'on a commencé à rapporter des cas d'HAP chez le chat, la nécessité de concevoir un intervalle de valeurs usuelles à partir d'une population de référence issue de la clientèle s'est rapidement imposée pour pouvoir effectuer des comparaisons intra- et inter-individuelles.

En effet, on rappelle que les intervalles de valeurs usuelles doivent être issus d'une population-contrôle suffisamment grande et dont les prélèvements sanguins sont tous soumis aux mêmes conditions analytiques. C'est la raison pour laquelle ces intervalles de valeurs usuelles devraient être définis au sein d'une population-contrôle de chats sains faisant partie de la clientèle et dont le dosage de la CPA serait confié à chaque fois au même laboratoire.

Le tableau suivant recense les différents intervalles de valeurs usuelles ainsi construits et leurs modalités de conceptions lorsqu'elles sont connues.

Tableau 1 : Intervalles de valeurs usuelles publiés pour la concentration plasmatique en aldostérone.

| Publication | Elaboration de l'intervalle | Intervalle de référence (pmol/L) - Nom du kit de mesure utilisé (si connu) |
|---|---|--|
| MacKay et al., 1999 | 14 chats sains de la clientèle | [150-430] |
| Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 | 5 chats sains de la clientèle, de races différentes et âgés de 1 à 10 ans | [190-590] |
| Javadi et al., 2004 | 130 chats de la clientèle âgés de 0,3 à 14,5 ans, sans antécédent | [110-540] Valeurs entre 10 et 800 |

| | | |
|--|--|---|
| | médical de moins de 6 mois, azotémie dans l'intervalle de référence de l'espèce. | - ICN Pharmaceuticals Inc, Costa Mesa CA |
|--|--|---|

On constate immédiatement que les intervalles de valeurs usuelles obtenus ne sont pas superposables ; on commence à entrevoir la difficulté d'extrapoler les conclusions d'une étude à une autre. Ce tableau illustre la difficulté d'établir un intervalle de valeurs usuelles unique pour la CPA, ce qui explique en partie pourquoi le diagnostic définitif d'HAP est longtemps resté difficile à obtenir.

Toutefois, on constate une convergence satisfaisante des limites supérieures de ces intervalles de valeurs usuelles, qui sont les seules à présenter un intérêt diagnostique ici. Le fait que ces valeurs s'avèrent être proches compense partiellement les insuffisances statistiques liées à la taille souvent limitée des échantillonnages utilisés et aux variations analytiques (Javadi et al., 2004). Ainsi, il devient possible de discuter des valeurs de CPA communiquées par les publications de cas d'HAP mais aucune analyse statistique rétrospective n'est possible.

L'intervalle de valeurs usuelles de l'aldostéronémie construit dans l'étude de Javadi et al., 2004 est celui qui présente le plus de pertinence clinique. En effet, on dispose d'informations cliniques et biochimiques utiles concernant les chats recrutés, l'âge et la race n'étant pas des critères d'intérêt (même s'il manque idéalement une mesure pression artérielle et de kaliémie). En outre, la taille de l'échantillon s'avère suffisante pour rendre l'intervalle de valeurs usuelles fiable d'un point de vue statistique.

Or, on a montré dans la sous-partie précédente que l'importante variabilité intra- et inter-individuelle est l'écueil auquel on se heurte dans l'interprétation d'une valeur isolée de CPA, qui est souvent la seule dont on dispose. On peut raisonnablement penser que cet intervalle de valeurs usuelles est le seul à l'avoir correctement incorporée.

Les difficultés rencontrées lors de l'établissement de ces intervalles de valeurs usuelles à l'échelle d'une clientèle sont liées à la disponibilité et au coût financier de la mesure de la CPA. Cela explique de façon évidente le nombre généralement limité de chats disponibles au recrutement dans la population-contrôle en clientèle privée.

C'est la raison pour laquelle de nombreuses publications de cas d'HAP se basent sur l'intervalle de valeurs usuelles proposé par le laboratoire de diagnostic en santé animale du département d'endocrinologie de l'université du Michigan, fixé à [194-388]pmol/L (Flood et al., 1999 ; Maggio et al., 2000 ; Moore et al., 2000 ; Haldane et al., 2007 ; Rose et al., 2007 ; Renschler et al., 2009 ; Smith et al., 2012 ; Lo et al., 2014). Aucune donnée n'est malheureusement disponible sur les modalités d'élaboration de cet intervalle de valeurs usuelles ; néanmoins, la comparaison intra- et inter-individuelle reste possible entre ces cas du fait que le laboratoire partenaire reste le même.

I.6.2. L'activité rénine plasmatique (ARP)

On parlera plutôt d'ARP que de concentration plasmatique en rénine (Javadi et al., 2004). En effet, on mesure l'activité protéolytique de la rénine contenue dans le plasma, que l'on apprécie par la mesure de la quantité d'angiotensine I obtenu à partir de l'angiotensinogène par unité de volume et de temps. On mesure ainsi la fraction physiologiquement active de la rénine, qui dépend de la quantité d'angiotensinogène présente dans le plasma : chez l'animal, ce paramètre n'est ni évaluable ni standardisable.

Tableau 2 : Intervalles de référence publiés pour l'activité rénine plasmatique.

| Publication | Elaboration de l'intervalle | Intervalle de référence (fmol/L/s) - Nom du kit de mesure utilisé (si connu) |
|---|--|---|
| Jensen et al., 1997 | 5 chats adultes sains âgés de 2 à 11 ans | [153-1073] |
| Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 | 5 chats sains de la clientèle, de races différentes et âgés de 1 à 10 ans | [40-170] |
| Javadi et al., 2004 | 130 chats de la clientèle âgés de 0,3 à 14,5 ans, sans antécédent médical de moins de 6 mois, azotémie dans l'intervalle de référence de l'espèce. | [60-630] Valeurs entre 30 et 820 - <u>Anticorps</u> : Peninsula Laboratories Inc, Belmont, CA <u>Traceur</u> : NEN Life Sciences Products, Boston, MA |

Là encore, les modalités d'élaboration choisies par l'étude de l'étude de Javadi et al., 2004 sont celles qui présentent le plus de pertinence clinique. Or, cette fois, on constate la non-convergence des intervalles de référence obtenus : leur amplitude est très importante et ils ne se recoupent que partiellement.

On sait que le dosage de l'ARP requiert la mesure d'une activité enzymatique qui implique l'utilisation d'une technique propre à chaque laboratoire. C'est la raison pour laquelle les conditions analytiques prennent ici une importance capitale ; il s'avère impossible de comparer des valeurs d'ARP d'un laboratoire à l'autre, surtout au vu de l'importante variation intra-individuelle propre à l'ARP (Javadi et al., 2004).

D'autre part, on a montré qu'il existait une corrélation positive entre la natrémie et l'ARP (Javadi et al., 2004). Or, on sait que les chats ne s'abreuvent pas dès lors qu'ils quittent le domicile et jusqu'à la consultation et la prise de sang, ce qui peut constituer un intervalle de temps de plusieurs heures. Un état de déshydratation relative peut avoir le temps de s'installer, conduisant à une hémococoncentration, une élévation de la natrémie et la stimulation consécutive de la sécrétion de rénine (Javadi et al., 2004).

Pour éviter cet écueil supplémentaire lors du dosage de l'ARP, il convient de tondre le chat au niveau de la zone de prélèvement puis de le laisser s'abreuver au repos avant d'effectuer la prise de sang.

I.6.3. Le ratio aldostérone/rénine (RAR)

Ce ratio est utilisé chez l'homme et l'animal pour détecter une régulation anormale de la production d'aldostérone (Hiramatsu et al., 1981 ; Javadi et al., 2004, 2005). Son intérêt diagnostique lors d'HAP chez le chat sera détaillé plus loin dans l'exposé ; ce paragraphe a seulement pour objet d'en donner la définition, l'intervalle de valeurs usuelles et certains facteurs de variation intéressants.

Ce ratio plasmatique, sans unité, est obtenu en faisant le quotient de la CPA et de l'ARP. Ce ratio permet d'augmenter le pouvoir discriminant des mesures de l'ARP et de la CPA prises séparément (Schulman, 2010).

L'étude de Javadi et al., 2005 précédemment citée propose l'intervalle de valeurs usuelles suivant pour le RAR : [0.3-3.8]. L'ensemble des valeurs obtenues forme l'intervalle (0.1-6.3).

L'étude de Javadi et al., 2004 constate que l'âge et la stérilisation peuvent faire diminuer l'ARP chez le chat sain. En effet, il apparaît que le ratio aldostérone-rénine chez le chat stérilisé s'avère être plus élevé que celui du chat entier, principalement à cause d'une ARP diminuée chez le chat stérilisé.

Des études ont levé une partie du voile sur l'influence du sexe et de l'âge de l'animal sur la fonction cardiovasculaire, l'hémodynamique rénale et le SRAA.

Chez l'homme, on sait que le rein subit avec l'âge des altérations structurales tant lésionnelles que fonctionnelles, comme la glomérulosclérose, la diminution du nombre de néphrons fonctionnels et des altérations fonctionnelles de l'appareil juxta-glomérulaire (Kasiskis, 1987). Ces modifications pourraient contribuer à la diminution de l'ARP avec l'âge et il se peut qu'il en aille de même pour le chat.

On observe donc qu'avec l'âge, la CPA reste stable alors que l'ARP diminue chez le chat. La combinaison de ces deux tendances fait que le RAR tend à augmenter avec l'âge chez le chat.

D'autre part, des études expérimentales ont démontré un effet inhibiteur des hormones gonadiques sur la production d'aldostérone chez la ratte. Elles ont ensuite établi que lorsqu'on supprime cet effet inhibiteur des hormones gonadiques en stérilisant l'animal, la production d'aldostérone et la prise de boisson semblaient être

stimulées. L'augmentation de la volémie qui s'ensuit peut expliquer la diminution de l'ARP que l'on observe ici (Findlay et al., 1979 ; Kuroski de Bold, 1999 ; Roesch et al., 2000 ; Kang, Miller, 2002). La stérilisation aurait donc un effet direct sur l'état d'activation du SRAA chez la ratte mais on ne dispose d'aucune donnée similaire chez le chat.

Quoiqu'il en soit, l'HAP concerne généralement le chat âgé, de sorte que la tranche d'âge des cas publiés d'HAP est relativement ciblée. D'autre part, ces cas publiés d'HAP étaient stérilisés dans leur grande majorité. Ainsi, on s'affranchit de l'âge et du sexe de l'animal en tant que facteurs de variation potentiels.

I.6.4. Méthode de dosage

La mesure de la CPA et de l'ARP est obtenue par dosage radio-immunologique (Yu, Morris, 1998) et l'utilisation de cette méthode a été validée chez l'homme et chez le chat (Yu, Morris, 1998 ; Rand, 2013).

L'aldostérone est extraite de plasma (1 mL) à l'aide de dichlorométhane. Les extraits sont évaporés, redissous dans un tampon essai et l'aldostéronémie est mesurée par dosage radio-immunologique (Boer et al., 1983 ; Javadi et al., 2005). L'unité choisie pour cette concentration peut être le ng/dL ou le pmol/L.

L'ARP est mesurée après incubation de plasma (0.5 mL) à pH 6 pendant une heure à 37°C en présence d'inhibiteurs des angiotensinases et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Après incubation, les échantillons sont déprotéinisés à l'aide d'un mélange acétone/ammoniaque 4mol/L (9:1, v/v) et sont centrifugés. Les surnageants sont évaporés, redissous dans un tampon essai et la concentration plasmatique en angiotensine I est mesurée par dosage radio-immunologique (Boer et al., 1983 ; Javadi et al., 2005). L'unité choisie pour cette activité plasmatique est le fmol/L/s.

L'aldostérone seule s'avère suffisamment stable dans le plasma pour supporter un envoi postal à température ambiante. En revanche, la valeur diagnostique de l'activité rénine plasmatique (et donc du ratio aldostérone/rénine) dépend de la préservation du plasma lors du prélèvement et du stockage (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). En effet, il faut prélever et centrifuger le sang à froid puis congeler immédiatement le plasma jusqu'à son utilisation. En pratique, le sang est prélevé à la veine jugulaire dans un tube réfrigéré. Les échantillons sont centrifugés à 4°C pendant dix minutes et le plasma est conservé puis acheminé à -25°C. La disponibilité d'un équipement spécifique pour le vétérinaire praticien constitue une difficulté technique qui peut à elle seule bloquer la démarche diagnostique.

La fiabilité des différentes techniques de dosage est évaluée en interne par chaque laboratoire, au moyen de contrôles effectués sur des échantillons de plasma obtenus à partir d'une population contrôle d'effectif important.

Les coefficients de variation intra- et inter-dosages ont été évalués à 6% et 14% pour la CPA et à 8% et 15% pour l'ARP dans l'étude de Javadi et al., 2005. Que ce soit pour l'aldostérone et la rénine, ces pourcentages sont non négligeables. Cela incite à s'adresser au même laboratoire à chaque fois, faute de quoi l'interprétation s'avère impossible (Montori, Young, 2002).

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT

II.1. Origine primaire ou secondaire

Deux mécanismes, d'origine primaire ou secondaire, peuvent expliquer une production d'aldostérone de façon excessive et indépendante vis-à-vis du SRAA (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 ; Schulman, 2010 ; Flood et al., 1999 ; Ash, Tasker, 2005 ; Ahn, 1994).

Une hyperproduction autonome d'aldostérone par la zone glomérulée va exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire et court-circuiter son activité (Young, 2007b). Cette hyperproduction est classiquement liée soit à un phénomène néoplasique, soit à une hyperplasie micronodulaire au niveau de la zone glomérulée, bilatérale et d'origine idiopathique (HMBI). On se place alors dans le cadre de l'HAP, pour lequel l'ARP est normale à basse (Rijnberk, Kooistra, 2010 ; Johnson et al., 2006 ; Flood et al., 1999). On assiste dans ce cas à une dissociation théorique des activités de la rénine et de l'aldostérone mais on verra qu'elle ne constitue pas un socle diagnostique en pratique (Ash, Tasker, 2005).

Cette affection est rapportée soit seule, soit en lien avec d'autres endocrinopathies (DeClue et al., 2005 ; Briscoe et al., 2009) ou d'autres phénomènes néoplasiques (Reimer et al., 2005). Ce point sera repris plus loin dans l'exposé (cf. IV.8.2 et V.1.3).

D'autre part, on sait que plusieurs entités physiopathologiques peuvent conduire à une hypoperfusion rénale persistante. On citera les cas classiques d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque congestive et de cirrhose hépatique avec dysfonctionnement hépatocellulaire sévère et apparition d'un œdème suite à l'hypoprotidémie, sans oublier la formation d'un troisième secteur (Conn et al., 1964 ; Flood et al., 1999).

L'hypoperfusion rénale résultante est captée par l'appareil juxta-glomérulaire et le SRAA est alors activé, ce qui entraîne une stimulation permanente de la production d'aldostérone (Ahn, 1994). Malgré cette élévation de la CPA (et de l'ARP), le volume de fluide extracellulaire reste réduit et la pression artérielle systémique est diminuée. On se place alors dans le cadre de l'hyperaldostéronisme secondaire en tant que réponse physiopathologique, où l'ARP est élevée (Ash, Tasker, 2005 ; Conn, 1964).

Chez le chat, un état d'hyperaldostéronisme secondaire est habituellement associé à une normokaliémie et au développement d'un œdème (Ahn, 1994). Aucun des cas d'HAP rapportés dans la littérature n'a jamais présenté d'œdème et la quasi-totalité de ces cas étaient en hypokaliémie à l'admission. Les deux origines possibles pour un état d'hyperaldostéronisme n'ont donc jamais été décrites ensemble. Pourtant, certains de ces cas présentaient de façon concomitante une insuffisance rénale et, de façon plus rare toutefois, une insuffisance cardiaque.

De façon plus générale, le diagnostic différentiel de l'activation de l'appareil juxta-glomérulaire (avec sur sécrétion de rénine) est présenté ci-dessous. On rappelle que dans tous ces cas, on s'attend à la formation d'un œdème et à une kaliémie normale (Ahn, 1994).

| |
|--|
| Hyponatrémie |
| Déshydratation isotonique sévère |
| Hypoalbuminémie |
| Insuffisance cardiaque congestive |
| Glomérulonéphrite |
| Néphropathie avec perte en sodium |
| Obstruction artérielle rénale |
| Cirrhose avec hypertension portale et ascite associées. |
| Tumeurs de l'appareil juxta-glomérulaire et autres tumeurs sécrétant de la rénine. |

II.2. Conséquences physiopathologiques

Quelle qu'en soit l'origine, un excès d'aldostérone circulante a trois conséquences majeures, qui sont détaillées ci-après. Il s'agit de l'HTAS, de l'hypokaliémie et de l'alcalose métabolique.

II.2.1. Hypertension artérielle systémique (HTAS)

L'HTAS est de plus en plus diagnostiquée chez le chat, à la fois du fait des progrès effectués sur la compréhension de cette affection et de l'espérance de vie en constante augmentation dans cette espèce. On doit inclure l'HTAS dans le diagnostic différentiel lors de cécité d'apparition aiguë, de lésions rétinienne effusives ou d'hyphéma, de signes neurologiques ou de maladie cardiovasculaire ou rénale (Maggio et al., 2000).

On considère que la physiopathologie de l'HTAS lors d'HAP chez le chat est similaire à celle de l'homme (Reusch et al., 2010). En effet, le rôle précis du SRAA dans la pathogenèse de l'HTAS lors d'HAP chez le chat reste mal connu.

On sait qu'un excès d'aldostérone plasmatique induit une rétention volumique anormalement élevée qui augmente à son tour la pression artérielle, le volume d'éjection systolique, les volumes télédiastolique et télésystolique et le débit de filtration glomérulaire.

Toutefois, on sait que le rôle seul de l'expansion volumique liée à l'augmentation de la rétention hydrosodée ne suffit pas à expliquer la persistance de l'HTAS. En effet, cela entraîne en quelques jours une augmentation compensatoire de la diurèse, appelée diurèse de pression : la natriurèse augmente et le volume plasmatique finit par retourner à la normale (Hall, 2010).

On peut donc se demander quelles sont les raisons de la persistance et de la sévérité de l'HTAS en contexte d'HAP.

II.2.1.1. Rôle de l'aldostérone

Le peu que l'on sait du rôle de l'aldostérone dans l'installation d'une HTAS en contexte d'HAP vient des connaissances acquises chez l'homme.

On a vu plus haut que l'aldostérone exerçait une action à la fois génomique et non génomique sur les cellules endothéliales et sur le tissu cardiaque (Tomaschitz et al., 2010 ; Connell, Davies, 2005). En effet, l'aldostérone réduirait la compliance vasculaire en inhibant la formation d'oxyde nitrique – un agent vasodilatateur - et en augmentant la production de dérivés réactifs de l'oxygène. Ces effets ont été observés sur un modèle murin et l'administration de spironolactone, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes - non spécifique de l'aldostérone -, augmente la relaxation endothéliale au niveau artériolaire (Gaddam et al., 2009).

Ainsi, un excès de production prolongé d'aldostérone entraînera un dysfonctionnement de l'endothélium concerné avec à terme un effet pro-inflammatoire, pro-fibrosant et de remodelage vasculaire, probablement au moyen d'une production accrue de collagène (cf. VIII.2.2). Cela constitue à la fois un facteur d'entretien de l'HTAS et un facteur de résistance au traitement.

On sait également qu'un excès d'aldostérone stimule le centre de la soif, ce qui peut constituer un levier supplémentaire d'élévation de la volémie (Ettinger, Feldman, 2010). En effet, on verra plus loin que le syndrome polyurie-polydipsie peut faire partie de la présentation clinique classique d'un HAP chez le chat (cf. III.7).

II.2.1.1. Rôle de l'angiotensine II

On sait que l'angiotensine II est le vasoconstricteur périphérique le plus puissant de l'organisme. Or, on a longtemps pensé que l'HAP ne s'accompagnait pas d'une suractivation des autres composants du SRAA (à la différence de ce que l'on observe lors de MRC). En effet, une telle élévation du CPA exercerait une inhibition complète de la sécrétion de rénine par rétrocontrôle négatif. Toutefois, on a observé depuis que lors d'HAP lié à

une HMBI, cette inhibition de la sécrétion de rénine ne serait qu'incomplète (VIII.3.2). Ainsi, l'angiotensine II pourrait participer elle-même au maintien de l'HTAS dans cette forme particulière.

On sait que l'angiotensine II provoque une élévation de la pression artérielle systémique par le biais de différents mécanismes (Wolf et al., 2003 ; Reusch et al., 2010).

Tout d'abord, la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT-1 provoque une vasoconstriction immédiate et puissante, qui renforce la résistance vasculaire périphérique : la pression artérielle augmente directement. Ensuite, elle stimule la réabsorption hydrosodée au niveau du tubule proximal (grâce à l'isoforme n°3 de l'échangeur sodium/hydrogène) voire dans d'autres portions du néphron, ce qui augmente la volémie. D'autre part, elle est considérée comme le «régulateur chronique» de l'aldostérone car elle en stimule la production et la libération par la zone glomérulée de la surrénale. Enfin, l'angiotensine II stimule elle aussi le centre hypothalamique de la soif et provoque elle aussi un remodelage vasculaire qui entraîne une rigidification de la paroi vasculaire (Ahn, 1994).

II.2.1.2. Conséquences cliniques : les signes oculaires

L'installation au long cours d'une HTAS se traduit par la détection de valeurs de pression artérielle anormalement augmentées de façon répétable. Sur cette base déjà élevée, on constate en plus l'apparition de poussées hypertensives, survenant de façon aléatoire et élevant la pression artérielle vers des valeurs dangereusement élevées.

Ces poussées hypertensives ont des répercussions sévères sur le système artériel et artériolaire au niveau de l'ensemble des organes-cibles, dont le rein, le système nerveux central et surtout l'œil : en effet, ce sont ceux qui présentent le réseau artériel et artériolaire le plus fourni (Maggio et al., 2000 ; Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). De plus, les vaisseaux rétiniens comptent parmi les plus fragiles face aux poussées hypertensives. C'est certainement la raison qui explique pourquoi les lésions de rétinopathie hypertensive sont les complications les plus fréquentes, les plus précoces et les plus spécifiques lors d'HTAS chez le chat (Maggio et al., 2000). On estime que 80 à 100% des chats souffrant d'HTAS présenteraient des répercussions oculaires (Maggio et al., 2000).

On précise toutefois que ces signes oculaires sont une conséquence tardive d'un état HTAS. En effet, ils constituaient le premier signe d'appel à l'époque où une détection plus précoce (par mesure indirecte de la pression artérielle et examen du fond d'œil) n'était pas aussi accessible en pratique clinique qu'elle peut l'être aujourd'hui. Enfin, c'est souvent la perte de vision brutale du chat qui motive la première consultation ; le diagnostic sera donc inévitablement tardif dans ce cas.

Au niveau oculaire, l'HTAS outrepassé les capacités d'autorégulation de la vasomotricité rétinienne en provoquant une vasoconstriction des artéioles rétiniennes. Cela conduit à une hypertrophie/hyperplasie compensatoire de la couche musculaire lisse des vaisseaux.

Lorsque cette vasoconstriction passe à la chronicité, ces cellules perdent peu à peu leur fonction contractile : elles se fibrosent et finissent par devenir perméables à des infiltrations de plasma à l'intérieur de la paroi artériolaire. On assiste alors à une hyalinisation et une nécrose des cellules musculaires lisses. La dégénérescence progressive de la paroi vasculaire aboutit invariablement à la déchirure des cellules musculaires et endothéliales qui la composent. Le sang et le plasma infiltrent alors en abondance la rétine (avec œdème intra-/sous-rétinien et/ou hémorragie intraoculaire, voire décollement de rétine), d'où ce caractère effusif typique d'une origine hypertensive (Maggio et al., 2000).

Même si la vascularisation de la choroïde ne dispose pas de la faculté d'autorégulation vasomotrice que possède la rétine, les lésions infligées par l'HTAS sur le système artériel peuvent quand même causer une occlusion des capillaires choroïdiens. Cela conduit à l'atrophie et à la nécrose de l'épithélium pigmentaire rétinien ainsi qu'à une ischémie de la face externe de la rétine. La choroïdopathie hypertensive se caractérise donc par une exsudation plasmatique dans l'espace intra-/sous-rétinien en provenance des capillaires choroïdiens, ce qui se manifeste un décollement de rétine focal ou complet.

Il semblerait ainsi que la choroïde (et non la rétine) soit le réseau vasculaire du segment postérieur de l'œil le plus fréquemment et le plus sévèrement affecté par l'HTAS chez le chat. En effet, la prévalence élevée des décollements de rétine ayant pour origine une exsudation plasmatique en position sous-rétinienne soutient cette idée. Le terme de « choroïdopathie hypertensive » semble donc plus approprié lorsqu'on identifie une rétinopathie bulleuse entraînant son décollement. (Maggio et al., 2000). On sait en outre que chez le chat, la choroïde nécessite un débit sanguin plus important que chez l'homme, notamment au niveau de la zone du tapis : la vascularisation choroïdienne est donc davantage prédisposée à des lésions ischémiques (Maggio et al., 2000).

Enfin, on s'est rendu compte chez l'homme qu'une évolution par pics de l'HTAS endommage davantage la choroïde que la rétine, alors que c'est l'inverse lors d'élévation progressive de la pression artérielle (de Venecia et al., 1984). Etant donné qu'une évolution par pics d'HTAS est classiquement observée chez le chat (notamment en contexte d'HAP), cette découverte conforte l'idée que la choroïde soit en réalité la zone la plus touchée par l'HTAS dans cette espèce.

Les conséquences de l'HTAS au niveau de l'axe cœur/rein feront l'objet d'un développement ultérieur approfondi (cf. II.2.4., III.5.4 à 6 et VIII).

II.2.1.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'HTAS regroupe de nombreuses causes chez le chat (Ettinger, Feldman, 2010). On a démontré depuis longtemps une association entre HTAS et MRC chez le chat. L'HTAS peut être la cause primaire de la MRC suite aux lésions du réseau artériel qu'elle provoque mais elle peut être secondaire à une activation du SRAA lorsque la MRC est la cause primaire.

On sait que la prévalence de l'HTAS chez le chat souffrant de MRC a été estimée à 19,4% (Syme et al., 2002). Au vu de cette prévalence élevée, on considère qu'il s'agit de la cause prédominante de l'HTAS dans cette espèce (Littman et al., 1994 ; Bodey et al., 1998 ; Bartges et al., 1996).

On verra plus loin que l'HAP peut être associé à une MRC (cf. VIII). On peut donc supposer que l'HTAS peut être le résultat conjoint de l'HAP et d'une MRC sous-jacente.

Tableau 3 : Causes moins fréquentes d'HTAS et outils cliniques et biochimiques du diagnostic différentiel de l'HTAS chez le chat

| Signes cliniques et biochimiques | Causes à envisager |
|---|--|
| Masse cervicale ventrale, dosage T4 | Hyperthyroïdie |
| Souffle cardiaque, numération-formule sanguine | Maladie cardiaque, anémie chronique. |
| Polyurie-polydipsie | Maladie rénale chronique, hypercorticisme |
| Signes neurologiques (désorientation, vocalises) | Hypertension intra-crânienne |
| Polyurie-polydipsie, azotémie, hypoprotéïnémie, ratio protéines/créatinine urinaire | Maladie rénale chronique (néphrite interstitielle chronique, glomérulopathie...) |
| Phosphatases alcalines, potassium, tests fonctionnels | Hypercorticisme |
| Potassium, PA. | HAP |
| Glycémie, glucosurie | Diabète sucré |
| Note d'état corporel et suivi du poids. | Obésité |

N.B. :

Autres causes (rares) à exclure : phéochromocytome, régime alimentaire à teneur anormalement élevée en sodium, HTAS idiopathique (ou essentielle).

On avance dans le diagnostic différentiel de l'HTAS à l'aide d'un bilan clinique et biochimique de base. L'HAP et le phéochromocytome constituent un diagnostic d'exclusion.

II.2.2. Hypokaliémie

II.2.2.1. Conséquences cliniques et paracliniques

Une augmentation de la perte urinaire en potassium de façon concomitante à la rétention hydrosodée conduit à une hypokaliémie, la plupart du temps clinique et potentiellement sévère. Cette hypokaliémie reflète à la fois la déplétion des réserves corporelles totales et des réserves plasmatiques (Feldman, Nelson, 2004).

On estime qu'une kaliémie en-dessous de 2,5 mmol/L est susceptible d'entraîner des dommages fonctionnels des cellules musculaires lisses et striées des muscles squelettiques et du muscle cardiaque. Cela se traduit par l'apparition d'une faiblesse musculaire, dont la sévérité n'est pas forcément corrélée à la valeur de la kaliémie (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Cette hypokaliémie a un impact sur de nombreux organes et tout particulièrement sur le système neuromusculaire : en effet, elle affecte la polarisabilité membranaire des cellules nerveuses et musculaires.

De façon précoce, un déficit en potassium engendre une hyperpolarisation membranaire des cellules constituant les fibres musculaires (Eger et al., 1983). Si leur potentiel de membrane s'élève, l'excitabilité de ces cellules diminue, ce qui conduit à un état réfractaire à la transmission de potentiels d'action (Fettman, 1989).

Les électromyogrammes obtenus chez un chat souffrant d'HAP et présentant une phase de paralysie flasque induite par l'hypokaliémie montrent un défaut d'activité électrique. La stimulation de l'innervation de ces muscles au moyen d'un courant électrique ne permet d'obtenir aucune réponse : la faiblesse musculaire s'est installée (Eger et al., 1983). La présentation classique de chat lors de faiblesse musculaire entraînée par l'hypokaliémie est une ventroflexion de la tête. En effet, ne possédant pas de ligament nuchal, la faiblesse musculaire fait que l'animal a du mal à maintenir sa tête dressée.

Lorsque l'hypokaliémie devient chronique et/ou sévère, le phénomène s'inverse : on assiste à une hypopolarisation membranaire des cellules musculaires. Des dommages lésionnels vont alors s'ajouter aux dommages fonctionnels : la faiblesse musculaire se renforce et le chat va développer à terme une rhabdomyolyse induite par l'exercice. Cette dernière se traduit par une élévation de l'activité plasmatique de la créatine kinase (CK) (Dow, LeCouteur, et al., 1987 ; Fettman, 1989). La rhabdomyolyse provoque une myoglobinurie qui se révèle tubulotoxique : la fonction rénale est donc atteinte, ce qui peut expliquer ou au moins contribuer à une élévation de l'azotémie. D'autre part, on sait qu'un iléus peut s'installer suite à une hypokaliémie prolongée (Dow, LeCouteur, et al., 1987).

Il apparaît toutefois que le signe de présentation le plus courant lors d'HAP reste la faiblesse musculaire ; celle-ci peut évoluer jusqu'à la paralysie.

Chez l'homme, on sait qu'une hypokaliémie sévère peut conduire à une fatigue de la musculature ventilatoire et à une vraie insuffisance ventilatoire (Davies, Gemmell, 2001). Il est également décrit chez le chat

qu'une hypokaliémie sévère peut être la cause d'une dyspnée (Dow, LeCouteur, et al., 1987 ; Dow et al., 1989). Il est également possible que, outre l'atteinte des muscles respiratoires, la dyspnée soit au moins en partie liée à une défaillance cardiaque due à l'hypokaliémie (cf. infra).

On dispose de deux cas rapportés d'HAP ayant présenté une dyspnée à l'admission ; à chaque fois, la kaliémie était descendue en-dessous de 2 mmol/L (Moore et al., 2000 ; Haldane et al., 2007).

On retiendra qu'une hypokaliémie (surtout si elle descend en-dessous de 2 mmol/L) doit toujours rentrer dans le diagnostic différentiel de la détresse respiratoire chez le chat, même s'il est peu fréquent que la faiblesse musculaire associée en soit la seule cause (Haldane et al., 2007).

L'hypokaliémie peut également avoir un impact sur la conduction et l'excitabilité cardiaque (Ettinger, Feldman, 2010). Plus précisément, elle exacerbe l'automatisme et prolonge le potentiel d'action ventriculaire, ce qui retarde la repolarisation ventriculaire (Rose, Post, 2001 ; DiBartola, 1992). Cela conduit à l'apparition d'arythmies cardiaques chez l'homme (Bradberry, Vale, 1995). Les patients humains souffrant d'HAP sont d'ailleurs enclins à en développer (Karagiannis et al., 2008 ; Giacchetti et al., 2009).

Chez le chat, l'hypokaliémie peut être à l'origine d'arythmies et d'anomalies de l'électrocardiogramme.

Les anomalies de l'électrocardiogramme sont une sous-dépression de l'intervalle S-T, une diminution de l'amplitude de l'onde T (qui devient parfois indiscernable) et une augmentation de la durée et/ou de l'amplitude du complexe QRS. Ces anomalies traduisent un allongement du potentiel d'action ventriculaire que l'on peut rattacher à un ralentissement généralisé de la conduction électrique intraventriculaire. Ce ralentissement peut survenir au niveau myocardique ou au niveau des fibres de Purkinje.

Pour ce qui est des arythmies, on peut rencontrer une dissociation atrio-ventriculaire, un bloc atrio-ventriculaire de second degré, une tachycardie atriale ou ventriculaire, un bigéminisme ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire (Haldane et al., 2007). Des extrasystoles atriales et ventriculaires peuvent être observées et sont attribuées elles aussi à l'allongement du potentiel d'action ventriculaire : en effet, la repolarisation n'étant pas complète à la fin de la période réfractaire, des dépolarisations spontanées peuvent plus facilement se produire (Eger et al., 1983).

On ne dispose que de peu de données sur les tracés ECG chez des chats en hypokaliémie liée à un état d'HAP. L'anomalie électrocardiographique majeure que présentait le chat de l'étude d'Eger et al., 1983 était un bloc atrio-ventriculaire de second degré assimilable à un Mobitz de type 1, attribuée à l'hypokaliémie.

On a pu suivre et confirmer cette arythmie au fil de 9 ECG réalisés sur une période de 40 jours. De longues périodes de bloc atrio-ventriculaire étaient fréquentes et duraient d'autant plus longtemps que l'hypokaliémie était en-dessous de 2,5 mmol/L. Un ECG a été effectué alors que la kaliémie était remontée à 3,5 mmol/L : on observait un rythme sinusal seulement entrecoupé de quelques périodes de bloc atrio-ventriculaire de second degré. Cela confirme que l'importance de l'arythmie est corrélée à la sévérité de l'hypokaliémie.

L'ECG effectué sur les deux chats de l'étude de Flood et al., 1999 montrait un bloc de branche fasciculaire antérieur gauche dans les deux cas. Plus aucune arythmie n'a jamais été identifiée lorsqu'un électrocardiogramme a été effectué dans les cas publiés d'HAP (MacKay et al., 1999 ; Rose et al., 2007).

L'électrocardiogramme n'est pas pour autant un outil spécifique pour l'identification d'une hypokaliémie : c'est pourquoi cet examen n'est pas réalisé en routine en contexte d'HAP.

Une polyurie-polydipsie peut, de façon rare toutefois, survenir lors d'hypokaliémie. On sait en effet que cette dernière interfère avec l'action de l'hormone antidiurétique sur les tubules rénaux, créant ainsi une forme réversible de diabète insipide néphrogénique.

Une perte de poids et l'apparition d'un pelage sec et non entretenu ont été observées chez des chats souffrant d'hypokaliémie. Ces signes cliniques ont répondu à une complémentation journalière en potassium par voie orale (Dow, LeCouteur, et al., 1987).

II.2.2.2. Diagnostic différentiel

Une hypokaliémie peut se développer par le biais de trois mécanismes.

D'une part, les réserves en potassium de l'organisme peuvent arriver à épuisement suite à un défaut d'apport ou à une augmentation des pertes, ce dernier étant le mécanisme impliqué en contexte d'HAP.

D'autre part, une hypokaliémie peut se développer lorsque le potassium extracellulaire passe dans l'espace intracellulaire. Ce deuxième mécanisme survient par exemple lors d'insulinothérapie ou d'alcalose métabolique (Dow, Fettman, et al., 1987). On retiendra que la présence d'une hypokaliémie chez un patient en HAP et en acidose implique généralement que le niveau de ses réserves corporelles en potassium est dangereusement bas.

Le diagnostic différentiel d'une augmentation des pertes en potassium est vaste et un tableau récapitulatif issu de la synthèse bibliographique est proposé ci-dessous (Brobst, 1986 ; Dow, Fettman, et al., 1987 ; Dow et al., 1989 ; DiBartola, 1992 ; Ahn, 1994 ; Nemzek et al., 1994 ; Rijnberk, Voorhout, et al., 2001).

Tableau 4 : Diagnostic différentiel de l'hypokaliémie par augmentation des pertes en potassium chez le chat.

| |
|---|
| Translocation intracellulaire du potassium |
| Acidose métabolique, administration d'insuline ou de bicarbonates, diabète sucré/acido-cétosique, hypokaliémie périodique du Burmese, hypothermie, stimulation catécholaminergique. |
| Pertes gastro-intestinales |

| |
|---|
| Diarrhée, vomissements (sévères ou chroniques), malabsorption |
| Pertes rénales |
| Maladie rénale chronique (première cause chez le chat), polyurie-polydipsie, insuffisance rénale aigüe au stade polyurique, utilisation de diurétiques kaliurétiques (diurétiques de l'anse ou thiazidiques), HAP, hypercorticisme, pyélonéphrite chronique, diurèse de levée d'obstruction, acidose tubulaire rénale |
| Désordre endocrinien |
| Diabète sucré, hyperthyroïdie, hypercorticisme |
| Autres |
| Dysfonctionnement hépatique, maladie cardiaque, hypomagnésémie, diurèse osmotique sévère |

L'anamnèse, l'examen clinique, une numération-formule sanguine, un bilan biochimique de base et une analyse d'urine permettront d'éliminer la plupart des causes classiques d'hypokaliémie.

On ne peut pas faire l'économie de s'assurer que l'hypokaliémie ne soit pas secondaire à une MRC : en effet, l'hypokaliémie est rencontrée chez 30% des chats souffrant de MRC, cette dernière provoquant une polyurie-polydipsie à l'origine d'une élévation de la kaliurèse (DiBartola et al., 1987).

On retiendra qu'une hypokaliémie doit toujours rentrer dans le diagnostic différentiel de la faiblesse musculaire généralisée. Chez le chat, dont les signes cliniques sont souvent frustes, l'abattement non spécifique est fréquent et peut dissimuler une véritable faiblesse musculaire : cela constitue une indication suffisante à la réalisation d'un ionogramme.

L'étude menée par Daniel et al., 2015 présente une série de 33 chats suivis pour tumeur surrénalienne, dont 16 présentaient un HAP. A l'admission, 20 chats présentaient une hypokaliémie et les ¾ d'entre eux souffraient en fait d'un HAP. Ainsi, l'HAP doit faire partie du diagnostic différentiel lorsqu'on découvre une hypokaliémie et une masse surrénalienne à l'échographie.

II.2.3. Alcalose métabolique

L'hypokaliémie qui s'installe lors d'HAP va être contrebalancée par un flux extracellulaire de potassium *via* l'antiport H^+/K^+ . Le flux intracellulaire de protons qui se produit en compensation conduit à l'installation d'une alcalose métabolique ; cette dernière se manifeste par une augmentation persistante de la concentration sérique en bicarbonates. L'alcalose métabolique sera renforcée par l'action facilitatrice de l'aldostérone sur l'élimination urinaire de protons (Ettinger, Feldman, 2010).

Ainsi, l'alcalose est décrite comme accompagnant fréquemment l'hypokaliémie lors d'HAP chez l'homme, chez qui il s'agit d'un signe biologique caractéristique (Conn, 1955).

On sait également que l'aldostérone induit l'excrétion d'ammonium, qui est un acide porteur de protons ; ce mécanisme d'acidification urinaire accentue probablement l'alcalémie (Ahn, 1994).

II.2.4. Physiopathologie cardiovasculaire lors d'HAP

Les patients humains souffrant d'HAP ont un risque accru de manifester un dysfonctionnement cardiovasculaire. Chez l'homme, l'HTAS en contexte d'HAP peut contribuer à provoquer une hypertrophie myocardique ventriculaire gauche et une fibrose cardiaque, conduisant à terme à une insuffisance fonctionnelle cardiaque (Karagiannis et al., 2008 ; Rossi, Bernini, Desideri, et al., 2006).

A l'identique, de nombreux chats souffrant d'HAP présentent une atteinte cardiovasculaire associée, comme un souffle cardiaque avec ou sans arythmie associée, une cardiomégalie à la radiographie ou une hypertrophie ventriculaire à l'échocardiographie. Cependant, on ne comprend pas encore le rôle exact de l'HAP et de l'HTAS dans l'initiation ou l'entretien de la maladie cardiaque chez le chat.

Dans cette espèce, l'HTAS entraîne une augmentation de la post-charge (par vasoconstriction artérielle périphérique) qui peut provoquer une hypertrophie myocardique. Cette dernière concerne la plupart du temps le ventricule gauche mais la formation d'un bourrelet septal sous-aortique est possible ; une dilatation de l'oreillette gauche ou de l'aorte proximale sont également décrites. A terme, on observe une cardiomégalie. Le remodelage cardiaque lié à l'hypertrophie myocardique peut être à l'origine d'une insuffisance valvulaire secondaire, se manifestant par un souffle cardiaque et de façon plus rare une insuffisance cardiaque gauche (Littman, 1994 ; Maggio et al., 2000).

Une myocardiopathie associée à l'hypokaliémie a été décrite chez l'homme. Elle se traduit d'un point de vue lésionnel par un œdème interstitiel se collectant entre les fibres musculaires ainsi que par des foyers de nécrose avec une infiltration lymphocytaire (Eger et al., 1983). D'un point de vue clinique, elle se révèle au clinicien par la présence d'un souffle cardiaque. Il s'agit donc probablement d'un autre élément de réponse.

Enfin, on a déjà discuté de l'action à la fois génomique et non génomique de l'aldostérone sur les tissus non épithéliaux comme le cœur. On sait que des récepteurs à l'aldostérone au niveau des fibroblastes cardiaques ont été identifiés chez l'homme (Tomaschitz et al., 2010 ; Connell, Davies, 2005). Ainsi, une hyperaldostéronémie excessive ou prolongée exercera là encore un effet pro-inflammatoire, pro-fibrosant et de remodelage vasculaire sur le tissu myocardique (Stewart, 1999). Cet effet s'avère indépendant de l'installation d'une HTAS : en effet, en contexte de modèle murin, le cœur droit se révèle également touché alors que le secteur cardiaque de basse pression n'est que peu impacté par l'HTAS (Gaddam et al., 2009).

Il apparaît que l'axe coeur-rein paye un lourd tribut à l'état d'hyperaldostéronisme, tant d'un point de vue fonctionnel que lésionnel (Reusch et al., 2010).

III. PRESENTATION CLINIQUE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT

III.1. Raisons d'un sous-diagnostic

Cette maladie reste indéniablement sous-diagnostiquée chez le chat, à l'image de ce qui s'est passé chez l'homme dans le passé.

Ce sous-diagnostic est principalement dû à l'association qui existe de façon courante entre une HTAS, une hypokaliémie et la MRC, l'HTAS étant la complication habituelle de la MRC. La plupart du temps, le clinicien considèrera alors que la MRC est à l'origine des signes cliniques observés et ne poussera pas plus avant la démarche diagnostique. Or, il se peut que l'HTAS, voire même la MRC, ne soit qu'une conséquence d'un HAP sous-jacent.

D'autre part, la pression artérielle ne fait pas toujours partie des examens paracliniques effectués en routine sur un animal malade ou sain. Il faut ajouter à cela que le fait de poser le diagnostic d'HTAS chez le chat est difficile en raison du grand nombre de valeurs de pression artérielle augmentées suite au stress éprouvé par l'animal lors de la consultation (Stepien, 2011 ; Reusch et al., 2010).

Enfin, la mesure de l'aldostéronémie n'est que rarement demandée lors d'HTAS.

Ainsi, l'HTAS et l'hypokaliémie sont souvent traitées de façon symptomatique (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011) sans entreprendre une démarche diagnostique exhaustive.

Chez l'homme, les patients souffrant d'HAP présentent des signes cliniques peu spécifiques, généralement liés à l'hypertension (comme des vertiges, des céphalées et/ou une atteinte de la fonction visuelle) et l'hypokaliémie (comme une polyurie-polydipsie, une nocturie et/ou une faiblesse musculaire pouvant se manifester par une paralysie épisodique ou flasque) (Young et al., 1990 ; Melby, 1991 ; Litchfield, Dluhy, 1995 ; Melmed, Williams, 2011 ; Celen et al., 1996).

L'intensité de ces symptômes varie en fonction du degré d'hypokaliémie et d'hypertension (Melby, 1991). Les patients souffrant d'HAP peuvent également être asymptomatiques.

Ces signes cliniques frustes et peu spécifiques n'attirent que tardivement l'attention de l'interniste sur une éventuelle endocrinopathie sous-jacente, compte-tenu de la prévalence majeure de l'HTAS et de la MRC chez l'homme. Il en va de même chez le chat qui, de surcroît, n'exprime que peu de signes cliniques spécifiques.

A la lumière de l'ensemble des cas publiés d'HAP, cette thèse se propose d'établir le portrait clinique du chat souffrant d'HAP tout en soulignant les présentations cliniques inhabituelles et leur importance respective.

III.2. Cas cliniques publiés d'HAP chez le chat

A ce jour et à la connaissance de l'auteur, 82 cas de diagnostic d'HAP ont été rapportés chez le chat. Ce faible nombre totalisé de cas rapportés limite encore l'obtention de données épidémiologiques, physiopathologiques et pronostiques.

Tableau 5 : Liste chronologique des cas publiés d'HAP chez le chat

| Publication | Année de publication | Journal | Nombre de cas diagnostiqués |
|------------------------------|-----------------------------|---|------------------------------------|
| Eger et al. | 1983 | <i>Journal of Small Animal Practice</i> | 1 |
| Flood et al. | 1999 | <i>Journal of the American Animal Hospital Association</i> | 2 |
| MacKay et al. | 1999 | <i>Journal of Feline Medicine and Surgery</i> | 1 |
| Maggio et al. | 2000 | <i>Journal of the American Veterinary Medical Association</i> | 1 |
| Moore et al. | 2000 | <i>Journal of the American Veterinary Medical Association</i> | 1 |
| Rijnberk et al. | 2001 | <i>The Veterinary Quarterly</i> | 1 |
| Ash et al. | 2004 | <i>Journal of Feline Medicine & Surgery</i> | 13 |
| DeClue et al. | 2005 | <i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i> | 1 |
| Javadi et al. | 2005 | <i>Domestic Animal Endocrinology</i> | 11 |
| Reimer et al. | 2005 | <i>Journal of the American Veterinary Medical Association</i> | 1 |
| Haldane et al. | 2007 | <i>Journal of Veterinary Emergency and Critical Care</i> | 1 |
| Rose et al. | 2007 | <i>Journal of the American Animal Hospital Association</i> | 1 |
| Djajadiningrat-Laanen et al. | 2008 | <i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i> | 1 |
| Briscoe et al. | 2009 | <i>Journal of Feline Medicine and Surgery</i> | 1 |
| Renschler et al. | 2009 | <i>Veterinary Clinical Pathology</i> | 1 |
| Djajadiningrat-Laanen et al. | 2011 | <i>Journal of Feline Medicine and Surgery</i> | 1 |

| | | | |
|------------------------------|------|---|-----------|
| Smith et al. | 2012 | <i>Journal of the American Veterinary Medical Association</i> | 1 |
| Combes et al. | 2013 | <i>Journal of Feline Medicine and Surgery</i> | 6 |
| Djajadiningrat-Laanen et al. | 2013 | <i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i> | 9 |
| Lo et al. | 2013 | <i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i> | 10 |
| Daniel et al. | 2015 | <i>Journal of Feline Medicine and Surgery</i> | 16 |
| Koutinas et al. | 2015 | <i>Journal of the American Animal Hospital Association</i> | 1 |
| Sous-total | | | 82 |

| | |
|--|----------|
| Cas diagnostiqués à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse | 3 |
|--|----------|

III.3. Données épidémiologiques

Cette maladie se manifeste souvent chez le chat âgé, quoiqu'il est possible d'observer de façon exceptionnelle des manifestations cliniques sur de jeunes adultes, à partir de 5 ans (MacKay et al., 1999).

Tableau 6 : Age à l'admission des cas rapportés de chats souffrants d'HAP

| Publication | Effectif | Age à l'admission (ans) |
|------------------------------|-----------------|---|
| Eger et al., 1983 | 1 | 17 |
| Flood et al., 1999 | 1 | 20 |
| | 1 | 10 |
| MacKay et al., 1999 | 1 | 5 |
| Moore et al., 2000 | 1 | 13 |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 12 |
| Ash et al., 2005 | 13 | Médiane : 10 ans Moyenne : 10 ans (6 à 13 ans) |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 12 |
| Javadi et al., 2005 | 11 | Médiane : 15 ans Moyenne : 14 ans (11 à 18 ans) |
| Reimer et al., 2005 | 1 | 13 |

| | | |
|---|-----------|---------------------------------|
| Haldane et al., 2007 | 1 | 15 |
| Rose et al., 2007 | 1 | 13 |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | 15 |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 14 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 14 |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | 8 |
| Smith et al., 2012 | 1 | 9 |
| Combes et al., 2013 | 6 | Médiane : 12,5 (11 à 17 ans) |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | Médiane : 13 (8 à 19 ans) |
| Lo et al., 2013 | 10 | Médiane : 12,3 (9 à 15 ans) |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 9 |

Moyenne sur 40 chats

13

| | | |
|-----------------------------------|----------|---|
| Cas diagnostiqués à l'ENVT | 5 | Médiane : 11 Moyenne : 10,5 (6,5, 11, 11, 11 et 13 ans) |
|-----------------------------------|----------|---|

Il n'y pas d'effet du sexe ou de la race/type racial sur la prévalence de la maladie (Ash, Tasker, 2005).

Tableau 7 : Sexe et race/type racial des cas publiés de chats souffrant d'HAP

| Publication | Effectif | Sexe | Race / Type racial |
|----------------------------|-----------------|-------------|---------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | FS | Européen poil court |
| Flood et al., 1999 | 1 | FS | Européen poil court |
| | 1 | MC | Européen poil court |
| MacKay et al., 1999 | 1 | MC | Européen poil long |
| Moore et al., 2000 | 1 | MC | Européen poil court |

| | | | |
|---|-----------|----------------------------|------------------------|
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | MC | Européen poil court |
| Ash et al., 2005 | 13 | FS : 5 / MC : 8 | 10 Européen poil court |
| | | | 1 Siamois |
| | | | 1 Burmese |
| DeClue et al., 2005 | 1 | MC | Européen poil long |
| Javadi et al., 2005 | 11 | FS : 7 / MC : 3 / F : 1 | 7 Européen poil court |
| | | | 2 British Shorthair |
| | | | 1 Tonkinois |
| Reimer et al., 2005 | 1 | MC | Européen poil long |
| Haldane et al., 2007 | 1 | FS | Européen poil long |
| Rose et al., 2007 | 1 | MC | Européen poil long |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | MC | Burmese |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | FS | Européen poil court |
| Renschler et al., 2009 | 1 | MC | Européen poil court |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | FS | Européen poil court |
| Smith et al., 2012 | 1 | MC | Européen poil court |
| Combes et al., 2013 | 6 | FS : 2 / MC : 3 / F : 1 | 6 Européen poil court |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | FS : 6 / MC : 2 / M : 1 | 8 Européen poil court |
| | | | 1 Burmese |
| Lo et al., 2013 | 10 | FS : 2 / MC : 8 | 9 Européen poil court |
| | | | Européen poil long |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | MC | Européen poil court |

| | | | |
|--------------|-----------|-------------------------------|------------------------|
| Total | 65 | Femelles : 28 (dont 26 FS) | 50 Européen poil court |
| | | Mâles : 37 (dont 36 MC) | 7 Européen poil long |
| | | | 3 Burmese |

N.B. :

F : Femelle

M : Mâle

S : Stérilisé

C : Castré

| |
|---------------------|
| |
| 2 British Shorthair |
| 1 Burmilla |
| 1 Persan |
| 1 Siamois |
| 1 Tonkinois |

| | | | |
|---------------------|----------|------------------------|-----------------------|
| Cas de l'ENV | 5 | FS : 2 / MC : 3 | 4 Européen poil court |
| | | | 1 Norvégien |

On signale que chez l'homme, les femmes ont deux fois plus de risque de développer un HAP que les hommes ; d'autre part, la maladie se déclare généralement entre 30 et 50 ans (Eger et al., 1983).

III.4. Polymyopathie hypokaliémique

La faiblesse musculaire est un signe clinique rencontré dans de nombreux syndromes. On signale d'ailleurs qu'il s'agit du premier motif de consultation rapporté au sein de la série de 33 cas de tumeurs surrenaliennes chez le chat, dans l'étude publiée par Daniel et al., 2015.

La polymyopathie hypokaliémique est retrouvée chez toutes les espèces ; cependant, chez le chat, la manifestation clinique en est souvent caractéristique : il s'agit d'une ventroflexion cervicale (le ligament nuchal étant de trop petit diamètre pour retenir la tête à lui seul) (Dow et al., 1987). Toutefois, d'autres symptômes sont décrits chez le chat et sont listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Critères cliniques de faiblesse musculaire (Dow et al., 1987)

| | |
|---|---|
| Faiblesse généralisée +/- épisodique | Plantigradie |
| Incapacité au saut | Ventroflexion cervicale |
| Ataxie (« démarche chancelante ») | Parésie flasque paroxystique (sévère, décubitus latéral) |
| Faiblesse des membres | Dyspnée |

| | |
|--|--------------------------------------|
| (postérieurs ou antérieurs) | |
| Raideur des membres (postérieurs ou antérieurs) | Combinaisons de ces signes cliniques |

Le diagnostic différentiel de la faiblesse musculaire généralisée doit être effectué de façon exhaustive afin d'en écarter les causes les plus fréquentes. Ainsi, on ne posera un diagnostic d'HAP que sur la base d'un faisceau convergent d'indices cliniques, biologiques et épidémiologiques.

La faiblesse musculaire est le signe clinique le plus courant lors d'HAP : elle correspond à une polymyopathie hypokaliémique (Dow, LeCouteur, et al., 1987).

Tableau 9 : Cas de polymyopathie hypokaliémique dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Faiblesse musculaire à l'admission | Hypokaliémie à l'admission | Kaliémie < 2,5 mmol/L à l'admission |
|------------------------------------|----------|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Flood et al., 1999 | 2 | NON | 2 / 2 | 2 / 2 |
| MacKay et al., 1999 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Moore et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 13 | 13 / 13 | 8 / les 11 en FM |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | OUI | OUI |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 / 11 | 3 / 3 + 3 | 1 / les 3 en FM |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | NON | OUI | OUI |

| | | | | |
|---|-----------|---------|-----------|-----------------|
| Smith et al., 2012 | 1 | NON | OUI | NON |
| Combes et al., 2013 | 6 | 5 / 6 | 6 / 6 | 4 / 5 en FM + 1 |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 3 / 9 | 3 / 3 + 2 | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | 10 / 10 | 7 / 10 | NP |
| Daniel et al., 2015 | 16 | NP | 15 / 16 | NP |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | NON | NON | NON |

| | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| Total | 82 | 65 | 81 | 45 |
| Sous-total | | 42 | 67 | 22 |
| Pourcentage | | 65 % | 83 % | 49 % |

| | |
|--|-------------|
| Taux d'hypokaliémie parmi les chats en FM | 92 % |
| Taux d'hypokaliémie <2,5mmol/L parmi les chats en FM | 58 % |
| Taux de faiblesse musculaire parmi les chats en hypokaliémie | 74 % |
| Taux de faiblesse musculaire parmi les chats en hypokaliémie < 2,5mmol/L à l'admission | 76 % |

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------------|----------|-----------------|
| Cas de l'ENVT | 5 | 2 et 1 récidive | 5 | 3 et 1 récidive |
|----------------------|----------|-----------------|----------|-----------------|

N.B. :

Faiblesse musculaire à l'admission : présente à la première consultation ou dans les 24h l'ayant précédée.

Hypokaliémie à l'admission : kaliémie dont la valeur est strictement en-dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence (variable en fonction des publications).

Hypokaliémie < 2,5 mmol/L à l'admission : kaliémie dont la valeur est inférieure ou égale au seuil à partir duquel une polymyopathie hypokaliémique est susceptible d'apparaître.

FM : Faiblesse musculaire

Avant tout, on rappelle que les signes de faiblesse musculaire sont susceptibles d'apparaître lorsque la kaliémie descend en-dessous de 2,5 mmol/L (Djajaningrat-Laanen et al., 2011).

Il apparaît que la fatigue musculaire était présente à l'admission dans 65 % des cas publiés d'HAP. L'hypokaliémie, elle, était présente à l'admission dans 83 % des cas publiés d'HAP et était en-dessous du seuil de 2,5 mmol/L à l'admission dans la moitié des cas publiés d'HAP.

Quatre-vingt-treize pour cent des chats souffrant de faiblesse musculaire à l'admission présentaient une hypokaliémie associée. De façon surprenante, seuls 58 % des chats souffrant de faiblesse musculaire à l'admission présentaient une hypokaliémie en-dessous du seuil de 2,5 mmol/L ; ce pourcentage correspond

pourtant à la prévalence de la polymyopathie hypokaliémique lors d'HAP. A l'inverse, environ les trois quarts des chats en hypokaliémie manifestent une faiblesse musculaire.

Remarque : Un des cas diagnostiqués à l'ENVT a présenté une faiblesse musculaire à l'admission à la fois au moment du diagnostic et lors d'une récurrence ; à chaque fois, il présentait une hypokaliémie en-dessous du seuil de 2,5 mmol/L.

Il est probable que, bien qu'une hypokaliémie puisse déclencher une faiblesse musculaire, elle n'en soit pas le seul facteur déclenchant en contexte d'HAP.

En effet, des signes cliniques intercurrents peuvent venir aggraver l'état de faiblesse généralisée, comme une déshydratation, une anorexie, des troubles digestifs ou une maladie rénale et/ou cardiaque sous-jacente, une anémie ou un hypocorticisme subclinique (Daniel et al., 2015). De façon plus rare, une autre dysendocrinie (DeClue et al., 2005 ; Briscoe et al., 2009) et d'autres phénomènes néoplasiques (Reimer et al., 2005) peuvent se surajouter et contribuer à l'état de faiblesse généralisée en créant, par exemple, une hypercalcémie ou une hypoglycémie.

Ainsi, lorsque la kaliémie est diminuée mais pas encore assez pour descendre en-dessous du seuil de 2,5 mmol/L, ces facteurs aggravants peuvent précipiter la décompensation de l'animal vers une faiblesse musculaire. Cette hypothèse pourrait expliquer les résultats obtenus ci-dessus.

On constate d'ores et déjà la présence de pièges diagnostiques. Par exemple, certains chats peuvent présenter une hypokaliémie sans fatigue musculaire associée : c'est le cas d'un quart des chats d'après les résultats ci-dessous. Parfois, cette hypokaliémie peut même être profonde. Par exemple, dans les cas publiés par Flood et al., 1999 et DeClue et al., 2005, même si l'hypokaliémie à l'admission était sévère (2,4mmol/L [3,3-5,2] dans les deux cas), aucun des cas ne présentait de faiblesse musculaire associée.

Lorsqu'on caractérise cette fatigue musculaire, on se rend compte qu'elle peut être soit aiguë (dans ce cas, elle est souvent généralisée et parfois sévère), soit épisodique et plus difficile à détecter par le propriétaire et le vétérinaire.

Tableau 10 : Recensement des cas de faiblesse musculaire à l'admission des cas publiés d'HAP et caractérisation de la présentation aiguë vs. chronique.

| Publication | Effectif | Faiblesse musculaire à l'admission | Faiblesse musculaire chronique | Faiblesse musculaire aiguë |
|--------------------|----------|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Flood et al., 1999 | 2 | NON | NON | NON |

| | | | | |
|---|-----------|---------|--------|-------------|
| MacKay et al., 1999 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | NON | OUI |
| Moore et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | NON | OUI |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 13 | 7 / 11 | 4 / 11 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | NON | NON |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 / 11 | NON | 3 / 3 en FM |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | NON | OUI |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | OUI | NON |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | NON | OUI |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | NON | NON | NON |
| Smith et al., 2012 | 1 | NON | NON | NON |
| Combes et al., 2013 | 6 | 4 / 6 | NP | NP |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 3 / 9 | NP | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | 10 | NP | NP |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | NON | OUI | NON |

| | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|------------|
| Total | 65 | 65 | 25 | 25 |
| Sous-total | | 42 | 14 | 11 |
| Pourcentage | | 65 % | 56 % | 44% |

| | | | | |
|----------------------|----------|------------------|---|------------------|
| Cas de l'ENVT | 5 | 2 et 1 récursive | 0 | 2 et 1 récursive |
|----------------------|----------|------------------|---|------------------|

N.B. :

A l'admission : Présentation au centre hospitalier vétérinaire d'où émane la publication.

Faiblesse musculaire aiguë : constituant un/le motif de consultation ou objectif à la consultation. Aucun antécédent rapporté de fatigue musculaire.

Faiblesse musculaire chronique : constitue un/le motif de consultation car présent depuis plus de deux semaines ou de façon épisodique. Antécédents rapportés de fatigue musculaire.

Remarque : Compte-tenu de l'absence de caractérisation de la faiblesse musculaire dans les trois dernières publications, leurs effectifs seront exclus du calcul des pourcentages.

On rappelle que lors de la présentation initiale, la fatigue musculaire est présente à hauteur de 65% des cas. Lorsqu'elle est présente, elle est rapportée comme étant chronique ou tout au moins épisodique dans environ la moitié des cas. Malgré ce caractère chronique, la fatigue musculaire peut être sévère à l'admission ou bien avoir été sévère lors des épisodes précédents. De façon plus rare, elle évolue de manière progressive.

Dans l'autre moitié des cas, la fatigue musculaire sera d'apparition aiguë, sans antécédents rapportés. Toutefois, le chat peut présenter un épisode de fatigue musculaire aiguë dont le fond chronique est difficile à caractériser par le propriétaire. On sait en effet qu'entre chaque épisode de faiblesse musculaire, le chat peut avoir un comportement tout à fait normal (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001). Il est donc fort probable que la chronicité soit sous-évaluée dans les résultats proposés ici.

On illustre ainsi l'importance d'obtenir l'anamnèse la plus détaillée possible auprès du propriétaire afin de détecter des phases de baisse d'état général ou de comportement inhabituel de leur animal, passées inaperçues.

Tableau 11 : Description de la faiblesse musculaire dans les cas publiés d'HAP

| Publication | Effectif | Faiblesse musculaire rapportée | Ventroflexion cervicale | Parésie flasque paroxystique | Faiblesse postérieurs seule (plantigradie) | Ataxie |
|------------------------------------|----------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|--|--------|
| Eger et al., 1983 | 1 | OUI | NON | OUI | NON | OUI |
| Flood et al., 1999 | 2 | NON | NON | NON | NON | NON |
| MacKay et al., 1999 | 1 | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | NON | NON | NON |
| Moore et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | NON | NON | OUI |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 13 | 7 / 11 | 6 / 11 | 3 / 11 | 3 / 11 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 / 11 | NON | 3 / 3 | NON | NON |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | OUI | OUI | NON | NON |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | NON | OUI | OUI | NON |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | NON | NON | NON |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | NON | NON | OUI | NON |

| | | | | | | |
|---|-----------|-------|-------|-----|-------|-----|
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | OUI | OUI | NON | NON |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Smith et al., 2012 | 1 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Combes et al., 2013 | 6 | 4 / 6 | 3 / 4 | NON | 1 / 4 | NON |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 3 / 9 | NP | NP | NP | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | Tous | NP | NP | NP | NP |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | OUI | NON | NON | NON | NON |

| | | | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Total | 82 | 65 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Sous-total | | 43 | 17 | 15 | 8 | 7 |
| Pourcentage | | 66 % | 58 % | 51% | 27 % | 23 % |

| | | | | | | |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Cas de l'ENVT | 5 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|

En dépit de l'effectif total réduit (n = 29), ce tableau montre que la ventroflexion cervicale, signe clinique caractéristique de l'hypokaliémie chez le chat, est rapportée dans 60% des cas. Elle confirme sa position en tant que manifestation la plus classique de faiblesse musculaire et est quasi-exclusivement associée aux formes chroniques.

Remarque : Chez un des cas diagnostiqués à l'ENVT, la ventroflexion cervicale constituait le motif de consultation à la fois au moment du diagnostic initial et lors d'une récurrence ; elle était d'apparition aiguë à chaque fois.

La parésie flasque paroxystique est présente dans plus de la moitié des cas : il s'agit d'un état de faiblesse musculaire aiguë généralisée et sévère, parfois associée à un décubitus latéral, des chutes et une hyporéflexivité liée à une hypotonie musculaire. C'est cette forme qui nécessite une prise en charge d'urgences, notamment car elle peut se compliquer d'une détresse respiratoire (Haldane et al., 2007).

La faiblesse des postérieurs uniquement (avec une plantigradie souvent associée) et l'ataxie (concernant le plus souvent les membres postérieurs) sont rapportées respectivement dans 30 et 25% des cas. Elles sont plus fréquemment associées à une faiblesse musculaire chronique et peuvent se manifester de façon flagrante par des difficultés au saut, voire des chutes.

Il est important de remarquer que les manifestations cliniques de faiblesse musculaire sont variables d'un individu à l'autre lors d'HAP sans qu'il soit pour autant possible de les anticiper. E outre, la présentation clinique de la faiblesse musculaire peut varier au cours du temps sur un même individu. On ne rencontre que rarement plus de deux symptômes de faiblesse musculaire en même temps.

Tableau 12 : Signes cliniques moins fréquents de polymyopathie hypokaliémique dans les cas publiés d'HAP

| Publication | Effectif | Faiblesse musculaire à l'admission | Dysphagie | Myalgie | Atrophie musculaire |
|---|-----------------|---|------------------|----------------|----------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | OUI | NON | NON | OUI |
| Flood et al., 1999 | 2 | NON | NON | NON | 1 / 2 |
| MacKay et al., 1999 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Moore et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | OUI | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 13 | 2 / 11 | 3 / 11 | NON |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 / 11 | NON | NON | NON |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | NON | NON | OUI |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Smith et al., 2012 | 1 | NON | ~ | ~ | ~ |
| Combes et al., 2013 | 6 | 4 / 6 | ~ | ~ | ~ |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 3 / 9 | ~ | ~ | ~ |
| Lo et al., 2013 | 10 | 10 | 2 / 10 | NON | NON |
| Koutinas et al., 2013 | 1 | NON | NON | NON | NON |

| | | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| Total | 65 | 65 | 30 | 30 | 30 |
| Sous-total | | 42 | 5 | 4 | 3 |
| Pourcentage | | 65 % | 17 % | 13 % | 10 % |

On sait qu'une atrophie musculaire peut être observée lors de polymyopathie hypokaliémique (Dow, LeCouteur, et al., 1987). Toutefois, la littérature ne rapporte que trois cas d'atrophie musculaire lors d'HAP ; elle était sévère dans les trois cas et était associée à une fatigue musculaire dans deux des trois cas.

Des manifestations de douleur de type myalgie sont également possibles lors d'hypokaliémie ; elles sont rapportées à hauteur de 13% chez le chat souffrant d'HAP. (Dow, LeCouteur, et al., 1987).

De façon plus rare encore, on rapporte un cas de raideur épisodique des antérieurs (Ash, Tasker, 2005). Une démarche raide a déjà été décrite chez le chat lors d'hypokaliémie (Dow, LeCouteur et al., 1987) mais jamais en tant que signe clinique lors d'HAP.

Le cas décrit par Haldane et al., 2007 s'avère être le seul cas décrit de détresse respiratoire aigüe liée à une hypokaliémie dont la cause sous-jacente est un HAP : généralement, les signes d'appel de cette maladie sont moins alarmants. Il est peu courant qu'un chat développe une détresse respiratoire aigüe sévère suite à une faiblesse musculaire seule. Des cas de détresse respiratoire imputables à une hypokaliémie marquée ont toutefois été rapportés par d'autres auteurs (Dow, LeCouteur, et al., 1987).

L'état général peut être affecté, en hypo le plus souvent (léthargie, dépression) et parfois en hyper avec une véritable agitation comme dans le cas de Rijnberk, Voorhout, et al., 2001.

Il est intéressant de noter que certains signes cliniques surviennent de façon plus précoce par rapport à d'autres. Ainsi, Ash, Tasker, 2005 décrivent l'apparition d'une raideur épisodique des antérieurs pendant quelques mois avant une crise de faiblesse musculaire d'apparition aigüe chez un cas, la survenue d'une dysphagie 2 semaines avant l'apparition soudaine d'une ventroflexion cervicale et d'une parésie dans un autre cas et des épisodes de polyurie-polydipsie avant l'apparition d'une faiblesse musculaire chez trois autres cas. Cela incite à ne pas exclure l'hypothèse d'un HAP lorsque la présentation clinique ne correspond pas à la description attendue.

Remarque : Chez un des cas diagnostiqués à l'ENVT, l'apparition d'une polyurie-polydipsie (hors suspicion de MRC) a précédé de 3 jours la survenue d'une rechute de ventroflexion cervicale. La redondance de cette présentation clinique particulière suggère que la polyurie-polydipsie en contexte d'HAP est un signe clinique plus précoce que la polymyopathie lorsque la kaliémie diminue (cf. Tableau 13).

Pour finir, on retiendra sur l'ensemble des cas publiés d'HAP chez le chat que la profondeur de l'hypokaliémie est variable ; de plus, les signes cliniques associés ne sont pas systématiquement présents et leur sévérité n'est pas toujours corrélée à la valeur de la kaliémie (Flood et al., 1999 ; DeClue et al., 2005). En effet, pour des valeurs de kaliémie relativement proches, on peut aller de la faiblesse modérée des postérieurs à la ventroflexion cervicale, voire au décubitus latéral et à la détresse respiratoire en fonction de l'animal.

Cela suggère évidemment l'existence d'un phénomène d'habitation à des valeurs de kaliémie anormalement basses. On peut se demander si la kaliémie est réellement diminuée en permanence ou si elle est subnormale en-dehors des épisodes de faiblesse musculaire qui motivent la consultation ; dans ce cas, le phénomène d'habitation n'aurait pas le temps de se mettre en place. Le caractère épisodique de la faiblesse musculaire pourrait alors s'expliquer par des valeurs de kaliémie soudainement plus basses que d'habitude et dépassant cette capacité d'habitation développée par l'organisme. Lorsque l'organisme ne tolère plus l'hypokaliémie, il décompense et le propriétaire s'en aperçoit ; c'est pourquoi la plupart des animaux sont présentés en hypokaliémie.

Il aurait été intéressant de travailler directement sur les valeurs de kaliémie à l'admission. Malheureusement, ces dernières n'étant pas toujours communiquées et les intervalles de valeurs usuelles étant significativement variables d'une étude à l'autre, il s'avère impossible de comparer directement les valeurs de kaliémie obtenues dans des études différentes.

En revanche, cette comparaison devient possible au sein des cas diagnostiqués à l'ENVT car les mesures de kaliémie ont été effectuées dans le même laboratoire.

Tableau 13: Mise en relation de la présentation clinique avec la kaliémie à l'admission dans les cas diagnostiqués à l'ENVT

| Cas de l'ENVT | Présentation clinique | Kaliémie en mmol/L [3,5-5,1] |
|---------------|--|------------------------------|
| 1 | Polyurie, polydipsie, abattement important | 2,8 |
| 2 | Ventroflexion cervicale | 2,4 |
| 3 | Cécité d'apparition aigue | 3,3 |
| 4 | Faiblesse musculaire, ataxie, ventroflexion cervicale, hypovigilance | 2,4 |
| 5 | Abattement important sans hypovigilance | 2,3 |

Ces résultats sont cohérents avec ceux énoncés plus haut : les cas n°2 et 4 présentés pour faiblesse musculaire présentent effectivement une kaliémie en-dessous du seuil de 2,5mmol/L, permettant de poser le diagnostic de polymyopathie hypokaliémique. La faiblesse musculaire ne fait toutefois pas partie des motifs de consultation pour le cas n°5, pourtant en hypokaliémie majeure.

III.5. Hypertension artérielle systémique (HTAS)

L'HTAS est classiquement décrite dans les présentations cliniques d'HAP, à la fois chez l'homme et l'animal. Elle peut avoir des conséquences aussi diverses que graves, comme une hypertrophie myocardique (cf. II.2.4) et des dommages cérébraux, rénaux et oculaires, la plupart du temps irréversibles.

III.5.1. Méthode de mesure de la pression artérielle issue des recommandations de l'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM)

La pression artérielle systolique moyenne obtenue chez une population de chats sains est de 162 +/- 19 mm Hg avec la méthode de mesure indirecte de Doppler. Il n'existe à ce jour aucune relation établie entre le sexe, la race ou le poids corporel et la pression artérielle chez le chat (Sparkes et al., 1999).

On rappelle que, chez le chat, le diagnostic d'HTAS se fait sur la base de plusieurs mesures de pression artérielle au-delà de 170 mm Hg, ce seuil étant généralement compris entre 160 et 180 mm Hg (Brown et al., 2007).

Pour mesurer la pression artérielle systémique chez le chat, il faut tondre une petite zone juste au-dessus de la face médiale du carpe du membre thoracique droit. Après la tonte, on laisse à l'animal un temps d'acclimatation de 10 minutes dans une salle de consultation au calme. La personne effectuant la mesure doit maîtriser le fonctionnement du matériel et assurer une contention de bonne qualité.

Une étude menée sur 7 chats a montré que le respect d'un temps d'acclimatation de 10 minutes conduisait à une diminution significative de la mesure de pression artérielle (de 176 mm Hg à 157 mm Hg) (Sparkes et al., 1999).

On utilise un détecteur de flux à ultrasons Doppler, un brassard (de 3 cm en général) connecté à un manomètre et un transducteur. On peut également utiliser la méthode par oscillométrie (désormais disponible en haute définition).

Le brassard est placé autour du radius et de l'ulna (au-dessus du carpe) et doit être maintenu à la hauteur estimée de l'atrium gauche. La position du chat et celle du brassard doivent être adaptées de façon à générer le moins possible de contention et de stress : c'est pourquoi le brassard peut être positionné autour du fémur ou de la queue au besoin. La sonde Doppler est enduite de gel échographique et est plaquée sur la zone tondu de façon à entendre le flux sanguin dans l'artère médiane. Le brassard est alors gonflé jusqu'à environ 20 mm Hg au-dessus de la valeur du manomètre à laquelle le son du flux sanguin disparaît. On dégonfle alors progressivement le brassard jusqu'à descendre à la valeur du manomètre où l'on retrouve le son du flux sanguin : cette valeur correspond à la pression artérielle systolique.

Il convient de répéter plusieurs fois cette procédure : on gardera la valeur moyenne d'au moins trois mesures consécutives présentant moins de 20% de variation entre elles. La première valeur obtenue doit être

exclue de cette moyenne : elle permet d'estimer la valeur de pression artérielle afin de concentrer les mesures suivantes autour de cette valeur.

Le principal problème de cette technique est son caractère opérateur-dépendant, surtout lors de l'évaluation de la pression artérielle diastolique (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001). Les principales sources d'imprécision viennent d'une manipulation incorrecte du matériel et de la difficulté de l'utilisateur à effectuer la mesure.

On pose le diagnostic d'HTAS lorsque la pression artérielle systolique dépasse 160-180 mm Hg de façon répétée. D'autres études sont requises afin de déterminer l'intervalle de valeurs usuelles de cette mesure chez le chat vigile, mais à la lumière des études déjà disponibles, une valeur élevée associée à des signes cliniques d'hypertension suffit à parvenir au diagnostic.

Sur l'ensemble des cas publiés d'HAP, la technique de mesure est exactement la même, ce qui permet de travailler directement sur les valeurs numériques.

III.5.2. Prévalence de l'HTAS lors d'HAP

Le découvreur de l'HAP chez l'homme estimait au départ que pas moins de 20% des personnes souffrant d'hypertension artérielle seraient en fait atteintes d'HAP (Conn, 1966). L'amélioration des tests de dépistage a permis de constater qu'aujourd'hui, la prévalence de cette maladie est de 5 à 13% parmi la population souffrant d'hypertension artérielle et de 11% à 20% parmi la population dont l'hypertension artérielle est réfractaire au traitement (Rossi, Bernini, Caliumi, et al., 2006 ; Calhoun, 2007 ; Fogari et al., 2007 ; Douma et al., 2008 ; Karagiannis et al., 2008 ; Rossi et al., 2008b ; Gaddam et al., 2009).

L'HAP est aujourd'hui reconnu chez l'homme comme étant la première cause d'hypertension d'origine endocrine et la première cause d'hypertension d'origine secondaire chez l'homme (Boon et al., 1997).

On signale d'ailleurs que parmi les 23 cas de tumeurs surrenaliennes chez le chat présentés dans l'étude de Daniel et al., 2015 dont on a mesuré la pression artérielle, 70% d'entre eux présentaient une HTAS.

Tableau 14 : Recensement des cas d'HTAS à l'admission parmi les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | HTAS | Hypokaliémie à l'admission | HTAS & hypokaliémie à l'admission |
|--------------------|----------|-------|----------------------------|-----------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | NP | OUI | NP |
| Flood et al., 1999 | 2 | 2 / 2 | 2 / 2 | 2 / 2 |

| | | | | |
|---|-----------|-------------------------|---------------------------|---------|
| MacKay et al., 1999 | 1 | NON | OUI | NON |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Moore et al., 2000 | 1 | NON | OUI | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 12 | 13 / 13 | 11 / 12 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 / 6 en HK + 4 / 10 | 3 / 7 en HTAS + 3 / 11 | 3 / 10 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | OUI | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Smith et al., 2012 | 1 | OUI | OUI | OUI |
| Combes et al., 2013 | 6 | 3 / 6 | 6 / 6 | 3 |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 9 / 9 | 5 / 9 | 5 |
| Lo et al., 2013 | 10 | 8 / 10 | 7 / 10 | NP |
| Koutinas et al., 2013 | 1 | OUI | NON | NON |

| | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| Total | 82 | 63 | 65 | 52 |
| Sous-total | 66 | 52 | 52 | 34 |
| Pourcentage | | 83 % | 80 % | 65 % |

| | | | | |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|
| Cas de l'ENVT | 5 | 4 | 5 | 4 |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|

N.B. :

HK : Hypokaliémie.

Il apparaît que la prévalence de l'HTAS à l'admission des cas publiés d'HAP est élevée, à hauteur de 83%. On note que 34 chats présentaient à la fois une hypokaliémie et une HTAS à l'admission, soit 65% de l'effectif total.

L'HTAS peut être modérée, c'est-à-dire juste au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de valeurs usuelles de l'espèce (soit au-dessus de 160 mm Hg), mais elle atteint fréquemment des valeurs bien plus élevées, la valeur maximale recensée étant à 270 mm Hg (Javadi et al., 2005).

On note toutefois que dans l'étude de Sparkes et al., 1999, la pression artérielle systolique moyenne chez un des 50 chats adultes sains de l'effectif était à 210 mm Hg sans qu'aucun signe clinique n'y soit associé. Même si c'était le seul chat de tout l'effectif dont la pression artérielle dépassait 200 mm Hg, cela souligne l'intérêt de répéter les mesures pour obtenir une moyenne de base fiable.

On remarque qu'aucun signe nerveux lié à l'HTAS (désorientation, atteinte vestibulaire, convulsions, stupeur, tremblements...) n'a jamais été rapporté en contexte d'HAP. Des signes nerveux ont pourtant été rapportés chez 20% des 69 chats souffrant d'HTAS (toutes causes confondues) inclus dans l'étude menée par Maggio et al., 2000. On pouvait donc s'attendre à en observer lors d'HAP, sachant qu'il est toujours difficile de différencier la part neurologique et la part musculaire lors d'ataxie, de parésie voire même de ventroflexion cervicale. Cependant, l'examen neurologique et orthopédique était normal dans tous les cas rapportés d'HAP même si les réflexes tendineux périphériques peuvent, en toute logique, paraître diminués.

Chez l'homme, l'HTAS est généralement modérée à sévère et les patients présentant un HAP d'origine néoplasique ont tendance à présenter des valeurs plus élevées de pression artérielle que ceux dont l'origine est une hyperplasie micronodulaire idiopathique bilatérale de la zone glomérulée. On ne peut pas savoir s'il en est de même chez le chat car on ne dispose que de trop peu de cas avérés d'HMBI dans cette espèce.

III.5.3. Sévérité de l'HTAS lors d'HAP

On s'appuiera pour cette partie sur le consensus issu de l'ACVIM concernant l'HTAS, publié par Brown et al., 2007 et qui propose une catégorisation du risque d'atteinte des organes cibles.

Tableau 15 : Classification de l'HTAS chez le chien et le chat en fonction du risque d'atteinte des organes cibles d'après le consensus de l'ACVIM (Brown et al., 2007).

| Catégorie de risque | PAS (mm Hg) | Risque d'atteinte des organes-cibles |
|---------------------|-------------|--------------------------------------|
| I | < 150 | Minime |
| II | 150-159 | Faible |
| III | 160-179 | Modéré |
| IV | ≥ 180 | Sévère |

N.B. :

PAS : Pression artérielle systolique

A la lumière de ces données, on peut alors s'intéresser au niveau de risque rencontré lors d'HTAS en contexte d'HAP. On a vu précédemment que la mesure de la pression artérielle systémique avait été effectuée au moyen de la technique Doppler dans tous les cas d'HAP, ce qui permet une comparaison des valeurs numériques.

Tableau 16 : Evaluation du risque d'atteinte des organes-cibles lié à l'HTAS dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | HTAS | Risque d'atteinte des organes-cibles |
|------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | NP | NP |
| Flood et al., 1999 | 2 | 2 / 2 | 2 Sévère |
| MacKay et al., 1999 | 1 | NON | Minime |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | Sévère |
| Moore et al., 2000 | 1 | NON | Minime |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | Sévère |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 12 | 8 Sévère 4 Modéré |
| DeClue et al., 2005 | 1 | OUI | Modéré |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 7 / 10 | 10 Sévère |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | Sévère |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | Modéré |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | Sévère |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | OUI | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | Modéré |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | Sévère |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | OUI | NP |
| Smith et al., 2012 | 1 | OUI | Sévère |
| Combes et al., 2013 | 6 | 3 / 6 | 3 Sévère 3 Faible |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 9 / 9 | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | 8 / 10 | NP |
| Koutinas et al., 2013 | 1 | OUI | Sévère |
| | | | |
| Total | 82 | 63 | 42 |
| Sous-total | 66 | 52 | 30 Sévère |

| | | | |
|--|--------------------|-------------|----------------------------------|
| | | | 7 Modéré 3 Faible 2 Minime |
| | Pourcentage | 83 % | Risque « sévère » : 71% |

| | | | |
|----------------------|----------|---|----------|
| Cas de l'ENVT | 5 | 5 | 5 Sévère |
|----------------------|----------|---|----------|

Au vu du pourcentage élevé de chats souffrant d'HTAS associée à un risque sévère d'atteinte des organes-cibles (soit 71%), l'examen ophtalmologique et échocardiographique devient indispensable, de même qu'une analyse d'urine et un rapport protéinurie/créatininurie pour identifier une éventuelle protéinurie liée à l'HTAS (cf. VIII.3.1.1).

On ne peut pas corréler le risque d'atteinte des organes-cibles en fonction de l'étiologie de l'HAP au vu du faible effectif disponible ; on remarque toutefois que dans les 10 cas d'HAP lié à une HMBI (et celui diagnostiqué à l'ENVT), le risque était qualifié de sévère à chaque fois.

III.5.4. Modalités de l'examen du fond d'œil

Chez un patient souffrant d'HTAS, l'examen ophtalmologique doit être réalisé si possible par un vétérinaire ayant des compétences en ophtalmologie car certaines lésions oculaires peuvent être difficiles à détecter en fonction de leur intensité au moment de l'examen.

L'examen ophtalmologique nécessaire peut être réalisé de façon satisfaisante à l'aide d'un ophtalmoscope direct, dans une salle où l'éclairage peut être réduit.

L'utilisation d'un médicament mydriatique n'est pas toujours requise. La lampe à fente permet l'examen de la cornée, de la chambre antérieure, de l'iris, de la pupille, du cristallin et de l'humeur vitrée.

Le fond d'œil, lui, requiert l'utilisation d'un ophtalmoscope indirect : on examinera successivement la papille optique, la vascularisation de la rétine, la zone du tapis et la zone hors tapis.

III.5.5. Anomalies de l'examen ophtalmologique

Les signes oculaires constituent souvent le motif de consultation car ce sont les plus susceptibles d'alerter le propriétaire : une cécité d'apparition brutale est couramment rapportée à la présentation. Cette cécité provient généralement d'un décollement de rétine ou d'une hémorragie intraoculaire (hyphéma).

On signale d'ailleurs que la cécité constitue le second motif de consultation (après la faiblesse musculaire) rapporté au sein de la série de 33 cas de tumeurs surrenaliennes chez le chat, dans l'étude publiée par Daniel et al., 2015.

Des lésions oculaires sont rapportées lorsque la pression artérielle systolique dépasse 168 mm Hg ; ce risque augmente considérablement au-delà de 180 mm Hg (Brown et al., 2007). Si on reprend le Tableau 16, on s'aperçoit que pas moins de 71 % des chats souffrant d'HTAS lié à l'HAP étaient concernés.

Tableau 17: Recensement des cas publiés d'HAP présentant une HTAS et/ou des signes oculaires associés à l'admission.

| Publication | Effectif | HTAS | Risque d'atteinte des organes-cibles | Signes oculaires associés |
|---|-----------------|-------------|---|----------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | NP | NP | OUI |
| Flood et al., 1999 | 2 | 2 / 2 | 2 Sévère | 2 / 2 |
| MacKay et al., 1999 | 1 | NON | Minime | NON |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | Sévère | OUI |
| Moore et al., 2000 | 1 | NON | Minime | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | Sévère | OUI |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 12 | 8 Sévère 3 Modéré | 5 / 11 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | OUI | Modéré | NON |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 7 / 10 | 10 Sévère | 6 / 7 + 2 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | Sévère | NON |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | Modéré | NON |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | Sévère | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | OUI | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | Modéré | NON |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | Sévère | NON |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | OUI | NP | OUI |
| Smith et al., 2012 | 1 | OUI | Sévère | OUI |
| Combes et al., 2013 | 6 | 3 / 6 | 3 Sévère 3 Faible | 1 / 6 |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 9 / 9 | NP | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | 8 / 10 | NP | 5 / 10 |

| | | | | |
|------------------------------|----------|---|--------|---|
| Koutinas et al., 2013 | 1 | 1 | Sévère | 1 |
|------------------------------|----------|---|--------|---|

| | | | | |
|--------------|--------------------|-------------|--|-------------|
| Total | 66 | 63 | 42 | 56 |
| | Sous-total | 52 | 30 Sévère 6 Modéré 3 Faible 2 Minimale | 27 |
| | Pourcentage | 82 % | 71 % Sévère 14 % Modéré 7 % Faible 5 % Minimale | 48 % |

| | | | | |
|----------------------|----------|---|----------|------------|
| Cas de l'ENVV | 5 | 5 | 5 Sévère | 2 sur 3 FO |
|----------------------|----------|---|----------|------------|

N.B. :

FO : Examen du fond d'œil

A l'admission, 27 chats présentaient des signes oculaires, soit 48 % de l'effectif (n = 56) ayant subi un examen ophtalmologique ; parmi ces 27 chats, 25 d'entre eux (soit 93%) souffraient d'HTAS. Cela tend à indiquer que la présence de l'HTAS est un élément prépondérant dans l'apparition de complications oculaires.

Si on restreint la population à celle des 42 chats souffrant d'HTAS et ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique, on s'aperçoit que 57% d'entre eux (n = 24) présentaient des complications oculaires, soit environ la moitié. Ainsi, 43% des chats (n = 18) souffrant d'HTAS ne présentaient pas de signes oculaires associés à l'examen ophtalmologique. Il apparaît ainsi que la présence d'une HTAS n'implique pas forcément la présence de complications oculaires.

On observe que seuls les chats présentant un risque d'atteinte des organes-cibles qualifié de sévère ont développé des signes oculaires et ils n'en présentaient d'ailleurs pas de façon systématique. A l'inverse, chez les chats souffrant d'HAP et présentant une pression artérielle systémique proche de 160 mm Hg à l'admission, aucun signe oculaire n'était présent (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001).

Toutefois, on sait que l'HTAS évolue par pics et il se peut que la pression artérielle systémique ne soit pas fortement élevée au moment de l'admission.

Ainsi, certains chats peuvent présenter des signes oculaires sans HTAS associée à l'admission, tout comme une fatigue musculaire sans hypokaliémie associée. Si on croise ces résultats, on peut tout à fait observer

des signes oculaires sans fatigue musculaire associée et inversement (Ash, Tasker, 2005). Ces présentations particulières viennent s'ajouter à la liste des pièges diagnostiques.

On retiendra de manière générale que la dominante clinique change en fonction des individus, certains chats présentant soit des signes cliniques liés à l'HTAS, soit à l'hypokaliémie, soit aux deux.

Tableau 18 : Description des signes oculaires dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Signes oculaires | Rétinopathie hypertensive | Décollement de rétine | Hémorragie intraoculaire |
|---|-----------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | OUI | NP | NP | NON |
| Flood et al., 1999 | 2 | 2 / 2 | 2 | 2 | NON |
| MacKay et al., 1999 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | OUI | NP | NP |
| Moore et al., 2000 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | NON | NON | NON |
| Ash et al., 2005 | 13 | 5 / 11 en HTAS | 5 | 2 | 2 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 6 / 7 en HTAS + 2 | 8 / 8 | 8 / 8 | 8 / 8 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Haldane et al., 2007 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Rose et al., 2007 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Renschler et al., 2009 | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | OUI | OUI | NON | OUI |
| Smith et al., 2012 | 1 | OUI | OUI | NP | NP |
| Combes et al., 2013 | 6 | 1 / 6 | 1 | 1 | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | NP | NP | NP | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | 5 / 10 | 5 | 2 | 2 |

| | | | | | |
|------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Koutinas et al., 2013 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
|------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|

| | | | | |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Total | 52 | 50 | 48 | 49 |
| 66 | 27 | 25 | 16 | 13 |
| Pourcentage | 52 % | 50 % | 33 % | 27% |

| | | | | | |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Cas de l'ENVV | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|

| Publication | Signes oculaires | Cécité | Mydriase aréflexive (anisocorie) | Œdème rétinien / Rétinopathie bulleuse | Tortuosité vaisseaux rétiens |
|---|-------------------------|---------------|---|---|-------------------------------------|
| Eger et al., 1983 | OUI | NON | 1 | NP | NP |
| Flood et al., 1999 | 2 / 2 | 1 | NON | 1 | NON |
| MacKay et al., 1999 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Maggio et al., 2000 | OUI | NP | NP | NP | NP |
| Moore et al., 2000 | NON | NON | NON | NP | NP |
| Rijnberk et al., 2001 | OUI | NON | 1 | NON | NON |
| Ash et al., 2005 | 5 / 13 | 2 | NON | 2 | 1 |
| DeClue et al., 2005 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Javadi et al., 2005 | 8 / 11 | 2 / 3 | 2 / 3 | 1 / 3 | 0 / 3 |
| Reimer et al., 2005 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Haldane et al., 2007 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Rose et al., 2007 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | NP | NP | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Renschler et al., 2009 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2011 | OUI | NON | OUI | NON | OUI |
| Smith et al., 2012 | OUI | NP | NP | NP | NP |
| Combes et al., 2013 | 1 / 6 | 1 | NON | NON | NON |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2013 | NON | NON | NON | NON | NON |

| | | | | | |
|------------------------------|--------|---|---|----|----|
| Lo et al., 2013 | 5 / 10 | 2 | 3 | NP | NP |
| Koutinas et al., 2013 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Total | 52 | 47 | 47 | 35 | 35 |
| 65 | 27 | 8 | 8 | 4 | 2 |
| Pourcentage | 52 % | 17 % | 17 % | 11 % | 6 % |

| | | | | | |
|----------------------|----------|---|---|---|---|
| Cas de l'ENVT | 5 | 1 | 1 Mydriase hyporéflexive bilatérale | 1 | 0 |
|----------------------|----------|---|---|---|---|

N.B. :

Les sigles « NP » (non précisé) désignent les cas où l'examen ophtalmologique n'a pas été effectué ou communiqué. On rappelle que lors d'hémorragie intraoculaire, l'examen complet du fond d'œil devient impossible.

Les résultats présentés ci-dessus sont à prendre avec précaution car les circonstances de réalisation du fond d'œil (modalités, matériel, expérience du praticien) ne sont pas toujours communiquées. De même, le niveau de précision du bilan de l'examen ophtalmologique est inégal : parfois, l'existence d'une rétinopathie hypertensive est signalée mais les lésions oculaires associées ne sont pas explicitement décrites.

Sur l'ensemble des cas publiés d'HAP présentant des signes oculaires, environ la moitié présentait des lésions de rétinopathie hypertensive, unilatérales ou bilatérales. Les lésions en question les plus communes étaient le décollement de rétine (33 %), l'hémorragie intraoculaire (27 %), la cécité (17 %) et la mydriase aréflexive (et/ou anisocorie) (17 %). La tortuosité des vaisseaux rétiniens et l'œdème rétinien/rétinopathie bulleuse sont rapportés avec des fréquences respectives de 11 % et 6 %.

La cécité peut provenir d'un décollement de rétine et/ou d'une hémorragie intraoculaire. De façon surprenante, des lésions du fond d'œil n'entraînent pas systématiquement une atteinte de la fonction visuelle : par exemple, parmi les 5 cas de l'étude d'Ash, Tasker, 2005 présentant des lésions du fond d'œil, 3 d'entre eux ne présentaient pas d'atteinte de la fonction visuelle.

Enfin, on rappelle que le diagnostic d'HAP est souvent tardif : c'est sûrement pourquoi les lésions précoces, comme l'œdème rétinien ou la tortuosité des vaisseaux rétiniens, sont sous-représentées. De fait, c'est l'inverse pour les manifestations plus tardives de souffrance rétinienne, comme l'hémorragie intraoculaire et la cécité.

On signale enfin que le réattachement de la rétine peut survenir de façon spontanée et de façon partielle ou totale, comme en atteste le cas décrit par Flood et al., 1999.

De manière plus générale, la détection d'une rétinopathie/choroïdopathie hypertensive chez un chat constitue un motif suffisant d'évaluation de la fonction rénale, cardiaque et thyroïdienne.



Figure 7 : Décollement rétinien chez le cas n°3 de l'ENVV (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVV).

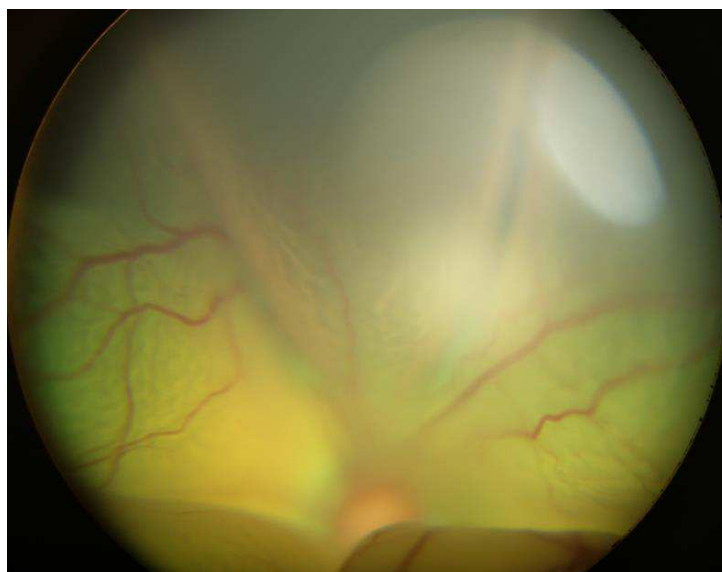


Figure 8 : Décollement rétinien total (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVV).



Figure 9 : Décollement rétinien bulleux et oedème rétinien (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVT).



Figure 10 : Décollements rétinien bulleux avec hémorragies (Crédit photo : Service d'ophtalmologie de l'ENVT).

III.6. Atteinte cardiaque

III.6.1.1. Modalités de l'examen échocardiographique

Les modes bidimensionnels et temps-mouvement sont utilisés, avec un abord parasternal droit sur un animal en décubitus latéral droit.

Un transducteur linéaire à ultrasons à haute fréquence (7-4 MHz) est généralement utilisé (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; Javadi et al., 2005).

III.6.1.2. Recensement des cas d'atteinte cardiaque

Tableau 19 : Recensement des signes cliniques d'atteinte cardiaque dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Souffle systolique et grade (sur VI) | Arythmie cardiaque à l'auscultation |
|------------------------------------|----------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | NON | OUI |
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 OUI : III | NON |
| MacKay et al., 1999 | 1 | OUI : II | NON |
| Maggio et al., 2000 | 1 | NP | NP |
| Moore et al., 2000 | 1 | OUI : II | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | NON | NON |
| Ash et al., 2005 | 13 | NON | NON |
| DeClue et al., 2005 | 1 | OUI : III | NON |
| Javadi et al., 2005 | 11 | NON | NON |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI : II | NON |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI : III | OUI |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI : II | OUI |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | NON | OUI |
| Renschler et al., 2009 | 1 | NON | NON |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | OUI : II | OUI |

| | | | |
|--|-----------|----------------------|-----------|
| Smith et al., 2012 | 1 | OUI : III | NON |
| Combes et al., 2013 | 6 | 2/6 : OUI IV et V | 1/6 : OUI |
| Djajaniningrat- Laanen et al., 2013 | 9 | NP | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | 9/10 : OUI | NON |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | OUI : IV | NON |

| | | | |
|--------------|--------------------|------|------|
| Total | 66 | 55 | 55 |
| | Sous-total | 21 | 6 |
| | Pourcentage | 38 % | 11 % |

| | | | |
|----------------------|----------|-----------------------------|-------------------------|
| Cas de l'ENVT | 5 | 2/5 : II/VI 2/5 : III/VI | 2/5 : Bruit de galop |
|----------------------|----------|-----------------------------|-------------------------|

A l'auscultation cardiaque, un souffle systolique gauche a été entendu dans 38 % des cas d'HAP et une arythmie a été détectée dans 11% des cas, ce qui fait que 42 % (n = 23) de l'effectif total présentent des anomalies à l'auscultation cardiaque à l'admission.

On rappelle qu'un souffle peut être causé par une atteinte cardiaque primaire ou secondaire, soit à l'HTAS et/ou l'hypokaliémie, soit à une maladie intercurrente (comme l'hyperthyroïdie) pouvant être aggravée par l'HAP sous-jacent (Lo et al., 2014).

Dans 13 cas, on a pu recourir à l'échocardiographie et à la radiographie thoracique pour mettre en évidence d'autres anomalies ; les résultats sont présentés ci-dessous. On rappelle que l'ECG est un mauvais indicateur de modifications anatomiques lésionnelles cardiaques.

Si on ne trouve rien à l'issue d'une démarche d'exploration exhaustive, on pourra alors supposer que le souffle est d'origine sanguine (MacKay et al., 1999).

Tableau 20: Caractéristiques échographiques et radiographiques cardiaques des cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Hypertrophie | Dilatation | Insuffisance cardiaque |
|----------------------------|-----------------|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Flood et al., 1999 | 1 | Cardiomyopathie hypertrophique modérée | Dilatation atriale modérée | NON |
| | 2 | du VG | NON | NON |
| MacKay et al., 1999 | 1 | NON | NON | NON |

| | | | | |
|------------------------------|------------|---|-----------------|-------------------|
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | Hypertrophie septale légère. Pas de cardiomyopathie | Atrium G dilaté | NON |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | NON | NON |
| Javadi et al., 2005 | n°1 | Du VG | NON | NON |
| | n°2 | Du VG | de l'OG en plus | G |
| Haldane et al., 2007 | 1 | du VG et du septum | NON | G |
| Rose et al., 2007 | 1 | NON | NON | NON |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | NON - Contractibilité du VG normale | bi-atriale | congestive D et G |
| Smith et al., 2012 | 1 | du VG | NON | NON |
| Lo et al., 2013 | 1 | Hypertrophie du VG dans 1 cas | NON | NON |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | Hypertrophie du VG et du septum | NON | NON |

| | | | |
|-------------------|---|---|---|
| Sous-total | 9 | 4 | 3 |
|-------------------|---|---|---|

| | | | | |
|----------------------|----------|---|----------------------------------|--------------------------|
| Cas de l'ENVT | 5 | 2 | 1 : Dilatation atriale gauche | 1 : Insuffisance mitrale |
|----------------------|----------|---|----------------------------------|--------------------------|

| Publication | Effectif | OAP | Cardiomégalie à la radiographie | Anomalie de remplissage ventriculaire à l'échographie |
|------------------------------|-----------------|------------|--|---|
| Flood et al., 1999 | 2 | NON | Modérée | NON |
| MacKay et al., 1999 | 1 | NON | NON | NON |
| Moore et al., 2000 | 1 | NON | Modérée, élargissement bi-atrial | NP |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | NON | Légère | NON |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | Modérée | NON |
| Haldane et al., 2007 | 1 | NON | NP | Défaut de remplissage sévère du VG : d'origine primaire ou pseudo- |

| | | | | |
|------------------------------|----------|-----|---------|--|
| | | | | hypertrophie du VG liée à l'hypovolémie avancée |
| Rose et al., 2007 | 1 | NON | Modérée | Obstruction au débit du VD Pas d'insuffisance valvulaire |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | NON | NP | Surcharge volémique des deux ventricules |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | NON | NON | NON |

| | | | | |
|-------------------|----------|--|----------|----------|
| Sous-total | 1 | | 5 | 3 |
|-------------------|----------|--|----------|----------|

N.B. :

D : droit / G : gauche.

O : oreillette / V : ventricule.

On constate que la totalité des 13 cas d'HAP ayant bénéficié d'une échocardiographie présentaient une atteinte cardiaque avérée par imagerie médicale. A la lecture des comptes-rendus communiqués, on peut observer une hypertrophie myocardique du ventricule gauche (souvent modérée) qui concerne parfois le septum, une cardiomégalie (toujours modérée) et une dilatation atriale gauche et/ou droite.

Dans trois cas, une insuffisance cardiaque au stade congestif était présente, assortie d'un œdème aigu du poumon dans un des trois cas ; l'issue a été fatale à court terme dans les trois cas. On n'assiste que de façon occasionnelle à la formation d'une insuffisance cardiaque congestive lors d'HAP chez l'homme (Ahn, 1994).

Une insuffisance cardiaque congestive a été diagnostiquée sur l'un des deux cas publiés d'HAP associé à un hyperprogestéronisme (DeClue et al., 2005 ; Briscoe et al., 2009). L'insuffisance cardiaque a déjà été rapportée dans un cas d'hyperprogestéronisme chez le chat et le mécanisme physiopathologique n'est pas connu (Rossmeisl et al., 2000).

L'HTAS reste la cause la plus probable pouvant expliquer ces modifications anatomo-fonctionnelles cardiaques. En contexte d'HAP, l'excès d'aldostérone circulante expose le cœur à l'action pro-inflammatoire et pro-fibrosante de cette hormone (cf. II.2.4).

III.7. Signes cliniques non spécifiques

Tous les chats souffrants d'HAP ne présenteront pas de signes cliniques liés à l'hypokaliémie ou à l'HTAS : ils peuvent être présentés pour des motifs bien plus frustes. Ainsi, le profil clinique fréquent est celui du « vieux chat fatigué qui maigrit et boit davantage » (Ahn, 1994).

Tableau 21: Recensement des signes cliniques non spécifiques des cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Pu/Pd | Abattement | Perte de poids & Amyotrophie | Anorexie | Vomissements Diarrhée Constipation | Hypothermie | Mauvais état du pelage |
|------------------------|----------|-------|------------|------------------------------|----------|--|-------------|------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | | 1 | 1 | 1 | | | 1 |
| Flood et al., 1999 | 2 | 2 | | 2 | 1 | | 1 | 1 |
| MacKay et al., 1999 | 1 | | | 1 | | | 1 | 1 |
| Moore et al., 2000 | 1 | | 1 | | | | | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 3 | | | | | | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | | 1 | | | | 1 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | | 1 | | | 1 | | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | |
| Rose et al., 2007 | 1 | | 1 | | 1 | 1 | 1 | |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 | | | | 1 | | 1 |
| Combes et | 6 | 3 | 3 | 1 | 3 | 4 | 4 | |

| | | | | | | | | |
|-----------------------|----|---|---|---|--|--|--|--|
| al., 2013 | | | | | | | | |
| Lo et al., 2013 | 10 | 3 | | | | | | |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | | 1 | 1 | | | | |

| | | | | | | | | |
|--------------|-------------------|----|---|---|---|---|---|---|
| Total | 41 | | | | | | | |
| | Sous-total | 14 | 9 | 9 | 7 | 7 | 7 | 6 |

| | | | | | | | | |
|----------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| Cas de l'ENVV | 5 | 2 | 3 | | 2 | 1 | | |
|----------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|

| Publication | Effectif | DSH | Polyphagie | Effet-masse abdominal | Abdomen pendulaire | Dyspnée / Tachypnée | Alopécie | Atrophie cutanée | Agitation |
|------------------------------------|----------|-----|------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------|------------------|-----------|
| Eger et al., 1983 | 1 | 1 | | | | | | | |
| Flood et al., 1999 | 2 | | | 1 | 1 | | | | |
| MacKay et al., 1999 | 1 | | | | | 1 | | | |
| Moore et al., 2000 | 1 | | | | | 1 | | | |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | | | | | | | | 1 |
| Ash et al., 2005 | 13 | | 2 | 1 | | | | | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | | | | | 1 | 1 | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | | |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | | | 1 | | | | | |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 1 | 1 | | 1 | | 1 | | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 | | | | | | | |
| Combes et al., 2013 | 6 | 2 | | 1 | | 1 | | | |

| | | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lo et al., 2013 | 10 | | 2 | | | | | | |
| Total | 41 | | | | | | | | |
| | Sous-total | 6 | 5 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 1 |
| Cas de l'ENVT | 5 | | | | | 1 | | | |

N.B. :

Pu/Pd : Polyurie-Polydipsie

DSH : Déshydratation

Ce tableau a pour objet de recenser les symptômes non spécifiques qui ont été rattachés au cortège clinique de l'HAP car ils n'ont pu être imputés à aucune autre cause.

La polyurie-polydipsie est le premier signe à être rapporté en terme de fréquence ; ce signe clinique peut résulter à la fois de l'hypokaliémie et d'une maladie rénale chronique débutante, au stade non azotémique. On peut considérer qu'elle est liée au déficit potassique et à une incapacité secondaire du rein à concentrer les urines mais on peut également supposer qu'elle reflète le développement d'une résistance rénale à l'action de l'hormone antidiurétique et/ou d'une élévation du seuil osmotique déclenchant son relargage. Un seul cas illustrant la seconde hypothèse a été documenté chez le chien (Rijnberk, Kooistra, et al., 2001) et deux chats de l'étude menée par Ash, Tasker, 2005 sont suspectés d'avoir présenté une polyurie-polydipsie imputable à ce phénomène.

Des signes digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée, constipation) sont rapportés mais sont malheureusement peu spécifiques.

On signale que l'atrophie musculaire est généralement responsable de la présence d'un abdomen pendulaire ; de même, la polymyopathie hypokaliémique contribue au moins pour partie au développement d'une dyspnée. En revanche, les autres symptômes recensés ne peuvent être rattachés de façon aussi claire à la physiopathologie de l'HAP.

Sur l'ensemble des cas publiés d'HAP, deux chats ne présentaient aucune anomalie à l'examen clinique le jour de la présentation (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; Javadi et al., 2005). On constate donc que certains chats n'expriment pas de signes cliniques (même épisodiques ou faisant partie de l'anamnèse), qu'ils soient liés à une HTAS ou à une hypokaliémie. Cela souligne, s'il en est besoin, le rôle de dépistage du suivi gériatrique. Chez un chat à risque (notamment si ce dernier souffre d'une MRC), le dépistage doit comporter *a minima* une mesure indirecte de la pression artérielle ou, à défaut, un examen du fond d'œil pour détecter une HTAS le plus précocement possible.

III.8. Récapitulatif des principaux signes d'appel d'un HAP

Tableau 22 : Récapitulatif des principaux signes d'appel d'un HAP.

| Effectif | Hypokaliémie à l'admission | HTAS | Faiblesse musculaire à l'admission | Signes oculaires | Signes cardiovasculaires (souffle, arythmie) |
|--------------------|----------------------------|-------------|------------------------------------|------------------|--|
| Total | 81 | 63 | 65 | 56 | 55 |
| Sous-total | 67 | 52 | 42 | 27 | 23 |
| Pourcentage | 83 % | 83 % | 65 % | 48 % | 42% |

| Cas de l'ENVT | Présentation clinique | Hypokaliémie à l'admission | HTAS | Signes oculaires | Signes cardiovasculaires (souffle, arythmie) |
|---------------|--|----------------------------|------|------------------|--|
| 1 | Polyurie-polydipsie depuis 1 mois, abattement depuis 1 semaine | OUI | OUI | NP | OUI |
| 2 | Ventroflexion cervicale aiguë Récidive : polyurie-polydipsie puis ventroflexion cervicale, anorexie et adypsie aigus. | OUI | OUI | OUI | OUI |
| 3 | Cécité d'apparition aiguë | OUI | OUI | OUI | NON |
| 4 | Faiblesse musculaire, ataxie, ventroflexion cervicale, hypovigilance | OUI | OUI | NON | OUI |
| 5 | Abattement important sans hypovigilance | OUI | OUI | NON | OUI |

Chez l'homme, l'HAP se caractérise classiquement par un excès d'aldostérone associé à une ARP normale à diminuée, une kaliémie normale à diminuée (avec augmentation marquée de la kaliurèse) et une HTAS modérée à sévère (Ahn, 1994 ; Bravo, 1994 ; Young et al., 1990 ; Melby, 1991 ; Vallotton, 1996 ; Litchfield, Dluhy, 1995).

Chez le chat, on retrouve comme prévu la triade HTAS / hypokaliémie / faiblesse musculaire, chacun survenant dans plus de la moitié des cas. Les signes cliniques oculaires et cardiaques sont rencontrés à hauteur de 48 et 42 % des cas chacun ; un examen clinique attentif permet généralement de les dépister.

On notera que la taille des effectifs est la plus grande dont on dispose : ce panorama de signes cliniques peut donc être considéré comme représentatif.

IV. ANOMALIES BIOLOGIQUES LORS D'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT :

L'HAP ne provoque pas toujours d'anomalies biochimiques significatives, notamment lors de la première présentation clinique. Lorsqu'elles sont présentes, ces anomalies biochimiques sont cohérentes avec un excès d'aldostérone circulante.

On recommande de dépister l'HAP chez tout chat présentant une hypokaliémie et/ou une HTAS, voire même une azotémie modérée, dès lors que le bilan hématologique et biochimique de première intention ne parvient pas à identifier une cause sous-jacente.

Les anomalies fréquentes incluent l'hypokaliémie, l'hypertension et l'alcalose métabolique (William F. Jr. Young, 1997). On note qu'il s'agit de l'inverse de la présentation clinique et biologique de l'hypocorticisme (Daniel et al., 2015).

IV.1. Protocole de prélèvement sanguin

Il convient de collecter 8 mL de sang afin d'avoir assez de matériel pour pouvoir mener l'ensemble des analyses sanguines requises. Pour recueillir un tel volume, la ponction à la veine jugulaire est la plus appropriée.

- 3 mL de sang seront collectés dans un tube hépariné, centrifugé pendant 10 minutes et conservé à température ambiante. Avec ce sang, on pourra réaliser la biochimie sanguine et les dosages hormonaux de routine.
- 1 mL de sang sera prélevé sur tube EDTA et permettra d'obtenir une numération-formule sanguine.
- 4 mL de sang seront collectés dans un tube EDTA réfrigéré et seront immédiatement centrifugés pendant 10 minutes à 4°C. Le plasma sera conservé à -25°C : il servira aux dosages hormonaux non conventionnels.

Il est recommandé d'arrêter tout traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine une semaine avant le début des analyses sanguines afin d'éviter toute interférence. De même, l'animal doit idéalement être mis à jeun 12 heures avant la prise de sang.

IV.2. Modalités de l'analyse d'urine

Les propriétaires peuvent collecter l'urine à la maison en utilisant une litière non absorbante, qui ne change pas la composition de l'urine (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). Cette urine devra être conservée au réfrigérateur et ne sera utilisable que dans les 24h après sa production. Si cela s'avère impossible, une cystocentèse sera effectuée par le vétérinaire le jour de la consultation.

On a besoin de 3 mL d'urine pour effectuer une bandelette urinaire, la mesure de la densité urinaire au réfractomètre, le rapport protéines/créatinine urinaire et l'examen du sédiment urinaire. De l'urine supplémentaire peut s'avérer nécessaire au calcul de la clairance fractionnelle du potassium (cf. IV.3).

La bandelette urinaire permet de connaître le pH, la présence d'une glucosurie et d'une activité peroxydasique.

L'urine doit être centrifugée pendant 5 minutes avant l'analyse du sédiment au microscope, si un culot est présent.

IV.3. Kaliémie et kaliurie

Quand Conn décrit pour la première fois l'HAP en 1955, il définit trois critères essentiels au diagnostic : l'hypokaliémie, l'hypertension et une CPA élevée.

Chez l'homme, dans les premières décennies suivant la découverte de l'hyperaldostéronisme, la présence d'une hypokaliémie était à mettre en évidence avant d'envisager tout recours à un test diagnostique supplémentaire. L'instauration de ce prérequis a contribué au sous-diagnostic de cette affection chez les patients souffrant d'hypertension. Ce n'est que dix ans plus tard, en 1965, que Conn et al. décrivent l'existence d'un HAP associé à une normokaliémie.

On s'est depuis rendu compte que l'hypokaliémie n'est que rarement identifiée lors d'hyperaldostéronisme chez l'homme, tout au moins à un stade avancé de son évolution (Calhoun, 2007 ; Rossi et al., 2008b ; Young, 2003). De la même façon, on a vu plus haut que sur l'ensemble des cas publiés d'HAP, 16% des chats ne présentaient pas d'hypokaliémie au moment du diagnostic.

Si on ajoute à cela que cette maladie est aujourd'hui mieux connue des praticiens, le dépistage se fait donc de façon plus précoce et les chats sont donc de plus en plus susceptibles de présenter une kaliémie encore normale au moment du diagnostic. Cette tendance est à l'image de ce qui a pu se passer chez l'homme au moment où les procédures de dépistage sont devenues disponibles (Reusch et al., 2010).

Toutefois, l'hypokaliémie reste l'anomalie biochimique ayant la plus forte prévalence lors du diagnostic d'HAP chez le chat, à savoir 83 % (cf. III.4). Dans cette espèce, l'hypokaliémie sera généralement modérée à sévère, voire normale en début d'évolution (Javadi et al., 2005). Comme chez l'homme, la présence d'une hypokaliémie est le reflet d'un stade déjà avancé dans l'évolution de la maladie. C'est pourquoi l'absence d'une hypokaliémie ne doit en aucun cas constituer un critère d'exclusion. Ecarter l'hypothèse de l'HAP sur la base d'une seule valeur de kaliémie normale conduit à un sous-diagnostic de cette affection, notamment au sein de la population de chats souffrant d'hypertension. Il convient donc de coupler la mesure de la kaliémie à un dépistage d'HTAS.

A titre d'exemple, 6 des 11 cas de l'étude de Javadi et al., 2005 étaient en hypokaliémie à la présentation initiale. La kaliémie était normale chez les 5 autres cas et elle s'est développée plus tard chez 2 de ces 5 cas.

En contexte épidémiologique de suspicion, un dépistage complet et systématique permettrait d'éviter cet écueil et d'obtenir une prévalence plus exacte de la maladie.

La fraction d'excrétion urinaire du potassium correspond au pourcentage de potassium filtré par le rein et excrété dans l'urine. On la calcule en fonction de la kaliémie et de la kaliurie, car la kaliurie peut varier avec la réabsorption d'eau. Ce paramètre sera fortement augmenté suite à l'action de l'aldostérone présente en excès et peut ainsi conforter le diagnostic d'hyperaldostéronisme.

Dans le cas publié de Flood et al., 1999, la fraction d'excrétion urinaire en potassium était supérieure à 50% dans les deux cas, sachant que la valeur-seuil établie chez des animaux en hypokaliémie est à 6% (DiBartola, 1992).

De même, dans l'étude de Rose et al., 2007, la fraction d'excrétion urinaire du potassium de ce chat était à 83%, soit largement supérieure à 50%.

Une étude menée chez des chats sains a toutefois montré que la fiabilité d'une mesure ponctuelle de la fraction d'excrétion urinaire en potassium au moyen d'un échantillonnage aléatoire d'urines était inférieure à celle d'une mesure faite sur 72h (Finco et al., 1997). Néanmoins, cette étude montre que même si ces mesures ponctuelles de la fraction d'excrétion urinaire en potassium sont moins précises, elles ne doivent jamais dépasser 50% chez le chat sain.

Ce paramètre serait intéressant à suivre après la mise en place du traitement médical qui, comme on le verra plus loin, consiste à administrer un diurétique antikaliurétique, la spironolactone. Malheureusement, les conditions analytiques nécessaires à sa fiabilité excluent son usage en pratique clinique.

IV.4. Natrémie

L'effet de la rétention sodée sur l'élévation de la natrémie est masqué par l'effet de dilution lié à l'augmentation simultanée de la volémie. En effet, l'aldostérone provoque une réabsorption simultanée de sodium et d'eau. Cette subtilité physiopathologique fait consensus dans l'ensemble des publications à ce sujet (Flood et al., 1999 ; Ash, Tasker, 2005 ; DeClue et al., 2005 ; Rose et al., 2007 ; Schulman, 2010 ; Hall, 2010).

A la lumière de ces éléments, on comprend pourquoi la natrémie est tout au plus légèrement augmentée alors que la quantité corporelle totale de sodium est augmentée (Chiaromonte, Greco, 2007).

Chez, l'homme, on a décrit depuis longtemps des cas d'HAP présentant une natrémie normale (Ganguly, 1998).

Tableau 23: Troubles de la natrémie à l'admission chez les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Hypokaliémie à l'admission | Natrémie normale à l'admission | Hypernatrémie à l'admission | Hyponatrémie à l'admission |
|--|----------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | OUI | 1 | | |
| Flood et al., 1999 | 2 | 2 / 2 | 1 | 1 | |
| MacKay et al., 1999 | 1 | OUI | | 1 | |
| Maggio et al., 2000 | 1 | OUI | 1 ? | | |
| Moore et al., 2000 | 1 | OUI | 1 | | |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | 1 | | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 13 / 13 | 12 | 1 | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | OUI | 1 | | |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 / 3 + 3 | 11 | | |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | | 1 | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | 1 | | |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | 1 | | |
| Djajaniningrat- Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | OUI | 1 | | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | 1 | | |
| Djajadiningrat- Laanen et al., 2011 | 1 | OUI | | | 1 |
| Smith et al., 2012 | 1 | OUI | 1 | | |
| Combes et al., 2013 | 6 | 6 / 6 | NP | NP | NP |
| Djajaniningrat- Laanen et al., 2013 | 9 | 3 / 3 + 2 | NP | NP | |
| Lo et al., 2013 | 10 | 7 / 10 | 10 | | |
| Daniel et al., 2015 | 16 | 15 / 16 | NP | NP | NP |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | NON | 1 | | |

| | | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|------------|------------|
| Total | 82 | 81 | 50 | 50 | 50 |
| Sous-total | | 67 | 45 | 4 | 1 |
| Pourcentage | | 83 % | 90 % | 8 % | 2 % |

| | | | | | |
|----------------------|----------|---|---|---|---|
| Cas de l'ENVT | 5 | 5 | 4 | 1 | 0 |
|----------------------|----------|---|---|---|---|

N.B. :

Les intervalles de référence utilisés pour diagnostiquer les troubles électrolytiques précités sont ceux communiqués par les études et sont propres à leur laboratoire d'analyse biologique.

Il ressort de ce tableau que la natrémie est normale à l'admission en règle générale. On constate que seuls 8 % chats pour qui la natrémie a été mesurée présentaient à la fois une hypernatrémie et une hypokaliémie théoriquement attendues. L'hypernatrémie n'était donc pas présente à chaque fois et ce n'est donc en aucun cas un critère diagnostique d'exclusion suffisant.

On lit parfois qu'il est impossible qu'un chat en HAP développe une hyponatrémie et que cela constitue même un signe clinique d'exclusion d'un HAP. Les résultats exposés ici démontrent le contraire.

On remarque que dans les quelques cas où la natrémie sort de l'intervalle de valeurs usuelles, la valeur oscille dans le voisinage de la valeur limite et revient d'ailleurs souvent dans les valeurs usuelles de façon spontanée. C'est inattendu et difficile à expliquer mais cela reflète sûrement l'instabilité des équilibres hydro-électrolytiques, rendus hypersensibles à cause de la surabondance d'aldostérone circulante et à l'action antagoniste du phénomène d'échappement à l'action des minéralocorticoïdes (cf. I.4.1).

IV.5. Créatine kinase (CK)

On détecte fréquemment une augmentation marquée de l'activité plasmatique de la créatine kinase (CK) suite à la polymyopathie hypokaliémique (Ahn, 1994).

Tableau 24: Augmentation de l'activité plasmatique de la CK à l'admission chez les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | CK augmentée | Polymyopathie hypokaliémique associée |
|----------------------------|-----------------|---------------------|--|
| Eger et al., 1983 | 1 | 1 | 1 |
| MacKay et al., 1999 | 1 | 1 | 1 |
| Moore et al., 2000 | 1 | 1 | 1 |
| Ash et al., 2005 | 11 | 10 / 11 | Les 10 chats + 1 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | NON |
| Rose et al., 2007 | 1 | 1 | 1 |

| | | | |
|-----------------------------|----------|-------|-------|
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 1 | 1 |
| Smith et al., 2012 | 1 | 1 | NON |
| Lo et al., 2013 | 6 | 6 / 6 | 6 / 6 |

| | | | |
|---------------------------------|-----------|-------------|---------------|
| Total | 24 | 24 | 22 (PH) |
| Sous-total | | 22 | 21 (CK↑ & PH) |
| Pourcentage sur 65 chats | | 92 % | 96 % |

N.B. :

CK↑ : Augmentation de l'activité plasmatique de la CK / PH : Polymyopathie hypokaliémique

On a vérifié que tous les cas de polymyopathie hypokaliémique comptabilisés ici présentaient effectivement une augmentation de l'activité plasmatique de la CK.

L'élévation de ce paramètre lors d'HAP est présente à hauteur de 92% (lorsque le dosage a été effectué) et 96% des cas présentaient une augmentation de l'activité plasmatique de la CK et une polymyopathie hypokaliémique associée. Il s'agit donc d'un indice diagnostique fort permettant de confirmer une suspicion de polymyopathie hypokaliémique en contexte d'HAP.

IV.6. Alanine-aminotransférases (ALAT)

Tableau 25: Prévalence de l'élévation des ALAT dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | ALAT ↑ | ALAT normales | CK augmentée | Polymyopathie hypokaliémique |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 | | NP | NON |
| MacKay et al., 1999 | 1 | 1 | | 1 | 1 |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | 1 | NP | 1 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | 1 | NP | 1 |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | | 1 | | |
| Total | 6 | 2 | 3 | 1 | 3 |
| Cas de l'ENVT | 5 | 0 | 5 | NP | 2 et 1 récursive |

On peut observer une élévation modérée des ALAT dans deux cas, que l'on peut corrélérer avec un bon degré de certitude à des dommages musculaires importants (Swenson, Graves, 1997). En effet, l'augmentation de l'activité des ALAT (et des ASAT) est probablement la conséquence d'une hypokaliémie persistante, à l'origine d'une rhabdomyolyse suite aux dommages infligés aux membranes des cellules musculaires (Dow, LeCouteur et al., 1987). Toutefois, une hépatopathie concomitante doit être écartée.

L'effectif très petit pour lesquels les ALAT ont été mesurées ne permet cependant de tirer aucune conclusion solide d'un point de vue statistique, d'autant plus qu'il n'a que rarement été couplé à la mesure de l'activité plasmatique de la CK.

IV.7. Statut acido-basique

Tableau 26: Recensement du statut acido-basique des cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Statut acido-basique à l'admission | Bicarbonatémie, pCO ₂ , BE |
|-----------------------|----------|--|--|
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 Alcalose métabolique | Bicarbonatémie ↗ |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 1 Alcalose métabolique | Bicarbonatémie et pCO ₂ normaux, BE ↗ |
| DeClue et al., 2005 | 1 | Alcalose métabolique avec compensation respiratoire | Bicarbonatémie ↗ et pCO ₂ ↘ |
| Haldane et al., 2007 | 1 | Acidose métabolique lactique (hypoperfusion) et urémique | Bicarbonatémie ↘ et pCO ₂ ↗ BE ↘ |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | Alcalose métabolique | Bicarbonatémie ↗ |

| | | |
|--------------|----------|--|
| Total | 6 | 4 Alcalose métabolique / 1 Acidose métabolique |
|--------------|----------|--|

| | | | |
|----------------------|----------|--|---|
| Cas de l'ENVT | 5 | 1 : Acidose métabolique (contexte d'IRA post-rénale) | Bicarbonatémie ↘, BE ↘ |
| | | 1 : Alcalémie limite par alcalose métabolique | Bicarbonatémie ↗ |
| | | 1 : Alcalémie limite par alcalose respiratoire | Bicarbonatémie normale, pCO ₂ ↘ (hyperventilation) |

N.B. :

BE : Excès de base (en mmol/L)

pCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone (en mm Hg).

Bicarbonatémie : Concentration plasmatique en bicarbonates (en mmol/L)

Le statut acido-basique n'est que rarement renseigné alors que dans les résultats de gazométrie sanguine rapportés (dont les 3 gazométries veineuses effectuées à l'ENVT), des anomalies étaient présentes à chaque fois. Comme annoncé, l'alcalose métabolique due à l'augmentation de la concentration plasmatique en bicarbonates est la plus souvent rencontrée. Les cas d'acidose métabolique répondent probablement d'un autre mécanisme, comme par exemple une insuffisance rénale aigue ou chronique.

On signale d'ailleurs que, parmi les 33 cas de tumeurs surrenaliennes chez le chat présentés dans l'étude de Daniel et al., 2015 dont on a mesuré la bicarbonatémie, 1/3 d'entre eux présentaient une alcalémie.

Chez l'homme, une alcalose hypokaliémique peut entraîner une diminution du calcium ionisé, ce qui peut conduire à une tétanie et une paresthésie (Eger et al., 1983).

IV.8. Autres conséquences biologiques lors d'HAP

IV.8.1. Magnésiémie

Tableau 27: Cas d'hypomagnésiémie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Magnésiémie normale | Magnésiémie dans les valeurs basses | Hypomagnésiémie |
|------------------------------|-----------------|----------------------------|--|------------------------|
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | | 1 | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 1 | | |
| Javadi et al., 2005 | 6 | 3 | 1 | 2 |
| Rose et al., 2007 | 1 | | | 1 |
| Total | 9 | 4 | 2 | 3 + 2 = 5 |

Chez l'homme, on a établi dès le début que l'hypomagnésiémie accompagnait classiquement l'hypokaliémie lors d'HAP (Conn, 1955)

On a démontré depuis, en tout cas chez l'homme, que l'aldostérone avait un rôle facilitateur dans l'excrétion urinaire de magnésium. (Epstein, 2001a). On a également montré que l'excrétion de magnésium survenait de façon conjointe avec celle du potassium lors d'excès d'aldostérone circulante chez l'homme (Lauler, 1990).

On notera que dans les 9 cas chez qui ce paramètre a été mesuré, la magnésiémie était soit dans les valeurs basses de l'intervalle de référence, soit diminuée dans 5 cas. On constate donc que, souvent, la magnésiémie est au moins dans les valeurs basses lors d'HAP ; même si l'effectif est petit, cela encourage le praticien à surveiller ce paramètre en parallèle de la kaliémie. On peut en effet supposer que des anomalies de la magnésiémie auraient été détectées si ce paramètre avait été demandé dans les autres cas publiés d'HAP ; en effet, il ne fait pas partie du panel biologique de première intention lors de suspicion d'HAP.

Or, on sait que la correction de la magnésiémie peut permettre de corriger certains cas d'hypokaliémie réfractaire à une supplémentation pourtant correctement effectuée ((DiBartola, 2012)).

IV.8.2. Glycémie et cholestérolémie

Tableau 28: Anomalies de la glycémie à l'admission dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Glycémie normale | Hyperglycémie | Hypoglycémie |
|--|----------|------------------|---------------|--------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | 1 | | |
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 | 1 | |
| Moore et al., 2000 | 1 | | 1 (modérée) | |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 1 | | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 13 | | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | | 1 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | | | 1 |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | 1 | |
| Rose et al., 2007 | 1 | | 1 | |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 1 | | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 | | |
| Djajadiningrat- Laanen et al., 2011 | 1 | 1 | | |
| Koutinas et al., | 1 | 1 | | |

| | | | | |
|----------------------|-----------|----|---|---|
| 2015 | | | | |
| Total | 25 | 20 | 4 | 2 |
| Cas de l'ENVV | 5 | 5 | 0 | 0 |

N.B. :

On signale que l'hypoglycémie décrite dans le cas publié par Reimer et al., 2005 était la conséquence d'un insulinome concomitant. Pour autant, l'hypokaliémie et les signes cliniques de polymyopathie associés ont été attribués à l'HAP et non pas à cet insulinome par les auteurs.

Tableau 29: Cas de glucosurie à l'admission dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Glucosurie |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 OUI |
| DeClue et al., 2005 | 1 | OUI |
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI |
| Total | 3 | 2 |

Tableau 30: Cas d'hypercholestérolémie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Hypercholestérolémie |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| Haldane et al., 2007 | 1 | 1 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 |
| Smith et al., 2012 | 1 | 1 |
| Total | 3 | 3 |

Lorsqu'apparaissent de façon conjointe une polyphagie, une polyurie-polydipsie, un abdomen pendulaire et une fragilité cutanée, tous ces signes cliniques ne peuvent pas être expliqués par l'HAP. Cela suggère la présence d'une autre endocrinopathie sous-jacente, à savoir un diabète sucré en première hypothèse ; un diabète sucré a été établi dans 3 cas publiés d'HAP après avoir démontré l'existence d'une hyperglycémie élevée et persistante associée à une glucosurie.

On rappelle que l'hyperglycémie peut s'expliquer par un diabète sucré (polyurie-polydipsie, hypercholestérolémie, protéinurie et glucosurie) et par le stress (glucosurie modérée) (Haldane et al., 2007).

En contexte d'HAP, la faiblesse musculaire est probablement liée à une polymyopathie hypokaliémique mais lorsqu'un diabète sucré se surajoute, une polyneuropathie diabétique ne peut être exclue. On peut donc se demander s'il est possible que le diabète sucré ne soit pas seulement présent de façon concomitante, mais bel et bien secondaire à l'HAP.

Chez l'homme, on a en effet établi *in vitro* que l'hypokaliémie induite par l'HAP peut perturber la sécrétion d'insuline et la fixation de ses récepteurs ; elle peut également provoquer un dysfonctionnement des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, voire même leur apoptose. Toujours *in vitro*, l'aldostérone interfère avec les voies de signalisation cellulaire de l'insuline et diminue la sensibilité à l'insuline dans les adipocytes humains (Kumagai et al., 2011). Tout cela rendrait possible une élévation persistante de la glycémie et, à terme, l'apparition d'une glucotoxicité sur les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, phénomène bien connu chez le chat : on passe alors d'une phase d'insulinorésistance à une phase d'insulinopénie vraie. Ce phénomène survient chez 25 à 50 % des patients humains souffrant d'HAP (Young et al., 1990 ; Melby, 1991 ; Litchfield, Dluhy, 1995). Ces études cliniques ont d'ailleurs montré qu'il existait dans cette espèce une association entre le niveau d'aldostéronémie et l'insulinorésistance.

La seule valeur de l'insulinémie dont on dispose dans un contexte similaire chez le chat provient de l'étude de Flood et al., 1999 et était normale : c'est un résultat anormalement bas compte-tenu du fait que le chat était en hyperglycémie. Cette observation permet de suspecter que le phénomène présenté ci-dessus s'est installé chez ce chat.

On ne sait toutefois pas jusqu'à quel point l'hypokaliémie peut freiner le relargage d'insuline chez le chat, sauf si on met en évidence une disparition complète du diabète sucré après la surrénalectomie ; dans le cas contraire, une autre catégorie d'atteinte des cellules β pancréatiques serait alors suspectée (Flood et al., 1999) ; or, le chat en question n'a pas pu être opéré. On n'a donc aucune donnée sur l'éventuelle réversibilité du phénomène.

Quoiqu'il en soit, le fait que l'hyperglycémie ait pu persister malgré des doses d'insuline supérieures à 3 UI/kg/jour reçues par ce chat est en faveur de l'hypothèse d'une insulinorésistance induite par l'état d'hyperaldostéronisme.

Ainsi, chez les 4 cas d'hyperglycémie à l'admission, on peut supposer que l'hyperglycémie était le résultat conjoint de l'HAP, de l'hypokaliémie et du stress (Haldane et al., 2007).

Une hyperprogestéronémie a été détectée chez 2 chats chez qui ce paramètre a été mesuré et était associée à un diabète sucré dans les deux cas (DeClue et al., 2005 ; Briscoe et al., 2009). Le mécanisme physiopathologique responsable du développement d'une hyperprogestéronémie en contexte d'HAP sera introduit dans la partie V.1.3.

Un phénomène d'intolérance au glucose de l'instauration d'un état d'insulinorésistance médiée par la progestérone est décrit chez le chat (Boord, Griffin, 1999 ; Feldman, Nelson, 2004). C'est la raison pour laquelle il est classique d'observer un diabète sucré difficile à réguler lors d'hyperprogestéronisme sous-jacent chez le chat. Dans le cas décrit par DeClue et al., 2005, on constate en tout cas que l'hyperglycémie a immédiatement disparu après surrénalectomie. Le diabète sucré était probablement dû à l'hyperprogestéronémie mais il se peut que l'hyperaldostéronémie ait aggravé cette situation en empêchant la correction de la glycémie. Pourtant, le cas semblable décrit par Briscoe et al., 2009 avait un diabète sucré bien contrôlé médicalement au moyen de 0.5UI/kg d'insuline glargine injectée deux fois par jour en sous-cutané.

L'hypercorticisme a toute sa place dans le diagnostic différentiel du diabète sucré difficile à réguler. Il s'agit du seul autre syndrome lié à une production excessive de corticostéroïdes par le cortex surrénalien chez le chat. Toutefois, il est rare dans cette espèce et s'avère difficile à diagnostiquer ; les quelques présentations cliniques décrites se caractérisent par des formes sévères de diabète résistant à l'insuline dont les signes cliniques sont frappants, comme par exemple la fragilité cutanée (Haldane et al., 2007 ; Myers, Bruyette, 1994 ; Nelson et al., 1988). Un hypercorticisme a d'ailleurs été diagnostiqué chez le chat ayant fait l'objet de la publication de Smith et al., 2012, sur la base d'un test de freinage faible à la dexaméthasone.

Toutefois, il serait peu probable d'observer une CPA aussi élevée chez un chat dont l'affection primaire serait un hypercorticisme. De plus, des tests de stimulation à l'ACTH et de freinage faible à la dexaméthasone peuvent alors être effectués afin d'obtenir un profil des stéroïdes surrénaliens sécrétés par le chat : si les valeurs obtenues sont normales, cette hypothèse sera écartée.

En outre, on verra un peu plus loin que la synthèse de plus d'une hormone par une tumeur surrénalienne n'est pas courante (cf. V.1.3) (Briscoe et al., 2009).

IV.9. Modifications sur la numération-formule sanguine

Tableau 31: Anomalies de la numération-formule sanguine chez les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | NFS normale | NFS anormale |
|---------------------|----------|-------------|---|
| Eger et al., 1983 | 1 | 1 | |
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 | Formule de stress |
| MacKay et al., 1999 | 1 | | Anémie régénérative modérée Agglutination érythrocytaire |
| Moore et al., 2000 | 1 | 1 | |

| | | | |
|---|-----------|----------|--|
| Ash et al., 2005 | 13 | 13 | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 1 | |
| Reimer et al., 2005 | 1 | | Thrombocytose modérée |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | Anémie modérée normocytaire normochrome moyennement régénérative |
| Rose et al., 2007 | 1 | 1 | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | Lymphopénie modérée Leucogramme inflammatoire |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | 1 | |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | | Leucocytose neutrophilique |

| | | | |
|--------------|-----------|-----------|----------------------|
| Total | 25 | 19 | 6 formules anormales |
|--------------|-----------|-----------|----------------------|

| | | | |
|----------------------|----------|----------|--|
| Cas de l'ENVT | 5 | 1 | Leucocytose neutrophilique légère, thrombocytose légère |
| | | 1 | Anémie modérée normocytaire normochrome non régénérative (suspicion d'atteinte splénique concomitante) |
| | | 3 | Pas d'anomalie |

N.B. :

NFS : Numération-formule sanguine

La lymphopénie observée à l'admission du cas publié par Renschler et al., 2009 est probablement liée au stress. Les anomalies sur la lignée leucocytaire observées par la suite peuvent être expliquées par une inflammation liée à la présence de la tumeur surrénalienne et/ou une inflammation du tractus urinaire (urolithiases, infection).

De façon anecdotique, on signale que le cas de Renschler et al., 2009 souffrait de calculs urinaires, probablement responsables du leucogramme inflammatoire : après leur découverte, ils n'ont pas été analysés. Toutefois, aucune association entre un HAP et la présence de calculs urinaires n'a été rapportée.

L'hypervolémie entraînée par l'augmentation dérégulée de la rétention hydrosodée peut provoquer la dilution relative de la numération érythrocytaire : une anémie peut alors apparaître (Monroe, 1997). Dans le cas

de MacKay et al., 1999, l'anémie était modérée mais régénérative, ce qui ne correspond pas à l'hypothèse physiopathologique proposée.

On retiendra que lorsqu'on découvre une anémie, la première chose à exclure est la présence d'une hémorragie surrenalienne pré-/post-opératoire, notamment au moyen d'une échographie A-FAST. Toutefois, le saignement peut être occulte et passer inaperçu à l'échographie en urgence.

V. ETIOLOGIE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT

Le tout premier cas d'HAP diagnostiqué chez l'homme était dû à un adénome cortico-surrénalien (Conn, 1955). Depuis, de nombreuses découvertes ont été faites concernant l'étiologie de l'HAP, à la fois chez l'homme et chez le chat.

V.1. Causes décrites :

Chez l'homme, pas moins de six causes différentes ont été identifiées lors d'HAP (Young, 1997) : des adénomes/carcinomes surrenaliens produisant de l'aldostérone, une hyperplasie surrenalienne unilatérale / bilatérale, des tumeurs ovariennes produisant de l'aldostérone, un hyperaldostéronisme familial de type I et II (Young, 2003) et une origine idiopathique (Stewart, 1999 ; Wheeler, Harris, 2003). Dans cette liste, l'hyperplasie surrenalienne bilatérale et l'adénome surrenalien sont les plus couramment rencontrées chez l'homme (Young, 2007b ; Schulman, 2010).

Environ 1/3 des patients humains diagnostiqués présentent un adénome cortico-surrénalien produisant de l'aldostérone et 2/3 présentent une hyperplasie micronodulaire bilatérale idiopathique (Bravo, 1994 ; Young et al., 1990 ; Melby, 1991 ; Melmed, Williams, 2011 ; Young, 2007b).

Parmi les formes d'origine familiale, l'HAP répondant aux glucocorticoïdes provient d'un enjambement inégal entre le gène codant pour l'aldostérone-synthétase et celui codant pour la 11 β -hydroxylase précédemment présentée. Cela conduit à la formation d'un gène chimérique codant pour l'aldostérone-synthétase et dont la régulation ne dépend plus de l'angiotensine II mais de l'ACTH (Lifton et al., 1992 ; Pascoe et al., 1992).

Dans l'ensemble des cas publiés d'HAP chez le chat, l'injection d'une faible dose de dexaméthasone (0,01mg/kg IV) ont fait diminuer la concentration plasmatique en ACTH mais n'ont jamais fait varier la CPA de façon significative. Sachant d'autre part que les formes familiales surviennent dans le jeune âge alors que les formes sporadiques se développent chez des animaux d'âge avancé, l'hypothèse étiologique familiale est raisonnablement écartée chez le chat.

On connaît deux causes à l'HAP chez le chat (Javadi et al., 2005 ; Flood et al., 1999) dont la présentation fait l'objet de ce chapitre.

V.1.1. L'hyperplasie micronodulaire bilatérale idiopathique de la zone glomérulée (HMBI)

La première cause possible est l'hyperplasie micronodulaire bilatérale de la zone glomérulée, souvent bilatérale : l'origine est idiopathique et sa survenue est donc sporadique. Cette forme non tumorale partage de nombreuses similitudes avec l'HAP dit « idiopathique » chez l'homme. Son origine n'est pas clairement établie : on suspecte l'existence d'un facteur de stimulation circulant qui serait responsable de l'exacerbation du fonctionnement de la zone glomérulée, conduisant à terme à son hyperplasie. L'intervention d'un peptide d'origine hypophysaire, possiblement un fragment de pro-opiomélanocortine (POMC), a été proposée par certains auteurs et réfutée par d'autres (Griffing et al., 1985 ; Miyamori et al., 1990).

Une autre explication possible au développement d'une HMBI impliquerait l'axe hypophyso-gonadique. Cette hypothèse a vu le jour lorsqu'on a montré que chez la femme ménopausée, une oestrogénothérapie de substitution pouvait faire diminuer la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique (Harvey et al., 1999). Des résultats expérimentaux obtenus par la suite chez des rates ovariectomisées ont montré que l'œstradiol diminuait l'expression des récepteurs à l'angiotensine II du cortex surrénalien : ainsi, lors de stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, on observait une synthèse d'aldostérone moins importante (Roesch et al., 2000). Le mécanisme sous-jacent de cet effet potentiellement bénéfique n'est pas clairement établi. Il a été suggéré que l'œstradiol pourrait réguler directement la transcription des récepteurs à l'angiotensine II du cortex surrénalien et/ou moduler cette transcription de façon indirecte en modifiant l'expression d'une protéine cytoplasmique de découverte récente (Roesch et al., 2000).

Il a également été suggéré que les effets des œstrogènes sur la production de minéralocorticoïdes s'exerçaient au moyen d'un rétrocontrôle négatif exercé sur les gonadotropines hypophysaires : le modèle du furet s'impose alors pour explorer cette hypothèse. En effet, dans cette espèce, on a montré que la stérilisation augmente l'incidence d'apparition d'une hyperplasie (voire d'une tumeur) cortico-surrénalienne bilatérale LH-dépendante (Javadi et al., 2005) .

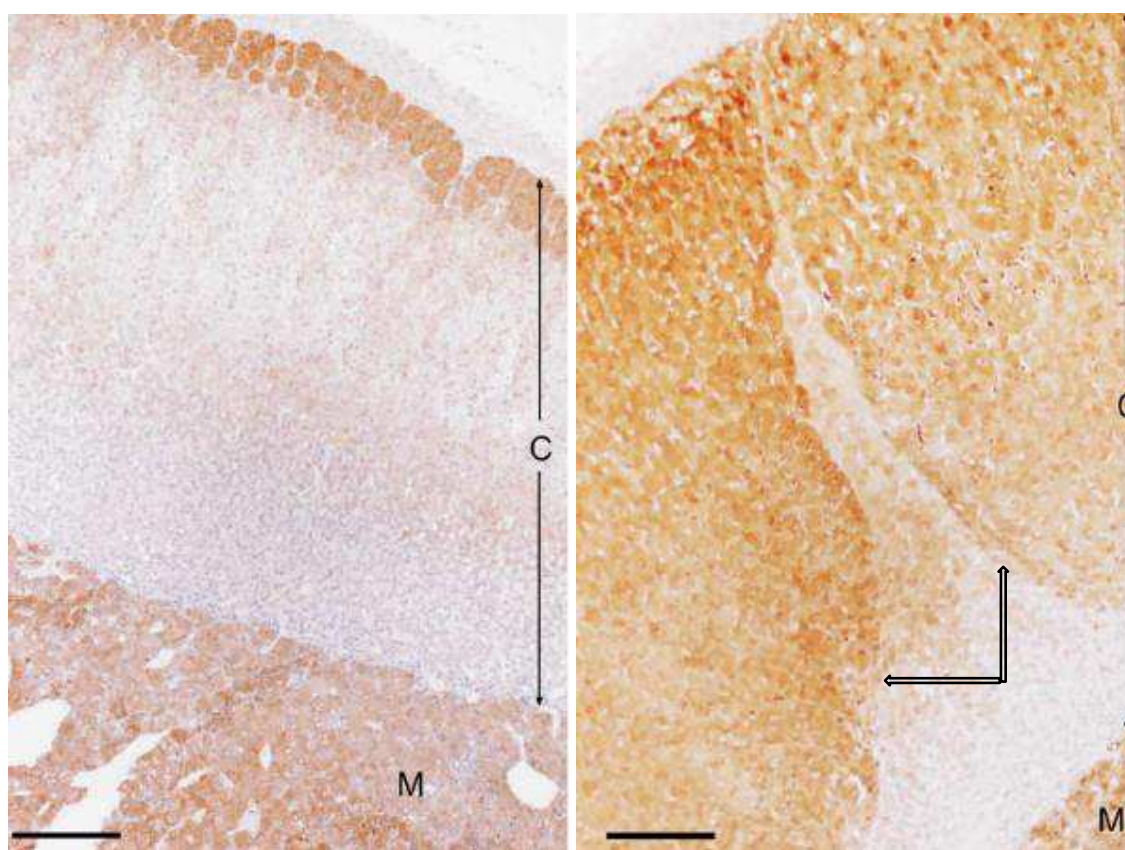
Après la stérilisation, la disparition du rétrocontrôle négatif exercé sur l'hypophyse par les hormones gonadiques conduit à des concentrations plasmatiques élevées en FSH et LH. Avec le temps, cela entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs cortico-surrénaux à la LH. On observe alors une surproduction d'hormones stéroïdes sexuelles et une hyperplasie surrénalienne (Schoemaker et al., 2002). A la lumière de ce mécanisme physiopathologique déjà établi, il est tentant de supposer que la LH pourrait jouer un rôle similaire lors d'HAP.

A ce propos, il a été montré que le ratio aldostérone/rénine (RAR) était significativement plus élevé chez un groupe de chats castrés que chez un groupe de chats entiers (Javadi et al., 2004). La quasi-totalité des chats souffrant d'HAP ayant fait l'objet d'une publication étant stérilisés, il est impossible d'établir une tendance.

La publication de Javadi et al., 2005 communique les résultats de l'analyse histopathologique des surrénales prélevées chez 3 chats souffrant d'HAP liée à une HMBI. Le cortex surrénalien était envahi dans sa quasi-totalité par de multiples petits nodules corticaux d'hyperplasie composés de grandes cellules pâles vacuolisées : les lésions s'étendaient jusque dans les zones réticulée et fasciculée. Ces lésions prenaient la coloration de façon diffuse et étaient positives au marquage à l'énolase spécifique des neurones (qui confirme le caractère neuroendocrine de l'affection).

La description des lésions histopathologiques observées dans ces 3 cas est similaire à ce que l'on observe chez l'homme lors d'HAP lié à une HMBI (Gordon et al., 1991).

Figure 11 : Coupes histologiques de cortex surrénalien colorées à l'énolase spécifique des neurones chez un chat sain (à gauche) et chez un chat souffrant d'HMBI (à droite) (échelle = 200 µm) (Javadi et al., 2005).



Chez le chat sain (à gauche), la coloration du cortex (C) est limitée à la zone glomérulée et on distingue des traces de coloration dans la partie externe de la zone fasciculée. Chez le chat souffrant d'HAP lié à une HMBI (à droite), le cortex est envahi dans sa quasi-totalité par de volumineux nodules hyperplasiques prenant la coloration (flèches). La médullosurrénale (M) prend la coloration de façon identique dans les deux coupes.

Les nodules d'HMBI ne sont généralement pas entourés d'une capsule de tissu conjonctif fibreux alors que les adénomes/carcinomes surrénaliens en sont partiellement ou complètement entourés : il s'agit d'un critère de diagnose utile à leur différenciation, rarement évidente (Meuten, 2002).

V.1.2. L'adénome/carcinome de la zone glomérulée

La seconde cause possible est d'origine néoplasique : on peut rencontrer un adénome ou un carcinome de la zone glomérulée, chacun pouvant être unilatéral ou bilatéral.

Dans les trois premiers cas publiés d'HAP chez le chat (Eger et al., 1983 ; Flood et al., 1999), une tumeur surrénalienne a été découverte à chaque fois : on pensait alors que c'était la seule forme existant chez le chat. Ce n'est que plus tard que les premiers cas d'hyperplasie micronodulaire bilatérale idiopathique ont été décrits pour la première fois (Javadi et al., 2005). A l'inverse, chez le chien, le premier cas décrit (Breitschwerdt et al., 1985) présentait une hyperplasie micronodulaire bilatérale idiopathique.

Jusqu'en 2005, les tumeurs surrénaliennes sécrétant de l'aldostérone étaient rapportées comme rares chez le chat (Gunn-Moore, 2005).

On classe les tumeurs entre adénome et carcinome sur la base de l'absence/présence de signes microscopiques et/ou d'autres critères de malignité qui sont référencés dans la publication de Labelle et al., 2004. Les signes d'infiltration, l'index mitotique, la présence ou absence d'embolus tumoraux et, surtout, le degré d'atypie cytologique sont les principaux critères utilisés.

Les adénomes surrénaliens se caractérisent par la présence de cellules néoplasiques bien différenciées qui conservent des caractéristiques communes avec les cellules sécrétantes surrénaliennes non atteintes. Il s'agit en effet de cellules bien individualisées, plutôt polyédriques, avec un noyau rond, basophile et peu chromatique avec un nucléole central. Le cytoplasme, de volume important et contenant des granules éosinophiles dans le cytoplasme, est souvent vacuolisé et comporte de nombreuses gouttelettes lipidiques. Ces cellules sont organisées en cordons ou en amas délimités par un fin réseau fibrovasculaire trabéculaire. Les tumeurs les plus volumineuses peuvent présenter des plages nécrotiques ou hémorragiques en leur centre. Les adénomes sont entourés de façon partielle ou totale par une capsule de tissu conjonctif fibreux d'épaisseur variable. Autour, on distingue un anneau de parenchyme corticosurrénalien comprimé par l'effet-masse (Maxie, Jubb, 2007). On signale que des adénomes surrénaliens peuvent se développer au sein de foyers d'HMBI.

Les carcinomes surrénaliens eux, se composent de cellules sécrétantes surrénaliennes présentant un degré de pléomorphisme plus élevé. Elles sont de grande taille, rondes à polyédriques et s'organisent en amas, en cordons ou en lobules. Cette organisation peut varier au sein d'une même tumeur et d'une tumeur à l'autre mais leur point commun est la densité cellulaire, toujours importante. Le noyau est de taille plus importante et le cytoplasme est plus densément vacuolisé ; sa coloration éosinophile est plus soutenue (Breitschwerdt et al., 1985). On constate ici aussi la présence d'un réseau fibrovasculaire de taille variable ; des zones hémorragiques peuvent d'ailleurs être détectées, faisant suite à la rupture des capillaires sinusoides ayant les parois les plus fines. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques surrénaliens d'origine et la capsule surrénalienne peuvent être infiltrés (Renschler et al., 2009). Des zones inflammatoires et nécrotiques, parfois étendues, peuvent se développer au centre d'amas cellulaires riches en lymphocytes et plasmocytes. Chez l'homme, la nécrose est fréquemment

présente lors de carcinome surrénalien ; elle est beaucoup moins fréquente lors d'adénome surrénalien (Demay, 2012).

Dans le cas de carcinome surrénalien décrit par Renschler et al., 2009, une inflammation xanthogranulomateuse accompagne la tumeur : il s'agit d'une variété d'inflammation chronique où le foyer inflammatoire est riche en lipophages, qui sont des macrophages ayant phagocyté des lipides et présentant un large cytoplasme clair, dit « spumeux ».

L'index mitotique (nombre de mitoses par champ à fort grossissement) est faible lorsqu'il est rapporté (Eger et al., 1983 ; Flood et al., 1999 ; Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; Renschler et al., 2009).

V.1.3. Les cas de synthèse hormonale multiple

L'HAP chez le chat a également été diagnostiqué comme faisant partie d'autres présentations cliniques et biologiques. En effet, les chats atteints d'une tumeur de la surrénale peuvent produire plus d'une hormone surrénalienne en excès (Boord, Griffin, 1999 ; Rossmesl et al., 2000 ; DeClue et al., 2005 ; Briscoe et al., 2009 ; Millard et al., 2009 ; Meler et al., 2011 ; Daniel et al., 2015).

Toutefois, la synthèse de plus d'une hormone surrénalienne par une tumeur surrénalienne reste peu fréquente et on ne dispose que de quelques exemples lors d'HAP.

On commencera par s'intéresser à deux cas publiés chez lesquels on a constaté une synthèse en excès de progestérone et d'aldostérone (DeClue et al., 2005 ; Briscoe et al., 2009) ayant pour origine une tumeur surrénalienne. Dans les deux cas en question, c'est une concentration plasmatique excessivement élevée en progestérone et ne répondant pas au test de stimulation à l'ACTH qui a permis de poser le diagnostic. Plusieurs hypothèses sont possibles pour expliquer ce phénomène et son présentées ci-après.

On sait d'une part que la progestérone fait partie des métabolites intermédiaires dans la voie de biosynthèse de l'aldostérone (DeClue et al., 2005). De ce fait, en contexte d'HAP où l'aldostérone est produite en large excès, l'hyperprogestéronisme pourrait provenir d'une surproduction des métabolites intermédiaires de l'aldostérone.

On a montré chez l'homme que les adénomes corticosurrénaux pouvaient tout à fait produire des combinaisons d'aldostérone, de 18-hydroxycorticostérone, de corticostérone, de désoxycorticostérone, de 18-hydroxydésoxycorticostérone, de cortisol, de 17-hydroxyprogestérone et également de progestérone (Gláz et al., 1993). D'autre part, chez l'homme souffrant d'HAP, on suspecte qu'une sensibilité accrue à l'ACTH conduirait à une production anormalement élevée des métabolites intermédiaires de l'aldostérone (Guthrie, 1981 ; Honda et al., 1982). Cela pourrait expliquer l'exacerbation de la réponse de la progestéronémie lors du test de stimulation à l'ACTH exogène dans le cas décrit par DeClue et al., 2005. On peut alors supposer qu'un phénomène semblable

peut se produire chez le chat et le dosage des métabolites intermédiaires de l'aldostérone permettrait de savoir le(s)quel(s) de ces mécanismes est/sont impliqué(s).

On sait d'autre part que la progestérone est produite par les zones fasciculée et réticulée : ce sont donc des cellules corticosurréaliennes différentes qui produisent l'aldostérone et la progestérone en situation physiologique. On peut alors supposer qu'il y ait eu une augmentation conjointe de la production d'aldostérone et de progestérone suite à une tumeur sécrétante incorporant les trois zones de la surrénale. Ce mécanisme a déjà été décrit chez l'homme (Gláz et al., 1993).

Dans l'étude de Reimer et al., 2005, le chat atteint d'HAP présentait un adénome surrénalien, un insulinome et un adénome parathyroïdien. Il s'agirait donc de la première description d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN-1) dans cette espèce, chacune de ces tumeurs endocrines étant relativement rares chez le chat en temps normal.. Chez l'homme, il s'agit d'une maladie génétique liée à une mutation d'un gène sur le chromosome 11 dont l'origine autosomale dominante est bien identifiée et lors de laquelle les patients présentent une prédisposition héréditaire à développer de multiples tumeurs. Ces tumeurs sont localisées dans les organes endocrines et certains sont plus fréquemment touchés, comme le pancréas, les glandes parathyroïdes et l'hypophyse, ainsi que la surrénale. Une tumeur surrénalienne est identifiée chez 13 à 40% des patients souffrant de MEN-1. L'incidence du syndrome MEN-I est très probablement sous-estimée chez le chat à cause de la méconnaissance de ses présentations cliniques possibles ; le Tableau 32 recense les cas d'HAP chez lesquels d'autres tumeurs compatibles avec un syndrome MEN-I ont été identifiées.

Tableau 32: Recensement des cas d'HAP présentant d'autres tumeurs.

| | |
|----------------------------|--|
| Ash et al., 2005 | Adénome thyroïdien bilatéral |
| Reimer et al., 2005 | Adénome surrénalien Insulinome Adénome parathyroïdien |
| Smith et al., 2012 | Adénome thyroïdien Adénome parathyroïdien Adénome surrénalien Syndrome de Cushing |
| Lo et al., 2014 | Carcinome pancréatique |

Une étude menée par Daniel et al., 2015 sur un échantillon de 33 chats souffrant de tumeur surrénalienne a montré que seul un chat de cette étude a montré une hyperproduction de plus d'une hormone, à savoir l'œstradiol, la progestérone et l'aldostérone. Cette étude étant la plus large menée à ce jour sur ce sujet chez le chat, cela renforce l'idée que la synthèse hormonale multiple reste un phénomène rare.

Ainsi, lorsque la tumeur surrénalienne semble sécréter à la fois de l'aldostérone et une autre hormone, il faut tout d'abord s'assurer que l'hyperaldostéronisme ne soit pas secondaire à une activation du SRAA (DeClue et al., 2005). Dans ce cas, il peut s'avérer intéressant de mesurer l'ARP.

Toutefois, à la lumière de ces exemples, le clinicien ne doit pas ignorer la possibilité qu'un même animal présente des signes cliniques compatibles avec ces deux surproductions hormonales ayant pour origine une tumeur surrénalienne. Chez un chat présentant un hyperfonctionnement endocrinien, la fonction des autres organes endocrines devrait être vérifiée pour détecter la présence de tumeurs endocriniennes supplémentaires, afin par exemple de regrouper les éventuelles chirurgies lorsque c'est possible (Smith et al., 2012).

V.2. Prévalence relative des différentes causes d'HAP chez le chat

On dispose d'un résultat d'analyse histopathologique pour 71 des 82 cas publiés d'HAP, soit 87%. La principale limite des études utilisées était leur conception rétrospective (Daniel et al., 2015). Il est possible que les tumeurs malignes aient été sous- ou surreprésentées dans ces populations en fonction des critères utilisés pour évaluer la malignité et de l'expérience du pathologiste. Chez l'homme, la caractérisation des tumeurs corticosurrénaliennes peut être difficile et est de préférence effectuée par un pathologiste expérimenté et utilisant les critères microscopiques de Weiss (Weiss et al., 1989 ; Aubert et al., 2002).

Tableau 33 : Prévalence estimée des différentes étiologies de l'HAP dans les cas publiés chez le chat.

| Publication | Effectif | HMBI | Tumeur |
|-----------------------|----------|------|--------|
| Eger et al., 1983 | 1 | | 1 |
| Flood et al., 1999 | 2 | | 2 |
| MacKay et al., 1999 | 1 | | 2 |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | | 1 |
| Ash et al., 2005 | 13 | | 13 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | 1 |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 11 | |
| Reimer et al., 2005 | 1 | | 1 |
| Haldane et al., 2007 | 1 | 1 ? | 1 |
| Rose et al., 2007 | 1 | | 1 |

| | | | |
|---|-----------|------------|-----------|
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | | 1 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | 1 |
| Smith et al., 2012 | 1 | | 1 |
| Combes et al., 2013 | 5 | | 5 |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 4 | 3 ? | 4 |
| Lo et al., 2013 | 10 | | 10 |
| Daniel et al., 2015 | 16 | | 16 |

| | | | |
|--------------------|-----------|------------|------------|
| Total | 71 | 11 | 60 |
| Pourcentage | | 16% | 84% |

| | | | |
|----------------------|-----------------------------|----------|----------|
| Cas de l'ENVV | 3 exérèses | 1 | 2 |
|----------------------|-----------------------------|----------|----------|

N.B. :

- EPM : Examen *post-mortem*
- Dans l'étude de Rijnberk, Voorhout, et al., 2001, la tumeur a été seulement qualifiée de tumeur épithéliale.

On retiendra du Tableau 33 la prévalence largement dominante des tumeurs surrenaliennes (84%) par rapport à l'HMBI chez le chat. Cette prévalence doit être précisée en fonction des différents types néoplasiques décrits dans les cas publiés.

Il est important de préciser que l'étude rétrospective de Javadi et al., 2005 a choisi d'inclure uniquement des cas d'HMBI (11 cas avérés) à la différence des autres études menés sur des cas de présentation spontanée, ce qui constitue un biais évident de recrutement et augmente artificiellement la prévalence estimée de l'HMBI (16%). En l'absence d'autres publications de cas spontanés d'HAP liés à une HMBI, il apparaît prudent de conclure que la prévalence réelle de l'HMBI est certainement sous-estimée même si l'origine néoplasique prédomine.

Ces résultats s'alignent toutefois avec ceux obtenus chez l'homme, où les adénomes surrenaliens sécrétant de l'aldostérone regroupent à eux seuls 60-65% des cas, alors que l'hyperplasie nodulaire bilatérale de la zone glomérulée en regroupe 30-35% (Bravo, 1994 ; Young et al., 1990 ; Melby, 1991 ; Melmed, Williams, 2011).

Tableau 34 : Prévalence des différents types néoplasiques des tumeurs surrenaliennes dans les cas publiés d'HAP chez le chat.

| Publication | Effectif | Adénome unilatéral | Adénome bilatéral | Carcinome unilatéral | Carcinome bilatéral |
|------------------------------------|----------|--------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | | | 1 | |
| Flood et al., 1999 | 1 | | | 1 ? | |
| MacKay et al., 1999 | 1 | 1 | | 1 | |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | | | 1 ? | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 5 | 2 | 6 | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | | 1 | |
| Reimer et al., 2005 | 1 | 1 | | | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | 1 | | | |
| Rose et al., 2007 | 1 | | | 1 | |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | | | 1 | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | | 1 | |
| Smith et al., 2012 | 1 | 1 | | | |
| Combes et al., 2013 | 5 | 2 | | 1 | 2 |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 4 | 3 | | 1 | |
| Lo et al., 2013 | 10 | 4 | | 6 | |

| | | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|------------|------------|------------|
| Total | 43 | 18 | 2 | 22 | 2 |
| Pourcentage | | 42 % | 5 % | 49% | 5 % |

| | | | | | |
|----------------------|----------|----------|--|--|--|
| Cas de l'ENVT | 1 | 1 | | | |
|----------------------|----------|----------|--|--|--|

Remarque : Chez l'unique cas diagnostiqué à l'ENVT souffrant d'HAP d'origine néoplasique dont l'histopathologie a pu être obtenue, un adénome surrenalien a été identifié. Une récurrence de l'HAP est survenue au cours de laquelle une masse controlatérale et une récurrence de la masse initiale ont été détectées à l'échographie ; l'option chirurgicale a été déclinée par le propriétaire. La nature histopathologique de ces masses n'est donc pas connue.

D'après le Tableau 34, les atteintes unilatérales de type carcinome surrénalien (22 cas avérés) et adénome surrénalien (18 cas avérés) sont les plus fréquentes (Schulman, 2010). De plus, la prévalence des adénomes et des carcinomes est à peu près la même chez le chat (Shiel, Mooney, 2007).

Les données résultant de l'étude d'Ash, Tasker, 2005 montrent pour la première fois que des tumeurs surrénaliennes bilatérales peuvent également être à l'origine d'HAP chez le chat. Depuis, on a rapporté des cas d'adénome surrénalien bilatéral (3 cas avérés au total) et de carcinome surrénalien bilatéral (1 cas avéré). L'histopathologie peut donc révéler une tumeur surrénalienne unilatérale - qui est la situation la plus fréquente - et une atteinte bilatérale passée inaperçue.

On trouve dans la littérature que les carcinomes surrénaliens sont les plus susceptibles d'être bilatéraux (Capen et al., 2000). Toutefois, le fait que cette atteinte bilatérale n'ait été découverte qu'à l'autopsie encourage le clinicien à examiner les deux surrénales à l'imagerie et, le cas échéant, au cours de la chirurgie d'exérèse. L'hyperplasie nodulaire et l'adénome devraient donc tous deux être inclus dans le diagnostic différentiel d'une augmentation de volume bilatérale des surrénales, même si seule l'analyse histopathologique tranchera.

Néanmoins, dans le cas décrit par Haldane et al., 2007, l'histopathologie de la surrénale gauche a mis en évidence un cortex surrénalien atrophié avec quelques petits nodules d'hyperplasie. L'histopathologie de la surrénale droite a mis en évidence un adénome surrénalien. Il est impossible de savoir s'il s'agissait d'une hyperplasie micronodulaire unilatérale ou bilatérale de la zone glomérulée. L'hyperplasie unilatérale n'ayant jamais été décrite chez le chat et étant peu courante chez l'homme, on suppose ici que l'HMBI était présente au départ et s'est compliquée d'un adénome surrénalien d'un côté. Cet exemple illustre toutefois qu'une étiologie mixte peut être découverte chez le chat.

Au vu de l'ensemble des résultats, les carcinomes surrénaliens seraient donc relativement fréquents chez le chat souffrant d'HAP, à la différence de ce que l'on observe chez l'homme où les carcinomes surrénaliens sont rarement à l'origine d'HAP (Melmed, Williams, 2011 ; Wang et al., 2012). Dans cette espèce, les carcinomes surrénaliens ont une prévalence estimée à 0,023% de toutes les tumeurs (Farge et al., 1987).

L'analyse histopathologique de la masse surrénalienne est aujourd'hui devenue quasi-systématique dans les cas publiés chez le chat. En effet, chez l'homme, le diagnostic d'HAP idiopathique peut être établi sur la base de la présentation clinique alors que chez le chat, en revanche, l'histopathologie est nécessaire au diagnostic. Cependant, chez les chats présentant une HMBI, une chirurgie est impossible et ils sont alors traités médicalement. Dans ce cas, on ne peut donc pas effectuer une analyse histopathologique du tissu surrénalien d'exérèse, sauf en *post-mortem*. Cela conduit à supposer que l'hyperplasie nodulaire bilatérale idiopathique de la zone glomérulée surviendrait plus fréquemment chez le chat que ce qui est suggéré par les résultats histopathologiques recensés ci-dessus.

On retiendra que les tumeurs surrénaliennes semblent plus fréquentes que l'HMBI. Elles peuvent être bilatérales et sont associées de façon rare à d'autres endocrinopathies.

V.3. Généralités sur les tumeurs surréaliennes

Les tumeurs surréaliennes primaires représentent 0,2% de l'ensemble des tumeurs chez le chat. Le type de tumeur surréalienne est déterminé en fonction de son origine, entre tumeur de la corticale (adénome ou carcinome) et tumeur de la médulla (phéochromocytome) (Withrow et al., 2013). Parmi les tumeurs du cortex, on distinguera les tumeurs sécrétantes (produisant en excès de l'aldostérone, du cortisol, des hormones sexuelles, seules ou en combinaison) et les tumeurs non sécrétantes.

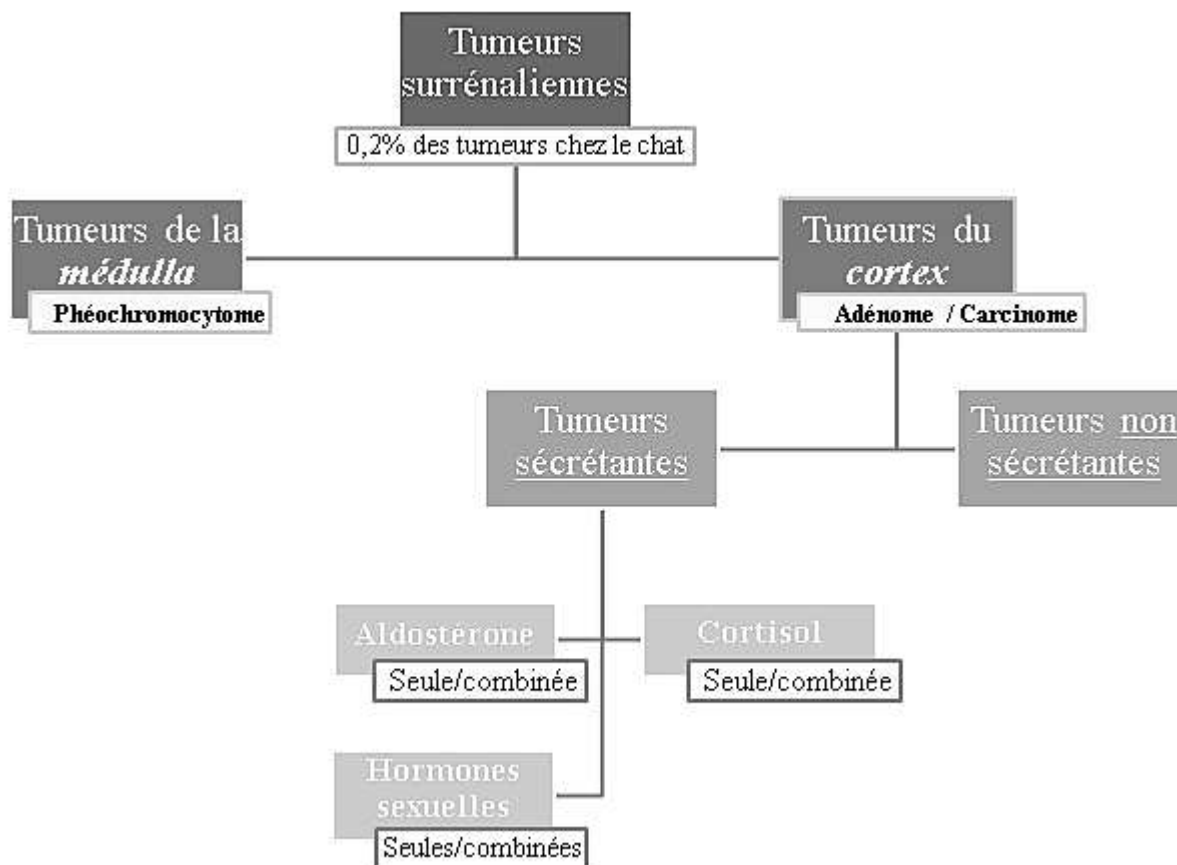


Figure 12 : Données étiologiques sur les tumeurs surréaliennes chez le chat.

L'étude de Daniel et al., 2015 menée sur 33 cas de tumeurs surréaliennes chez le chat (effectif le plus important disponible jusqu'à présent) recense 91% de tumeurs corticales et 9% de phéochromocytomes.

Chez le chat, des carcinomes surréaliens sécrétant du cortisol et/ou de la progestérone, de l'aldostérone ou de la testostérone ont été décrits, de même que des phéochromocytomes, tumeurs de la médullosurrénale (Rossmeisl et al., 2000 ; Boord, Griffin, 1999 ; Feldman, Nelson, 2004 ; DeClue et al., 2005). Une autre étude rapporte qu'on détecte une tumeur surréalienne chez 16% des chats souffrant d'hypercorticisme (August, 2010).

On retiendra que les tumeurs surrenaliennes ne sont pas fréquentes chez le chat et que l'HAP est le syndrome clinique le plus fréquemment décrit lors de tumeur surrenalienne dans cette espèce (Withrow et al., 2013 ; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Chez le chien, les tumeurs surrenaliennes représenteraient 1 à 2% de l'ensemble des tumeurs (Withrow et al., 2013). Dans cette espèce d'ailleurs, les tumeurs surrenaliennes les plus courantes sont l'adénome et le carcinome cortico-surrenalien ainsi que le phéochromocytome (Withrow et al., 2013). Les autres tumeurs surrenaliennes rapportées chez le chien sont les tumeurs sécrétant de la progestérone et les tumeurs non sécrétantes (Johnson et al., 2006 ; Boord, Griffin, 1999 ; Rossmeisl et al., 2000 ; Myers, 1997).

Sur l'ensemble des cas publiés d'HAP, on n'a identifié que 5 cas de métastases de poumons et/ou au foie, sachant qu'un phénomène métastatique a été recherché lors de l'autopsie de 12 / lesquels un examen *post-mortem* a été demandé. Ce point sera repris dans la partie VI.6.2.4. Chez l'homme, une publication ancienne rapporte quelques cas de tumeurs surrenaliennes malignes ayant métastasé au foie (Herwig, 1979).

Chez l'homme, en revanche, les tumeurs surrenaliennes sont fréquemment non sécrétantes et bénignes : il s'agit donc souvent d'une découverte fortuite (Young, 2007a ; Arnaldi, Boscaro, 2012 ; Amar et al., 2010). En outre, des tumeurs non surrenaliennes produisant de l'aldostérone ont également été rapportées chez l'homme. On citera le cas d'une tumeur ovarienne maligne identifiée comme étant un arrhénoblastome et qui se manifestait par un pseudo-syndrome de Conn chez la patiente (Todesco et al., 1975).

L'étude de Javadi et al., 2005 portant sur 11 cas d'HAP lié à une HMBI s'est attachée à extraire de ses résultats des tendances épidémiocliniques en fonction de l'étiologie. Voici les résultats sur lesquelles s'appuie cette comparaison.

Tableau 35: Comparaison des présentations cliniques en fonction de l'étiologie des cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Faiblesse musculaire à l'admission | Hypokaliémie à l'admission | Signes oculaires | HTAS | Etiologie avérée |
|-----------------------|----------|------------------------------------|----------------------------|------------------|---------|------------------|
| Flood et al., 1999 | 2 | NON | 2 | 2 | 2 | Néoplasique |
| MacKay et al., 1999 | 1 | OUI | OUI | NON | NON | Néoplasique |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | OUI | OUI | OUI | OUI | Néoplasique |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 / 13 | 13 / 13 | 5 / 13 | 11 / 12 | Néoplasique |
| DeClue et al., 2005 | 1 | NON | OUI | NON | OUI | Néoplasique |
| Reimer et al., 2005 | 1 | OUI | OUI | NON | OUI | Néoplasique |

| | | | | | | |
|---|-----------|-------|--------|--------|--------|-------------|
| Haldane et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | NON | OUI | Néoplasique |
| Rose et al., 2007 | 1 | OUI | OUI | NON | OUI | Néoplasique |
| Renschler et al., 2009 | 1 | OUI | OUI | NON | OUI | Néoplasique |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | NON | OUI | OUI | OUI | Néoplasique |
| Smith et al., 2012 | 1 | NON | OUI | OUI | OUI | Néoplasique |
| Combes et al., 2013 | 6 | 5 / 6 | 6 / 6 | 1 / 6 | 3 / 6 | Néoplasique |
| Lo et al., 2013 | 10 | 10 | 7 / 10 | 5 / 10 | 8 / 10 | Néoplasique |

| | | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Total | 40 | 40 | 40 | 40 | 39 |
| Sous-total | | 32 | 37 | 16 | 32 |
| Pourcentage | | 80 % | 93 % | 40 % | 82 % |

| | | | | | | |
|----------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 / 11 | 6 / 11 | 8 / 11 | 7 / 10 | HMBI |
| Pourcentage | | 27 % | 55 % | 73 % | 70 % | |

| | | | | | | |
|----------------------|----------|-----|-----|-----|-----|-----------------------|
| Cas de l'ENVT | 1 | NON | OUI | NP | OUI | NP |
| | 2 | OUI | OUI | OUI | OUI | Néoplasique |
| | 3 | NON | OUI | OUI | OUI | HMBI |
| | 4 | OUI | OUI | NON | OUI | Néoplasique suspectée |
| | 5 | NON | OUI | NON | OUI | Néoplasique suspectée |

Même s'il ne s'agit que de tendances, on constate que lors d'HAP ayant pour origine un phénomène néoplasique, la fréquence d'apparition d'une polymyopathie hypokaliémique est deux fois plus élevée que celle des signes oculaires liés à l'HTAS.

A l'inverse, il semble que les chats souffrant d'HAP dont l'origine est une HMBI présentent une clinique dominée par les signes d'hypertension oculaire associés à l'HTAS (dont la cécité) plutôt que par la polymyopathie hypokaliémique (Javadi et al., 2005). Cette étude établit également que ces chats semblent plus âgés (de 11 à 18 ans) et présentent une pression artérielle systolique plus élevée (de 185 à 270mm Hg) que les chats présentant une tumeur surrénalienne (Javadi et al., 2005).

Même si toutes les séries de cas cliniques d'HAP ont été utilisées ici, ces conclusions sont toutefois à modérer en raison du petit effectif total disponible.

VI. DIAGNOSTIC D'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT

Chez l'homme, la démarche diagnostique lors d'HAP repose sur 3 étapes : le dépistage, la confirmation et la détermination du sous-type. Le dépistage concerne les patients hypertendus et/ou en hypokaliémie susceptibles de présenter un HAP sous-jacent. On recourt principalement au ratio aldostérone-rénine comme test de dépistage : si ce test revient positif, on passe à l'étape de confirmation au moyen d'un test d'exclusion. Ces tests d'exclusion visent à supprimer la production d'aldostérone afin d'écarter les faux positifs.

Chez le chat, il n'existe aucun consensus quant à une liste de critères cliniques et biologiques nécessaires et suffisants pour poser le diagnostic d'HAP, de même que pour les tests d'aide au diagnostic.

VI.1. Diagnostic de suspicion d'HAP : éléments anamnestic-cliniques et biologiques

La suspicion d'HAP doit se construire sur la base de l'anamnèse, de l'examen clinique et de la mesure de la pression artérielle. Pour avancer dans le diagnostic différentiel, les examens de laboratoire de base doivent comporter la numération-formule sanguine, le bilan biochimique (sodium, potassium, urée, créatinine, glucose, fructosamines, calcium, phosphates), l'analyse d'urine et le dosage de la thyroxine. Si on ajoute à cela un examen échographique des surrénales, on parvient ainsi à dresser un tableau clinique complet en première intention (Brown et al., 2007).

On recommande de dépister tout chat d'âge avancé présentant une hypokaliémie et/ou une HTAS (notamment s'ils sont réfractaires au traitement), voire même une azotémie modérée, à condition que le *minimum database* ne parvienne pas à identifier une cause sous-jacente.

Une fois la suspicion formulée, la seconde étape consiste à rechercher une anomalie dans la régulation de la production d'aldostérone.

VI.2. Tests d'aide au diagnostic :

Il est important de signaler que les critères et les modalités d'utilisation des tests diagnostiques lors d'HAP chez l'homme font encore l'objet d'un débat.

Avant de commencer, il est important de rappeler que des fluctuations rapides de la sécrétion de rénine et d'aldostérone rendent l'interprétation d'une mesure isolée relativement peu fiable pour évaluer l'état d'activation du SRAA chez l'homme (Schambelan et al., 1976 ; Tiu et al., 2005). Il en va de même chez le chat.

VI.2.1. La concentration plasmatique en aldostérone (CPA)

L'hyperaldostéronémie est un point-clé dans la démarche diagnostique. Sa mesure n'est pas affectée par le stress ; elle n'est pas non plus affectée par la position du corps, à l'inverse de chez l'homme pour qui cette subtilité a même un intérêt diagnostique. Ce dosage est facile à obtenir auprès d'un laboratoire ; par contre, le clinicien devra s'astreindre à travailler avec les valeurs usuelles de ce même laboratoire.

Idéalement, la valeur de la CPA ne doit pas être interprétée seule car elle peut également augmenter lors d'hyperaldostéronisme secondaire, auquel cas l'ARP sera elle aussi augmentée. Toutefois, une valeur extrêmement élevée est très en faveur d'une production autonome et dérégulée, surtout si une masse surrénalienne est mise en évidence.

De plus, un état d'hyperaldostéronisme secondaire chez le chat s'accompagne d'une hypovolémie et/ou d'une hyponatrémie et se caractérise par la présence d'un œdème sous-cutané (Ahn, 1994). De tels symptômes n'ont été identifiés dans aucun des cas publiés d'HAP.

Toutefois, il faut évidemment écarter les autres causes possibles d'augmentation de l'aldostéronémie avant de dérouler plus avant la démarche diagnostique.

La valeur de la CPA devra être confrontée à la kaliémie ; en effet, l'hypokaliémie est le principal facteur faisant diminuer la CPA (Kolloch et al., 1996). Une hyperkaliémie provoquera une augmentation de la production d'aldostérone même si la CPA reste seulement dans les valeurs usuelles hautes. A l'inverse, lors d'hypokaliémie, même une CPA modérément augmentée doit être considérée comme anormalement élevée (Javadi et al., 2005).

Ainsi, il est important de ne pas écarter l'hypothèse d'un HAP lorsque la CPA revient dans les valeurs usuelles du laboratoire. Chez l'homme, avant de recourir à des tests d'aide au diagnostic, la kaliémie doit avoir été corrigée pendant au moins 4 semaines pour éviter tout faux positif, l'hypokaliémie inhibant la production d'aldostérone.

Il est également conseillé d'interrompre toute administration de spironolactone et tout traitement anti-hypertenseur 4 à 6 semaines avant. Cependant, il est contre-indiqué d'interrompre le traitement chez un patient préalablement stabilisé ; d'autre part, un résultat positif au test de dépistage chez un patient sous traitement aurait une valeur diagnostique renforcée car l'administration de ces molécules est supposée diminuer l'activation du SRAA.

Tableau 36: Valeurs de la CPA dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Valeurs usuelles de CPA (pmol/L) | Effectif | CPA à l'admission (pmol/L) |
|--------------------|---|-----------------|-----------------------------------|
|--------------------|---|-----------------|-----------------------------------|

| | | | |
|------------------------------|----------------------------|------------|----------------------|
| Eger et al., 1983 | Valeur témoin : 631 | 1 | 5027 |
| Flood et al., 1999 | [194-388] | n°1 | > 3329 |
| | | n°2 | > 3329 |
| MacKay et al., 1999 | [150-430] | 1 | 39000 |
| Maggio et al., 2000 | [194-388] | 1 | 1564 |
| Moore et al., 2000 | [194-388] | 1 | > 3329 |
| Rijnberk et al., 2001 | [190-590] | 1 | 12450 |
| | | | 11480 |
| Ash et al., 2005 | [150-430] | 1 | 877 |
| | | 2 | 1551 |
| | | 3 | 3158 |
| | | 4 | 3240 |
| | | 5 | 1634 |
| | | 6 | 3712 |
| | | 7 | 8005 |
| | | 8 | 13850 |
| | | 9 | 4464 |
| | | 10 | 6230 |
| | | 11 | 6480 |
| | | 12 | 14653 |
| | | 13 | 7800 |
| DeClue et al., 2005 | [194-388] | 1 | >3329 |
| <i>Javadi et al., 2005</i> | [110-540] | <i>1</i> | <i>130 et 170</i> |
| | | <i>2</i> | <i>830</i> |
| | | <i>3</i> | <i>750</i> |
| | | <i>4</i> | <i>280</i> |
| | | <i>5</i> | <i>950 & 870</i> |
| | | <i>6</i> | <i>440</i> |
| | | <i>7</i> | <i>750</i> |
| | | <i>8</i> | <i>290</i> |
| | | <i>9</i> | <i>530</i> |
| | | <i>10</i> | <i>280</i> |
| | | <i>11</i> | <i>390</i> |
| Reimer et al., 2005 | [194-388] | 1 | 1128 |
| Haldane et al., 2007 | [194-388] | 1 | >3329 |

| | | | |
|---|------------------|-----------|------------------|
| Rose et al., 2007 | [194-388] | 1 | >3329 |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | [110-540] | 1 | 2780 |
| Briscoe et al., 2009 | [110-540] | 1 | 45198 |
| Renschler et al., 2009 | [194-388] | 1 | 1358 |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | [110-540] | 1 | 780 |
| Smith et al., 2012 | [194-388] | 1 | 1513 |
| Combes et al., 2013 | [110-540] | 1 | 506 |
| | | 2 | 1305 |
| | | 3 | 1592 |
| | | 4 | 204 |
| | | 5 | 4755 |
| | | 6 | 395 |
| Lo et al., 2013 | [194-388] | 10 | De 1253 à > 3329 |
| Koutinas et al., 2015 | [194-388] | 1 | 651 et 879 |

| | | | |
|----------------------|-----------|----------|---------------------------------|
| Cas de l'ENVT | NP | 1 | NP |
| | | 2 | 1131 |
| | | 3 | 447 |
| | | 4 | 846 (néoplasie suspectée) |
| | | 5 | > 2770 (néoplasie suspectée) |

N.B. :

Les données en italique concernent les cas pour lesquels une HMBI a été identifiée comme étant la cause étiologique.

Tout d'abord, on constate que les intervalles de valeurs usuelles ne sont pas identiques d'une publication à l'autre, comme on l'avait signalé précédemment. Même si les intervalles de valeurs usuelles sont parfois réutilisés d'une étude à l'autre et qu'ils se recoupent souvent, les comparaisons d'une étude à l'autre doivent donc être faites avec prudence. On sait en outre que la CPA connaît une grande variabilité intra-individuelle (Javadi et al., 2004).

On constate tout d'abord que dans la quasi-totalité des cas d'HAP lié à une tumeur surrénalienne, les valeurs de CPA sont généralement très élevées, largement au-dessus de la valeur supérieure de l'intervalle de valeurs usuelles. On ne trouve qu'une étude dans laquelle certaines valeurs de CPA sont incluses dans l'intervalle de valeurs usuelles ou ne sont que modérément augmentées : il s'agit des cas publiés par Combes et al., 2013. Ainsi, il apparaît que les concentrations plasmatiques en aldostérone observées lors de tumeur surrénalienne sont généralement plus élevées que lors d'HMBI.

| Etiologie de l'HAP | Pourcentage de valeurs de CPA dans l'intervalle de valeurs usuelles |
|--------------------|---|
| Tumorale | 3 sur 46, soit 7 % |
| HMBI | 7 sur 11, soit 64 % |

Il faudrait toutefois s'assurer que la différence qui existe entre les valeurs de CPA observées lors de tumeur surrénalienne et lors d'HMBI soit significative. On ne dispose malheureusement que d'une seule série de cas publiés d'HMBI. Dans les 11 cas de l'étude de Javadi et al., 2005, l'augmentation de la CPA semblait relativement modérée par rapport aux cas d'HAP d'origine tumorale publiés, cette comparaison étant faite sur la base d'une hypokaliémie semblable.

On considère donc, dans l'attente de données complémentaires, que la superposition entre les intervalles de valeurs normales et anormales n'est pas inhabituelle lors d'HAP d'origine non tumorale (Rijnberk, Kooistra, 2010).

Au vu de ces résultats, on suppose qu'un HAP dû à un phénomène néoplasique surrénalien entraîne un HAP si sévère qu'on devrait observer une suppression quasi-complète de l'ARP. Dans ce cas, on peut supposer que la mesure de l'ARP permettrait de mettre en évidence de façon fiable et répétable cette suppression (Javadi et al., 2005).

VI.2.2. L'activité rénine plasmatique (ARP)

L'HAP se caractérise théoriquement par une sécrétion autonome et persistante d'aldostérone par les surrénales alors que la stimulation provenant du SRAA (reflétée par la mesure de l'ARP) est minime voire absente (Javadi et al., 2005). C'est cette caractéristique d'autonomie surrénalienne qui permet de le différencier d'un état d'hyperaldostéronisme secondaire (Conn et al., 1964). Chez l'homme toutefois, on sait que 12,5% des patients souffrant d'HAP ont une ARP dans les valeurs usuelles (Ram, 1994). Chez le chat, deux études ont montré que l'ARP pouvait également être normale à diminuée chez des chats souffrant de MRC compliquée d'HTAS (Jensen et al., 1997 ; Syme et al., 2002).

Chez l'homme, le diagnostic différentiel d'une augmentation de l'ARP comporte la maladie rénale chronique et/ou cardiaque, la cirrhose hépatique, le syndrome de Bartter et la sténose artérielle rénale (DeClue et al., 2005).

Chez le chat, la mesure de l'ARP permet de révéler cette dissociation entre la production de l'aldostérone et la sécrétion de la rénine : on peut donc, à l'identique, faire la différence entre hyperaldostéronisme primaire et secondaire. C'est un outil diagnostique intéressant mais pas toujours indispensable : lorsqu'un chat présente une CPA extrêmement élevée, on peut raisonnablement supposer que seule une production autonome et dérégulée d'aldostérone peut en être à l'origine. En parallèle, si on ne dispose d'aucun signe clinique évocateur d'hyperaldostéronisme secondaire (hypovolémie et/ou hyponatrémie, œdème sous-cutané), l'hypothèse d'une origine primaire se renforce (Ahn, 1994 ; MacKay et al., 1999).

On considère qu'un excès d'aldostérone circulante associé à une hypokaliémie et/ou une HTAS, le tout en présence d'une masse surrenalienne à l'imagerie, suffit à poser le diagnostic en l'absence d'une mesure de l'ARP. On peut alors s'affranchir de la mesure de l'ARP (Ash, Tasker, 2005).

En outre, tous les pays ne disposaient pas d'un test validé chez le chat disponible dans le commerce pour la mesure de l'ARP au moment de la publication. Malgré cette difficulté, un cas d'HAP au Royaume-Uni a été diagnostiqué uniquement sur la base d'une augmentation de la CPA en présence d'une masse surrenalienne et d'une clinique évocatrice, à défaut de pouvoir mesurer l'ARP (MacKay et al., 1999). Cet exemple prouve qu'à défaut de pouvoir demander ce dosage, on peut tout de même parvenir au diagnostic.

Tableau 37: Valeurs de l'ARP dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Valeurs usuelles d'ARP (fmol/L/s) | Effectif | ARP à l'admission (fmol/L/s) |
|-----------------------|-----------------------------------|----------|------------------------------|
| Eger et al., 1983 | Valeurs témoin : 76 à 124 | 1 | 138 : subnormal |
| Flood et al., 1999 | [153-1074] | n°1 | 384 : normal |
| | | n°2 | 153 : normal |
| Moore et al., 2000 | [153-1074] | 1 | 38 : √ |
| Rijnberk et al., 2001 | [40-170] | 1 | 550 : ↗ |
| | | | < 20 |
| Javadi et al., 2005 | [60-630] | 1 | 40 et 40 : √ |
| | | 2 | < 20 : √ |
| | | 3 | 70 bas |
| | | 4 | 70 bas |
| | | 5 | 80 & 110 |

| | | | |
|---|-----------------|------------|---------|
| | | 6 | 50 : √ |
| | | 7 | 110 |
| | | 8 | 10 : √ |
| | | 9 | 120 |
| | | 10 | 10: √ |
| | | 11 | 30: √ |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | [60-630] | 1 | 270 |
| Briscoe et al., 2009 | [60-630] | 1 | 600 |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | [60-630] | 1 | <40 : √ |
| Smith et al., 2012 | [30-820] | 1 | 80 |
| Combes et al., 2013 | [60-630] | n°1 | 70 |
| | | n°4 | <2 : √ |
| Koutinas et al., 2015 | [60-630] | 1 | 390 |

N.B. :

Les données en italique concernent les cas pour lesquels une HMBI a été diagnostiquée.

A la lecture de ces résultats, on constate qu'il est plus difficile de dégager des tendances que pour la CPA, d'une part à cause du petit échantillon ayant pu bénéficier du dosage de l'ARP et d'autre part à cause du manque d'homogénéité des résultats.

En effet, les valeurs d'ARP sont rarement diminuées (à savoir 39 %) comme on aurait pu s'y attendre : on constate que 57 % des chats souffrant d'HAP ont une ARP dans les valeurs usuelles. Il apparaît donc impossible de mettre en évidence une différence entre les cas d'HAP liés à une tumeur surrénalienne et ceux liés à une HMBI. On peut seulement observer que dans 74% des cas, l'ARP était soit diminuée, soit dans les valeurs basses de l'intervalle de valeurs usuelles et ce quelle que soit l'étiologie sous-jacente (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011)

Le fait de diagnostiquer des cas d'HAP ayant une ARP normale montre que même une valeur normale de l'ARP ne suffit pas à éliminer l'hypothèse d'un HAP dû à une tumeur surrénalienne : l'intérêt diagnostique de ce paramètre pris isolément est donc discutable (Ash, Tasker, 2005). On sait en outre que l'ARP connaît une grande variabilité intra-individuelle, ce qui encourage à répéter sa mesure (Javadi et al., 2004). De plus, les résultats de l'ARP devraient en toute rigueur être interprétés en comparaison avec une population contrôle : cela n'est pas facile à mettre en place et augmente le coût global.

Dans l'étude de Rijnberk, Voorhout, et al., 2001, l'observation d'une valeur isolée d'ARP élevée permet de discuter d'un point intéressant. Cette valeur a été mesurée après deux jours d'arrêt de la supplémentation en potassium par voie orale et il s'avère que le chat a manifesté un épisode de faiblesse musculaire aigüe quelques heures après le prélèvement sanguin. Il est difficile de proposer une explication à cette valeur isolée, comme si l'inhibition de la sécrétion de rénine avait été momentanément levée. On peut supposer que, peu avant la crise, le chat se trouvait dans un état de stress prodromique lors du prélèvement sanguin. Les catécholamines surrénaliennes et le système nerveux sympathique peuvent tous deux avoir momentanément stimulé la sécrétion de rénine (Melmed, Williams, 2011). Ce phénomène peut contribuer à expliquer d'autres valeurs anormalement élevées de l'ARP, surtout si elles sont isolées.

Toutefois, l'étude de Jensen et al., 1997 citée ci-avant (qui a montré que l'ARP pouvait être normale à diminuée chez des chats souffrant de MRC compliquée d'HTAS) arrive à la conclusion que toute élévation de l'ARP en contexte d'HTAS est anormale et doit être explorée. Ainsi, l'idée précédemment développée selon laquelle on peut s'affranchir de la mesure de l'ARP lors de suspicion d'HAP ne fait pas consensus.

Chez l'homme, il a été établi que le ratio aldostérone/rénine a une meilleure valeur diagnostique (Ganguly, 1998). Son utilisation dépend là encore de la mise sur le marché d'un test de laboratoire pour le dosage de l'ARP.

VI.2.3. Le ratio aldostérone/rénine plasmatique (RAR)

Lorsque des anomalies de l'aldostéronémie et de l'activité rénine plasmatique ne sont pas présentes, ce qui peut arriver au vu des résultats précédents, il est conseillé de mesurer le ratio aldostérone/rénine, c'est-à-dire le quotient de la CPA (en pmol/L) et de l'ARP (en fmol/L/s) (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 ; Rijnberk, Kooistra, 2010).

Ce test est utilisé chez l'homme et l'animal pour détecter une perte du contrôle du SRAA sur la production d'aldostérone (Hiramatsu et al., 1981 ; Javadi et al., 2004, 2005). En effet, la combinaison d'une CPA élevée et d'une ARP basse indique une production persistante d'aldostérone malgré une stimulation faible à nulle par le SRAA (Javadi et al., 2005 ; Schulman, 2010). Une augmentation du ratio aldostérone/rénine permet donc de poser un diagnostic de certitude.

La première étude à avoir utilisé cet outil diagnostique chez le chat souffrant d'HAP est celle de Javadi et al., 2005. On s'attend ainsi à voir ce ratio augmenter suite à une diminution de l'ARP mais on a vu précédemment que cette dernière n'est pas toujours présente non plus. Il faut donc s'intéresser non seulement à la valeur du ratio, mais aussi aux valeurs de ses deux composants pris séparément. Au final, ce ratio permet d'arriver au diagnostic même si l'ARP est normale (Javadi et al., 2004 ; Catena et al., 2007). On augmente ainsi le pouvoir discriminant

des mesures de l'ARP et de la CPA qui, comme on l'a vu, ne sont pas toujours informatives lorsqu'elles sont prises séparément.

Ce test présente également l'avantage de statuer de façon certaine sur l'origine primaire ou secondaire de l'hyperaldostéronisme.

Chez l'homme, depuis l'étude menée par Hiramatsu et al., 1981, ce ratio s'est peu à peu imposé comme le test diagnostique de première intention lors de suspicion d'HAP (McKenzie et al., 2009 ; Young, 2007b). Il s'est même révélé être un outil diagnostique suffisamment puissant pour parvenir au diagnostic chez des patients présentant une kaliémie normale et/ou une aldostéronémie dans la partie supérieure de l'intervalle de valeurs usuelles (Lim et al., 1999 ; Gordon et al., 1993).

Tableau 38 : Valeurs du RAR dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Valeurs usuelles | Effectif | RAR (sans unité) |
|----------------------------------|----------------------------|----------|------------------|
| Eger et al., 1983 | NP | 1 | 36,5 |
| Flood et al., 1999 | NP | n°1 | > 8,7 |
| | | n°2 | > 21,8 |
| Moore et al., 2000 | NP | 1 | >88 |
| Rijnberk et al., 2001 | NP | 1 | 2,3 |
| | | | > 574 |
| Javadi et al., 2005 | [0,3-3,8]x10 ⁻⁹ | 1 | 3,3 & 4,3 ↗ |
| | | 2 | > 41,5 ↗ |
| | | 3 | 10,7 ↗ |
| | | 4 | 4 ↗ |
| | | 5 | 11,9 & 7,9 ↗ |
| | | 6 | 8,8 ↗ |
| | | 7 | 6,8 ↗ |
| | | 8 | 29 ↗ |
| | | 9 | 4,4 ↗ |
| | | 10 | 28 ↗ |
| | | 11 | 13 ↗ |
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | [0,3-3,8]x10 ⁻⁹ | 1 | 10,3 |
| Briscoe et al., 2009 | [0,3-3,8]x10 ⁻⁹ | 1 | 16142 |

| | | | |
|---|----------------------------------|----------|-----------------|
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | [0,3-3,8]x10⁻⁹ | 1 | > 20 |
| Combes et al., 2013 | [0,3-3,8]x10⁻⁹ | 1 | 7 |
| | | 2 | NP |
| | | 3 | NP |
| | | 4 | > 102 |
| | | 5 | NP |
| | | 6 | NP |
| Koutinas et al., 2105 | [0,3-3,8]x10⁻⁹ | 1 | 4.4 ↗ |

N.B. :

Les données en italique concernent les cas pour lesquels une HMBI a été diagnostiquée.

Le sigle « NP » (non précisé) inscrit à la place de l'intervalle de référence signifie que la publication date d'avant celle de Javadi et al., 2004, dans laquelle un intervalle de valeurs usuelles a été établi pour la première fois chez le chat.

On constate que même si la CPA et/ou l'ARP étaient normales ou modifiées de façon non interprétable, le ratio aldostérone/rénine était élevé à chaque fois. Ainsi, pour l'ensemble des cas où ce ratio a pu être calculé, il a conduit à poser un diagnostic de certitude car il était clairement au-dessus de l'intervalle de valeurs usuelles.

Par exemple, dans l'étude de Javadi et al., 2005 portant sur 11 cas d'HAP lié à une HMBI, seuls 4 chats avaient une CPA augmentée. L'ARP était anormalement diminuée chez 7 des 11 chats. Pour autant, les 11 chats sans exception présentaient un ratio aldostérone/rénine élevé.

Au vu de ces résultats, certaines études ont établi que lors d'hyperplasie nodulaire idiopathique de la zone glomérulée, la CPA peut n'être que légèrement augmentée, voire dans les valeurs usuelles hautes, tandis que le RAR n'est que modérément augmenté.

A l'inverse, lors de tumeur unilatérale ou bilatérale de la zone glomérulée, la CPA peut augmenter fortement et le RAR est généralement très élevé (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 ; Javadi et al., 2005 ; Schulman, 2010).

Pour modérer ces propos, on citera l'exemple d'un chat faisant partie de l'étude de Javadi et al., 2005. A l'admission, deux mesures différentes de la CPA et du RAR ont été effectuées et on constate que le RAR n'était augmenté que dans un cas sur les deux. Le fait que ce ratio ne soit pas augmenté à chaque mesure souligne l'importance de répéter la mesure de la CPA et de l'ARP. Les auteurs s'accordent en effet pour dire que même si le RAR constitue un puissant outil diagnostique, une seule valeur de ce ratio dans les valeurs usuelles ne suffit pas à exclure un HAP (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). En effet, la CPA et l'ARP connaissent d'importantes fluctuations intra-individuelles (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

La valeur diagnostique du ratio aldostérone/rénine dépend de la sensibilité du test de mesure de l'ARP : en effet, lors d'HAP, l'ARP est basse : si la limite de détection du test qui la mesure est trop élevée, le ratio aldostérone/rénine va être erroné (Montori, Young, 2002 ; Young, 2002). D'autre part, si l'ARP est trop basse, le ratio va être artificiellement élevé. Il s'agit des raisons pour lesquelles les valeurs de l'ARP doivent être interprétées en comparaison avec une population-contrôle correctement choisie et dont les prélèvements ont été adressés au même laboratoire.

Il apparaît que le ratio aldostérone/rénine est l'outil diagnostique ayant valeur de référence pour le dépistage de l'HAP chez le chat (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 ; Javadi et al., 2005, 2004), mais il présente plusieurs désavantages, listés dans le tableau ci-dessous. En effet, la valeur diagnostique du ratio aldostérone/rénine dépend également de la préservation de l'ARP lors du prélèvement et des conditions de stockage de ce dernier (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). Les contraintes techniques dont dépend la validité du ratio aldostérone/rénine sont listées dans le Tableau 39.

Tableau 39 : Contraintes techniques relatives au calcul du ratio aldostérone/rénine chez le chat.

| |
|---|
| Variations biologiques (impliquant de répéter les prélèvements) |
| Variations physiologiques de l'ARP chez le chat sain en fonction de l'âge et la stérilisation |
| Variations intra-individuelles de la CPA et de l'ARP |
| Influence de la prise concomitante du traitement médical |
| Conditions de traitement et de stockage du prélèvement sanguin |
| Prélèvement d'un volume important de sang (4 mL) |
| Prélèvement sanguin à faire dans un tube réfrigéré à 4°C |
| Centrifugation à 4°C pendant dix minutes |
| Congélation instantanée du plasma à -25°C jusqu'à utilisation |
| Contraintes logistiques |
| Délai important avant obtention du résultat par le praticien |
| Indisponibilité de la mesure de l'ARP dans certains pays |
| Difficultés d'interprétation |
| Variabilité des intervalles de valeurs usuelles de la CPA et l'ARP d'un laboratoire à l'autre |
| Interprétation de l'ARP seulement possible en fonction d'une population-contrôle |

Les difficultés techniques relatives à l'obtention de ces mesures ne constituent qu'une partie du problème. En effet, les contraintes liées à la conception d'un intervalle de valeurs usuelles (cf. I.6.3) affectent la performance du RAR et encouragent la recherche d'une alternative diagnostique.

VI.2.4. Ratio aldostérone/créatinine urinaire

C'est un outil alternatif d'aide au diagnostic non invasif car il se mesure sur l'urine. On sait que le chat excrète moins d'aldostérone (en réalité de son métabolite issu d'une 18-glucuronoconjugaison) que le chien et l'homme (Syme et al., 2007), mais ce test reste toutefois utilisable (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

Le dosage de la concentration urinaire en aldostérone sert à évaluer la production de minéralocorticoïdes endogène chez l'homme (Cartledge, Lawson, 2000).

Ce ratio (sans unité) a l'avantage de fournir une mesure intégrée de la sécrétion urinaire d'aldostérone au cours du temps, temps au cours duquel l'urine est produite (Brown et al., 2002). C'est intéressant car les concentrations plasmatiques en minéralocorticoïdes sont connues pour varier au cours de la journée et en fonction d'autres facteurs, comme la position du patient chez l'homme (Schambelan et al., 1976 ; Tiu et al., 2005). L'urine est un matériel facile à prélever et qui n'a pas besoin d'être immédiatement congelé avant d'être analysé. De plus, ce test permet d'éviter des prélèvements sanguins répétés et une collecte prolongée d'urine au moyen d'un sondage (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). Ce test est moins sensible aux fluctuations de la production d'aldostérone que ne l'est le RAR (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

Le défaut de ce test est que l'intervalle de valeurs usuelles ($< 46,5 \cdot 10^9$: obtenu sur 42 chats sains) est très large et donc peu discriminant : cela traduit une variabilité inter-individuelle marquée dans l'excrétion urinaire d'aldostérone (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

A titre d'exemple, la valeur obtenue chez le chat de l'étude de Djajadiningrat-Laanen et al., 2008 souffrant d'HAP était de $32,3 \times 10^9$, soit dans l'intervalle de valeurs usuelles ($< 46,5 \cdot 10^9$). La valeur obtenue chez le chat de l'étude de Koutinas et al., 2015 souffrant d'HAP était de $92,6 \times 10^9$, soit au-dessus de l'intervalle de valeurs usuelles ($< 46,5 \cdot 10^9$). La confrontation de ces résultats suggère un manque de sensibilité et même si l'efficacité diagnostique de ce test n'a pas été correctement évaluée, le RAR reste le test de dépistage de référence.

Une autre étude rapporte que les différences dans les valeurs de ce ratio obtenues chez des chats sains, des chats souffrant de MRC non hypertensive et des chats souffrant de MRC compliquée d'HTAS ne sont pas significatives (Syme et al., 2007). Ce résultat semble indiquer que ce ratio ne révèle pas toujours l'état d'hyperaldostéronisme.

Même si une valeur augmentée de ce ratio suggère la présence d'un HAP, un test de freinage aura un meilleur pouvoir discriminant et s'avère de toute façon indispensable pour obtenir la confirmation.

A ce propos, ce test de dépistage peut être couplé à un test de confirmation, le test de freinage à la fludrocortisone, tout en restant non invasif. Cette combinaison est utilisée en médecine humaine pour le diagnostic d'HAP et sera présentée ci-après (Syme et al., 2007 ; Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

VI.3. Tests de confirmation :

Comme pour toute maladie d'origine endocrinienne, on a idéalement besoin d'un test qui permette de supprimer la production d'aldostérone chez le chat sain mais qui n'ait que peu ou pas d'effet chez le chat souffrant d'HAP. Cela serait la meilleure façon de confirmer le diagnostic et de démontrer qu'un hyperfonctionnement autonome de la zone glomérulée est la cause d'une élévation de la CPA (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

Plusieurs tests ont été développés chez l'homme pour savoir si l'augmentation du ratio aldostérone/rénine était due à un état d'HAP (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011) :

1. Test de stimulation au captopril.
2. Test de freinage à la fludrocortisone.
3. Test de prise intraveineuse de sodium.
4. Test de prise orale de sodium.

N.B. :

Références bibliographiques à ce sujet : Rossi et al., 2008b ; Young, 2003, 2007b

Aucun test validé n'est disponible pour confirmer un HAP chez le chat (Djajadiningrat-Laanen et al., 2013). Les tests n°2 et n°4 sont les seuls tests de confirmation dont l'efficacité a été évaluée chez le chat. Chez l'homme, la nécessité d'aller au-delà du ratio aldostérone-rénine dans la démarche diagnostique est actuellement discutée (Gomez-Sanchez et al., 2010).

VI.3.1. Test de freinage à l'acétate de fludrocortisone par voie orale :

Ce test a pour objectif de réduire le ratio aldostérone-créatinine urinaire chez le chat sain. A l'inverse, il n'aura pas ou peu d'effet sur un chat souffrant d'HAP.

En effet, la fludrocortisone provoque une élévation de la volémie en augmentant la rétention hydrosodée. Chez des chats sains, pour lesquels la régulation de la production d'aldostérone est fonctionnelle, on observe une inhibition de la sécrétion de rénine et du relargage d'aldostérone. Au contraire, chez des chats pour qui la

régulation de la production d'aldostérone est anormale, on n'observe aucune modification de la CPA (Djajadiningrat-Laanen et al., 2013).

On considère que, de façon statique, un ratio aldostérone-créatinine urinaire basal élevé est en faveur d'un HAP alors qu'un ratio aldostérone-créatinine urinaire basal en-dessous de $7,5.10^{-9}$ exclut un HAP. Pour des valeurs entre $7,5.10^{-9}$ et $46,5.10^{-9}$ (la valeur supérieure de l'intervalle de valeurs usuelles), l'utilisation du test de freinage à la fludrocortisone s'avère nécessaire. De façon dynamique, on considère qu'une suppression de moins de 50% du ratio aldostérone-créatinine urinaire est en faveur d'un HAP alors qu'une suppression de plus de 50% du ratio aldostérone-créatinine urinaire permet d'exclure un HAP.

Ce test a donc pour principal objectif premier d'éliminer les faux positifs : c'est plutôt un test d'exclusion. Il présente comme autre avantage celui d'être moins sensible aux fluctuations de la production d'aldostérone que le RAR (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

Dans l'étude de Djajadiningrat-Laanen et al., 2008, l'administration d'acétate de fludrocortisone par voie orale (à raison de 0,05g/kg de poids corporel *bis in die* pendant 4 jours consécutifs) a permis de faire diminuer le ratio aldostérone-créatinine urinaire de 44 à 97% (avec une médiane à 78%) chez 15 chats sains. Chez un chat présentant un carcinome surrénalien sécrétant de l'aldostérone, le ratio aldostérone-créatinine urinaire était dans l'intervalle de référence et n'a pas diminué lors de l'administration de fludrocortisone selon le même protocole.

Dans l'étude de Koutinas et al., 2015, le ratio aldostérone-créatinine urinaire est monté à $155,8.10^{-9}$ (valeurs usuelles $< 6.10^{-9}$) suite à l'administration d'acétate de fludrocortisone au chat souffrant d'HAP. L'élévation du ratio basal (effectué 5 jours avant) couplée à une absence de freinage à l'acétate de fludrocortisone est un résultat fortement évocateur d'HAP.

Ce test de freinage à l'acétate de fludrocortisone pourrait donc s'avérer utile comme outil de confirmation lorsqu'on l'associe au calcul du ratio aldostérone/créatinine urinaire, qui s'avère plus facile à obtenir (d'un point de vue technique) et moins coûteux que le RAR.

Cependant, des données supplémentaires sont toutefois indispensables avant d'envisager de l'utiliser ; il faut comparer les résultats obtenus entre une population de chats souffrant d'HAP et une population de chats sains, si possible d'âges semblables. Une revue publiée chez l'homme par McKenzie et al., 2009 a montré que ce test pouvait conduire à des faux négatifs.

Enfin, l'utilisation d'acétate de fludrocortisone n'est pas sans risque chez un chat souffrant d'HAP, puisqu'elle renforce la kaliurèse ; des précautions sont donc à prendre lors de la réalisation de ce test – à savoir une hospitalisation - et il faut que la balance bénéfices-risques soit clairement favorable avant d'en conseiller l'usage. A ce propos, dans l'étude de Koutinas et al., 2015, le chat est décédé dès le retour à la maison, à la suite du test de freinage.

D'autre part, l'interruption du traitement médical est requise pendant au moins deux semaines avant la réalisation de ce test ; en l'absence d'études supplémentaires, il n'est pas conseillé de prendre ce risque dans un contexte de risque d'atteinte lésionnelle des organes-cibles en cas de poussée hypertensive rebond.

L'étude de Djajadiningrat-Laanen et al., 2013 fournit des résultats sur l'utilisation du test de freinage à la fludrocortisone par voie orale chez 9 chats souffrant d'HAP par rapport à un groupe de 10 chats malades mais ne souffrant pas de cette maladie.

Il s'avère qu'un ratio aldostérone-rénine dans les valeurs usuelles a permis d'indiquer correctement l'absence d'un HAP dans les 10 cas et sa présence dans 7 cas sur 9.

Parmi les cas d'HAP, 3 présentaient de façon certaine ou très probable une hyperplasie micronodulaire : leurs réponses au test de freinage étaient variables, certains répondant et d'autres non. On constate une variation individuelle sur le niveau de production d'aldostérone chez ces chats et sur son caractère indépendant. En effet, il semble que ces chats soient encore partiellement soumis à la régulation physiologique de la production d'aldostérone (Javadi et al., 2005). Toutefois, il apparaît que ni un ratio aldostérone-crétinine urinaire basal élevé ni l'importance de la réponse au test de freinage ne permettent de prédire l'étiologie de l'HAP.

Au bilan, ce test de freinage présente d'une part un intérêt conceptuel en permettant une exploration dynamique de cette dysendocrinie et d'autre part un intérêt pratique en privilégiant l'urine comme support biologique. Malheureusement, les résultats obtenus sont trop inégaux pour qu'il devienne le test de référence, à l'image du test de freinage à la dexaméthasone faible dose dans le cadre de l'exploration diagnostique d'un hypercorticisme.

VI.3.2. Test de freinage par prise orale de sodium

Avec ce test, on cherche à établir un défaut d'inhibition de la production d'aldostérone lors de prise orale de sodium. Ce test a longtemps été utilisé chez l'homme et pourrait être envisageable d'un point de vue théorique et pratique chez le chat (Young, 1997).

Or, les chats sont capables d'excréter rapidement dans les urines une surcharge en chlorure de sodium : l'effet sur la production d'aldostérone n'est donc plus visible dans les urines dans les huit heures après la dernière prise orale de chlorure de sodium (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). Le recueil des urines sur 24h permettrait de suivre l'excrétion de sodium et d'aldostérone après la prise orale de sodium : toutefois, c'est difficilement réalisable en pratique clinique.

Dans l'étude de Djajadiningrat-Laanen et al., 2008, l'administration de chlorure de sodium par voie orale à 22 chats sains n'a pas réussi à faire diminuer le ratio aldostérone-crétinine urinaire de façon significative chez

55% de ces chats. A la lumière de ces résultats, on considère que ce test ne s'avère pas utile dans la démarche diagnostique.

VI.3.3. Bilan sur la démarche diagnostique en pratique clinique

On retiendra que même si la mesure du ratio aldostérone/rénine constitue un test de référence, elle est rarement possible : la mesure de l'ARP n'est pas disponible en routine dans les laboratoires vétérinaires. Les cliniciens doivent souvent se contenter de la mesure de la CPA (Schulman, 2010). De façon académique, on a cherché à établir des valeurs-seuils de CPA, d'ARP et de RAR en fonction desquelles le diagnostic d'HAP pouvait être posé. Il serait préférable d'envisager l'ensemble des signes cliniques et biologiques d'HAP comme un véritable continuum dont la gravité clinique serait qualifiée de faible à sévère.

En pratique, on se contentera de la mesure de l'aldostéronémie que l'on couplera à de l'imagerie médicale et aux signes cliniques et biologiques précédemment développés (hypokaliémie, hypertension...). La résolution des signes cliniques et la normalisation des troubles électrolytiques après l'exérèse de la tumeur surrénalienne achèvera de confirmer le diagnostic.

L'HAP est souvent confirmé *a posteriori*, lorsque l'exérèse chirurgicale de la tumeur surrénalienne est associée à une baisse significative de l'aldostéronémie (DeClue et al., 2005). En effet, on peut supposer que si l'hyperaldostéronisme était d'origine secondaire, la surrénale controlatérale continuerait de produire de l'aldostérone en excès en réponse à une élévation de l'ARP, une fois l'autre surrénale retirée (DeClue et al., 2005).

VI.4. Détermination du sous-type (ou diagnostic étiologique) :

On cherche ici à faire la distinction entre une hyperplasie micronodulaire bilatérale idiopathique et un phénomène néoplasique unilatéral. On cherche également à détecter les sous-types moins courants d'HAP.

VI.4.1. Détermination de la surrénale à l'origine de la surproduction d'aldostérone chez l'homme :

Chez l'homme, on latéralise l'origine de la surproduction d'aldostérone en effectuant une ponction de sang dans les veines surrénaliennes : ce test a valeur de référence (Rossi et al., 2008a) malgré un risque de complications potentiellement sévères (Melby et al., 1967). Cela permet en effet de comparer les valeurs de cortisolémie et d'aldostéronémie à celles obtenues sur du sang veineux périphérique prélevé en parallèle (Daunt, 2005). On peut ainsi savoir si un traitement chirurgical est envisageable ou non.

Cette technique, pratiquée chez l'homme depuis la fin des années 1960, n'est évidemment pas transposable chez le chat de par la finesse des veines surrenaliennes dans cette espèce.

La veinographie de la veine saphène a été effectuée sur un cas d'HAP de l'étude de Moore et al., 2000 afin d'évaluer l'extension de la masse surrenalienne dans la veine cave caudale. Le résultat de cet examen est revenu négatif : toutefois, la chirurgie d'exérèse n'a pas été souhaitée par le propriétaire.

Ainsi, on ne dispose d'aucune donnée sur la fiabilité de cette technique dans la détection d'une infiltration de la veine cave caudale chez le chat.

VI.5. Appui diagnostique de l'imagerie médicale

Une fois que les examens précités ont mis en évidence une anomalie dans la régulation de la production d'aldostérone, on confirmera et affinera le diagnostic en recourant à l'imagerie médicale. Les objectifs sont d'obtenir un accès aux glandes surrenales (pour décrire et latéraliser l'atteinte) et d'inspecter les sites métastatiques préférentiels.

Latéraliser l'atteinte surrenalienne est un élément essentiel dans le choix d'un traitement. En effet, la chirurgie peut s'avérer curative sur une atteinte tumorale unilatérale et circonscrite (adénome ou carcinome surrenalien), alors qu'une atteinte bilatérale (hyperplasie nodulaire idiopathique de la zone glomérulée) ou un adénocarcinome surrenalien ayant métastasé seront pris en charge médicalement.

L'imagerie médicale est nécessaire à l'obtention de ces informations préalables (Moore et al., 2000). Les techniques d'imagerie médicale utilisables pour visualiser les glandes surrenales, des infiltrations locales (notamment dans la veine cave caudale) d'une tumeur surrenalienne et les possibles métastases à d'autres organes abdominaux sont l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie. La radiographie thoracique sera utilisée pour détecter des métastases pulmonaires, issues d'un adénocarcinome notamment.

L'échographie, l'IRM et le scanner sont des techniques d'imagerie d'aide au diagnostic complémentaires car elles permettent de décrire, délimiter et évaluer les dimensions des masses surrenaliennes en pré-opératoire (Ash, Tasker, 2005 ; Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; Javadi et al., 2005).

L'imagerie médicale devrait être proposée chez tous les chats suspects d'HAP : elle devient nécessaire chez tous les chats dont les tests de dépistage mettent en évidence une anomalie de la régulation de la production d'aldostérone.

Il est important de signaler qu'aucune technique d'imagerie médicale ne permet de faire la différence entre les types de tumeurs surrenaliennes (adénome, adénocarcinome, phéochromocytome).

Chez l'homme, au contraire de ce qui est fait chez le chat, on recourt à l'imagerie médicale de la surrenale une fois que le diagnostic d'HAP est posé. Cet examen complémentaire a pour objectif de déterminer si l'atteinte semble bilatérale (HMBI) ou unilatérale (phénomène néoplasique).

VI.5.1. L'échographie

VI.5.1.1. Caractéristiques échographiques chez le chat sain

Les surrénales sont visualisées suivant un abord ventro-latéral de l'abdomen, le patient étant positionné en décubitus dorsal. Un transducteur linéaire à ultrasons à haute fréquence (10-5 MHz) est couramment utilisé (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; Javadi et al., 2005).

La mesure des dimensions échographique des surrénales s'avère plus aisée chez le chat que chez le chien (Zimmer et al., 2000). En effet, la surrénale est entourée de tissu adipeux hyperéchogène, ce qui crée un bon contraste avec la surrénale habituellement hypoéchogène (Cartee et al., 1980 ; Zimmer et al., 2000 ; Barthez et al., 1998).

La forme de la surrénale peut être influencée par le plan de coupe échographique. On préférera un plan de coupe sagittal par rapport à la surrénale elle-même que par rapport au corps de l'animal : en effet, c'est le meilleur moyen d'obtenir la plus grande longueur crânio-caudale (Combes et al., 2013). Il est difficile d'obtenir un vrai plan de coupe transverse de la surrénale car cette dernière est déviée latéralement au niveau du pôle crânial et médialement au pôle caudal. Or, le plan de coupe transverse est difficile à obtenir ; on a plus facilement un plan de coupe oblique, qui surestime la largeur de la surrénale (Combes et al., 2014).

On dispose de deux études ayant publié des données échographies concernant la surrénale chez le chat sain (Cartee et al., 1980 ; Zimmer et al., 2000). La conclusion en était que les mesures échographiques sous-estimaient les réelles dimensions anatomiques de 2mm. Néanmoins, un grand progrès a été fait sur la résolution des échographes actuels et la standardisation des protocoles d'examen échographique, de sorte que les résultats de ces études doivent être utilisés avec précaution aujourd'hui.

L'étude de Zimmer et al., 2000 fournit la procédure d'examen échographique des surrénales. Il convient de commencer par décrire la forme en deux dimensions de la surrénale en utilisant les termes de la nomenclature :

- Bipolaire : de forme ovale avec une dépression sur l'axe court.
- Ovale : pas de dépression sur l'axe court.
- Fusiforme : rapport axe court/axe long diminué, extrémités plus pointues.

L'échogénicité doit être comparée à celle des tissus environnants. On doit préciser si des couches sont identifiables, à savoir le cortex et la médulla, et si des foyers hyperéchogènes sont présents (ainsi que leur nombre, leur latéralisation et la présence éventuelle d'un cône d'ombre).

Au final, chez le chat sain, la surrénale est en forme de haricot, voire ovoïde, et elle est hypoéchogène par rapport aux tissus environnants (Zatelli et al., 2007).

Enfin, on mesure la longueur crânio-caudale totale et la hauteur dorso-ventrale maximale des pôles crâniens et caudaux. On estime que la largeur médio-latérale des pôles crâniens et caudaux n'est pas une mesure fiable chez le chat, c'est pourquoi on ne la mesure plus (Cartee et al., 1980). En effet, il est d'une part difficile de définir avec précision les contours médiaux et latéraux de la glande surrénale à cause de la proximité anatomique avec la vascularisation périphérique.

D'autre part, l'obtention d'un plan de coupe transverse est malaisée car cet organe n'est pas exactement dans le plan sagittal du corps. En effet, lorsque la sonde échographique est parallèle à la surface de la surrénale, on peut passer d'un plan de coupe sagittal à transverse sans changer les dimensions obtenues, qui restent perpendiculaires. En revanche, la largeur, ou mesure médio-latérale, dépend du degré de rotation de la sonde et est donc plus susceptible de varier (Combes et al., 2014).

Chez le chat adulte sain, la longueur moyenne de la surrénale (gauche ou droite) est de 10.7 mm +/- 0,4 et la hauteur moyenne dorso-ventrale est de 4.3 mm +/- 0,3 (Zimmer et al., 2000 ; Zatelli et al., 2007). Cela a permis de pouvoir obtenir un intervalle de référence unique pour toutes les races félines (Zatelli et al., 2007). On a montré que le format de l'animal, représenté au travers de paramètres comme le poids corporel et la surface corporelle, ne jouait pas un rôle significatif dans la taille de la surrénale chez le chat.

Les mesures échographiques semblent répétables, d'un opérateur à l'autre et pour le même opérateur : cela confirme la fiabilité et l'accessibilité de cette méthode (Combes et al., 2013).

VI.5.1.1. Caractéristiques échographiques chez le chat malade, hors affections endocriniennes

Des affections non surrénaliennes peuvent affecter les caractéristiques échographiques des surrénales : cela peut diminuer la spécificité de l'examen échographique des surrénales lorsqu'on recherche une hyperplasie ou une tumeur (Cartee et al., 1980 ; Duesberg, Peterson, 1997 ; Zimmer et al., 2000).

Par exemple, une étude rapporte que les surrénales de chats souffrant de cystite idiopathique apparaissaient significativement plus petites à l'échographie (Westropp et al., 2003 ; Kley et al., 2007). L'effet de l'hyperthyroïdie est controversé : certaines études rapportent que les surrénales étaient de taille augmentée mais l'intervalle des mesures obtenues recouvrait celui de la population-contrôle (Combes et al., 2012 ; Ramspott et al., 2012).

Une étude statistiquement plus solide publiée par Zatelli et al., 2007 s'est intéressée aux caractéristiques échographiques des surrénales chez le chat malade chronique (hors affections endocriniennes). La longueur moyenne de la surrénale gauche est de 11.3 mm +/-2.8 et sa hauteur moyenne dorso-ventrale est de 3.8mm +/-0.8. La longueur moyenne de la surrénale droite est de 9.8 mm +/-2.4 et sa hauteur moyenne dorso-ventrale est de 4.5

mm +/-1.0. Ces mesures ont été obtenues sur l'ensemble de la population des chats malades et les chats sains, soit 145 animaux au total (Combes et al., 2013). Ces valeurs sont comparables à celles données par les études précédentes et ne mettent pas en évidence d'anomalie significative par rapport aux résultats déjà publiés chez le chat sain (Cartee et al., 1980 ; Zimmer et al., 2000 ; Zatelli et al., 2007)

Dans l'étude menée par Combes et al., 2013, un examen échographique de 94 chats sains et 51 chats malades chroniques a été effectué en suivant la procédure d'examen décrite par Zimmer et al., 2000. Il s'agit à la connaissance de l'auteur du plus important effectif de chats inclus dans une étude s'intéressant à cette question. Chez tous ces chats, l'aspect échographique le plus courant est une surrenale hypoéchogène, bipolaire (2/3 des cas), bien définie et entourée d'un halo hyperéchogène mince. Les surrenales sont moins fréquemment de forme ovale ou fusiforme : ces deux formes se partagent le tiers restant. D'autre part, il n'y a aucune différence entre les dimensions des surrenales gauches et droites entre les chats sains et les chats malades de l'étude de Combes et al., 2013.

Toujours d'après l'étude de Combes et al., 2013, d'un point de vue statistique, les surrenales de chats stérilisés étaient plus grandes que celles de chats entiers, que ce soit dans le groupe des chats sains ou celui des chats malades. Une étude a rapporté une élévation du ratio aldostérone/rénine chez des chats sains stérilisés par rapport à des chats sains entiers (Javadi et al., 2004). Les auteurs ont supposé que les oestrogènes et la LH pouvaient augmenter la production de récepteurs surrenaliens à l'angiotensine II, ce qui augmente la production d'aldostérone et provoque à terme une hyperplasie surrenalienne. Cette hypothèse a été proposée à la lumière de la physiopathologie de l'hyperadrénocorticisme chez le furet, déjà évoquée précédemment (Schoemaker et al., 2002).

On décrit également une hyperplasie surrenalienne et une augmentation de la taille ou du volume des surrenales avec l'âge chez le chat (Combes et al., 2013).

Toutefois, ces deux observations n'ont pas de réelle pertinence clinique puisque cette différence de taille n'est que modérée par rapport à la résolution actuelle de l'échographie.

On retiendra de cette partie qu'on n'identifie aucune différence significative de forme, de taille ou d'échogénicité des surrenales entre les chats sains et les chats souffrant de maladie chronique d'origine non endocrinienne.

VI.5.1.2. Caractéristiques échographiques chez le chat souffrant d'HAP

Chez le chat, le diagnostic différentiel d'une augmentation de taille de la surrenale et/ ou d'une masse surrenalienne comprend le phéochromocytome, les tumeurs sécrétant du cortisol et celles sécrétant de la

progestérone ainsi que les tumeurs non sécrétantes (DeClue et al., 2011). Toutes ces causes doivent être gardées à l'esprit lors de la découverte d'une anomalie échographique de la surrénale chez un chat.

On ne dispose pas d'études sur les caractéristiques échographiques des surrénales de chats souffrant d'une affection surrénalienne et notamment d'HAP ; on ne dispose que de cas rapportés, isolés ou en série (Combes et al., 2013). De surcroît, les descriptions échographiques ont des niveaux de précision variables. Par exemple, l'évaluation de la taille de la surrénale atteinte peut être absente, subjective ou mesurée en trois dimensions. Les caractéristiques échographiques, à savoir la forme, les contours, l'échogénicité et l'homogénéité / hétérogénéité du parenchyme glandulaire, peuvent être vagues à très précis. Il ressort néanmoins de ces études que les images échographiques anormales de la surrénale lors d'HAP sont une anomalie de taille, un effet-masse ou une zone d'échogénicité différente (Ash, Tasker, 2005).

Il s'avère que lorsque la surrénale est atteinte d'une HMBI, il n'y a que peu, voire pas du tout de modifications échographiques et ces cas constituent généralement des faux négatifs (Javadi et al., 2005).

Néanmoins, l'échographie reste une méthode sensible et non invasive de détection d'une masse surrénalienne (Barthez et al., 1998, 1995 ; Hoerauf, Reusch, 1999).

a. Taille des surrénales lors d'HAP

La question que l'on peut se poser est de savoir si la taille de la surrénale détectée comme étant anormale à l'échographie est porteuse d'une quelconque information d'intérêt diagnostique. Sur l'ensemble des cas publiés d'HAP, des mesures échographiques ont été prises sur 28 surrénales. Sur ces 28 surrénales, 21 ont été mesurées.

Tableau 40: Dimensions échographiques des surrénales dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Examen échographique des surrénales | Dimensions échographiques de la surrénale (mm) | |
|------------------|----------|-------------------------------------|--|---------|
| | | | Longueur | Largeur |
| Ash et al., 2005 | 1 | G | Non vue | Non vue |
| | | D | 30 | 10 |
| | 2 | 0 | ~ | ~ |
| | 3 | G | ↗ | ↗ |
| | | D | Non vue | Non vue |
| | 4 | G | Non vue | Non vue |
| | | D | 21 | 17 |
| | 5 | G | ↗ | ↗ |

| | | | | |
|-------------------------------|-----------|---|--------------|--------------|
| | | D | Non vue | Non vue |
| | 6 | G | ↗ | ↗ |
| | | D | Non vue | Non vue |
| | 7 | 0 | ~ | ~ |
| | 8 | G | Non cherchée | Non cherchée |
| | | D | 20 | 20 |
| | 9 | G | 35 | 25 |
| | | D | Non cherchée | Non cherchée |
| | 10 | G | Non cherchée | Non cherchée |
| | | D | ↗ | ↗ |
| | 11 | G | Non cherchée | Non cherchée |
| | | D | ↗ | ↗ |
| | 12 | G | 20 | 20 |
| | | D | Non cherchée | Non cherchée |
| | 13 | G | 10 | 10 |
| | | D | Non vue | Non vue |
| Reimer et al., 2005 | 1 | G | ↗ | ↗ |
| | | D | Normale | Normale |
| Rose et al., 2007 | 1 | G | Normale | Normale |
| | | D | 22 | 16 |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | G | ↗ | ↗ |
| | | D | - | 18 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | G | Normale | Normale |
| | | D | ↗ | ↗ |
| Smith et al., 2012 | 1 | G | NP | 10 |
| | | D | NP | NP |
| Combes et al., 2013 | 1 | G | 24,3 | 15,1 |
| | | D | 12,4 | 6 |
| | 2 | G | 29 | 22 |
| | | D | 9,7 | 5,5 |
| | 3 | G | 12,7 | 3,6 |
| | | D | 15,1 | 16,5 |
| | 4 | G | 11,6 | 10,8 |
| | | D | 7,5 | 3,2 |

| | | | | |
|------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| | 5 | G | 13 | 12 |
| | | D | 8 | 3,5 |
| | 6 | G | 5,2 | 3 |
| | | D | 43 | 32 |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | G | Normale | Normale |
| | | D | Normale | Normale |
| TOTAL | | 22 | | |

| | | | |
|---|----------------|------|------|
| Surrénales tumorales (en mm) | Minimum | 9,7 | 5,5 |
| | Maximum | 43 | 32 |
| | MOYENNE | 21 | 15,5 |
| | MEDIANE | 20 | 21 |
| Surrénales controlatérales (en mm) | Minimum | 5,2 | 2 |
| | Maximum | 12,7 | 3,6 |
| | MOYENNE | 8,35 | 3,06 |
| | MEDIANE | 7,75 | 3,2 |

N.B. :

G : Surrénale gauche / D : Surrénale droite

On utilisera les valeurs de référence issues de mesures échographiques prises sur des surrénales de chats sains (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011), à savoir une longueur moyenne de 10.7 mm +/-0.4 et une largeur moyenne de 4.3 mm +/-0.3.

On constate que les surrénales controlatérales ont des dimensions moyennes en accord avec les valeurs de référence ; cette conclusion est partagée par l'étude de Combes et al., 2013. Il faut préciser ici qu'il est courant d'observer une surrénale controlatérale atrophiée lorsque la surrénale ipsilatérale est impliquée dans un phénomène néoplasique.

Pour ce qui est des surrénales tumorales, les longueurs et largeurs sont très largement au-dessus des valeurs de référence. Il est évident que lorsqu'une surrénale de taille anormalement augmentée est détectée à l'échographie, c'est généralement parce qu'elle atteint une taille suffisamment importante pour attirer l'attention et notamment parce qu'une volumineuse masse est en train de croître au cœur du parenchyme.

De plus, on sait qu'en règle générale, l'augmentation de taille des surrénales à l'échographie est tardive, et ce pour tout phénomène néoplasique pouvant s'y développer. Cela contribue à retarder la détection échographique d'une anomalie de taille.

Cependant, lorsqu'on estime qu'une glande surrénale est de taille augmentée, il ne faut pas en conclure qu'elle sécrète forcément de l'aldostérone en excès, voire même qu'elle soit sécrétante. A l'inverse, une HMBI dans un contexte de suspicion d'HAP peut passer inaperçue à l'imagerie médicale si on se fie uniquement à la taille des surrénales. Les résultats de l'étude de Javadi et al., 2005 en attestent : l'échographie a été utilisée sur 6 des 11 cas souffrant d'HAP lié à une HMBI et n'a pu mettre en évidence aucune anomalie de taille des surrénales dans 5 cas sur les 6, seulement des déformations.

Enfin, comme on l'a vu, une atteinte surrénalienne bilatérale est possible et doit toujours être exclue. Lorsque la masse surrénalienne est unilatérale, la surrénale controlatérale peut apparaître comme normale ou peut ne pas être détectable à l'échographie. Dans l'ensemble des cas publiés d'HAP, cette erreur n'a jamais été commise : lorsqu'un animal subit une échographie abdominale, les deux surrénales ont toujours été recherchées, ce qui assure la fiabilité des résultats présentés ici.

On doit donc inclure les tumeurs surrénaliennes bilatérales dans le diagnostic différentiel d'une augmentation de taille bilatérale des surrénales à l'échographie (Ash, Tasker, 2005).

Tableau 41: Recensement des masses surrénaliennes détectées à l'échographie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Examen échographique des surrénales | Nombre de masses surrénaliennes compatibles avec un HAP | Confirmation du caractère tumoral par examen anatomo-pathologique de la/des surrénale(s) |
|-----------------------|----------|-------------------------------------|---|--|
| Eger et al., 1983 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Flood et al., 1999 | 2 | 2 | 2 | 1 et 0 (pas d'autopsie) |
| MacKay et al., 1999 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| Maggio et al., 2000 | 1 | NP | NP | NP |
| Moore et al., 2000 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Ash et al., 2005 | 13 | 11 | 11/11 surrénales imagées | 13 masses |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 6 | 1 | 0 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Haldane et al., 2007 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Rose et al., 2007 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | | | | |
|---|-----------|-------------|-------------|------------------|
| Djajaningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | NP | NP | NP |
| Smith et al., 2012 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Combes et al., 2013 | 6 | 6 | 6 soit 5/5 | 7 sur 5 EPM |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2013 | 9 | 9 | 7 | 4 |
| Lo et al., 2013 | 10 | 8 | 10 (8/8) | 10 (8 sur 8 EPM) |
| Daniel et al., 2015 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 1 | 0 | NP |
| Total | | | | |
| | 82 | 69 | 63 | 61 |
| Pourcentage | | 84 % | 92 % | 88 % |

| | | | | |
|----------------------|----------|-----|---|-----------------------|
| Cas de l'ENVT | 1 | OUI | 1 | 1 |
| | 2 | OUI | 2 | 1 (une seule exérèse) |
| | 3 | OUI | 1 | 0 |
| | 4 | 1 | 1 | 0 |
| | 5 | 1 | 1 | 0 |

On note qu'une tumeur surrénalienne a été identifiée sur deux animaux n'ayant pas subi d'échographie abdominale de leur vivant. A l'inverse, 12 chats suspectés de présenter une masse surrénalienne à l'échographie n'ont pas pu bénéficier d'une autopsie, ce qui prive d'un examen histopathologique leurs surrénales qualifiées d'anormales à l'échographie.

Un examen échographique des surrénales a été effectué dans 69 des 82 cas publiés d'HAP chez le chat, soit 83%. Cet examen a permis d'analyser les images de 133 surrénales sur les 162 au total : sur les 133 surrénales visualisées, l'échographie a permis de détecter la présence de 63 masses. En parallèle, 61 tumeurs surrénaliennes ont été confirmées par un examen histopathologique.

En outre, la qualité des échographes actuels a considérablement augmenté depuis le premier cas publié ayant bénéficié d'un examen échographique en 1999, bien que la performance de l'échographe ne semble pas avoir été un facteur limitant de l'analyse.

Tableau 42 : Sensibilité et spécificité de l'examen échographique pour la détection d'une masse surrénalienne dans les cas publiés d'HAP.

| | Masse à l'histopathologie | Absence de masse à l'histopathologie |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Echographie : « OUI » | 56 (VP) | 1 (FP) |
| Echographie : « NON » | 3 (FN) | 54 (VN) |

N.B. :

VP : Vrais positifs / VN : Vrais négatifs

FP : Faux positifs / FN : Faux négatifs

On obtient que sur les 61 masses surrénaliennes confirmées à l'histopathologie, 92% (n = 56) avaient été visualisées à l'échographie. Si on fait le calcul, l'examen échographique présente une spécificité de 98% et une sensibilité de 95% dans la détection d'une masse surrénalienne.

En pratique, ces résultats laissent à penser que l'échographie abdominale seule permet d'identifier avec un bon degré de confiance une masse surrénalienne en contexte d'HAP (Flood et al., 1999). Réciproquement, la découverte d'une masse surrénalienne doit encourager le clinicien à initier la démarche diagnostique de l'HAP.

On peut ensuite s'intéresser à la fiabilité des dimensions échographiques des masses surrénaliennes que l'on détecte.

Tableau 43: Dimensions échographiques des masses surrénaliennes identifiées dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Examen échographique des surrénales | Dimensions échographiques de la masse (mm) | |
|-----------------------|----------|-------------------------------------|--|---------|
| | | | Longueur | Largeur |
| Flood et al., 1999 | 1 | 1 | 10 | 10 |
| | 2 | 1 | 30 | 30 |
| Moore et al., 2000 | 1 | 1 | 15 | 15 |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 1 | 25 | 20 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 1 | 25 | 20 |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 1 | 46 | 46 |
| Renschler et al., | 1 | 1 | 33 | 19 |

| | | | | |
|------------------------|--------------|----|---------------------------|--|
| 2009 | | | | |
| Lo et al., 2013 | 10 | 8 | De 10 à 40 mm de diamètre | |
| | TOTAL | 15 | | |

| | | |
|----------------|----|----|
| Minimum | 10 | 20 |
| Maximum | 46 | 25 |
| MOYENNE | 26 | 22 |
| MEDIANE | 25 | 20 |

| | | | | |
|----------------------|----------|-----|----|----|
| Cas de l'ENVT | 1 | OUI | 20 | 20 |
| | 2 | OUI | 23 | 20 |

Ces résultats s'accordent avec l'étude menée par Daniel et al., 2015 sur une cohorte de 33 chats présentant une tumeur surrénalienne, dont 19 d'entre elles étaient sécrétantes et 16 d'entre elles étaient responsables d'un HAP. Le diamètre des différentes tumeurs surrénaliennes observées variait de 5 à 40 mm.

Là encore, il est évident que lorsqu'une masse surrénalienne est détectée à l'échographie, c'est généralement parce qu'elle atteint une taille suffisamment importante pour attirer l'attention (Combes et al., 2013). Toutefois, les tumeurs sécrétantes de la zone glomérulée n'ont pas besoin d'être volumineuses pour être à l'origine d'un HAP clinique : elles peuvent donc passer inaperçues à l'imagerie médicale. De même, il ne faut donc pas prendre toute masse surrénalienne pour une tumeur sécrétante de la zone glomérulée à l'origine de la clinique d'HAP. C'est la notion d'incidentalome : la simple variation d'incidence à l'échographie peut créer un effet-masse artéfactuel sur la surrénale chez le chat.

A l'inverse, une tumeur surrénalienne non sécrétante peut être détectée et ne pas causer pour autant une clinique d'HAP (voire n'avoir aucune manifestation clinique). Elle peut, par contre, être à l'origine d'autres présentations cliniques, comme un phéochromocytome, un hyperadrénocorticisme, une tumeur sécrétant de la progestérone (Reimer et al., 2005 ; DeClue et al., 2005)...

On signale que la plupart des adénomes identifiés chez l'homme ont une taille inférieure à 20 ou 30 mm et peuvent ainsi passer en-dessous du seuil de détection au scanner et à l'IRM (Rossi et al., 2008a). Il apparaît donc que si la décision chirurgicale est basée sur le résultat de l'imagerie seule, on peut donc enlever la mauvaise surrénale, effectuer à tort l'exérèse d'une surrénale anormale à l'imagerie ou ne pas effectuer à tort l'exérèse d'une surrénale normale à l'imagerie. Voici un inventaire d'erreurs diagnostiques liées aux résultats de l'examen d'imagerie médicale, proposé à la lumière des cas cliniques d'HAP.

Tableau 44: Inventaire d'erreurs diagnostiques liées au résultat de l'examen d'imagerie médicale.

| | |
|----------------------------|---|
| Ash, Tasker, 2005 | Chez un chat, l'échographie pré-opératoire a mis en évidence une masse surrénalienne unilatérale. Toutefois, à l'examen histopathologique <i>post-mortem</i> , un adénome surrénalien bilatéral a été identifié. |
| Javadi et al., 2005 | La surrénale gauche d'un chat a été enlevée suite à la découverte d'un épaissement modéré et asymétrique lors de son examen à l'échographie et la tomодensitométrie. Or, à l'examen histopathologique <i>post-mortem</i> , une HMBI a été identifiée. |
| Javadi et al., 2005 | Chez deux chats, l'échographie et la tomодensitométrie n'ont pas révélé d'anomalie significative au niveau des surrénales. Cependant, à l'examen histopathologique <i>post-mortem</i> , une HMBI a été identifiée chez ces deux chats. |
| Combes et al., 2013 | Pour 2 des 6 cas, le diagnostic initial était celui d'une masse unilatérale à l'échographie alors que le carcinome était en fait bilatéral à l'histopathologie. |

| | |
|--------------------------|--|
| Cas n°3 de l'ENVT | L'exérèse de la surrénale a été effectuée sur la base d'une modification de forme de cette dernière à l'échographie. La taille de la surrénale était considérée comme supérieure à l'intervalle de valeurs usuelles mais elle n'avait pas évolué en 13 mois de suivi échographique. L'histopathologie est revenue en faveur d'une hyperplasie micronodulaire idiopathique de la zone glomérulée associée à un probable schwannome. |
|--------------------------|--|

Il est donc important de garder à l'esprit que l'HAP n'est pas systématiquement associé à la présence d'une masse surrénalienne, voire même d'une quelconque anomalie à l'examen échographique des surrénales. A l'inverse, la découverte d'une masse surrénalienne comme seule anomalie ne signifie en aucun cas que le chat souffre d'HAP. Enfin, l'examen exhaustif des deux surrénales est une précaution dont on ne doit jamais faire l'économie.

Seules les études de Flood et al., 1999 et de Moore et al., 2000 fournissent un suivi des mesures échographiques de la masse surrénalienne détectée.

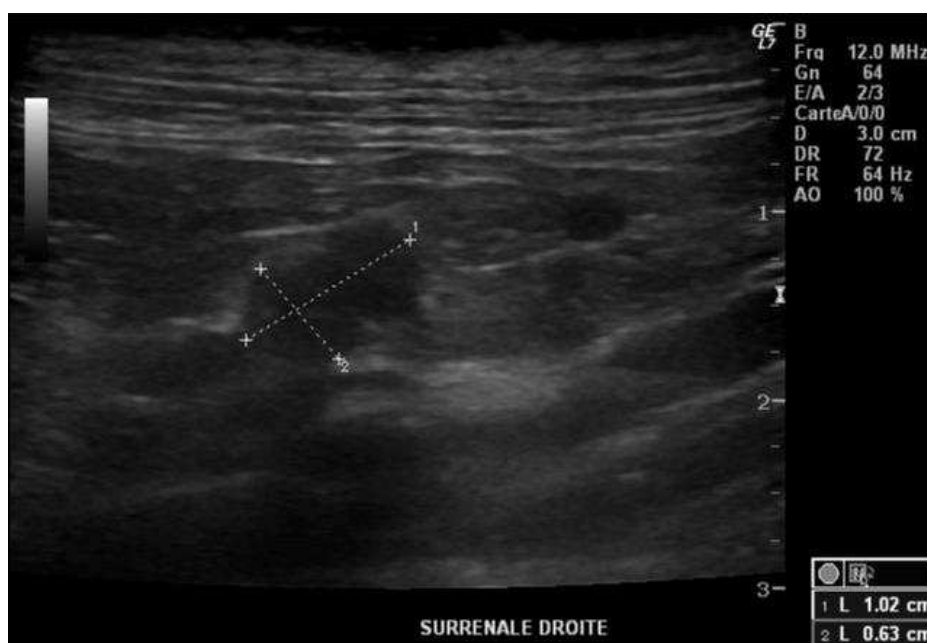
| Dimensions échographiques | | | |
|----------------------------------|--|---------------------------|--|
| Flood et al., 1999 | | Moore et al., 2000 | |
| J0 | 30 mm de diamètre | J0 | 15 mm de diamètre |
| J94 | 47 mm de diamètre & signes d'infiltration de la veine cave caudale réduisant son diamètre de 30 à 50%. | J160 | 18.5 x 13,5 mm |
| | | J334 | 20 x 19 mm & signes d'infiltration de la veine cave caudale. |

| Dimensions échographiques | | | |
|---------------------------|---|-------------------|----------|
| Cas de l'ENVV n°2 | | Cas de l'ENVV n°3 | |
| J0 | 23 x 20 mm | J0 | 5 x 8 mm |
| J400 | 24 x 18 mm : récidive controlatérale. | J60 | 6 x 7 mm |
| J949 | 60 x 60 mm | J420 | 6 x 8 mm |

On constate qu'en 11 mois, la masse surrénalienne présente dans le cas de l'étude de Moore et al., 2000 a grossi de plus de 30% ; dans le cas de l'étude de Flood et al., 1999, à savoir un carcinome, la masse a grossi de plus de 50% en seulement 3 mois. Dans un cas d'HAP d'origine néoplasique (n°2) diagnostiqué à l'ENVV, on a pu estimer la vitesse de croissance moyenne de la tumeur surrénalienne à 2 mm par mois : en un an et demi, la masse a doublé de volume. A l'inverse, dans le cas d'HAP ayant pour origine une HMBI (n°3), on constate que la taille de la surrénale n'a pas évolué en 13 mois.

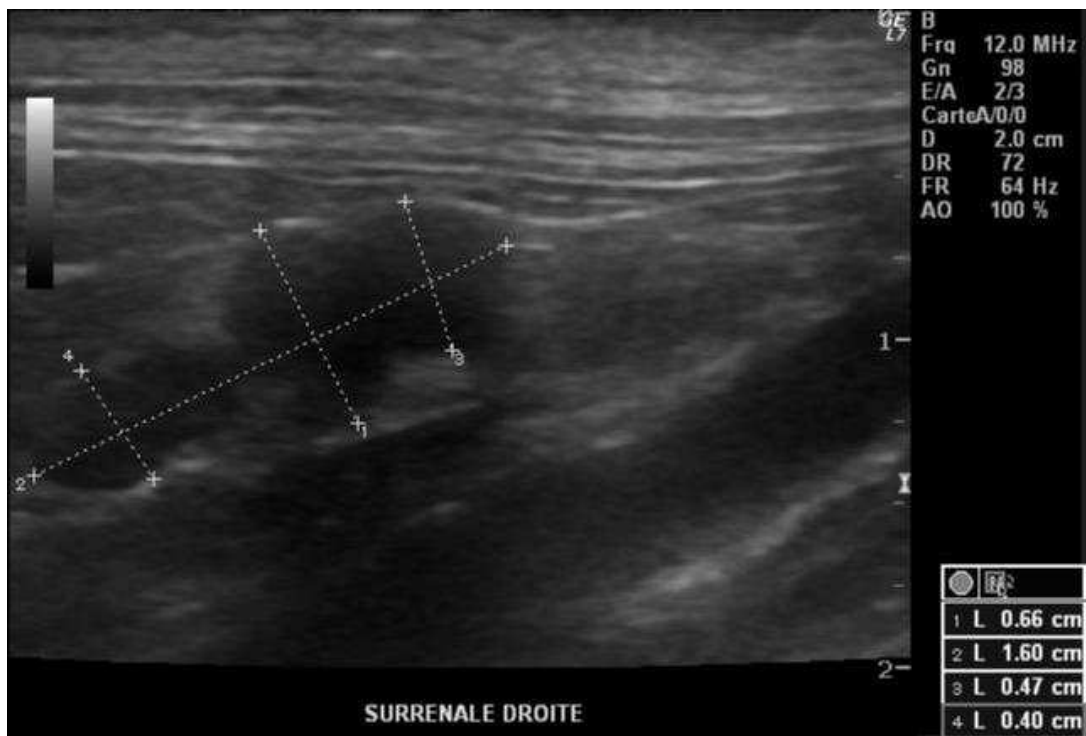
Ces exemples sont cités pour souligner l'importance d'un suivi échographique, si possible trimestriel, lorsque le traitement chirurgical n'est pas possible immédiatement. Il est bien entendu impossible d'estimer la vitesse de croissance d'une tumeur surrénalienne mais il convient d'adopter le principe de précaution, compte tenu de l'intimité anatomique de la surrénale avec la vascularisation adjacente. La question de l'infiltration tumorale sera reprise et développée plus loin (cf. VI.8).

Figure 13 : Dimensions échographiques de la surrénale tumorale d'un chat souffrant d'HAP de l'ENVV.



N.B. : Mesures effectuées le jour de la présentation (J0)

La veine cave caudale visualisable à proximité dorso-médiale sert de repère anatomique.



N.B. : Mesures faites 45 jours après la présentation (J45)

On constate une augmentation de longueur (2) de 60%.

Un exemple plus frappant encore illustre l'intérêt du suivi échographique. Le chat de l'étude de MacKay et al., 1999 présentait initialement un adénome surrénalien unilatéral détecté à l'échographie et a pu bénéficier d'une surrénalectomie ; la surrénale controlatérale avait été palpée et jugée normale. Lors d'une échographie de contrôle deux ans plus tard, une masse envahissant la veine cave caudale a été détectée par échographie sur la surrénale controlatérale. Lors de la laparotomie, une masse surrénalienne infiltrant la veine cave caudale et les tissus mous environnant a été visualisée ; l'exérèse étant impossible, il a été décidé de ne pas réveiller le chat. L'analyse histopathologique *post-mortem* a identifié un carcinome localement infiltrant sans métastases à distance alors que lors de la première laparotomie effectuée, la surrénale en question était normale, même à la palpation.

Un exemple en tout point similaire est fourni par le cas n°2 de l'ENVT, qui présentait lui aussi un adénome surrénalien unilatéral incomplètement retiré par chirurgie. A la suite d'une récurrence clinique un an plus tard, une masse surrénalienne controlatérale a été détectée à l'échographie.

Malheureusement, la surrénale controlatérale n'est que rarement cytoponctionnée et lors de la surrénalectomie, il est rare que la surrénale controlatérale soit biopsiée (Combes et al., 2013) ; en effet, un prélèvement cytologique ou histologique de glande surrénale est toujours dangereux et aléatoire, surtout si cette dernière est de petite taille, voire atrophiée. Il est donc fort probable que l'atteinte bilatérale soit généralement sous-estimée et puisse être à l'origine de récurrences, comme dans le cas précédemment évoqué.

Très peu d'études documentent la taille échographique de la masse et celle de la pièce d'exérèse après surrénalectomie, ce qui empêche toute analyse rétrospective sur la fiabilité des mesures échographiques des masses surrénaliennes.

Tableau 45: Corrélation entre les mesures échographiques et les dimensions à l'autopsie des masses surrénaliennes des cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Examen échographique des surrénales | Mesures échographiques de la masse (mm) | | Dimensions réelles de la masse (mm) | |
|------------------------|----------|-------------------------------------|---|----------------|-------------------------------------|---------|
| | | | Longueur | Largeur | Longueur | Largeur |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 1 | 25 | 20 | 20 | 15 |
| Renschler et al., 2005 | 1 | 1 | 33 | 19 | 30 | 30 |
| Lo et al., 2013 | 10 | 8 | De 10 à 40 mm de diamètre | | De 10 à 60 mm de diamètre | |
| Combes et al., 2013 | 6 | 6 | De 9.7 à 43 mm | De 5.5 à 32 mm | De 10 à 47 mm de diamètre. | |

La mesure des dimensions échographique des surrénales peut être rendue difficile chez le chat, de par leur petite taille, leur proximité étroite avec la vascularisation périphérique et l'échogénicité très proche des tissus environnants. Ainsi, malgré le peu de données disponibles, on constate que des erreurs d'estimation peuvent être commises par excès et par défaut. Cela encourage à interpréter avec prudence les mesures échographiques des surrénales, notamment lorsqu'on doit juger de la proximité de la masse surrénalienne avec la veine cave caudale.

b. Caractéristiques échographiques des tumeurs surrénaliennes lors d'HAP.

Les masses surrénaliennes sont généralement d'échogénicité et d'échotexture variable (Combes et al., 2013). En fonction des cas, le tissu néoplasique surrénalien apparaît tantôt hyperéchogène, tantôt hypoéchogène sans qu'il soit possible de dégager de tendance en fonction de l'étiologie sous-jacente (adénome/carcinome). De même, la texture peut être hétérogène ou homogène.

On a même décrit des masses en forme de cible avec un centre hyperéchogène et un anneau hypoéchogène, ou inversement (Smith et al., 2012 ; Daniel et al., 2015). La correspondance de ces zones échographiques avec le cortex et la médulla n'ont pas été établies (Combes et al., 2013).

Dans la série de cas d'HMBI publiée par Javadi et al., 2005, on constate que chez les six chats ayant bénéficié d'un examen échographique, aucune masse surrénalienne proprement dite n'est décrite. On décrit plutôt l'épaississement et l'arrondissement relatifs d'un des pôles par rapport aux autres ainsi que la présence de multiples zones hyperéchogènes. A l'autopsie, aucune déformation macroscopique n'est observable au niveau des surrénales, ce qui confirme l'absence d'anomalies morphologiques majeures à l'échographie. On en conclut que les caractéristiques échographiques des surrénales peuvent n'être que modérément modifiées lors d'HAP lié à une HMBI, ce qui rend sa détection parfois impossible et complique la prise de décision concernant une éventuelle surrénalectomie.

Lorsque l'HAP est lié à une tumeur surrénalienne, la taille, l'échogénicité et l'échotexture sont modifiées de façon non spécifique, si bien qu'on n'en tire aucune information d'intérêt diagnostique, notamment sur le caractère bénin ou malin de la tumeur (Combes et al., 2013).

La présence de plages hyperéchogènes au sein de la surrénale et créant un cône d'ombre a été décrite chez le chat adulte sain (Combes et al., 2013). Il s'agirait de microcalcifications, présente chez environ 30% des chats adultes sains, sans manifestation clinique (Cartee et al., 1980 ; Zimmer et al., 2000 ; Zatelli et al., 2007). Ces calcifications seraient plus fréquents chez le chat malade (20%) que chez le chat sain (9%) et n'ont aucun rapport direct avec l'HAP, même si on les observe parfois au sein de la surrénale néoplasique voire parfois sur sa capsule (Combes et al., 2013).

VI.5.2. L'IRM

L'IRM est un autre examen d'imagerie possible pour évaluer l'extension de la masse surrénalienne avant d'envisager la chirurgie.

Seuls deux cas sur les 13 de l'étude de Ash, Tasker, 2005 ont pu bénéficier d'une IRM pour compléter le bilan échographique d'extension locale de la masse surrénalienne. L'IRM était revenue en faveur d'une compression de la veine cave caudale par une masse surrénalienne sans signe d'extension intraluminaire. Pourtant, l'un de ces deux cas présentait une infiltration de la veine cave caudale et fait partie des 3 cas décédés des suites d'une hémorragie post-opératoire dans cette étude.

Pour l'instant, il apparaît que l'utilisation de ces techniques d'imagerie pour anticiper sur les difficultés à prévoir lors de l'exérèse chirurgicale n'est pas infaillible. Il est possible que de futures études montrent une amélioration de ce résultat, étant donné que cette technique est encore relativement récente en médecine vétérinaire et que les appareils disponibles sont de plus en plus performants.

VI.5.3. Le scanner

La tomodensitométrie est l'outil d'imagerie médicale de choix pour évaluer la morphologie des surrénales et parvenir au diagnostic d'HAP chez l'homme (Bravo, 1994 ; Ram, 1994 ; Litchfield, Dluhy, 1995 ; Lo et al., 1996 ; Young, 2003). La tomodensitométrie est également un examen de choix lors de suspicion d'HAP chez le chat. Il a également été utilisé avec succès dans le cas publié d'un chien souffrant de cette maladie (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001).

Dans la plupart des études citées ici, un scanner de troisième génération a été utilisé avec les réglages suivants : 120 kV, 220 mA et 4,5 secondes de durée de numérisation. Des coupes sériées de 5 mm d'épaisseur ont été faites avant et après l'administration intraveineuse de 2 mL de produit de contraste par kg de poids corporel. Plusieurs coupes de 2 mm d'épaisseur ont été faites en plus à la suite de l'administration de produits de contraste (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; Javadi et al., 2005).

Le Tableau 47 recense les cas publiés ayant recouru au scanner dans le cadre de la démarche diagnostique d'un HAP. On constate que le scanner a été utilisé en complément de l'échographie à plusieurs reprises et que le couplage de ces techniques d'imagerie a permis de confirmer les résultats de l'échographie voire de détecter en plus une infiltration de la veine cave caudale, une information d'intérêt avant d'aborder la chirurgie.

Les avantages du scanner sont d'une part la possibilité de rehausser *a posteriori* le contraste des images obtenues et d'autre part la possibilité de visualiser la cavité thoracique pour rechercher les métastases pulmonaires à distance en association avec la radiographie. Il permet également de détecter avec une plus grande fiabilité les images d'infiltration vasculaire (Lo et al., 2014).

On retiendra de cette partie consacrée à l'imagerie que dans les stades précoces de la maladie, la surproduction d'aldostérone peut ne pas être associée à des modifications morphologiques de la surrénale suffisamment importantes pour être détectées à l'imagerie, même la plus sophistiquée. Ainsi, l'absence de lésions à l'imagerie médicale n'exclut pas la possibilité d'un HAP ayant pour origine une HMBI (Tidwell et al., 1997). Ainsi, lorsque l'imagerie médicale ne permet pas d'identifier une masse surrénalienne mais que la suspicion est forte, un traitement médical est tout de même conseillé.

A ce propos, chez l'homme, l'étude de Kempers et al., 2009 a confronté les techniques d'imagerie médicale permettant l'analyse morphologique de la surrénale (IRM et tomodensitométrie) à la technique de prélèvement sanguin à la veine surrénalienne, constituant le test de référence chez l'homme avec une précision de 100% dans l'étude de Bravo et al., 1983. Cette étude a montré que l'imagerie médicale n'a pas permis d'identifier précisément la cause de la surproduction d'aldostérone dans 38% des cas, sur un total de 950 patients.

En définitive, la surveillance régulière des surrénales par imagerie médicale par la suite est conseillée car elle peut permettre de mieux identifier l'atteinte. Les techniques diagnostiques d'avenir sont basées sur l'imagerie médicale nucléaire : il s'agit de techniques relativement nouvelles en endocrinologie humaine. Il s'agit de la tomoscintigraphie par émission de positons et la tomographie d'émission monophotonique (Eriksson et al., 2005 ; Yen et al., 2009) : ces techniques ne sont pas encore disponibles en médecine vétérinaire.

VI.6. Appui diagnostique de l'analyse cytologique par cytoponction à l'aiguille fine (CPAF)

Une cytoponction à l'aiguille fine échoguidée (CPAF) a été effectuée dans cinq cas publiés d'HAP et elle s'est avérée riche d'informations à chaque fois.

Tableau 46: Conclusions des comptes-rendus de cytologie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Conclusion de la CPAF |
|---|-----------------|--|
| Flood et al., 1999 | 1 | Tumeur endocrine ou neuroendocrine |
| | 1 | Tumeur endocrine |
| Moore et al., 2000 | 1 | Néoplasie épithéliale de bas grade ou HMBI |
| Renschler et al., 2009 | 1 | Carcinome surrénalien |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2013 | 1 | Carcinome surrénalien |

Le pléomorphisme cellulaire est le critère cytologique et histologique le plus fortement évocateur d'un phénomène néoplasique.

La population cellulaire néoplasique montre généralement les critères cytologiques classiques des cellules du cortex surrénalien. Ces dernières sont normalement polygonales et de grande taille (jusqu'à 30µm) avec un noyau volumineux, rond et basophile, une chromatine mottée, un ou plusieurs nucléoles distinct(s) et un cytoplasme abondant (Renschler et al., 2009). Dans le cytoplasme des cellules des zones glomérulée et fasciculée, on peut observer de fines vacuoles lipidiques bien délimitées (Demay, 2012). Cette vacuolisation intracytoplasmique est une caractéristique majeure et fréquemment rencontrée dans les cellules néoplasiques (Renschler et al., 2009).

A mesure que les cellules perdent leurs caractères de différenciation, l'interprétation cytologique devient en faveur d'un phénomène néoplasique malin. A titre d'exemple, un contenu hautement cellulaire, des cellules du cortex surrénalien rondes au lieu d'être polygonales, des cellules binucléées et des micronoyaux, une anisocytose, une anisocaryose et une anisonucléolose doivent alerter l'attention du cytologiste. Des lymphocytes, des

plasmocytes et des cristaux de cholestérol sont très probablement les témoins d'une inflammation et d'une nécrose sous-jacentes (Renschler et al., 2009).

Dans le cas décrit par Flood et al., 1999, le compte-rendu de cytologie associé à la visualisation d'images d'envahissement de la veine cave caudale à l'échographie a permis de poser un diagnostic à moindre frais de phénomène néoplasique à point de départ surrénalien.

Toutefois, la situation anatomique des surrénales impose des voies d'abord pouvant constituer une véritable difficulté technique de par le risque important de léser un organe fortement vascularisé (rate, foie, rein, pancréas) à proximité. Ce risque doit être confronté à la probabilité importante d'obtenir un prélèvement non conclusif par prélèvement d'une zone nécrotique non spécifique ou d'une zone péri-tumorale d'aspect cytologique subnormal.

Les contre-indications sont évidentes, comme par exemple un désordre non corrigé de l'hémostase ou une HTAS non contrôlée. Enfin, on signale qu'au moins deux cas d'essaimage métastatique après ponction surrénalienne, l'un dans le foie et l'autre à la peau ont été décrits chez l'homme (Mody et al., 1995 ; Habscheid et al., 1990).

VI.7. Diagnostic histopathologique

Les critères histopathologiques d'évaluation des masses surrénaliennes étant relativement standardisés, les comptes-rendus d'histopathologie fournis dans les publications peuvent être lus avec un bon degré de confiance.

L'étude de Javadi et al., 2005 indique la méthode de préparation des pièces d'exérèse qu'ils ont utilisée et qui est celle communément appliquée en histologie de routine. Les surrénales sont fixées en formol dilué à 10 % et tamponné à la neutralité avant leur inclusion en paraffine. Des coupes de 4µm d'épaisseur sont généralement réalisées puis colorées à l'hémalun-éosine.

L'histologie de routine peut être complétée par de l'immunohistochimie, notamment par l'immunomarquage de l'énolase spécifique des neurones, ou ESN, qui est décrite comme le marqueur de choix pour la surveillance évolutive de tumeurs d'origine neuroendocrine. Pour mettre en évidence l'ESN, la méthode de coloration à l'immunoperoxydase par le complexe avidine-biotine-peroxydase est utilisée (avec des anticorps monoclonaux anti-énolase humaine d'origine murine). Chez les chats sains de la population-contrôle de l'étude de Javadi et al., 2005, la positivité à l'ESN est confinée à la seule zone glomérulée. Elle peut toutefois se retrouver à l'état de traces dans la partie externe de la zone fasciculée.

Pour mieux percevoir les membranes basales et souligner les lésions rénales associées, une coloration à l'acide périodique de Schiff est effectuée en plus de celle à l'hémalum-éosine.

Comme on l'a vu en V.1.2, le type cellulaire uniforme au niveau de la lésion, la vacuolisation cytoplasmique, le modèle de croissance semblable à celui de la zone glomérulée et la positivité à l'ESN sont des critères morphologiques en faveur d'une tumeur sécrétante de la surrénale. La présence ou absence d'infiltration ou de métastases peut permettre de trancher entre adénome et carcinome. Toutefois, et notamment dans les tumeurs endocrines, il peut s'avérer difficile de prédire le comportement bénin ou malin sur les caractéristiques histologiques. En effet, même en l'absence de caractéristiques histologiques de malignité, ce genre de tumeur peut quand même métastaser (Meuten, 2002). Ce constat suffit à lui seul à déconseiller la biopsie surrénalienne à visée pronostique.

VI.8. Données sur l'infiltration vasculaire par un embole tumoral et l'influence de la latéralité de la tumeur surrénalienne.

Il est essentiel de savoir si la tumeur envahit la vascularisation locale en produisant des embolies métastatiques et si oui, à quel point, avant d'entreprendre la chirurgie. On redoute en effet une infiltration dans la veine phrénicoabdominale, voire plus problématique encore, directement dans la veine cave caudale. Dans ces deux cas, la chirurgie est délicate car l'abord est difficile et le risque d'hémorragie per- et post-opératoire est important (Moore et al., 2000).

Parfois l'embole tumoral peut être de grande taille, comme dans le cas de Flood et al., 1999 où ce dernier réduisait de 30 à 50% le diamètre échographique de la veine cave caudale.

On ne dispose pas d'études comparant la sensibilité et la spécificité des différentes techniques d'imagerie médicale dans la détection d'une infiltration de la veine cave caudale chez le chat. Chez le chien, des études ont montré que l'échographie abdominale permettait de détecter une infiltration de la veine cave caudale avec une sensibilité entre 80 et 100% et une spécificité entre 90 et 96% (Kyles et al., 2003 ; Davis et al., 2012). Pour la même indication, le scanner présente une sensibilité de 92% et une spécificité de 100% (Schultz et al., 2009). Ce genre de données n'étant pour l'instant pas disponibles chez le chat, on considèrera que ces deux techniques peuvent être utilisées ; la fiabilité du résultat dépendra surtout du patient, de l'équipement et de l'imageur (Lo et al., 2014).

Voici ce que révèle l'analyse rétrospective des comptes-rendus d'imagerie médicale dans les cas publiés d'HAP chez le chat.

Tableau 47: Résultats des différentes techniques d'imagerie médicale dans la détection d'infiltration de la veine cave caudale chez les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif échographié | Détection d'infiltration vasculaire à l'échographie | Détection/confirmation de l'infiltration au scanner/IRM | Confirmation à la chirurgie ou l'autopsie |
|-----------------------|----------------------|---|--|---|
| Flood et al., 1999 | 2 | 0 | - | 1VN et 1FN à l'échographie |
| MacKay et al., 1999 | 1 (deux fois) | | - | 1VP et 1VN à l'échographie |
| Moore et al., 2000 | 1 | 1 | - | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 0 | 1 | 1 FN à l'échographie 1 VP à l'imagerie |
| Ash et al., 2005 | 11 | 2 (cas n°9 et 10) | Pas d'infiltration dans les cas n°5 et 10 | 3 infiltrations (cas n°9, 10, 11) 2 compressions sans infiltration (cas n°5 et 13) ⇒ 2 VP à l'échographie et 2 VP à l'imagerie ⇒ 1 FN à l'échographie et 2 FN à l'imagerie ⇒ 8 VN à l'échographie et 9 VN à l'imagerie |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 0 | - | 1VN à l'échographie |
| Rose et al., 2007 | 1 | 1 | - | 1VP à l'échographie |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 0 | - | NON |
| Combes et al., 2013 | 6 | 0 | - | 5 VN à l'échographie |
| Lo et al., 2013 | 8 | 0 | Infiltration dans 1 cas. Pas d'infiltration dans 1 cas. | 1 FN et 7 VN à l'échographie 1 FN + 8 VN + 1 VP à l'imagerie. |
| Cas n°2 de l'ENVT | 1 | 1 | 1 | 1 VP |
| Cas n°4 de l'ENVT | 1 | 0 | - | 1 FN |

N.B. :

« - » : Examen non effectué.

VP : Vrai positif = Présence d'une infiltration vasculaire et examen d'imagerie positif.

VP : Vrai positif = Absence d'infiltration vasculaire et examen d'imagerie négatif.

FN : Faux négatif = Présence d'une infiltration vasculaire malgré un examen d'imagerie négatif.

FN : Faux négatif = Absence d'infiltration vasculaire malgré un examen d'imagerie positif.

On notera qu'une compression sévère de la veine cave caudale peut être difficile à différencier d'une invasion de la veine cave caudale, si bien qu'il est parfois impossible de se prononcer sur le caractère infiltrant ou non de la masse sur la base de l'examen échographique seul.

Tableau 48: Sensibilité et spécificité de l'examen échographique pour la détection d'une compression/infiltration vasculaire dans les cas publiés d'HAP.

| | Infiltration vasculaire | Pas d'infiltration vasculaire |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Echographie : « OUI » | 4 (VP) | 0 (FP) |
| Echographie : « NON » | 4 (FN) | 17 (VN) |

N.B. :

VP : Vrais positifs / VN : Vrais négatifs

FP : Faux positifs / FN : Faux négatifs

On considère que le test de référence est l'examen nécropsique des surrénales.

Il ressort du tableau précédent que la sensibilité de l'échographie dans cette indication serait de 50%, ce qui signifie que l'examen échographique conduit à de trop nombreux faux négatifs. En revanche, la spécificité serait de 100% car on ne compte aucun faux positif. On conclut qu'on peut accorder un bon degré de confiance à un examen échographique positif alors qu'un examen échographique négatif devrait être renforcé par le recours au scanner et à l'IRM quand c'est possible.

Ces valeurs de sensibilité et de spécificité sont données à titre indicatif car de nombreux biais sont présents. En effet, l'effectif bibliographique utilisable est réduit, les échographes utilisés sont semblables mais pas identiques d'une publication à l'autre (lorsque leurs caractéristiques sont communiquées) et enfin, le niveau de compétences de l'imageur n'est jamais donné alors que l'imagerie des surrénales requiert un degré d'expertise élevé.

Néanmoins, on continue de penser que l'échographie est un examen complémentaire de première intention, sensible, non invasif et d'un coût acceptable pour la détection d'une masse surrénalienne et d'un embolie vasculaire associé (Barthez et al., 1998, 1995 ; Hoerauf, Reusch, 1999).

Tableau 49: Sensibilité et spécificité de l'imagerie médicale (échographie, scanner et IRM) pour la détection d'une compression/infiltration vasculaire dans les cas publiés d'HAP.

| | Infiltration vasculaire | Pas d'infiltration vasculaire |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Imagerie : « OUI » | 6 (VP) | 0 (FP) |
| Imagerie : « NON » | 4 (FN) | 25 (VN) |

N.B. :

VP : Vrais positifs / VN : Vrais négatifs

FP : Faux positifs / FN : Faux négatifs

On considère que le test de référence est l'examen nécropsique des surrénales.

En couplant le scanner et l'IRM avec l'échographie, on améliore la sensibilité, qui passe à 60% même si cela reste insatisfaisant. La spécificité, elle, reste à 100%. On constate que les autres techniques d'imagerie médicale (scanner et IRM lorsqu'ils sont disponibles) semblent plus efficaces que l'échographie pour confirmer des compressions/infiltrations vasculaires détectées à l'échographie ou pour les détecter si elles sont passées inaperçues à l'échographie.

Néanmoins, un nombre non négligeable d'infiltrations vasculaires n'ont pas été détectées à l'imagerie médicale (toutes techniques confondues), lorsqu'on compare avec les résultats issus des autopsies. On retiendra que l'absence d'images échographiques évoquant une extension à la veine cave caudale ne garantit pas son absence et n'assure pas que la surrénalectomie se déroule sans complications (Ash, Tasker, 2005 ; DeClue et al., 2005).

On pourrait imaginer que les tumeurs de la surrénale droite soient plus susceptibles d'envahir la veine cave caudale en raison de la plus grande proximité anatomique qui existe entre les deux structures (Tobias, Johnston, 2012 ; Massari et al., 2011).

Tableau 50 : Latéralité et étiologie de la tumeur surrénalienne lors d'infiltration de la veine cave caudale

| Publication | Effectif | Infiltration de la veine cave caudale | Tumeur surrénalienne gauche | Tumeur surrénalienne droite |
|------------------------------------|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | 1 | | 1 C |
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | | 0 | 1 C ? | |
| MacKay et al., 1999 | 1 | 1 C | 1A | 1 C |
| Maggio et al., 2000 | 1 | NP | NP | NP |
| Moore et al., 2000 | 1 | NP | NP | NP |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 1 | 1 C | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 3 | | 3 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 0 | | 1 C |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | 0 | 1A | 0 |
| Haldane et al., 2007 | 1 | 0 | 0 | 1A |
| Rose et al., 2007 | 1 | 1 | | 1C |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | NP | NP | NP |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 0 | 0 | 1C |
| Smith et al., 2012 | 1 | 0 | 1A | |
| Combes et al., 2013 | 6 | 0 | 5 dont 1C | 3 dont 1C |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 | 4 | NP | NP | NP |
| Lo et al., 2013 | 10 | 2 | 4 | 2 infiltrantes + 4 |

| | | | |
|--------------|-----------|------------------------------------|------------------------------------|
| Total | 10 | 15 dont C : 2 A : 3 | 19 dont C : 6 A : 1 |
|--------------|-----------|------------------------------------|------------------------------------|

| | | | | |
|----------------------|----------|----------|------------|------------|
| Cas de l'ENVV | 2 | 2 | 1 A | 1 ? |
|----------------------|----------|----------|------------|------------|

N.B. :

C : Carcinome surrénalien / A : Adénome surrénalien

Pour l'ensemble de ces cas, la chirurgie et/ou l'autopsie ont confirmé l'infiltration vasculaire.

Il apparaît que les tumeurs surrénaliennes latéralisées à droite sont à peu près aussi susceptibles d'entraîner la formation d'un embolie vasculaire dans la veine cave caudale que des tumeurs latéralisées à gauche.

Du fait du petit nombre de cas de tumeurs infiltrantes pour lesquelles la nature exacte a été établie par un examen histopathologique, il est impossible de confirmer que le caractère agressif des carcinomes les rend plus susceptibles d'envahir la veine cave caudale. On retiendra toutefois qu'il ne faut jamais faire l'erreur d'associer à un adénome surrénalien un comportement non infiltrant, d'autant plus lorsqu'on envisage une chirurgie.

VI.9. Données sur l'infiltration locale et métastases à distance

L'infiltration locale des tumeurs surrénaliennes lors d'HAP (hors veine cave caudale et veine phrénicoabdominale) a été décrite à plusieurs reprises dans les cas publiés. C'est toutefois un paramètre difficile à évaluer à l'examen échographique.

Tableau 51: Recensement des cas d'infiltration locale et de phénomène métastatique dans les cas publiés d'HAP d'origine tumorale.

| Publication | Effectif | Adénome unilatéral | Adénome bilatéral | Carcinome unilatéral | Carcinome bilatéral | Infiltration locale | Phénomène Métastatique |
|-----------------------|----------|--------------------|-------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | | | 1 | | | Poumons, foie |
| MacKay et al., 1999 | 1 | | | 1 | | 1 | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | | | 1 ? | | 1 | Poumons |
| Ash et al., 2005 | 5 | 1 | 2 | 2 | | 1 (au foie) | 0/5 EPM |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | | 1 | | 0 | NP |
| Haldane et al., 2005 | 1 | 1 | | | | 0 | 0 |
| Rose et al., 2007 | 1 | | | 1 | | 1 ? | 0 (RX thorax) |
| Djajaniningrat- | 1 | | | 1 | | | OUI |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------|----------|--|----------|----------|------------------|--------------------------|
| Laanen et al., 2008 | | | | | | | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | | 1 | | NON | NP |
| Combes et al., 2013 | 5 | 1 | | 1 | 2 | 5 tumeurs | 1 : Poumons, foie |
| Lo et al., 2013 | 10 | 4 | | 6 | | 1 | NP |

| | | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|----------|--|--|--|----------|----------------------|
| Cas de l'ENVV | 2 + 1 suspecté | 1 | | | | 1 | 0 (RX thorax) |
|----------------------|-----------------------|----------|--|--|--|----------|----------------------|

N.B. :

EPM : Examen post-mortem

RX :

Infiltration locale = Envahissement de la vascularisation capsulaire voire effraction vers les tissus mous périphériques, formations de cordons d'infiltration, régions mal délimitées, adhérences au foie...

Remarque : Infiltrations de la veine cave caudale et phrénicoabdominale exclues (abordé en VI.8).

On constate que les carcinomes surrenaliens sont majoritairement responsables des phénomènes d'infiltration locale les plus agressifs, rencontrés dans 10 cas au total. L'adénome bilatéral n'était, lui, responsable que d'adhérences avec le foie. Toutefois, dans le cas diagnostiqué à l'ENVV, l'adénome surrenalien était mal délimité et friable.

Les métastases à distance d'un adénocarcinome surrenalien, elles, peuvent ne pas être détectées par l'imagerie clinique si leur taille est inférieure à la limite de détection de la technique d'imagerie médicale employée (à savoir 3 mm pour la radiographie thoracique). C'est ce qui s'est passé dans le cas décrit par (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001) : des métastases pulmonaires, toutes de taille inférieure à 3 mm, sont passées inaperçues à la radiographie thoracique.

Sur les 12 comptes-rendus explicitement publiés d'examen post-mortem en contexte de carcinome surrenalien (soit seulement 17% des cas d'HAP d'origine néoplasique publiés), on décompte seulement cinq essaimages métastatiques à distance. Il est tentant de supposer que ce chiffre relativement faible traduit un comportement peu agressif des adénocarcinomes surrenaliens lors d'HAP. C'est ce qui est observé chez l'homme en tout cas (Eger et al., 1983).

Pour s'en assurer, il faudrait savoir si un bilan d'extension a été réalisé pour chaque cas et connaître la procédure suivie pour s'assurer qu'il soit exhaustif. Toutefois, à part la réalisation de radiographies thoraciques, aucun autre détail du protocole n'est généralement communiqué.

A titre de remarque, des carcinomes pulmonaires sont retrouvés de façon occasionnelle lors de l'autopsie chez le chat (Haldane et al., 2007). Il ne faut pas les confondre avec les métastases pulmonaires d'un carcinome surrénalien.

VI.10. Bilan sur l'utilisation des outils diagnostiques en contexte d'HAP

L'objectif du tableau proposé ci-dessous est de connaître le taux d'utilisation des principaux outils diagnostiques, à la fois cliniques et biologiques, dans les cas publiés d'HAP.

Tableau 52: Utilisation des outils diagnostiques dans les cas publiés d'HAP chez le chat

| Effectif bibliographique : 82 | Signes oculaires (examen ophtalmologique) | Hypertension artérielle (mesure de pression artérielle) |
|--------------------------------------|--|--|
| ⇒ Nombre d'utilisations : | 56 | 63 |
| ⇒ Taux d'utilisation : | 68 % | 77 % |
| Effectif de l'ENVT : 5 | 2 sur 4 FO | 5 sur 5 |

| Hypokaliémie | Activité de la créatinine kinase | Concentration plasmatique en aldostérone |
|---------------------|---|---|
| 81 | 24 | 57 |
| 99 % | 29 % | 70 % |
| 5 sur 5 | 0 sur 0 | 4 sur 4 |

| Activité rénine plasmatique | Ratio aldostérone/rénine | Cytologie surrénalienne |
|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 25 | 25 | 5 |
| 30 % | 30 % | 6 % |
| 0 sur 0 | 0 sur 0 | 0 sur 0 |

| Echographie | IRM/Scanner | Histopathologie |
|--------------------|--------------------|---------------------------|
| 69 | 5 | 71 |
| 83 % | 6 % | 87 % |
| 5 sur 5 | 1 sur 5 | 2 sur 3 chirurgies |

N.B. :

- FO : Fond d'œil réalisé.
- La rubrique « Histopathologie » ne distingue pas les pièces d'exérèse obtenues en per-opératoire de celles obtenues lors de l'examen post-mortem car la finalité diagnostique est identique.
- A l'ENVT, la mesure de l'activité plasmatique de la CK, de l'ARP et du RAR ainsi que la CPAF ne sont pas utilisées dans la démarche diagnostique.

Chez le chat, l'HAP doit être diagnostiqué sur la base d'un faisceau convergent de signes cliniques et biochimiques.

Si le recours à des techniques d'imagerie comme l'IRM ou le scanner peut s'avérer difficile lorsque ledit équipement n'est pas disponible, l'hypokaliémie et la pression artérielle doivent, eux faire partie des paramètres demandés lors du *minimum database*. En effet, ils sont si fréquemment modifiés lors d'HAP qu'on peut raisonnablement considérer que s'ils ne sont pas demandés à l'admission, il devient impossible d'inclure l'HAP dans le diagnostic différentiel. C'est typiquement le genre de situation où le diagnostic par défaut de maladie rénale chronique finit par englober les cas d'HAP sous-jacent. De même, on a vu que l'échographie, malgré des limites inhérentes à une faible sensibilité, constitue un outil intéressant et facilement disponible pour obtenir un accès aux surrénales de façon non invasive.

Par ailleurs, on a vu que le dosage de l'activité plasmatique de la CK était un paramètre fiable, souvent augmenté lors d'HAP ; le dosage de ce dernier étant facilement disponible en clinique, il est intéressant d'y recourir.

On peut également considérer que la cytoponction à l'aiguille fine peut être un examen complémentaire intéressant lorsque la démarche diagnostique ne progresse plus, par exemple pour départager entre phénomène tumoral ou non tumoral lorsqu'une prise en charge non exhaustive est souhaitée par le propriétaire.

Si l'imagerie médicale ne permet pas d'identifier une masse surrénalienne mais que la suspicion est forte, un traitement médical est tout de même conseillé.

Un des écueils majoritaires dans la démarche diagnostique est la complexité du protocole de prélèvement et de mesure de la CPA. La disponibilité de ce dosage est en train d'augmenter en France et les modalités d'acheminement des prélèvements sont disponibles auprès de chaque laboratoire.

Certains praticiens ont développé d'ingénieux systèmes pour assurer le respect de la chaîne du froid lors du prélèvement sanguin. Par exemple, on peut placer des tubes de sang vides et une petite centrifugeuse directement dans le congélateur de la clinique en prévision d'un tel dosage, voire en allouant une place au tube de sang dans la cuve à azote liquide.

Malgré tout, l'écueil qui subsiste est la disponibilité réduite de la mesure de l'ARP qui empêche du même coup de recourir au RAR, le plus puissant outil diagnostique disponible à ce jour chez l'homme et chez le chat.

L'étude menée par Combes et al., 2013 propose un modèle d'arbre décisionnel, complété à la lumière des résultats de cette étude bibliographique. Cet arbre décisionnel permet d'étayer la suspicion clinique d'HAP en

construisant un faisceau convergent de signes cliniques et biologiques et de résultats d'examens complémentaires de seconde intention (imagerie médicale, cytologie clinique).

Anamnèse et examen clinique compatibles avec au moins deux signes cliniques suivants :

Faiblesse musculaire (fréquents) :

Signes cliniques fréquents : ventroflexion cervicale, parésie flasque paroxystique.

Signes cliniques moins fréquents : faiblesse des postérieurs, ataxie, dysphagie, myalgie, atrophie musculaire.

HTAS (fréquents) : PAS au-dessus de 160-180 mm Hg de façon répétée.

Signes oculaires (fréquents) :

Signes cliniques : cécité, mydriase aréflexive, hémorragie intraoculaire.

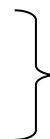
Anomalies ophtalmologiques : Rétinopathie hypertensive avec ou sans décollement de rétine.

Signes cardiovasculaires (moins fréquents) : souffle, arythmie.

Anomalies à l'imagerie médicale : hypertrophie myocardique ventriculaire gauche ou septale, cardiomégalie, dilatation atriale gauche et/ou droite.

Elévation de la CPA et hypokaliémie d'origine rénale associées, avec :

- Normonatrémie (dans la quasi-totalité des cas, voire limite haute).
- Alcalose métabolique. En faveur.
- Elévation de l'activité plasmatique de la CK.



Imagerie abdominale compatible avec un **effet-masse surrénalien** :

- ⇒ Modification de taille (+/- d'aspect) d'une ou des deux surrénales par rapport à l'intervalle de valeurs usuelles des dimensions échographiques des surrénales chez le chat sain :
 - Longueur moyenne : 10.7 mm +/- 0,4.
 - Hauteur moyenne dorso-ventrale : 4.3 mm +/- 0,3.

Analyse cytologique de la masse surrénalienne par **cytoponction à l'aiguille fine**.

N.B. :

Signe clinique fréquent : rencontré dans plus de 50% des cas rapportés.

Signe clinique moins fréquent : rencontré dans moins de 50% des cas rapportés.

VII. TRAITEMENT DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE CHEZ LE CHAT

VII.1. Traitement médical :

VII.1.1. En contexte d'urgence médicale

Le but premier du traitement médical est de corriger l'hypokaliémie du mieux possible. Pour normaliser la kaliémie en cas d'urgence (avec hypokaliémie marquée et/ou signes de polymyopathie ou répercussions sur l'électrocardiogramme), il convient d'hospitaliser l'animal afin de mettre en place une supplémentation intraveineuse, à privilégier pour son action rapide. Si on regroupe l'ensemble des protocoles thérapeutiques communiqués dans les publications de cas d'HAP, on constate qu'une supplémentation en potassium par voie intraveineuse a été nécessaire dans 9 cas. Dans 8 des 9 cas, cette supplémentation a eu l'effet escompté sur la kaliémie et dans le dernier cas, elle n'a eu qu'un effet modéré.

La valeur de la kaliémie à l'admission n'est pas le seul critère de choix entre voie orale et voie intraveineuse ; c'est en fonction de l'état clinique et biologique de l'animal qu'on décide de recourir à une voie de supplémentation lente ou rapide. Par exemple, une hypokaliémie marquée s'accompagnant de signes de polymyopathie et/ou d'anomalies de l'électrocardiogramme est une situation où le recours à une supplémentation en potassium par voie intraveineuse s'impose. D'autre part, si l'animal ne peut plus s'alimenter, la voie de supplémentation intraveineuse devient la seule disponible.

La voie orale constitue généralement un relai de la voie intraveineuse. Si l'appétit est conservé et que la clinique et la kaliémie le justifient, elles peuvent même être démarrées en parallèle aux doses de charge respectives sans craindre de surdosage (cf. VII.1.2.2). En effet, le potassium administré est rapidement éliminé.

Lorsqu'on recourt à une fluidothérapie complétementée en potassium, on utilise comme soluté cristalloïde isotonique du chlorure de sodium à 0,45% ou du Ringer Lactate. Ce dernier s'impose dans un contexte où l'hyponatrémie reste possible d'un point de vue physiopathologique.

Le dosage du chlorure de potassium sera choisi en fonction de la kaliémie à l'admission. La dose de maintenance recommandée est de 0.05-0.5 mEq/kg/h et le débit ne doit pas dépasser 1 mEq/kg/h (Ettinger, Feldman, 2010). Toutefois, on doit atteindre des débits élevés de complémentation intraveineuse en potassium (0,5 à 1, voire 1,5 mEq/kg/h) dans les cas les plus critiques, c'est-à-dire lorsque l'hypokaliémie descend en-dessous de 2-2,5 mEq/L (Haldane et al., 2007). Un suivi en continu de l'électrocardiogramme est fortement recommandé (Ettinger, Feldman, 2010).

Une supplémentation en magnésium peut être proposée (en perfusion intraveineuse à un débit de 2 mg/kg/h ou à raison de 250 mg/jour par voie orale à défaut de voie veineuse), au besoin ou en prévention comme dans l'étude Rijnberk, Voorhout, et al., 2001. En effet, on sait qu'une hypomagnésémie non traitée peut rendre

une hypokaliémie réfractaire au traitement symptomatique. De même, les désordres acido-basiques doivent être pris en charge en parallèle du traitement de l'hypokaliémie car ils peuvent rendre ce paramètre difficile voire impossible à corriger.

On poursuit cette fluidothérapie six à huit heures avant de contrôler la kaliémie ; la fréquence des contrôles pourra être augmentée en fonction de la gravité de la clinique d'hypokaliémie à l'admission ; on peut avoir à contrôler la kaliémie toutes les trois heures. L'amélioration clinique (récupération d'une posture et d'une attitude normales) peut précéder le retour de la kaliémie dans l'intervalle des valeurs usuelles. En effet, la supplémentation corrige les réserves potassiques intra-cellulaires même si l'excédent extracellulaire est rapidement éliminé.

On citera le cas de Moore et al., 2000, chez lequel la supplémentation initiale en potassium a été mise en place par voie intraveineuse à un débit de 0,15 mEq/kg/h, soit déjà un débit supérieur au débit de charge cité précédemment. Six heures après, le chat s'était encore affaibli et une dyspnée s'était installée. Une correction en urgence du débit à 0,5 mEq/kg/h de potassium a dû être effectuée. 3h après ; ce nouveau débit a permis une stabilisation clinique.

Ce cas illustre d'une part que l'hospitalisation suscite un état de stress intense chez un chat déjà considérablement affaibli ; ce stress est tout à fait susceptible d'avoir entraîné une décompensation brutale en faisant diminuer la kaliémie de 3 mmol/L à 1,8 mmol/L en six heures. L'état clinique de ces animaux est donc à surveiller étroitement, la valeur numérique de la kaliémie ne constituant qu'un point de départ thérapeutique mais pas toujours un indicateur d'amélioration clinique. D'autre part, ce cas montre qu'il ne faut pas hésiter à augmenter rapidement le débit de supplémentation, la balance bénéfices-risques étant clairement en faveur.

La réhydratation, lorsqu'elle est présente, doit être prise en charge par une fluidothérapie intraveineuse au Ringer Lactate dont la complémentation en chlorure de potassium dépend du débit et de la valeur de la kaliémie à l'admission.

Dans le cas décrit par Haldane et al., 2007, la polymyopathie hypokaliémique n'était pas corrélée à une valeur diminuée de façon critique chez ce chat. Pourtant, elle a probablement diminué d'une façon si rapide que les muscles respiratoires ne l'ont pas toléré, n'assurant plus une fonction ventilatoire suffisante.

Il faut garder à l'esprit que l'initiation du traitement peut entraîner une dégradation des signes cliniques, évoluant de la faiblesse et la léthargie vers la détresse respiratoire. D'une part, la fluidothérapie agressive peut amplifier la perte urinaire en potassium en provoquant une augmentation du débit de filtration glomérulaire qui facilite la distribution du potassium jusqu'aux tubules distaux. Or, c'est précisément au niveau des tubules distaux que l'aldostérone augmente l'excrétion urinaire de potassium. D'autre part, si la complémentation est mal

conduite, on n'observera aucune réponse clinique et la fluidothérapie va entraîner un effet de dilution qui peut rendre la kaliémie encore plus difficile à corriger.

Une ventilation en pression positive est requise lors de détresse respiratoire, et ce jusqu'à ce que les réserves en potassium de l'organisme soient suffisamment restaurées et que la fonction ventilatoire redevienne autonome. Le soutien de la fonction respiratoire par ventilation assistée (voire contrôlée) s'avère rarement nécessaire en médecine humaine. Toutefois, ce cas de figure peut tout à fait se présenter car l'hypokaliémie affecte rapidement et fortement la mécanique ventilatoire (Haldane et al., 2007).

Des soins de support et de confort sont d'autant plus nécessaires que la faiblesse musculaire de l'animal est importante (Ahn, 1994). La mise au repos dans une cage est indispensable afin de réduire l'ischémie musculaire (Moore et al., 2000). Il est impératif de changer régulièrement le décubitus de l'animal pour limiter le risque d'apparition d'ulcères de décubitus. Une sonde naso-gastrique peut être posée si l'animal ne peut plus s'alimenter de façon suffisante et le recours à un aliment de convalescence (enrichi en potassium et appétent) est conseillé en dépit d'un état de surcharge pondérale éventuel. L'activité musculaire étant un générateur de chaleur corporelle essentiel, un soin tout particulier doit être accordé au suivi de la température. Des sources de chaleur exogène peuvent être installées en supplément, l'objectif étant de maintenir la température de l'animal au-dessus de 37,8°C.

Si des arythmies cardiaques sont détectées à l'électrocardiogramme, celui-ci doit être surveillé en continu jusqu'à ce que les désordres électrolytiques et acido-basiques soient corrigés. La correction de l'hypokaliémie suffit généralement à faire disparaître l'arythmie mais des traitements anti-arythmiques peuvent être indiqués au cas par cas (Ahn, 1994).

Lorsque le cas d'HAP se complique d'une atteinte cardiaque (notamment myocardique), le chat peut potentiellement être présenté pour insuffisance cardiaque congestive, même si ce cas n'a jamais été décrit à ce jour. Dans ce cas, une prise en charge spécifique doit être mise en place. Par exemple, lorsque l'échocardiographie montre un défaut de remplissage et une hypertrophie ventriculaire gauche (au niveau de la paroi et/ou du septum interventriculaire), il faut s'assurer que l'hypertrophie myocardique soit bien d'origine primaire. En effet, il peut s'agir en fait d'une pseudo-hypertrophie liée à un état d'hypovolémie avancé. Après administration d'un ou deux bolus à 20 mL/kg de cristalloïdes isotoniques, l'hypertrophie doit avoir diminué et la taille de la chambre de chasse du ventricule gauche doit avoir augmenté. Un relai pourra être pris par perfusion de cristalloïdes isotoniques, à 10 mL/kg/h par exemple (Haldane et al., 2007).

Lorsque l'azotémie est présente, un traitement intraveineux à action antiacide (à l'hydrochloride de ranitidine, par exemple) peut être instauré dans le but de limiter l'hyperacidité gastrique secondaire à l'urémie (Ahn, 1994).

VII.1.2. Hors contexte d'urgence médicale

VII.1.2.1. Indications du traitement médical

On recourt au traitement médical lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

Tableau 53: Liste des contre-indications possibles à un traitement chirurgical lors d'HAP.

| Contre-indications absolues |
|--|
| Atteinte bilatérale des surrénales |
| Tumeur surrénalienne non opérable |
| Métastases détectées à distance |
| Coût financier prohibitif d'une intervention chirurgicale |
| Contre-indications relatives |
| Affection(s) intercurrente(s) |
| Stabilisation médicale pré-opératoire incomplète |
| Infiltration de la veine cave caudale (deux cas d'intervention chirurgicale publiés et un seul succès ; cf. VII.2.1) |

Le traitement médical ne cible que les signes cliniques de la maladie. Il ne peut rien contre la tumeur surrénalienne sous-jacente, ni contre les hémorragies (Schultz et al., 2009) ou l'infiltration de la veine cave caudale ou de la vascularisation rénale qu'elle peut provoquer (Withrow et al., 2013), ni bien entendu contre les métastases à distance (Withrow et al., 2013 ; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 ; Massari et al., 2011).

VII.1.2.2. Supplémentation en potassium par voie orale

La complémentation en potassium par voie orale pourra prendre le relais dès lors que le chat retrouve de l'appétit (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001). On considère que la voie orale est la meilleure voie de supplémentation chez le chat, le potassium administré par voie intraveineuse étant plus rapidement éliminé dans les urines (Haldane et al., 2007).

La supplémentation recommandée en potassium par voie orale chez le chat est de 2 à 6 mEq de gluconate de potassium une à deux fois par jour (Plumb, 2015): c'est le meilleur moyen d'assurer un approvisionnement

optimal en potassium (Ahn, 1994). On peut choisir une formulation en poudre ou en comprimés. On divise la dose de façon à en administrer lors de chaque repas, soit généralement deux fois par jour, même si la fréquence peut être augmentée en fonction du volume total à faire avaler au chat sur la journée. On peut également recourir à une alimentation industrielle enrichie en potassium en choisissant par exemple au sein des gammes d'aliments pour chats en insuffisance rénale (Moore et al., 2000).

Sur l'ensemble des cas publiés d'HAP, une supplémentation par voie orale a été prescrite dans 38 cas, soit seule, soit en association avec une voie intraveineuse dans 9 cas. Il est important de noter que la supplémentation en potassium seule a permis d'obtenir une amélioration franche de la polymyopathie hypokaliémique dans tous les cas. Ces chiffres ne comprennent pas les cas ayant bénéficié d'une surrénalectomie mais uniquement les cas ayant reçu un traitement médical seul.

Remarque : Dans les cas diagnostiqués à l'ENVN, la supplémentation en potassium a suivi les recommandations énoncées ci-dessus et a permis de corriger la polymyopathie hypokaliémique. La kaliémie, en revanche, ne s'est jamais normalisée.

Un contrôle régulier de l'animal et sa kaliémie est indispensable : en effet, cette dernière finit quasi-systématiquement par échapper à la supplémentation, généralement en quelques jours à quelques semaines. Ce phénomène d'échappement est lié à l'élimination inévitable du potassium du fait que le mécanisme physiopathologique initiateur de la kaliurèse continue d'agir de façon incontrôlée. Cet échappement nécessite l'ajout d'autres molécules, présentées ci-dessous.

Lorsqu'on observe les doses orales en potassium nécessaires pour stabiliser cliniquement l'animal dans les cas publiés, ces dernières ont pu atteindre jusqu'à 24 mmol/jour, soit quatre fois la dose journalière maximale pour un chat de 4 kg. Cela illustre la nécessité de répéter les contrôles cliniques et biologiques afin d'adapter le plus précisément possible la supplémentation, et ce même si cela requiert d'atteindre la dose maximale. En effet, le risque d'hyperkaliémie iatrogène est négligeable en contexte d'HAP, surtout si on utilise seulement la voie orale (Ahn, 1994).

La supplémentation en potassium par voie orale n'a jamais permis seule de relever la kaliémie dans des valeurs usuelles.

VII.1.2.3. Traitement antikaliurétique à la spironolactone : indications.

Le traitement recourt à un antagoniste de synthèse des récepteurs aux minéralocorticoïdes, la spironolactone : il s'agit d'un analogue structural de l'aldostérone qui limite les possibilités de liaisons entre cette hormone et son récepteur rénal par un mécanisme compétitif (Ahn, 1994).

La spironolactone se lie aux récepteurs cytoplasmiques présents dans les cellules tubulaires sensibles à l'aldostérone. Cela empêche la formation de complexes aldostérone/récepteurs actifs, ce qui inhibe du même coup

le fonctionnement des pompes sodium-potassium ATP-dépendantes. Cela conduit à l'excrétion de sodium et, surtout, à l'épargne de potassium au niveau urinaire, gastro-intestinal et salivaire (Bonagura et al., 2014). On pense que la spironolactone aurait également un effet inhibiteur direct sur la synthèse d'aldostérone (Conn, Hinerman, 1977).

L'existence d'un phénomène d'échappement à l'action de la spironolactone est fortement suspectée, ce qui expliquerait pourquoi des augmentations progressives de la dose à administrer sont souvent nécessaires afin de stabiliser la kaliémie (Eger et al., 1983).

La dose initiale est de 2 mg/kg de poids vif *bis in die* par voie orale (Ahn, 1994) ou de 6,25 mg *bis in die* par voie orale. On peut augmenter la dose si besoin, pour contrôler l'hypokaliémie : toutefois, on ne peut pas dépasser la dose de 4 mg/kg au risque de déclencher une anorexie, de la diarrhée ou des vomissements (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). La remontée de la kaliémie après la mise en place de cette thérapie conforte le diagnostic d'HAP.

Il est nécessaire d'ajouter une supplémentation en gluconate de potassium par voie orale lorsque l'hypokaliémie s'avère réfractaire à la spironolactone seule, à savoir 2 mmol / 4,5 kg de poids corporel *bis in die* par voie orale (Plumb, 2015). L'objectif est de prévenir les crises de faiblesse musculaire en empêchant le retour de l'hypokaliémie. La dose devra être ajustée à chaque contrôle de la kaliémie, dont la fréquence doit être soutenue.

Toutefois, en raison des effets secondaires décrits et redoutés chez le chats, on conseille vivement de tenter une supplémentation en potassium par voie orale et de laisser la kaliémie remonter au maximum dans un premier temps, la spironolactone intervenant en complément et au dosage le plus bas possible. A titre d'exemple, le cas décrit par Eger et al., 1983 n'était traité qu'avec de la spironolactone et la dose nécessaire pour stabiliser cliniquement l'animal était extrêmement élevée.

Cette molécule peut être utilisée comme traitement de fond lors d'HAP lié à une HMBI et en vue d'obtenir une stabilisation pré-opératoire lors d'HAP lié à une tumeur surrénalienne jugée opérable. Parmi les cas publiés, on ne dispose que de quelques informations sur les posologies de spironolactone utilisées.

Tableau 54 : Recensement des posologies de spironolactone utilisées dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Dosage initial de spironolactone | Durée de stabilisation de la kaliémie | Dosage d'entretien | Durée de stabilisation clinique et biologique |
|-------------------|----------|----------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Eger et al., 1983 | 1 | 12,5mg SID PO | 9 jours | 37,5mg SID PO, puis 175mg SID PO pendant 10 semaines | 2,5 mois |

| | | | | | |
|---------------------------------|-----------|--------------------|---------------|---------------|---|
| Flood et al., 1999 | 1 | 2,5mg/kg BID PO | | | 7 mois |
| Ash et al., 2005 | 13 | 2,5mg/kg SID PO | | | Pré-chirurgical : entre 13 et 183 jours Traitement médical : entre 50 et 984 jours |
| Javadi et al., 2005 | 1 | 6,25mg BID PO | Quelques mois | 12,5mg BID PO | Plusieurs mois |
| | 2 | 6,25mg BID PO | | | Toujours stables plusieurs mois après |
| | 3 | 6,25mg BID PO | | | |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | 6,25mg SID PO | | | Plusieurs mois |
| Smith et al., 2012 | 1 | 1mg/kg BID PO | | | Quelques jours avant la chirurgie. |

| | | | | | |
|----------------------|----------|----------------|-------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| Cas de l'ENVT | 2 | 1 mg/kg BID PO | 17 mois | 2 mg/kg BID PO | Toujours stable deux mois après |
| | 3 | 1mg/kg SID PO | 3 mois | 2mg/kg SID PO | 19 mois puis chirurgie |
| | 4 | 2mg/kg SID PO | Jusqu'à la chirurgie (2 mois) | | |
| | 5 | 2mg/kg SID PO | Jusqu'alors (2 mois) | | |
| | | | | | |

N.B. :

BID : *Bis in die*

SID : *Semel in die*

PO : *Per os*

On note que les chats de ce tableau recevaient en même temps une supplémentation en potassium par voie orale dont la dose journalière correspond aux recommandations d'usage.

La moitié des posologies communiquées ne correspond pas aux recommandations issues de la littérature. Dans tous les cas cependant, la combinaison de la spironolactone et de la supplémentation en potassium par voie orale a permis de normaliser la clinique d'hypokaliémie et de faire remonter la kaliémie (même si cette dernière ne s'est jamais normalisée) pour au moins quelques mois. C'est un résultat encourageant qui doit inciter le praticien à toujours proposer le traitement médical quelles que soient ses habitudes de prescription de ces molécules, quitte à augmenter graduellement la dose en fonction de la réponse clinique et biologique.

Il est d'usage courant de prescrire une administration biquotidienne de spironolactone. Si, pour des raisons logistiques, financières ou de compliance de l'animal, on ne peut obtenir que l'administration d'une demi-dose ou d'une prise quotidienne unique, le résultat peut s'avérer satisfaisant comme en témoigne le cas n°3 diagnostiqué à l'ENVT (cf. Tableau 54).

Il n'y a pas de consensus sur la méthode d'ajustement posologique de la spironolactone : comme on peut s'y attendre pour une molécule découverte en 1959, ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'ont pas été étudiées en détail chez l'homme et encore moins chez le chat. Il est conseillé de progresser par palier de 1mg/kg/jour, ce en quoi la formulation galénique en comprimé de 10 mg est utile pour un poids moyen de 5kg chez le chat. On doit contrôler la kaliémie dans les 7 à 10 jours qui suivent le changement de dose afin de parvenir rapidement à la dose minimale efficace, sachant qu'un contrôle idéalement trimestriel est conseillé pour détecter précocement un phénomène d'échappement.

Le cas décrit par Eger et al., 1983 a nécessité une dose d'environ 50 mg/kg (poids estimatif) pour stabiliser la kaliémie, toute supplémentation par voie orale ayant été arrêtée. Inévitablement, des signes cliniques digestifs (anorexie, vomissements) se sont manifestés, l'animal a fini par refuser toute médication et la kaliémie a immanquablement rechuté. Cet exemple sert d'illustration au risque encouru à vouloir normaliser la kaliémie sur un animal cliniquement stable.

Le seul intérêt de ce protocole est d'avoir suivi le volume d'urine après l'introduction de la spironolactone et dosé en parallèle l'excrétion urinaire de potassium. Dans cette étude, le volume d'urine moyen avant traitement était de 70 mL/jour ; après 9 jours de traitement (spironolactone à 12,5 mg/jour), ce volume moyen a été multiplié par 2,4 ; la kaliurèse était toujours élevée à 18.7 +/- 0.7 mmol/L/jour. Pendant les 10 semaines qui ont suivi, les doses de spironolactone et de potassium par voie orale ont été graduellement augmentés : au final, le volume moyen d'urine était 3,2 fois plus important qu'au départ et la kaliurèse était descendue à 2,2 +/- 0,5 mmol/kg/jour, soit un niveau acceptable.

Il est clair que l'effet de la spironolactone sur la kaliurèse confirme, s'il en est besoin, le diagnostic d'HAP. On constate toutefois que la normalisation de la kaliurèse n'est pas un objectif thérapeutique car elle n'a pu être obtenue qu'au prix d'un dosage très élevé de spironolactone, incompatible avec une préservation de la fonction rénale.

On peut également utiliser la spironolactone dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque au stade congestif, notamment pour son action diurétique « anti-hormone » dont le mode d'action peut suppléer celui du furosémide, diurétique de l'anse afin d'assurer une natriurèse et une épargne en potassium. En France, il s'agit toutefois d'une utilisation qui sort de l'autorisation de mise sur le marché de la spironolactone chez le chat.

On peut ajouter de l'amiloride ou du triamtérène à la place ou en complément de la spironolactone (Flood et al., 1999 ; Ahn, 1994). Ces molécules diurétiques bloquent les canaux sodiques du tubule contourné distal : cela diminue la disponibilité du sodium pour les pompes sodium/potassium ATP-dépendantes et la kaliurèse

diminue consécutivement (Bonagura et al., 2014). D'autre part, en diminuant la disponibilité en sodium, ces molécules réduisent l'électronégativité sur la paroi luminale de la membrane de la cellule tubulaire, ce qui limite la sécrétion de potassium et de protons (Ahn, 1994). Toutefois, leur utilisation chez le chat n'est pas bien connue, notamment dans cette indication d'épargne en potassium.

Un antagoniste des récepteurs à l'aldostérone de nouvelle génération, l'eplérénone, est à l'étude chez l'homme. Dans cette espèce, la spironolactone présente une affinité pour les récepteurs aux androgènes, aux oestrogènes et à la progestérone : des effets secondaires peuvent alors survenir. L'eplérénone présente une spécificité réduite pour ces récepteurs (Karagiannis et al., 2008) mais son intérêt chez le chat n'est pas encore établi.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont utilisés pour bloquer l'activation du SRAA. Ils ont pour effet de bloquer la production d'aldostérone, ce qui permet de limiter l'HTAS chez le chien. Ils ont pour autre intérêt de diminuer le remodelage cardiaque et artériel. Malheureusement, leur action sur l'HTAS chez le chat est jugée insuffisante et ne constitue pas une réelle indication.

VII.1.2.4. Traitement antikaliurétique à la spironolactone : précautions d'utilisation.

Des effets secondaires gastro-intestinaux similaires, quoique d'intensité généralement modérée, ont été rapportés chez l'homme (Skluth, Gums, 1990 ; Lubbos et al., 1998 ; Greenblatt, Koch-Weser, 1973). Ces effets secondaires pourraient provenir d'une interférence de la spironolactone sur l'action de l'aldostérone dans le transport trans-épithélial des électrolytes au niveau intestinal. Il s'agit d'une régulation positive d'origine non génomique de l'antiport sodium/hydrogène, qui se fait en parallèle du récepteur habituel (Maguire et al., 1999 ; Winter et al., 1999).

Chez l'homme toujours, une administration prolongée de spironolactone a causé une gynécomastie, une impuissance et un inconfort épigastrique (Brown et al., 1970).

Des doses uniques de 60 à 90 mg/kg IV de spironolactone ont provoqué des anomalies de l'électroencéphalogramme chez des chats anesthésiés et des convulsions chez des chats vigiles (Straschill, Schick, 1975). Le chat de l'étude publiée par Eger et al., 1983 a reçu 50 mg/kg/j PO sans effet secondaire de ce genre.

Lorsque la spironolactone a été utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque au sein d'une colonie de chats de race Maine Coon, quatre / les treize que compte l'étude ont développé une dermatite ulcéralive faciale sévère, liée à l'utilisation de cette molécule et justifiant son interruption (MacDonald et al., 2008). Certains auteurs considèrent qu'environ un tiers des chats sont susceptibles de développer ce prurit facial sous spironolactone ; en pratique, le nombre de chats effectivement concernés semble heureusement moins

important. Il s'agit toutefois d'un effet secondaire observable sur un chat tout venant dont il faut prévenir les propriétaires afin qu'ils surveillent leur animal lors de la mise en place du traitement

Enfin, une attention particulière devra être accordée à l'utilisation de spironolactone chez des animaux souffrant en parallèle de maladie rénale chronique, notamment lorsque le stade est suffisamment avancé pour entraîner une déshydratation chronique. La balance bénéfices-risques devra être évaluée entre l'épargne en potassium qui constitue l'indication princeps et l'action diurétique qui devient préjudiciable en contexte d'hypovolémie. Le cas décrit par Eger et al., 1983, a nécessité une dose d'environ 50 mg/kg (poids estimatif) pour stabiliser la kaliémie. Ce chat ayant été euthanasié dix semaines après des suites d'une maladie rénale chronique, il y a fort à parier que l'administration de doses massives de diurétique sur un animal en déshydratation chronique a contribué à sa dégradation à la fois clinique et biologique.

VII.1.2.5. Traitement anti-hypertenseur au besylate d'amlodipine

On traite l'HTAS en complément de la spironolactone avec du besylate d'amlodipine, un inhibiteur des canaux calciques de la famille des dihydropyridines. Cette molécule bloque le flux transmembranaire des ions calcium, ce qui lui confère un rôle artériodilatateur : ainsi, en réduisant la résistance vasculaire périphérique totale, ce traitement contribue à diminuer la pression artérielle.

La dose initiale est de 0,1 mg/kg de poids vif *semel in die* (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Chez l'homme, si le patient reste hypertendu même après la mise en place d'un traitement à la spironolactone, on peut ajouter un autre traitement antihypertenseur (Melby et al., 1967 ; Young et al., 1990 ; Litchfield, Dluhy, 1995 ; Steigerwalt, 1995). Ce sont les inhibiteurs des canaux calciques qui sont utilisés le plus couramment en médecine humaine et notamment dans cette indication.

En plus de leurs effets sur les cellules musculaires lisses constituant la paroi vasculaire, on pense que les inhibiteurs des canaux calciques inhiberaient de façon directe la synthèse d'aldostérone au niveau surrénalien chez l'homme (Young et al., 1990 ; Litchfield, Dluhy, 1995 ; Melmed, Williams, 2011 ; Steigerwalt, 1995)(Nadler et al., 1985). Cela constitue un argument supplémentaire en faveur de leur utilisation, à pondérer par l'absence de preuves disponibles chez le chat dans cette indication.

Tableau 55: Recensement des protocoles thérapeutiques anti-hypertenseurs dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif HTAS | Dosage d'amlodipine | Dosage de spironolactone | Réponse au traitement médical pré-opératoire |
|--------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------|---|
|--------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------|---|

| | | | | |
|---|-----------|---|-----------------|--|
| Flood et al., 1999 | 1 | 0,18mg/kg SID PO | 2,5mg/kg BID PO | HTAS modérée persistante |
| Ash et al., 2005 | 11 | 0,125mg/kg SID PO | 2,5mg/kg SID PO | HTAS persistante chez 2 / 11 malgré le passage à une administration biquotidienne d'amlodipine |
| Rose et al., 2007 | 1 | 0,625mg PO SID | NON | NON |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2008 | 1 | 0,2mg/kg SID PO | NON | NON |
| Smith et al., 2012 | 1 | 0,1mg/kg SID PO Echec si administrée seule | 2,5mg/kg BID PO | NON même lors de thérapie combinée |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 0,625mg PO SID | NON | NON |

| | | | | |
|----------------------|----------|--|---|--------------------------------|
| Cas de l'ENVT | 2 | 0,625 mg PO BID puis 1,25 mg PO SID il y a deux mois | 1 mg/kg BID PO puis 2 mg/kg BID PO il y a deux mois | OUI |
| | 3 | 0,625 mg PO BID | 1 mg/kg SID PO 3 mois, puis 2 mg/kg SID PO 19 mois | OUI |
| | 4 | 1,25 mg PO SID | 2mg/kg SID PO | OUI |
| | 5 | 1,25 mg PO SID | 2mg/kg SID PO | OUI (chirurgie en préparation) |

N.B. :

BID : *Bis in die*

SID : *Semel in die*

PO : *Per os*

On constate qu'en contexte d'HAP, l'HTAS peut même rester réfractaire à une thérapie combinée spironolactone/amlodipine (Ash, Tasker, 2005).

On prendra deux exemples dans ce tableau pour illustrer le propos. Dans le cas décrit par Rose et al., 2007, seule de l'amlodipine avait été prescrite. Dans l'étude d'Ash, Tasker, 2005, la spironolactone a été prescrite à la moitié de la dose de charge et était couplée avec de l'amlodipine dans certains cas. Ce protocole n'a pas suffi à normaliser la pression artérielle chez 2 / 11 ; au lieu de passer à une administration biquotidienne de spironolactone ou d'en augmenter la dose, le clinicien a alors choisi de doubler la posologie d'amlodipine. Or, on a vu précédemment que la spironolactone était la molécule la plus à même de traiter l'HTAS car c'est celle qui agit le plus directement sur son mécanisme initiateur. Ce choix thérapeutique n'a pas permis de corriger l'HTAS.

Par mesure de précaution, on conseille la mise en place d'un régime alimentaire dont la teneur en sel est limitée (Ahn, 1994 ; Young et al., 1990 ; Litchfield, Dluhy, 1995), comme à chaque fois que l'axe cœur-rein est la cible d'une action dérégulée du SRAA.

VII.1.3. Suivi du traitement

Le traitement médical ne suffit jamais seul pour normaliser la kaliémie, mais il a trois objectifs :

- Relever la valeur de la kaliémie
- Faire régresser (voire disparaître) la polymyopathie hypokaliémique.
- Normaliser l'HTAS afin de minimiser les dommages infligés aux organes-cibles, notamment lors des phases de pics. On n'y parvient pas toujours, même en augmentant les doses de spironolactone et d'amlodipine.

VII.1.3.1. Suivi de la kaliémie

L'objectif des contrôles est de vérifier que la kaliémie reste normale de façon répétable pendant les périodes où l'animal est en bon état clinique. La majeure partie des suivis mettent en évidence une kaliémie normale (à subnormale), ce qui tend à prouver que le potassium ne diminue que par crises, ces crises se manifestant le plus souvent par une polymyopathie d'apparition aiguë.

L'impression clinique selon laquelle ces crises de rechute peuvent être précipitées par un évènement stressant (déménagement, travaux, introduction d'un nouvel animal) est communément partagée.

Les doses efficaces pour chaque molécule, notamment le gluconate de potassium, doivent être déterminées pour chaque patient. En pratique, les augmentations de dose se font par palier de 2 ou 4 mmol/j de potassium par voie orale. Des ionogrammes de contrôle et un suivi de la pression artérielle devraient être envisagés 5 à 7 jours après chaque ajustement de dose jusqu'à ce que la kaliémie et la pression artérielle soient à nouveau dans les valeurs usuelles. Une fois que l'examen clinique et le profil biochimique sont redevenus normaux et stables, le suivi doit être mensuel à trimestriel.

La polymyopathie hypokaliémique peut disparaître après la mise en place du traitement médical sans pour autant que la kaliémie soit revenue dans les valeurs usuelles (Flood et al., 1999 ; Ash, Tasker, 2005 ; DeClue et al., 2005). Cela peut toutefois constituer un objectif intermédiaire, suffisant pour envisager l'anesthésie si la chirurgie est programmée. On gardera à l'esprit que l'objectif thérapeutique consiste à stabiliser la kaliémie autour d'une valeur corrélée avec un état clinique jugé satisfaisant : cette valeur ne sera donc pas forcément comprise dans l'intervalle de valeurs usuelles sans pour autant qu'il s'agisse d'un échec thérapeutique.

Il est impossible de constituer à partir de la bibliographie une table reliant une valeur de kaliémie à l'admission à un protocole de supplémentation en potassium en contexte d'HAP pour de multiples raisons toutes évidentes. La première raison est que l'on doit adapter la dose et la voie de supplémentation à la clinique de l'animal et non à une valeur numérique. D'autre part, les intervalles de valeurs usuelles de la kaliémie varient significativement d'une publication à l'autre et l'effectif total serait de toute façon trop faible pour avoir un poids statistique suffisant. Voici toutefois les informations que l'on peut tirer de l'ensemble des cas publiés d'HAP.

On connaît les dosages de potassium par voie orale prescrits initialement dans 28 cas seulement sur les 38 ayant reçu cette supplémentation. Dans 19 cas sur 28, des ajustements de doses ont été jugés nécessaires afin de stabiliser cliniquement l'animal. Chez certains animaux, la dose journalière nécessaire a pu aller jusqu'à 24 mmol/jour, la dose de charge de 4 mmol/jour n'ayant suffi dans aucun des cas décrits.

Dans les 7 cas ayant bénéficié d'une supplémentation par voie orale comme seul traitement, l'état clinique s'est amélioré de façon suffisante dans tous les cas et la kaliémie a augmenté à chaque fois, même si elle ne s'est jamais vraiment normalisée.

A l'ENVV, l'usage est de commencer à 2mmol *bis in die* et de passer à une administration *ter in die au besoin*. Les résultats obtenus lors de MRC hypokaliémique pour laquelle on dispose de davantage de recul, sont satisfaisants. Lors d'HAP, l'administration de potassium par voie orale et de spironolactone a toujours permis de normaliser l'état clinique et de relever la kaliémie à un niveau acceptable.

Les deux exemples suivants illustrent l'absence de risque et l'intérêt que l'on a à doubler ou tripler la dose de potassium par voie orale au cas par cas.

D'une part, une complémentation par voie orale à 16mmol *bis in die* a été administrée par le propriétaire du chat de l'étude de Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 en contexte de crise de parésie flasque paroxystique. Cette dose élevée a été bien tolérée par le chat et a conduit à une stabilisation clinique rapide.

D'autre part, seul le chat de l'étude de Moore et al., 2000 a pu être stabilisé cliniquement par administration de potassium par voie orale seule, dont la dose a dû néanmoins atteindre jusqu'à 24 mmol/jour. Cette stabilisation a duré 11 mois, suite à quoi l'ajout d'autres molécules est devenu nécessaire car la kaliémie commençait à diminuer chez ce chat, toujours cliniquement stable.

Certains cas ont bénéficié d'un protocole thérapeutique combiné avec la spironolactone. Lorsqu'on décide d'introduire la spironolactone, on rajoute un deuxième mécanisme d'épargne du potassium ; à la lumière des cas rapportés, le clinicien n'a qu'un risque purement théorique de provoquer une hyperkaliémie et peut envisager ce couplage sans danger (Flood et al., 1999).

Sur les 38 cas pour lesquels une supplémentation en potassium a été mise en place, la spironolactone a été introduite dans 28 cas. Dans la quasi-totalité des cas ayant bénéficié d'une thérapie couplée, l'état clinique s'est amélioré de façon suffisante soit jusqu'à la chirurgie, soit au moins pour quelques mois après le retour à la

maison : l'objectif thérapeutique a donc été rempli et la remontée de la kaliémie après la mise en place de cette thérapie conforte le diagnostic d'HAP.

Dans un cas seulement, un cas d'HAP associé à un hyperprogestéronisme, la supplémentation en potassium par voie orale et la spironolactone ont été introduites sans que les signes cliniques et l'hypokaliémie ne s'améliorent de façon significative.

Remarque : Dans les cas diagnostiqués à l'ENVT, la supplémentation en potassium et l'administration de spironolactone ont permis de corriger la polymyopathie hypokaliémique. La kaliémie, en revanche, ne s'est jamais normalisée à moins d'arriver à un débit de complémentation à 0,5mEq/kg/h.

Lorsque la kaliémie est jugée insuffisamment contrôlée lors d'un contrôle, il est plus judicieux d'augmenter la quantité de potassium par voie orale que de modifier le dosage de la spironolactone, eu égard à la balance bénéfices-risques. C'est d'ailleurs ce qui a été fait dans l'ensemble des cas publiés concernés. Le point faible de cette thérapie couplée est son caractère astreignant, ce qui diminue l'observance alors que l'équilibre de la kaliémie est précaire chez les chats souffrant d'HAP ; le moindre oubli de dose peut en effet précipiter la survenue d'une crise comme dans le cas décrit par Eger et al., 1983.

Comme on l'a vu plus haut, une supplémentation en magnésium peut être proposée à raison de 250 mg/jour par voie orale en sortie d'hospitalisation).

Dans les cas décrits d'HAP liés à une HMBI, lequel semble plus modéré que lorsque l'origine est néoplasique, on a pu maintenir un état général et une kaliémie normale sur une longue durée grâce à une supplémentation par voie orale associée à de la spironolactone si besoin (Javadi et al., 2005). En l'absence d'un protocole thérapeutique strict, il est impossible d'en évaluer rétrospectivement les résultats d'un point de vue statistique.

Toutefois, il est évident qu'on n'obtiendra pas un aussi bon pronostic qu'avec la chirurgie d'exérèse complète d'une tumeur unilatérale sécrétant de l'aldostérone et n'ayant pas métastasé. En effet, l'excès de production d'aldostérone n'est ni complètement ni définitivement supprimé par le traitement médical.

Chez l'homme, l'intensité de l'hypokaliémie tend à être plus forte lors de carcinome surrénalien, même si cette tendance ne suffit en aucun cas à émettre un diagnostic étiologique putatif. Ainsi, une bonne réponse de la kaliémie au traitement à la spironolactone pendant une période prolongée ne suffit pas à exclure l'hypothèse d'un carcinome surrénalien (Eger et al., 1983). Cette assertion se confirme dans les cas publiés d'HAP.

L'alcalose métabolique, si elle est présente, devrait être corrigée par la prise en charge de l'hypokaliémie : une intervention spécifique est donc rarement nécessaire. Elle doit toutefois être surveillée au moyen de la mesure à intervalle régulier des gaz sanguins veineux.

VII.1.3.2. *Suivi de la pression artérielle systémique*

Parmi les 51 chats souffrant d'HTAS, un traitement anti-hypertenseur a été instauré chez 15 chats. On constate que l'HTAS a répondu au traitement, comportant de la spironolactone soit seule, soit en combinaison avec de l'amlodipine, dans 9 cas sur 15. L'HTAS semble ainsi plus difficile à contrôler médicalement que la polymyopathie hypokaliémique, même si la combinaison de besylate d'amlodipine et de spironolactone semble pouvoir mener à la résolution – ou au moins à l'amélioration - de l'hypertension dans certains cas. Cela justifie un suivi mensuel de la pression artérielle pour pouvoir adapter au mieux la posologie en fonction de la réponse obtenue.

On a vu plus haut que la persistance de l'HTAS en contexte d'HAP serait due en partie à l'induction d'une vasoconstriction périphérique liée à l'augmentation de la concentration en sodium au niveau des muscles lisses vasculaires. Cela explique pourquoi les inhibiteurs des canaux calciques et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'ont qu'un impact modéré sur l'HTAS en contexte d'HAP et pourquoi la spironolactone est la plus à même d'avoir un effet.

On remarque toutefois que la posologie standard de l'amlodipine est de 0,625 mg par chat et par jour ; elle n'a été utilisée que dans une étude.

Dans les cas diagnostiqués à l'ENVT, il est intéressant de noter que l'un d'entre eux présentait une HTAS bien contrôlée médicalement avec 1 mg/kg de spironolactone et 0,625 mg d'amlodipine, par voie orale *bis in die*. Pourtant, l'examen du fond d'œil effectué plusieurs mois après la mise en place de ce traitement a permis de détecter des plages d'œdème rétinien. D'une part, cet exemple conforte l'hypothèse selon laquelle l'HTAS en contexte d'HAP évolue par poussées non identifiables au moyen de mesures ponctuelles de pression artérielle. D'autre part, il souligne l'intérêt d'un suivi ophtalmoscopique régulier car les lésions du fond d'œil reflètent l'évolution de la pression artérielle sur plusieurs semaines à mois.

VII.1.3.1. *Suivi de l'activité plasmatique de la créatine kinase*

Suite à la correction de l'hypokaliémie et à la fluidothérapie, l'activité plasmatique de la CK devrait rapidement se normaliser (Ahn, 1994). L'animal devrait également retrouver un tonus musculaire satisfaisant, ce dernier étant le reflet d'un retour à la normale du potentiel membranaire.

On ne dispose d'un suivi de l'activité plasmatique de la CK que pour les cas décrits par Eger et al., 1983 et MacKay et al., 2000, chez lesquels sa valeur a rapidement diminué après mise en place de la supplémentation en potassium. On remarque même qu'il était redevenu normal en quelques jours à semaines, même si la kaliémie était toujours subnormale.

VII.1.3.2. Objectifs thérapeutiques et pronostic

En fonction des anomalies cliniques et biologiques présentes au moment du diagnostic, les priorités thérapeutiques pourront varier d'un individu à un autre. La progression de la maladie pourra nécessiter d'augmenter le dosage de l'une ou l'autre des molécules prescrites. Par exemple, un chat en hypokaliémie traité avec de la spironolactone et du gluconate de potassium peut avoir besoin de doses plus fortes de gluconate de potassium au cours du temps afin de maintenir sa kaliémie dans les valeurs usuelles. On peut également être amené à ajouter de nouvelles molécules lorsqu'un signe clinique apparaît, par exemple lorsque l'hypertension s'ajoute à l'hypokaliémie. Enfin, on peut devoir essayer des molécules de seconde intention en supplément ou à la place de celles administrées dans un premier temps et auxquelles le chat peut ne pas répondre.

Tableau 56 : Données disponibles sur la durée de survie observée sous traitement médical seul dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Durée de survie sous traitement médical seul | Cause du décès |
|-----------------------------|---|--|
| Eger et al., 1983 | 2,5 mois | MRC |
| Flood et al., 1999 | 7 mois | TEA |
| Moore et al., 2000 | Plus de 11 mois | Perdu au suivi |
| Ash et al., 2004 | n°1 : 10 mois n°2 : 31 mois n°3 : 50 jours | n°1 : MRC n°2 : MRC n°3 : Défaut d'observance |
| Javadi et al., 2005 | n°1 : 20 mois n°2 : 2 jours n°3 : 9 mois 7 autres vivants | n°1 : MRC n°2 : OAP n°3 : MRC 7 autres vivants |
| Briscoe et al., 2009 | 8 semaines | NP |

| | | |
|--------------------------|----------|-----|
| Cas n°1 de l'ENVT | 6,5 mois | MRC |
|--------------------------|----------|-----|

N.B. :

TEA : Thrombo-embolie aortique

OAP : Œdème aigu du poumon.

On observe que les chats non traités ont survécu de 1,5 à 4 mois alors que les chats ayant reçu un traitement médical ont survécu de 2,5 à 31 mois (Eger et al., 1983 ; Flood et al., 1999 ; Ash, Tasker, 2005 ; Lo et al., 2014). Sur les 8 chats ayant reçu un traitement médical et dont on connaît la raison du décès, 5 d'entre eux ont

été euthanasiés à cause d'une maladie rénale chronique (Eger et al., 1983 ; Ash, Tasker, 2005 ; Javadi et al., 2005).

On constate que le traitement médical peut permettre, dans certains cas, de stabiliser l'animal pendant quelques mois à un ou deux ans en diminuant l'intensité des signes cliniques ; toutefois, il n'a aucun effet sur la cause primaire. Or, la croissance continue d'une masse surrénalienne constitue un risque permanent d'hémorragie, d'infiltration vasculaire ou locale et de métastase à distance dans le cas d'un carcinome (Eger et al., 1983 ; MacKay et al., 1999 ; Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; DeClue et al., 2005 ; Rose et al., 2007 ; Smith et al., 2012).

La récupération de la fonction visuelle après réattachement de la rétine dépend de plusieurs facteurs dont les plus importants semblent être la durée du décollement avant mise en place du traitement et l'état fonctionnel et lésionnel de la rétine au moment du décollement (Maggio et al., 2000).

Un modèle expérimental a montré que les chats peuvent retrouver une rétine normale d'un point de vue morphologique et fonctionnel à la suite d'un décollement puis d'un réattachement de la rétine, même espacés de plusieurs semaines (Anderson et al., 1983). Cependant, on sait que si des modifications chroniques et subcliniques de la vascularisation du segment postérieur liées à l'HTAS (œdème rétinien multifocal, hémorragie rétinienne) étaient déjà présentes avant le décollement, la récupération visuelle en sera moins assurée (Maggio et al., 2000). D'autre part, on constate lors des suivis ophtalmologiques de chats souffrant de rétinopathie hypertensive qu'une rétine réapposée a de grandes chances de finir par dégénérer : la fonction visuelle peut donc être récupérée et finir par disparaître à nouveau (Maggio et al., 2000).

Il apparaît qu'un dépistage précoce des lésions de rétinopathie hypertensive avant le stade du décollement de rétine et de la cécité permet d'obtenir le meilleur pronostic pour la fonction visuelle après mise en place d'un traitement anti-hypertenseur (Maggio et al., 2000). Malheureusement, une récupération même partielle de la fonction visuelle n'a été rapportée dans aucun cas ayant reçu un traitement médical (Ash, Tasker, 2005).

VII.2. Traitement chirurgical : la surrénalectomie

VII.2.1. Stabilisation médicale pré-anesthésique

Cette intervention comporte un risque opératoire élevé et un soin tout particulier doit être accordé à la stabilisation pré-opératoire et à la gestion anesthésique du patient (Bravo, 1994 ; Litchfield, Dluhy, 1995 ; William F. Jr. Young, 1997 ; Melmed, Williams, 2011).

Il est recommandé que ce soit un chirurgien expérimenté qui entreprenne la chirurgie avec l'appui d'un anesthésiste confirmé : en effet, la chirurgie de la surrénale fait partie des interventions les plus sujettes à complications per- et post-opératoires chez le chat. Le niveau d'expertise des chirurgiens et anesthésistes

intervenant sur cette chirurgie n'est que rarement mentionné dans les publications ; néanmoins, la quasi-totalité des structures d'où émanent ces cas publiés sont des centres accueillant des cas référés.

Avant d'envisager la chirurgie, il est capital d'avoir corrigé au mieux les principaux désordres métaboliques présentés par le chat à l'admission afin de minimiser le risque de complications anesthésiques et chirurgicales (Ahn, 1994). La stabilisation médicale des cas diagnostiques à l'ENVV a demandé 2 à 3 mois.

Chez l'homme, il est recommandé de stabiliser médicalement le patient pendant 4 à 6 semaines avant la chirurgie (Bravo, 1994 ; Young et al., 1990 ; Litchfield, Dluhy, 1995 ; Melmed, Williams, 2011). Le contrôle préalable de la kaliémie et de l'hypertension est indispensable afin d'optimiser l'état clinique pré-anesthésique, de diminuer les risques de complications per-opératoires et de maximiser les chances de récupération.

A titre d'exemple, dans la série de cas publiés par Ash, Tasker, 2005, les 10 chats ayant subi une chirurgie ont été stabilisés avec succès avant l'opération grâce à un traitement médical. Tous les chats souffrant d'HTAS sauf un ont bien répondu au traitement et leur pression artérielle était redevenue normale au moment de la chirurgie. La kaliémie des chats recevant une supplémentation en potassium par voie orale a augmenté dans tous les cas (et dépassé au moins 3 mmol/L) mais ne s'était pour autant pas normalisée au moment de la chirurgie. Cependant, tous les chats qui souffraient de polymyopathie hypokaliémique ont vu ce symptôme disparaître grâce au traitement médical malgré la persistance de l'hypokaliémie.

Il est donc nécessaire de se placer les meilleures conditions possibles avant d'envisager l'anesthésie, ce qui s'avère relativement simple et rapide une fois le traitement médical instauré.

Chez l'homme, les publications s'accordent pour statuer qu'aucune disposition pré-anesthésique particulière ne s'avère nécessaire, hormis lors d'hypokaliémie et/ou d'hypotension sévère (Puccini et al., 1998 ; Shen et al., 1999 ; Foxius et al., 1999 ; Winship et al., 1999). Par exemple, la supplémentation pré-opératoire en glucocorticoïdes (associée à un test de stimulation à l'ACTH pour évaluer la production endogène de glucocorticoïdes) ne semble pas être indispensable si l'on se base sur les recommandations faites chez l'homme et l'animal (Young et al., 1997 ; MacKay et al., 1999).

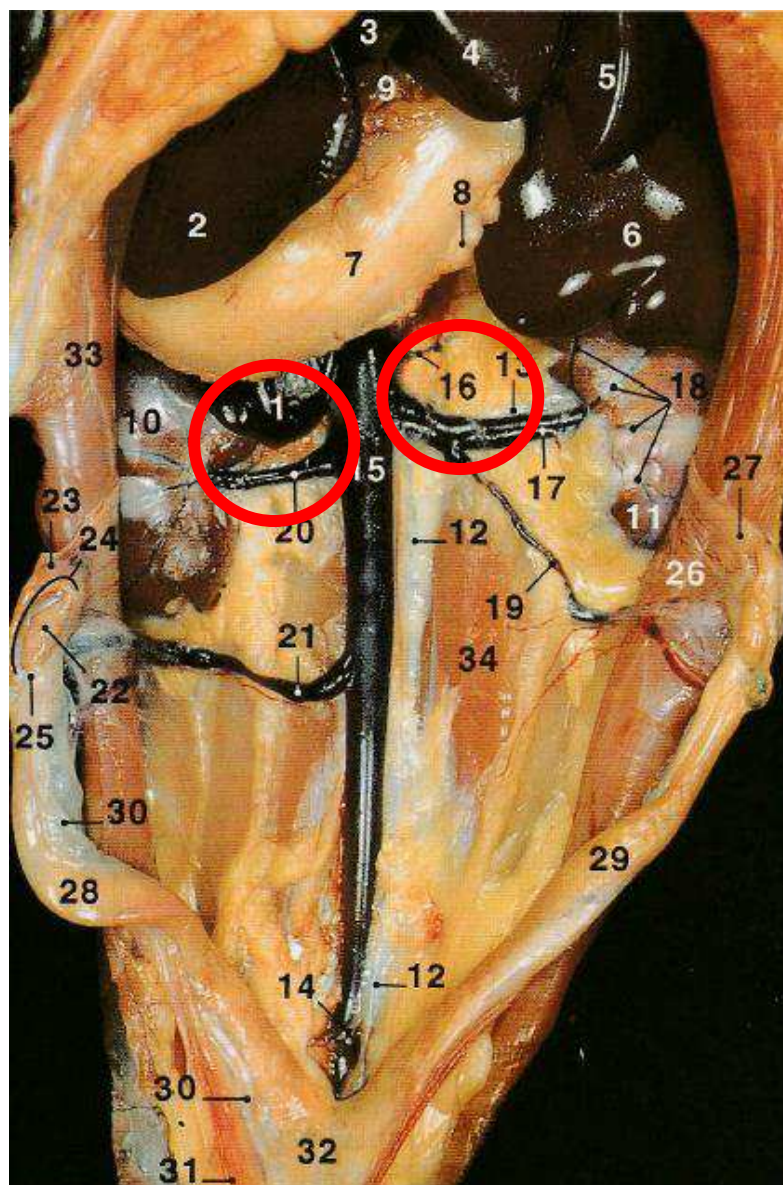
Le traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine doit être arrêté un jour avant la chirurgie ; il s'agit d'une recommandation valable à la fois chez l'homme et chez le chat. A la connaissance de l'auteur, il n'existe pas de recommandations concernant le maintien ou l'arrêt du traitement anti-hypertenseur avant l'opération, que ce soit chez l'homme ou chez le chat. On sait néanmoins que de nombreux médicaments anti-hypertenseurs peuvent interagir avec les agents anesthésiques utilisés (Winship et al., 1999).

VII.2.2. Temps chirurgical

VII.2.2.1. *Surrénalectomie par laparotomie*

On procède par laparotomie ventrale médiale crâniale, en prenant soin de maintenir intacte la capsule surrénale afin d'éviter la dissémination d'éventuelles cellules tumorales (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001). L'abord médial crânial permet de visualiser la surrénale et l'ensemble de ses adhérences éventuelles, qui peuvent concerner l'ensemble de la vasculature détaillée ci-dessous (Doppman, 1993 ; Smith et al., 2012 ; Tobias, Johnston, 2012).

Figure 14 : Dissection de la cavité abdominale d'un chat en vue ventrale.



N.B. :

Cercles rouges : périmètre d'intervention lors de surrénalectomie.

L'intestin grêle, le gros intestin et la rate ont été retirés.

Crédit : Dr Sautet : Atlas d'anatomie du chien et du chat – Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

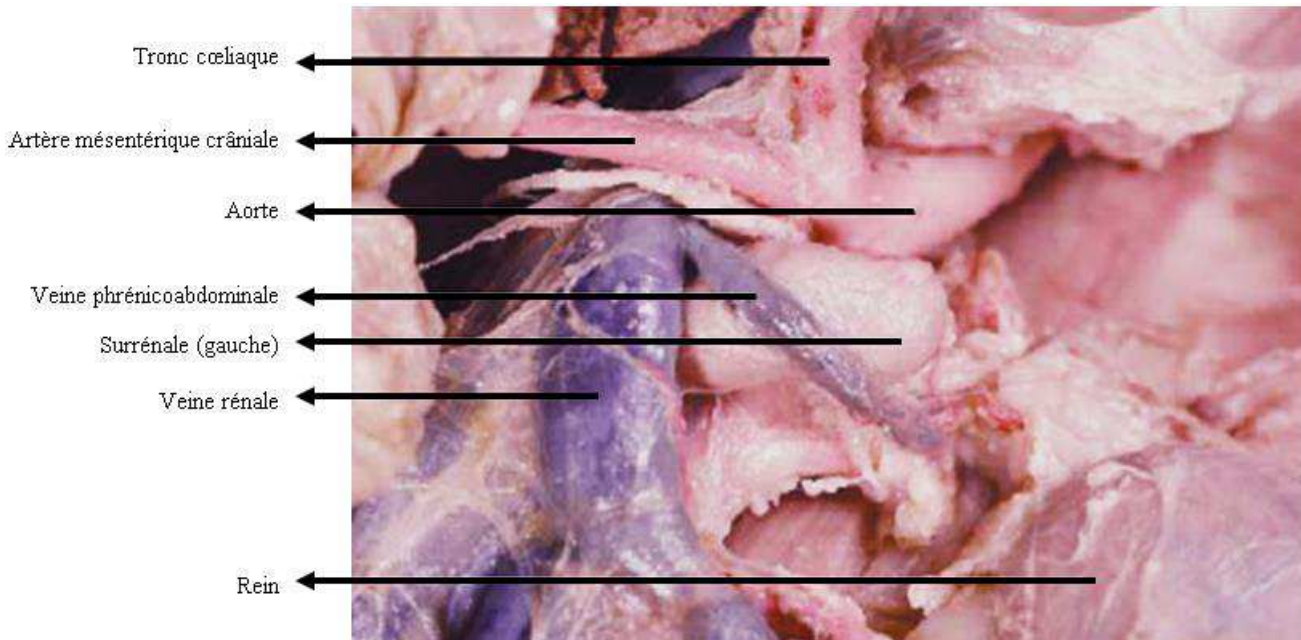


Figure 15 : Anatomie de la glande surrénale et de la vascularisation locale chez un chat (Sebastiani, Fishbeck, 2005).

N.B. :

On rappelle que la veine phrénicoabdominale se jette dans la veine cave caudale.

Une fois la laparotomie effectuée et les structures identifiées, on désinsère les adhérences mineures au moyen d'outils à pointes mousses et de clips de ligature si nécessaire. On prendra soin de ne pas léser la capsule surrénalienne afin d'éviter tout risque de fragmentation de la masse et de dissémination de cellules tumorales dans la cavité péritonéale.

La veine phrénicoabdominale sera clampée deux fois et sectionnée entre les clamps.

Pour retirer un embole tumoral dans la veine cave caudale, on positionne un clamp vasculaire de Satinsky sur la veine cave caudale, à l'endroit où la veine phrénicoabdominale se jette dans la veine cave caudale. Ce clamp permet de réduire le diamètre de la veine cave caudale jusqu'à 75%.

Le temps opératoire d'obturation de la veine cave caudale est le temps le plus critique, à la fois du point de vue chirurgical et anesthésique.

La veine cave caudale est alors incisée tout autour de la base de la jonction avec la veine phrénicoabdominale. Cette incision doit être suffisamment prolongée crânio-caudalement pour permettre de

retirer l'intégralité du thrombus sans déchirer la paroi de la veine cave caudale. On effectue alors l'exérèse de la masse ainsi que de la partie de la paroi de la veine cave caudale que cette masse infiltre. On suture la paroi de la veine cave caudale au moyen d'une suture continue simple avec du fil PDS 6-0. Le temps d'obturation de la veine cave caudale doit durer moins de dix minutes (Rose et al., 2007).

Si la suture après exérèse de l'embolie tumoral crée une réduction trop importante du diamètre de la veine cave crâniale, le retour veineux à la sortie des veines rénales diminue de façon brutale et drastique. Cela peut entraîner une congestion veineuse, une dilatation des veines rénales et une insuffisance rénale aiguë mortelle ; c'est l'hypothèse retenue pour expliquer le décès en post-opératoire du chat de l'étude de Rijnberk, Voorhout, et al., 2001. A l'inverse, dans l'étude de Rose et al., 2007, la réduction du diamètre de la veine cave crâniale n'a été que minime et a été bien tolérée par l'animal.

On recouvre enfin le site chirurgical avec une éponge de gélatine résorbable et la suture de laparotomie est réalisée de façon classique.

L'analgésie post-opératoire n'a été mentionnée que dans l'étude de Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 et a consisté en une administration de bolus de 20 µg/kg de buprénorphine à raison de 4 fois par jour.

VII.2.2.2. *Surrénalectomie par laparoscopie*

Des études chez l'homme ont montré que chez des cas correctement sélectionnés, la surrénalectomie par laparoscopie permettait d'obtenir de bons résultats lors d'HAP (Pang et al., 2007). L'utilisation de cette technique chez le chat dépend de l'équipement et de l'expertise du chirurgien. On dispose de deux cas rapportés d'HAP ayant bénéficié d'une surrénalectomie par laparoscopie, l'un publié par Lo et al., 2014 et l'autre par Smith et al., 2012. Ces cas étant isolés, on ne sait pas si cette technique a influencé la médiane de survie chez les chats en ayant bénéficié ; en tout cas, dans l'étude de Smith et al., 2012, la durée de survie était de 44 mois.

Chez l'homme, la surrénalectomie par laparoscopie permet de diminuer le risque de complications post-opératoires, la douleur, la durée d'hospitalisation et le temps de récupération par rapport à la technique classique avec laparotomie (Duncan et al., 2000 ; Smith et al., 2012 ; Ishikawa et al., 1997). A la lumière de ces observations, cette technique s'est imposée comme la référence en matière de prise en charge chirurgicale des patients humains souffrant d'HAP unilatéral (Smith et al., 1999).

A ce jour, on ne sait pas si l'avantage d'une chirurgie mini-invasive, établi chez l'homme, est transposable au chat. Toutefois, des études menées chez le chien ont montré que la chirurgie mini-invasive permet de diminuer les manifestations de douleur et la reprise d'activité par rapport à des chirurgies comprenant un temps de laparotomie (Devitt et al., 2005 ; Culp et al., 2009 ; Mayhew, Brown, 2009).

Même si la surrenalectomie par laparoscopie a été décrite dans sept cas de carcinomes surrenaliens chez le chien (Jiménez Peláez et al., 2008), les deux études précitées sont les premières à décrire un cas de tumeur surrenalienne sécrétante retirée par laparoscopie chez le chat.

Il est important de souligner que la surrenalectomie par laparoscopie requiert du matériel spécialisé (en plus de la tour d'endoscopie) et certains gestes techniques spécifiques dont la maîtrise doit être assurée. En outre, le chirurgien qui envisage de recourir à cette technique doit maîtriser au préalable la surrenalectomie par laparotomie. Ainsi, seuls des praticiens expérimentés peuvent tirer le meilleur profit de cette technique ; dans le cas contraire, il est fort probable que la laparoscopie finisse en laparotomie (Mayhew, 2009).

L'infiltration vasculaire est une contre-indication à l'intervention par laparoscopie : l'examen d'imagerie pré-opératoire doit revenir négatif sur ce point (Jiménez Peláez et al., 2008). Le scanner permettant de détecter avec une plus grande fiabilité les images d'infiltration intra-vasculaire, c'est l'examen d'imagerie pré-opératoire à privilégier dans ce cas. Toutefois, une hypokaliémie trop importante et/ou non corrigée médicalement peut contre-indiquer l'anesthésie générale nécessaire à cette fin (Smith et al., 2012).

En conclusion, la laparoscopie a toute sa place dans le traitement chirurgical d'une tumeur surrenalienne sécrétante unilatérale chez le chat, lorsque l'imagerie médicale a exclu toute possibilité d'infiltration intra-vasculaire et de processus métastatique. Cette technique peut permettre de réduire le risque de complications post-opératoires, même si des études à plus grande échelle comparant les résultats obtenus avec la technique par laparotomie sont nécessaires pour étayer cette hypothèse.

VII.2.1. Influence d'une infiltration concomitante de la veine cave caudale sur le traitement chirurgical

Les tumeurs surrenaliennes peuvent envahir la veine cave caudale chez l'homme, le chien et le chat. Cette complication est aussi grave que fréquente et de nombreuses publications ont été écrites à ce sujet, à tel point que jusqu'à récemment, l'infiltration de la veine cave caudale constituait une contre-indication absolue à la chirurgie car elle était associée à un mauvais pronostic (Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 ; Flood et al., 1999 ; MacKay et al., 1999 ; Bodie et al., 1989 ; Nader et al., 1983 ; Lee et al., 1995 ; Kyles et al., 2003 ; Gilson et al., 1994 ; Jaffe et al., 1999 ; Schoeman, Stidworthy, 2001 ; Pradelli et al., 2003).

Les signes cliniques associés à l'infiltration de la veine cave caudale par une tumeur surrenalienne peuvent être la conséquence d'une obstruction du retour veineux ou du drainage lymphatique. Cela peut se

manifester chez le chien par un syndrome de type Budd-Chiari avec faiblesse des postérieurs, œdèmes déclives et ascite (Kyles et al., 2003 ; Jaffe et al., 1999 ; Pradelli et al., 2003).

Pourtant, on remarque que la plupart des chiens présentant un thrombus de la veine cave caudale associé à une tumeur surrénalienne n'ont pas pour autant de signes cliniques liés à l'obstruction (Kyles et al., 2003). Il en va de même pour l'ensemble des cas publiés d'HAP chez le chat. On peut supposer que les signes cliniques se développent seulement lorsque le thrombus devient assez volumineux pour obstruer complètement le retour veineux dans la veine cave caudale. L'autre possibilité est le développement d'une vascularisation accessoire permettant de pallier au moins en partie l'obstruction de la veine cave caudale.

Chez la plupart des chiens présentant une tumeur surrénalienne associée à un thrombus de la veine cave caudale, la tumeur n'envahissait pas directement la veine cave caudale (Kyles et al., 2003). La tumeur envahissait la lumière de la veine phrénicoabdominale et se propageait jusqu'à la veine cave caudale.

VII.2.1.1. Prévalence de cette complication

Une thrombose de la veine cave caudale se développe chez 6 à 17% des patients humains présentant des tumeurs surrénaliennes (Bodie et al., 1989 ; Nader et al., 1983 ; Lee et al., 1995).

Chez le chien, le phénomène de thrombose de la veine cave caudale associée à une tumeur surrénalienne est bien documenté et survient de façon significativement plus fréquente lors de phéochromocytome (35%) que lors de tumeur surrénalienne d'un autre type (16%) (Kyles et al., 2003 ; Gilson et al., 1994 ; Jaffe et al., 1999 ; Schoeman, Stidworthy, 2001 ; Pradelli et al., 2003). Une autre publication rapporte que lors de tumeur surrénalienne chez le chien, l'infiltration de la veine cave caudale survient dans 9,5% à 46% des cas (Scavelli et al., 1986).

On retiendra que l'infiltration de la veine cave caudale survient dans environ ¼ des cas de tumeur surrénalienne chez le chien (Smith et al., 2012).

Tableau 57: Occurrence des embolies vasculaires liés à une tumeur surrénalienne dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Infiltration de la veine phrénicoabdominale seule | Infiltration de la veine cave caudale | Etiologie de la tumeur |
|---------------------|---|---------------------------------------|------------------------|
| Eger et al., 1983 | | 1 | C |
| Flood et al., 1999 | | 1 | C |
| MacKay et al., 1999 | 1 | 1 | C |

| | | | |
|------------------------------|----------|----------|-----------|
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 1 | C ? |
| Ash et al., 2005 | | 3 | 1C 1A 1AB |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | 1C |
| Rose et al., 2007 | 1 | 1 | 1C |
| Lo et al., 2013 | 1/5 C | 0 | 5C |

| | | | |
|--------------|---|---|-----------------|
| Total | 5 | 8 dont 3 avec infiltration de la veine phrénicoabdominale | 6C 1A 1AB |
|--------------|---|---|-----------------|

N.B. :

Pour l'ensemble de ces cas, une autopsie a confirmé les caractéristiques de l'infiltration vasculaire.

Si on rappelle qu'une tumeur surrénalienne a été diagnostiquée de façon avérée dans 61 cas publiés d'HAP chez le chat, on constate donc que 16% (= 10/61 cas) présentent un embole d'origine tumorale dans la vascularisation adjacente, dont 80% vont se situer dans la veine cave caudale.

L'infiltration vasculaire peut ne concerner que la veine phrénicoabdominale seule (8%), auquel cas la complexité de la résection chirurgicale sera moindre.

L'infiltration vasculaire associée à une tumeur surrénalienne semble donc être un phénomène plus fréquent chez le chat que ce suggère l'étude publiée par Rose et al., 2007.

VII.2.1.2. Particularités de la veinectomie

Les tumeurs surrénaliennes peuvent envahir la veine cave caudale soit en passant par la veine phrénicoabdominale adjacente, soit en infiltrant directement la paroi de la veine cave caudale (Kyles et al., 2003 ; Gilson et al., 1994 ; Jaffe et al., 1999 ; Schoeman, Stidworthy, 2001 ; Pradelli et al., 2003).

Les embolus tumoraux empruntant la veine phrénicoabdominale sont pédonculés, ce qui permet leur extraction par veinotomie autour de la jonction où cette veine se jette dans la veine cave caudale (Kyles et al., 2003).

Le cas décrit par Rose et al., 2007 présentait un carcinome surrénalien produisant de l'aldostérone associé à une thrombose de la veine cave caudale. La chirurgie consistait en une surrénalectomie couplée à une thrombectomie dans la veine cave caudale et a été réussie. C'est le premier cas rapporté d'exérèse chirurgicale d'une tumeur surrénalienne et du thrombus de la veine cave caudale ayant fonctionné. L'étude d'Ash, Tasker,

2005 décrit une infiltration de la tumeur surrenalienne dans la veine cave caudale chez 3 des 13 chats ; ces chats ont été euthanasiés en per-opératoire suite à la survenue d'une hémorragie lors de la tentative d'exérèse.

Dans le cas décrit par Rose et al., 2007 : l'exérèse chirurgicale du thrombus de la veine cave caudale n'a nécessité qu'une veinotomie d'une petite portion de veine cave caudale autour de l'insertion de la veine phrénicoabdominale. La suture n'a donc eu que peu d'impact sur le diamètre de la veine cave caudale et l'obturation de la veine cave caudale n'a duré que peu de temps, si on compare ce cas à celui décrit par Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 où l'obturation et la suture avaient conduit à un rétrécissement important du diamètre de la veine cave caudale. Le décès de ce chat en post-opératoire était probablement lié à ce rétrécissement important du diamètre vasculaire.

La thrombectomie de la veine cave caudale nécessite l'adaptation du protocole anesthésique du fait de l'occlusion du retour veineux normalement assuré par la veine cave caudale. Maintenir le chat en hypothermie limiterait les conséquences de la chute de la délivrance en oxygène au niveau des organes vitaux au moment où le chirurgien oblitère la veine cave caudale afin d'effectuer la thrombectomie (Rose et al., 2007 ; Leslie, Sessler, 2003).

Pour mettre un animal en hypothermie modérée lors de la chirurgie, des refroidisseurs d'air et des couvertures contenant un circuit d'eau froide peuvent être utilisés. L'objectif est d'atteindre une température oesophagienne entre 30 et 32°C au niveau du tiers inférieur de l'oesophage (Rose et al., 2007). Certains chiens ont été mis en hypothermie modérée pour cette indication (Moon, Ilkiw, 1993) mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de cette technique chez le chat. Elle a toutefois été utilisée dans le cas publié par Rose et al., 2007 et a pu contribuer au succès de l'opération.

Le réchauffement progressif doit être fait sous anesthésie générale afin de prévenir l'apparition d'arythmies cardiaques liées à l'hypothermie et de prolonger l'effet protecteur de l'hypothermie (Moon, Ilkiw, 1993 ; Swain et al., 1984).

VII.2.1.3. Influence sur le pronostic

Ne disposant que de peu d'informations disponibles chez le chat, le clinicien ne peut baser son pronostic que sur les données disponibles chez le chien. La transposition de ces résultats d'une espèce à l'autre sera donc effectuée avec précaution.

Lorsque l'infiltrat tumoral est important, la chirurgie se complique et le risque de répercussions cardiovasculaires augmente. En effet, il faut interrompre complètement le flux sanguin de la veine cave caudale, et ce pour une durée plus longue ; de plus, les manipulations de la tumeur et de son thrombus seront plus

nombreuses et l'exérèse plus délabrante. De plus, lorsque les manipulations de la surrénale sont nombreuses, le risque de relargage de catécholamines augmente : l'anesthésie devient alors plus instable.

La présence d'un embolie tumoral est associée à un pronostic négatif chez le chien, surtout s'il est de grande taille (Barrera et al., 2013).

Pourtant, une étude menée chez le chien montre que le taux de morbi-mortalité péri-opératoire n'est pas significativement augmenté lorsqu'une thrombectomie est nécessaire lorsqu'on compare avec les tumeurs surrénaliennes n'infiltrant pas la veine cave caudale (Kyles et al., 2003). Dans cette étude, le taux de mortalité rapporté est de 22%. Ce résultat s'accorde avec celui de l'étude plus récente menée par Barrera et al., 2013 sur 86 chiens ayant subi une surrénalectomie.

Il est clair que le biais de sélection des cas entrant dans l'étude et l'expérience du chirurgien et de l'anesthésiste sont des facteurs pouvant influencer les résultats.

On signale que les chiens présentant une infiltration de la veine cave caudale s'étendant crânialement au hile hépatique auraient 4 fois plus de chances de mourir au cours du post-opératoire immédiat que si le thrombus ne s'étend pas jusque-là (Barrera et al., 2013).

VII.2.1. Gestion de l'anesthésie per-opératoire

On ne dispose que peu d'études rétrospectives sur des séries de chats ayant subi une surrénalectomie : on ne dispose donc pas d'un retour clinique sur les protocoles anesthésiques employés.

Contrairement au cas du phéochromocytome, on n'a pas besoin de recourir à un blocage α - et β -adrénergique ; toutefois, on doit suivre la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'ECG. Ce suivi doit se renforcer lorsque le chirurgien aborde la surrénale : toute hypertension ou arythmie per-opératoire doit alors être immédiatement prise en charge (Ahn, 1994).

Le contrôle pré-opératoire et péri-opératoire de l'hypokaliémie doit être assuré du mieux possible. On se fixe pour objectif d'atteindre une kaliémie entre 3,5 et 4,5 mmol/L.

Dans l'étude menée par Lo et al., 2014 sur 10 chats souffrant d'HAP et ayant subi une surrénalectomie, le temps médian d'anesthésie était de 3h30 (valeurs entre 1h10 et 5h20). Cette étude a montré que le risque de mortalité augmentait d'un facteur 8,7 à chaque fois que la durée de l'anesthésie augmentait d'une heure. Les chats subissant moins de 4 heures d'anesthésie ont une médiane de survie de 1329 jours contre 10 jours chez les chats subissant plus de 4 heures d'anesthésie et cette différence est significative. Il s'agit du seul facteur ayant eu un

effet significatif sur la médiane de survie, les chats subissant plus de 4 heures d'anesthésie s'avérant plus susceptibles de mourir dans le post-opératoire immédiat.

On note cependant que si la cohorte de chats avait été plus importante - notamment l'effectif du groupe de patients ayant subi plus de 4 heures d'anesthésie -, le critère de la durée de l'anesthésie n'aurait peut-être plus été significatif au sortir de l'analyse statistique.

Les raisons en sont probablement multifactorielles mais on note toutefois que la complication per-opératoire la plus courante rapportée dans cette étude est l'hypotension, survenue chez tous les chats. Or, on sait qu'une hypotension per-opératoire marquée et/ou prolongée est associée à une augmentation de la morbi-mortalité en médecine vétérinaire (Brodbelt, 2009 ; Brodbelt et al., 2007). Toutefois, cela ne constitue en aucun cas un argument en faveur de l'arrêt du traitement anti-hypertenseur avant l'intervention.

De manière plus générale, une étude a montré que le taux de mortalité lors d'anesthésie est plus important chez le chat que chez le chien et que le décès survient la plupart du temps en post-opératoire (Brodbelt, 2010). En outre, la surrénalectomie chez le chat est cependant un geste chirurgical requérant une haute technicité : il peut ainsi nécessiter plus de 4 heures d'anesthésie. Afin de maximiser les chances de survie, la procédure anesthésique devra économiser le plus de temps possible, permettre un suivi serré et assurer une intervention médicale rapide en cas de complication per-opératoire.

L'impact de la durée de l'anesthésie sur la médiane de survie lors de surrénalectomie chez le chien varie selon les études (Lang et al., 2011 ; Herrera et al., 2008). Dans une étude menée sur des chiens subissant une surrénalectomie lors de phéochromocytome, on a montré que la médiane de survie augmentait si l'anesthésie était de courte durée ((Herrera et al., 2008)).

Ces données ont pour objectif de démontrer l'importance de préparer la chirurgie - en utilisant au mieux l'imagerie médicale - dans l'objectif de réduire le temps opératoire.

VII.2.2. Soins post-opératoires

Après la chirurgie, le suivi de la pression artérielle et de la kaliémie devrait être fait jusqu'à récupération complète, à raison d'au moins une fois par jour pendant les deux premiers jours du post-opératoire. Idéalement, la kaliémie devrait être mesurée toutes les 6 heures au cours du premier jour du post-opératoire et jusqu'à ce que la valeur se normalise ou que le chat recommence à manger.

Les ajustements des traitements anti-hypertenseurs et de la supplémentation en potassium (par voie orale ou intraveineuse) seront faits à la lumière de ce suivi. Si le patient continue de présenter de l'hypertension ou une

hypokaliémie en fin d'hospitalisation, le traitement médical doit être poursuivi : le chat sera revu en contrôle cinq jours après. Dans les cas rapportés où les chats ont survécu au post-opératoire immédiat, la spironolactone et l'amlodipine ont été arrêtées le jour de la chirurgie sans qu'il soit besoin de les reprendre après (Flood et al., 1999 ; Ash, Tasker, 2005). La kaliémie s'est normalisée dans les jours suivant l'opération dans tous les cas, y compris les cas diagnostiqués à l'ENVT et ayant pu bénéficier de l'opération. La supplémentation en potassium par voie orale devrait être graduellement arrêtée en l'espace de quelques jours à partir du moment où la kaliémie revient dans les valeurs usuelles, le temps que la surrénale controlatérale se remette à fonctionner. En règle générale, l'animal est généralement rendu à ses propriétaires dans les 5 à 6 jours suivant la chirurgie.

A partir du moment où la pression artérielle et la kaliémie sont normalisées et stables sans qu'il y ait besoin d'un traitement médical particulier et que le propriétaire ne rapporte aucune anomalie clinique associée à la maison, les contrôles peuvent être espacés voire arrêtés.

Pendant les premières semaines post-opératoires, l'apport alimentaire journalier en sodium doit être suffisant. En effet, l'inhibition prolongée de la synthèse d'aldostérone par la surrénale controlatérale implique que cette dernière nécessite un certain temps avant de se remettre à en produire.

Une administration temporaire de fludrocortisone peut être envisagée si besoin, mais n'a pas été estimée nécessaire dans les différents cas rapportés (Flood et al., 1999). Chez l'homme, la supplémentation en minéralocorticoïdes est rarement nécessaire en post-opératoire (Bravo, 1994 ; Litchfield, Dluhy, 1995).

VII.2.1. Complications per- et post-opératoires

VII.2.1.1. Complications fréquemment rencontrées

Tableau 58: Liste des complications per- et post-opératoires dans les cas publiés d'HAP

| Publication | Surrénalectomie | Hémorragie intra-abdominale per-/post-opératoire | Hypotension | Anémie | Léthargie | Signes digestifs (vomissements, constipation, anorexie) |
|----------------------------|-----------------|--|-------------|--------|-----------|---|
| Flood et al., 1999 | 1 / 2 | NON | NON | NON | NON | NON |
| MacKay et al., 1999 | OUI | 1 | NON | 1 | NON | NON |

| | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------|----------|----------|----------|
| Rijnberk et al., 2001 | OUI | 1 | NON | NON | NON | NON |
| Ash et al., 2005 | 10 / 13 | 4 (3 euthanasies) | NON | NON | NON | NON |
| DeClue et al., 2005 | OUI | NON | NON | 1 | NON | NON |
| Javadi et al., 2005 | 1 / 13 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Reimer et al., 2005 | OUI | NON | NON | NON | NON | NON |
| Rose et al., 2007 | OUI | NON | 1 | NON | NON | NON |
| Renschler et al., 2009 | OUI | NON | NON | NON | NON | NON |
| Smith et al., 2012 | OUI | NON | NON | NON | NON | NON |
| Combes et al., 2013 | 3 / 6 | NON | NON | NON | NON | NON |
| Lo et al., 2013 | 10 / 10 | 7 | 11 | 7 | 6 | 6 |
| TOTAL | 32 | 13 | 12 | 9 | 6 | 6 |
| | Cause de décès | 7 | 3 | | | |

N.B. :

Parmi les 13 cas d'hémorragie per-/post-opératoire, 5 ont nécessité une transfusion (dont une autotransfusion) et 1 cas a nécessité une reprise chirurgicale. Un cas d'hémorragie a été déclenché lors de la dissection d'adhérences entre le foie et la veine cave caudale ; ce genre de complication n'a été décrit qu'une fois.

| Publication | Dysphagie | Sepsis / Infection | Arythmie | Hyperthermie | Hypoglycémie | IRA | TE |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|------------|------------|
| Flood et al., 1999 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |
| MacKay et al., 1999 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |
| Rijnberk et al., 2001 | NON | NON | NON | NON | NON | 1 | NON |
| Ash et al., 2005 | NON | 1 | NON | NON | NON | NON | NON |
| DeClue et al., 2005 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | 1 ? |
| Javadi et al., 2005 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |
| Reimer et al., 2005 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |
| Rose et al., 2007 | NON | NON | NON | NON | 1 | NON | NON |
| Renschler et al., 2009 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |
| Smith et al., 2012 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |

| | | | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|------------|
| Combes et al., 2013 | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |
| Lo et al., 2013 | 2 | 1 | 1 | 1 | NON | NON | NON |
| TOTAL | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 ? |
| Cause du décès | | | | | | 1 ? | 1 ? |

N.B. :

IRA : Insuffisance rénale aigüe.

TE : Phénomène thrombo-embolique

« NP » : Cas suspecté.

Remarque : Un des cas diagnostiqués à l'ENVT a déclaré une pancréatite dans le post-opératoire, faisant probablement suite à une hypoxie tissulaire prolongée lors de la chirurgie, au cours de laquelle l'animal a présenté plusieurs phases d'hypotension réfractaire au traitement symptomatique.

Des complications péri-opératoires sont survenues lors de 18 chirurgies sur 32, soit 56%. Dans 10 cas sur 18 (soit 56%), l'issue a été fatale. De toutes les complications rencontrées, c'est l'hémorragie intra-abdominale per-/post-opératoire qui est la plus fréquemment rapportée lors d'HAP (à hauteur de 72%); c'est d'ailleurs la complication occasionnant le plus de décès. Dans l'étude de Daniel et al., 2015, la complication post-opératoire la plus fréquente était également l'hémorragie per-/post-opératoire, qui a eu lieu chez 27% chats ayant subi une surrénalectomie. Le profil de coagulation du patient, réalisé en pré-opératoire, peut permettre d'anticiper toute évolution défavorable vers une hémorragie voire une coagulation intravasculaire disséminée.

Les facteurs de risque d'hémorragie intra-abdominale post-surrénalectomie n'ont pas encore été identifiés mais il s'agit très certainement d'un phénomène multifactoriel qui dépend à la fois du type de tumeur, de son extension à la veine cave caudale et de la présence d'HTAS à la présentation. C'est pourquoi tous les propriétaires envisageant un traitement chirurgical de l'HAP chez leur chat devraient être dûment informés de l'éventualité de cette complication.

En effet, ces tumeurs sont habituellement très vascularisées, peuvent infiltrer le système vasculaire environnant et sont difficiles à disséquer du fait de la proximité avec d'importants vaisseaux sanguins. On note que sur les 13 cas publiés ayant développé une hémorragie per-/post-opératoire, 10 présentaient un carcinome et 3 un adénome (dont 1 bilatéral). Le carcinome surrénalien semblerait donc plus susceptible d'entraîner une hémorragie lors de l'exérèse chirurgicale.

Les tumeurs du côté droit, en particulier, sont connues pour être plus difficiles à retirer en raison de la proximité et de la probabilité plus élevée qu'elles infiltreront la veine cave caudale (Massari et al., 2011 ; Fossum, 2013). Cependant, la latéralité de la tumeur n'a pas entraîné de différences significatives dans les durées de survie dans les séries de cas opérés décrites par Lo et al., 2014 et Daniel et al., 2015, à condition qu'elle soit retirée en entier.

L'hémorragie surrénalienne aigüe est une complication rapportée lors d'une des 26 surrénalectomies décrites dans l'étude de Daniel et al., 2015 ; elle peut être provoquée lors d'une palpation abdominale et nécessite une chirurgie d'urgence, mais n'a jamais été rapportée lors d'HAP. D'ailleurs, on retrouve dans cette étude les mêmes complications précédemment évoquées avec la même fréquence, ce qui laisse à penser que ces complications sont bel et bien propres à la surrénalectomie et indépendantes du contexte d'HAP.

De façon générale, il apparaît que les complications péri-opératoires résultent en un taux élevé d'euthanasie (50%) au cours du post-opératoire immédiat dans les cas publiés d'HAP et le risque de survenue de complications n'est pas toujours évaluable par la seule imagerie.

VII.2.1.2. Cas de l'hypocorticisme

L'étude de Daniel et al., 2015 a identifié trois chats souffrant d'HAP et présentant un profil de réponse au test de stimulation à l'ACTH compatible avec un hypocorticisme. Or, lors d'hyperaldostéronémie, il est possible que les modifications biochimiques attendues lors d'hypocorticisme (hyperkaliémie, hyponatrémie) soient masquées.

Chez l'homme, un cas d'association entre HAP et hypoadrénocorticisme a été publié (Puentes et al., 2004) et plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer le développement d'une telle présentation. On peut proposer un manque d'enzymes nécessaires pour convertir la progestérone ou l'œstradiol en cortisol dans la tumeur, une quantité excessive de cortisol libre (due à sa libération de ses protéines de liaison spécifiques) résultant en une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ou l'absence de récepteurs à l'ACTH dans les cellules néoplasiques (Briscoe et al., 2009 ; Norman et al., 1999). Une autre hypothèse serait qu'une hyperaldostéronémie importante et persistante majore le faible effet glucocorticoïde de cette hormone, entraînant un rétrocontrôle hypophysaire inhibant la production d'ACTH. Une dernière possibilité est la rétroaction négative sur la sécrétion d'ACTH à partir d'un précurseur des hormones surrénaliennes non mesuré, comme la corticostérone (Norman et al., 1999). En outre, il est courant d'observer lors d'HAP une atrophie de la surrénale controlatérale, qui peut s'avérer inapte à maintenir une cortisolémie basale adéquate.

Ainsi, lorsqu'on détecte une concentration en cortisol basal pré-opératoire basse chez un chat présentant une tumeur surrénalienne, la mesure de la concentration en ACTH peut se révéler utiles.

On précise qu'un hypoadrénocorticisme peut se développer au cours du post-opératoire. En effet, la suppression brutale de la cause de l'excès d'aldostérone circulante entraîne du même coup la disparition du rétrocontrôle négatif prolongé exercé par cette dernière sur l'axe hypophyso-surrénalien. Ainsi, le retour progressif à un bon fonctionnement surrénalien global peut nécessiter un intervalle de temps au cours duquel un déficit brutal en corticoïdes endogènes peut s'installer. Cela s'est vérifié au cours du post-opératoire de

surrénalectomie chez trois chats de l'étude de Daniel et al., 2015. Ces chats ont été traités avec de la prednisone (ou prednisolone) pendant en moyenne 1 à 3 mois. Toutefois, cette affection a peut-être été sous-estimée car 11 autres chats présentaient des signes cliniques de léthargie et d'anorexie qui pouvaient être dus à un hypoadrénocorticisme post-opératoire. Quatre chats ont d'ailleurs été euthanasiés à cause de ces symptômes.

De même, dans les cas publiés d'HAP, 5 chats ont développé une léthargie, 4 chats des troubles digestifs et 2 chats une anorexie en post-opératoire, ce qui peut là aussi constituer des signes cliniques évocateurs d'hypoadrénocorticisme.

VII.2.1.3. Taux de complications et de mortalité

Les taux de complications et de mortalité diffèrent d'une série de cas à l'autre sans que les raisons en soient connues.

Tableau 59: Taux de complications et de mortalité dans les séries de cas publiés d'HAP.

| Publication | Surrénalectomie | Taux de complications | Taux de complications mortelles | Taux de mortalité |
|----------------------------|------------------------|------------------------------|--|--------------------------|
| Ash et al., 2005 | 10 / 13 | 50% | 80% | 40% |
| Combes et al., 2013 | 3 / 6 | 30% | 30% | 30% |
| Lo et al., 2013 | 10 / 10 | 100% | 20% | 20% |

Ces taux de complications et de mortalité apparaissent malheureusement assez élevés au sein des quelques séries de cas dont on dispose. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer les facteurs de risque associés à cette issue trop souvent défavorable de la chirurgie. On notera que ces chats ont été fréquemment admis dans une structure de référés possédant des chirurgiens, des anesthésistes et des urgentistes vétérinaires, ce qui peut biaiser les résultats et les statistiques.

Bien entendu, le fait de réserver la chirurgie à des animaux ne présentant aucune métastase identifiable ou d'infiltration locale à l'imagerie permet d'obtenir les meilleures chances de survie en post-opératoire.

VII.2.1.4. Causes du décès chez les cas publiés d'HAP ayant survécu à la surrénalectomie.

Tableau 60: Causes connues de décès parmi les cas publiés d'HAP ayant survécu au post-opératoire de surrénalectomie.

| Publication | Surrénalectomie | Nombre de survivants | Causes de décès connues des survivants à long terme (soit au-delà de 15 jours). |
|----------------------------|-----------------|-----------------------|--|
| Flood et al., 1999 | 1 | 1 | Mort naturelle 1 an après |
| MacKay et al., 1999 | OUI | 1/1 | Récidive d'HAP : carcinome surrénalien. Euthanasie 2 ans après la chirurgie. |
| Ash et al., 2005 | 10 | 5 dont 1 à long terme | 1 Récidive probable d'HAP : masse abdominale craniale et anorexie. Euthanasie 3 ans après la chirurgie. |
| Javadi et al., 2005 | 1 / 13 | 1 sur 1 | Euthanasie pour suspicion de thrombo-embolie aortique après quelques mois. |
| Rose et al., 2007 | OUI | 1 | Décès 14 mois après la chirurgie d'un lymphome T à petites cellules |
| Smith et al., 2012 | OUI | 1 | Euthanasie pour thrombo-embolie aortique sur fond d'insuffisance cardiaque congestive gauche. |
| Lo et al., 2013 | 10 / 10 | 10 | Maladie rénale chronique (n = 2), thrombo-embolie aortique sur fond de cardiomyopathie (n = 1), carcinome à cellules squameuses de la cavité buccale (n = 1), cause inconnue (n = 1) |

Sur tous les cas publiés d'HAP dont le décès est survenu pendant la durée du suivi à long terme avant publication, on constate qu'un seul décès a été imputé à la tumeur surrénalienne en elle-même. Dans tous les autres cas, les causes n'avaient pas un lien direct avec l'HAP et la surrénalectomie, ce qui est encourageant.

Trois des décès ont été dus à une thrombo-embolie aortique ; cette cause de décès a déjà été rapportée en post-opératoire de surrénalectomie chez le chat (Daniel et al., 2015). Le contexte sous-jacent de maladie cardiaque était présent dans au moins deux cas sur trois. Il s'agit d'une indication à l'échocardiographie pré-opératoire afin d'évaluer l'oreillette gauche : si un phénomène pré-thrombotique est identifié, la mise en place d'une thromboprophylaxie est nécessaire.

Même si on sait qu'une hypercortisolémie augmente le risque de thromboembolie, on ne sait pas si c'est le cas d'une hyperaldostéronémie (DeClue et al., 2005). Fait intéressant, le cas de Smith et al., 2012 présentait un hypercorticisme avec hypercortisolémie associée ; il est décédé des suites d'une thromboembolie aortique sur fond d'insuffisance chronique associée 44 mois après la surrénalectomie.

L'interaction entre HAP et MRC sera, elle, étudiée plus loin (cf. VIII).

VII.2.2. Pronostic lors de surrénalectomie

VII.2.2.1. Informations préliminaires à communiquer au propriétaire

Chez le chat comme chez l'homme, le pronostic est excellent après exérèse complète d'une tumeur surrénalienne unilatérale produisant des minéralocorticoïdes et n'ayant pas métastasé, à condition qu'elle soit retirée dans sa totalité et que le chat survive au post-opératoire sans complications suite à la chirurgie (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 ; Ash, Tasker, 2005 ; Rose et al., 2007). Si ces critères de sélection ne sont pas appliqués, les médianes de survie que l'on trouve dans la littérature ne peuvent pas être utilisées (Lo et al., 2014).

Il n'y a pas besoin de traitement médical à vie le plus souvent, car l'exérèse assure la suppression totale de l'excès d'aldostérone. Par rapport au traitement médical seul, le traitement chirurgical semble donc plus à même de s'avérer curatif ; en effet, l'exérèse de la surrénale atteinte permet de ramener l'état d'activation du SRAA à un niveau normal (Giacchetti et al., 2009 ; Rossi et al., 2008a).

La surrénalectomie a été effectuée sur 32 cas au total sur l'ensemble des publications. On a même rapporté un cas où un carcinome surrénalien et son extension à la veine cave caudale ont été enlevés avec succès (Rose et al., 2007). Cette technique semble curative qu'il s'agisse d'un adénome ou d'un carcinome : dans les deux cas, les signes d'hypokaliémie et d'HTAS disparaissent généralement dans les quelques jours suivant l'opération sans qu'il soit besoin d'ajouter un traitement. La surrénalectomie a même permis de normaliser une HTAS réfractaire à toute médication et qui durait depuis 19 mois chez un chat (Smith et al., 2012).

L'étude de Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 rappelle toutefois que la rapidité de la détection et le comportement bénin ou malin de la tumeur peuvent conditionner le caractère curatif de la chirurgie.

La détection d'une diminution de la CPA en post-opératoire peut conforter le diagnostic d'HAP (DeClue et al., 2005). Sur les 13 cas dont la CPA a pu être suivie en post-opératoire, elle s'est normalisée dans 11 cas et a diminué de façon significative dans tous les cas.

Remarque : Dans le cas d'HAP d'origine néoplasique diagnostiqués à l'ENVV, la CPA s'est elle aussi normalisée en post-opératoire et a réaugmenté lors de la récurrence. Dans le cas d'HAP ayant pour origine une HMBI, la CAP a également diminué après la surrénalectomie – comme cela s'est produit dans le cas semblable publié par Javadi et al., 2005 - mais ne s'est pas normalisée.

Les facteurs affectant le pronostic à long terme ont été étudiés chez le chien ayant subi une surrénalectomie (Schwartz et al., 2008 ; Lang et al., 2011 ; Massari et al., 2011 ; Barrera et al., 2013 ; Kyles et al., 2003). Pareille étude n'est pas disponible chez le chat. La latéralité et la nature de la tumeur surrénalienne (adénome ou carcinome) ne semblent pas modifier le pronostic (Lo et al., 2014).

On a montré chez le chien que des tumeurs surrénaliennes de plus de 4 à 5 cm de taille et une hémorragie surrénalienne aiguë sont des facteurs pronostiques négatifs (Lang et al., 2011 ; Massari et al., 2011). Chez le chat, en revanche, la taille de la tumeur n'a pas pu être associée à un pronostic négatif lors de surrénalectomie dans l'étude de Daniel et al., 2015. Les raisons possibles de cette différence entre espèces peuvent être liées à la petite taille de l'échantillon de cette étude ou aux différences encore non élucidées qui existent entre espèces dans la progression naturelle d'un l'HAP d'origine néoplasique.

VII.2.2.2. *Récupération de la fonction visuelle*

La chirurgie permet parfois de recouvrer la vision : c'est une éventualité dont il faut prévenir le propriétaire car elle peut motiver la décision d'y recourir. Toutefois, on ne dispose que de 15 chats présentant une atteinte de la fonction visuelle et ayant pu bénéficier d'une chirurgie, soit un effectif limité. Voici les deux seuls comptes-rendus de suivi ophtalmologique dont on dispose.

Dans l'étude de Lo et al., 2014, seul un chat devenu aveugle en pré-opératoire a survécu au post-opératoire et le propriétaire rapporte que la cécité a graduellement disparu dans les quelques semaines après l'opération.

Dans l'étude de Javadi et al., 2005, un chat semblait aveugle à l'admission et une anisocorie était présente. Un décollement de rétine était présent sur les deux yeux, complet à gauche et focal à droite. Après la chirurgie, le propriétaire rapportait que le chat semblait avoir retrouvé la vue. A l'examen ophtalmologique, la mydriase aréflexive persistait. La neurorétine de l'œil gauche était toujours décollée (et séparée de l'*ora serrata* en périphérie). Sur l'œil droit, la rétine s'était réapposée mais montrait des signes de dégénérescence sévères (hyperréflexivité tapétale généralisée, atrophie vasculaire rétinienne).

Ces exemples soutiennent l'idée que la fonction visuelle peut être partiellement restaurée, suffisamment pour assurer un confort de vie correct à l'animal, alors que les séquelles lésionnelles peuvent persister et être

parfois sévères. Ici aussi se pose le problème de cette dégénérescence rétinienne après réattachement ; le pronostic à long terme de la fonction visuelle doit donc rester réservé (Maggio et al., 2000).

Un des deux cas décrits par Flood et al., 1999 apporte une information intéressante. Ce dernier était normotendu et normokaliémique en post-opératoire. Cependant, une récurrence de décollement rétinien et d'hémorragie intraoculaire a été détectée lors du suivi post-opératoire, alors que la pression artérielle systémique était normale. Cela suggère la persistance de pics d'hypertension transitoires : il peut s'agir d'une séquelle de l'HAP et/ou de la manifestation d'une MRC concomitante, qu'il faut absolument traiter de façon symptomatique.

VII.2.2.3. Durée de survie post-opératoire

Si le chat passe le cap du post-opératoire, soit environ 2 semaines après la chirurgie, le pronostic est généralement favorable. Toutefois, sur les 32 chats ayant subi une surrénalectomie, 12 sont décédés dans le post-opératoire immédiat, soit 38%. La prudence est donc de mise lors de la formulation d'un pronostic, le risque anesthésique et chirurgical étant important (Ash, Tasker, 2005).

L'étude de Daniel et al., 2015 comporte la plus importante série de cas de surrénalectomie rapportée. Sur les 26 chats ayant subi une surrénalectomie (pas uniquement pour cause d'HAP), 6 d'entre eux (soit 33%) n'ont pas survécu au-delà de deux semaines après l'opération. A effectif comparable, le pourcentage de réussite s'avère similaire dans cette étude, qui met en évidence une survie à long terme favorable lors de surrénalectomie.

En effet, on constate que la plupart des chats qui survivent à l'opération continuent à vivre pendant une à plusieurs années sans symptômes. L'étude de Lo et al., 2014 portant sur une série de 10 chats ayant subi une surrénalectomie établit une médiane de survie à 1297 jours, soit environ 3,5 ans. On trouve des durées de survie allant jusqu'à 1582 jours dans cette étude, voire jusqu'à 1803 jours, soit environ 5 ans, dans l'étude d'Ash, Tasker, 2005. Le décompte de ces durées de survie est souvent arrêté à la date de publication, ce qui laisse présager d'un temps de survie réel encore plus long. D'autre part, plusieurs propriétaires ont fini par quitter le suivi post-chirurgical à long terme, ce qui empêche le clinicien de connaître le temps de survie de leur animal.

A titre de comparaison, la médiane de survie des 20 chats ayant survécu au post-opératoire de surrénalectomie dans l'étude de Daniel et al., 2015 était de 50 semaines, la moyenne était de 61 semaines et l'intervalle des durées de survie allait de 0 à 149 semaines. Parmi eux, 6 / 20 étaient encore en vie à la fin de la période d'étude, ce qui représente 52 à 530 semaines après la chirurgie. Ces chiffres concernent des surrénalectomies effectuées pour plusieurs raisons dont l'HAP ; si on les compare avec les données sur la survie obtenue après surrénalectomie lors d'HAP, ces derniers sont du même ordre voire même meilleurs.

On confirme donc que si le chat survit aux deux semaines post-opératoires, le pronostic est très encourageant en l'absence de phénomène métastatique ou de récurrence. Là encore, la taille réduite des échantillons

et les différents biais introduits dans les études (biais de sélection, intervention d'un panel de spécialistes) incitent à la prudence dans la communication autour de ces résultats avec le propriétaire.

En ce qui concerne la relation entre étiologie et pronostic, dans l'étude d'Ash, Tasker, 2005, un cas de carcinome surrénalien avec bilan d'extension négatif a survécu 1045 jours après la surrénalectomie avant d'être euthanasié (probablement suite à une récurrence). Dans la série de 10 cas d'HAP ayant subi une surrénalectomie décrite par Lo et al., 2014, la médiane de survie n'est pas significativement différente entre les cas d'adénomes (1329 jours) et les cas de carcinome (248 jours), la p-value étant de 0,2. La conclusion est la même selon que la tumeur se situe à droite (1297 jours) ou à gauche (248 jours), la p-value étant de 0,8 (Ash, Tasker, 2005 ; Lo et al., 2014).

A l'inverse, chez l'homme, le pronostic pour un carcinome surrénalien est beaucoup plus sombre que pour un adénome surrénalien (Wheeler, Harris, 2003).

Cela s'avère être un point positif pour la formulation d'un pronostic car le carcinome surrénalien est bien plus fréquent chez le chat que chez l'homme ; on a même vu plus haut que la prévalence du carcinome et de l'adénome était sensiblement la même.

Ainsi, il apparaît que l'histopathologie n'influence pas le pronostic, d'autant plus que l'histopathologie ne permet pas de prédire le caractère sécrétant ou non de la tumeur (Shiel, Mooney, 2007 ; Rijnberk, Kooistra, 2010).

On pourra donc annoncer au propriétaire que le type de tumeur (adénome ou carcinome) et sa latéralité n'influent pas sur la survie à long terme (Ash, Tasker, 2005). La condition nécessaire et suffisante est que la tumeur soit intégralement retirée lors de l'intervention, en l'absence d'un phénomène métastatique (Lo et al., 2014).

Une remarque doit être faite à la lecture du cas de MacKay et al., 1999 : après exérèse chirurgicale d'un adénome surrénalien gauche chez un chat souffrant d'HAP, ce même chat a développé deux ans plus tard un carcinome surrénalien à droite. On rappelle qu'un cas en tout point similaire a été diagnostiqué à l'ENVT et on retiendra qu'un suivi régulier se justifie même après la surrénalectomie car une atteinte bilatérale peut toujours se développer.

Les cas diagnostiqués à l'ENVT ont une durée de survie d'entre deux et trois ans après le diagnostic surrénalectomie. La durée de survie après surrénalectomie, elle, est comprise entre quelques mois et trois ans, sachant que deux des trois chats sont encore vivants et que le troisième a été euthanasié pour un autre motif.

VII.2.2.4. Incidence des récurrences

On ne connaît pour l'instant qu'un seul cas décrit de récurrence, décrit dans un addendum de l'étude de (MacKay et al., 1999). La récurrence est survenue deux ans après la première surrénalectomie et il s'agissait d'un phénomène tumoral de type carcinome, plus agressif que l'adénome initialement retiré. Un cas avéré, en tout point semblable, a été diagnostiqué à l'ENVT : suite à l'exérèse (incomplète) d'une tumeur surrénalienne, une masse surrénalienne controlatérale a été détectée un peu plus d'un an après.

Un autre cas de récurrence est suspecté chez un des chats de la cohorte de l'étude d'Ash, Tasker, 2005. Après l'exérèse réussie d'un carcinome surrénalien unilatéral, ce chat a finalement été euthanasié trois ans plus tard chez un confrère pour anorexie et masse abdominale craniale.

D'autres cas de récurrence n'ont potentiellement pas pu être détectés par les cliniciens en charge du cas, soit parce que l'animal a cessé d'être présenté en consultation de suivi, soit parce qu'il a été euthanasié chez un confrère. De manière générale, le suivi post-opératoire à long terme est difficile à justifier auprès des propriétaires.

VII.2.3. Suivi échocardiographique

On ne dispose que de très peu d'informations concernant les échocardiographies de suivi dans les cas publiés d'HAP.

Tableau 61: Compte-rendus de suivi échocardiographique dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Surrénalectomie | Résolution de l'HTAS | Evolution échocardiographique |
|---------------------------|------------------------|-----------------------------|--|
| Flood et al., 1999 | 1 | OUI | Aspect inchangé à 41 jours post-opératoire. |
| Smith et al., 2012 | 1 | OUI | Amélioration modérée à 18 semaines post-opératoire puis stabilisation jusqu'à la fin du suivi à 3 ans post-opératoire. |
| Lo et al., 2014 | 1 | NON | Amélioration de l'hypertrophie ventriculaire lors du suivi dans 1 cas. |

Il est impossible de dégager des tendances avec aussi peu de données. Toutefois, la résolution de l'HTAS en contexte d'HAP semble en mesure d'améliorer partiellement le fonctionnement du ventricule gauche, comme en témoigne le suivi échocardiographique du cas de l'étude de Smith et al., 2012. Néanmoins, les changements morphologiques semblent au moins partiellement irréversibles (Flood et al., 1999 ; Lo et al., 2014).

On ne dispose d'un suivi de la CPA en post-opératoire que pour le cas de Flood et al., 1999 chez qui elle est rapidement redevenue normale.

VIII. Rôle de l'HAP dans la progression de la maladie rénale chronique.

La connaissance du rôle de l'aldostérone dans la physiopathologie de la MRC revêt un intérêt crucial en médecine féline. Dans cette espèce, en effet, la MRC connaît une prévalence élevée et constitue la première cause de mortalité.

La comorbidité entre la MRC et l'HTAS est connue depuis longtemps (Syme et al., 2002). On sait également qu'une insuffisance rénale se caractérise classiquement par la présence d'une hypokaliémie (Dow et al., 1989 ; Ettinger, Feldman, 2010). On retrouve là les deux composantes cliniques de l'HAP et la question de la place de l'HTAS dans l'initiation et/ou l'entretien de la MRC constitue d'ailleurs la raison pour laquelle l'HAP a connu un regain d'intérêt en médecine féline (Javadi et al., 2005).

Le rôle de l'HAP lors de MRC s'avère difficile à appréhender car le clinicien intervient souvent au moment où ces deux maladies sont déjà présentes ensemble. Or, la proximité à la fois clinique et biologique de ces deux affections peut compliquer le diagnostic différentiel.

En tout cas, il apparaît au travers des cas publiés d'HAP chez le chat que la MRC et la maladie cardiaque peuvent tout à fait être la conséquence d'un état d'HAP sous-jacent. En effet, des complications cardiovasculaires et rénales sont observées chez le chat souffrant d'HAP, surtout si ce dernier est dû à une HMBI. Cette observation a été faite à la fois chez l'homme (Connell et al., 2008) et chez le chat (Javadi et al., 2005).

En revanche, si l'HAP peut être un facteur favorisant l'initiation et/ou l'entretien d'une MRC, il semble établi chez l'homme que l'inverse est impossible (Epstein, 2001a).

VIII.1. Influence du SRAA dans le développement d'une MRC lors d'HAP.

Le rôle du SRAA dans la physiopathologie de la MRC chez le chat n'est pas encore totalement élucidé ; des pistes explicatives émergent et pointent toutes dans la direction d'une production d'aldostérone en excès, voire même en autonomie, en tant que facteur d'entretien de la MRC.

Deux études se sont attachées à estimer la valeur moyenne de la CPA chez des chats souffrant de MRC compliquée d'HTAS (hors HAP). Toutes deux ont établi que cette moyenne était plus élevée que dans le groupe-

contrôle. En effet, elles obtenaient des valeurs moyennes respectives à 518 +/- 404 pmol/L et à 264 +/- 12.7 pmol/l (moyenne +/- écart-type). Dans une de ces deux études (Jensen et al., 1997), l'ARP était elle aussi plus élevée que dans le groupe-contrôle alors que son niveau d'activité était variable dans l'autre étude (Mishina et al., 1998). Malgré un défaut de puissance statistique de ces études (effectifs de petite taille, âge de l'animal et introduction d'un régime alimentaire pour insuffisant rénal non pris en compte), on peut supposer que l'élévation de la CPA puisse n'être que partiellement liée à une élévation concomitante de l'ARP.

Une étude plus récente a évalué la CPA et l'ARP au sein d'un effectif important (n = 46) de chats hypertendus et azotémiques (Jepson et al., 2014). Il en ressort que ces chats montraient une élévation significative de la CPA et du RAR indépendamment de l'ARP par rapport au groupe-contrôle de chats normotendus à fonction rénale comparable.

Ces résultats suggèrent que les chats souffrant de MRC compliquée d'HTAS peuvent présenter une hyperaldostéronémie (hors contexte d'HAP) alors que l'état d'activation de leur SRAA (et donc l'ARP) peut être variable et potentiellement bas.

On sait que de nombreux tissus, dont le rein, peuvent produire localement des métabolites intermédiaires du SRAA : ces derniers régulent la production d'aldostérone indépendamment des voies d'activation systémiques du SRAA (Jepson et al., 2014). Cette voie de production tissulaire fonctionne de manière indépendante par rapport aux hormones circulantes, probablement sur un mode paracrine. Elle est en cours d'identification chez l'homme mais n'a pas été étudiée chez le chat en contexte de MRC ; elle pourrait expliquer en partie l'«autonomie» que semble prendre la production d'aldostérone.

Les résultats obtenus dans cette thèse apportent un éclairage intéressant sur la question. En effet, on observe que les valeurs de CPA mesurées chez les chats souffrant d'HAP d'origine néoplasique étaient plus élevées que les valeurs moyennes de CPA obtenues chez des chats souffrant de MRC (compliquée d'HTAS) seule. Pour rappel, ces dernières étaient de 518 +/- 404 pmol/L et de 264 +/- 12.7 pmol/l (moyenne +/- écart-type) (Javadi et al., 2005). Pourtant, ces chats souffrant d'HAP n'ont pas tous développé de MRC pour autant. Ainsi, une élévation de la CPA n'est pas le seul facteur intervenant dans l'initiation et l'entretien de la MRC, que l'on soit ou pas en contexte d'HAP.

Remarque : Les chats souffrant d'HAP ayant pour origine une HMBI sont exclus ici car les valeurs de CPA rapportées ne sont pas significativement différentes des valeurs moyennes de CPA utilisées dans cette comparaison.

Au-delà du seul contexte de l'HAP, ce résultat confirme qu'une élévation de l'ARP et/ou de la CPA ne peut donc pas suffire pour initier à elle seule une MRC. La sous-partie suivante propose des éléments d'explication.

VIII.1.1. Vers l'hypothèse d'une hypertension essentielle à ARP basse ?

L'étude de Jepson et al., 2014 a commencé par montrer que sur 28 chats non azotémiques et hypertendus, l'ARP était significativement diminuée. Par ailleurs, dans 88% des cas publiés d'HAP chez le chat, l'ARP était soit diminuée, soit dans les valeurs basses de l'intervalle de valeurs usuelles et ce quelle que soit la cause sous-jacente de l'HAP.

Cette ARP normale à diminuée pourrait refléter une diminution de la capacité d'un rein malade à produire de la rénine lors de MRC (Taugner et al., 1996) : cette hypothèse n'est cependant pas recevable si on considère que parmi les cas cités ci-dessus, certains ne présentaient pas de signes cliniques ou biologiques compatibles avec une MRC. On a également montré que la sécrétion de rénine diminuait de façon physiologique avec l'âge mais cette assertion provient d'observations faites chez l'animal sain. Enfin, on pourrait considérer qu'une diminution de l'ARP constitue une réponse physiopathologique « adaptée » à un état de surcharge volémique imputable à l'HTAS secondaire à l'HAP. Toutefois, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer comment, lors d'HAP, une MRC puisse s'installer sans élévation préalable de l'ARP (consécutivement à une activation du SRAA comme cause primaire).

Une hypothèse peut être formulée à la lumière de recherches menées en médecine humaine à partir du constat que la population noire présente une tendance plus importante à la rétention hydrosodée et un risque consécutivement plus élevé d'HTAS (Sagnella, 2001 ; Pratt, 2005).

Des recherches à l'échelle moléculaire ont levé une partie du voile en identifiant un polymorphisme génétique au niveau des canaux sodiques épithéliaux du tube collecteur, pouvant conduire à une élévation de la réabsorption de sodium par ces canaux. Or, ces canaux sont les derniers à intervenir sur l'équilibre sodique : si une augmentation de la rétention hydrosodée se produit dans le néphron proximal, ces canaux doivent diminuer leur propre activité afin de maintenir l'état d'équilibre. Ces canaux étant sous contrôle de l'aldostérone, ils captent les variations de la CPA en fonction de la natrémie, ce qui leur permet d'ajuster leur fonctionnement à l'état d'activation du SRAA. Tout cela leur confère un rôle-pivot dans le développement d'un état d'HTAS. Ainsi, dans la population noire, l'activité anormalement augmentée de ces canaux (et l'absence d'autres canaux pouvant compenser en aval cette hausse de réabsorption de sodium) explique la tendance à un bilan sodique positif dans cette population.

D'autre part, il a été établi que l'ARP est significativement plus faible au sein de la population noire, suite à une réduction de sa sécrétion. Cette ARP diminuée pourrait constituer un mécanisme adaptatif destiné à limiter l'état d'activation du SRAA (et donc la CPA basale), compte-tenu de cette tendance à une élévation de la réabsorption de sodium dans cette population. On parle à ce propos d'hypertension essentielle à ARP basse. Les

répercussions fonctionnelles de cette découverte sur les caractéristiques épidémiocliniques des maladies cardiovasculaires et rénales dans cette population restent encore inconnues.

On peut alors émettre l'hypothèse que cette tendance à un bilan sodique positif couplée à une ARP basale diminuée permettrait de ralentir l'élimination d'une hypervolémie induite par la prise de boisson. Dans cette population historiquement originaire du continent africain, cela résulterait d'une pression de sélection pour conserver le sel et l'eau en région aride (Jepson et al., 2014).

On sait que le chat domestique est lui aussi originaire de milieux arides et a pu subir une pression de sélection analogue. On ne peut donc pas exclure que le chat soit un véritable modèle d'HTAS essentielle à ARP basse (Jepson et al., 2014). D'autres études sont néanmoins nécessaires afin d'asseoir la validité physiopathologique et statistique de ces hypothèses (Jepson et al., 2014).

Si cette hypothèse est valide, on peut alors supposer que l'HTAS essentielle à ARP basse dont pourrait souffrir le chat constituerait un facteur prédisposant au développement d'une MRC.

VIII.1.2. Rôle de l'HTAS dans l'initiation et l'entretien d'une MRC lors d'HAP.

Des études menées sur des cohortes de chats souffrant d'HTAS (toutes étiologies confondues) apportent des informations complémentaires quant au rôle que joue l'HTAS dans la physiopathologie de la MRC dans cette espèce.

Les études épidémiologiques menées par Bodey, Sansom, 1998, Syme et al., 2002 et Sansom et al., 2004 ont mis en évidence que les chats souffrant d'HTAS présenteraient une kaliémie significativement diminuée par rapport à un groupe-contrôle ayant une fonction rénale comparable. Là encore, il pourrait s'agir de la conséquence d'une élévation sous-jacente de la CPA passée inaperçue mais ce n'est pas la seule hypothèse (Jepson et al., 2014).

En effet, l'étude menée par Jepson et al., 2014 menée sur des chats hypertendus non azotémiques a montré que ces derniers présentaient une kaliémie et une protéinurie significativement plus élevées que les chats du groupe-contrôle, avec une densité urinaire significativement diminuée. Ce résultat peut bien entendu refléter une diurèse de pression cherchant à compenser l'état d'hypervolémie mais on ne peut pas exclure la présence d'une MRC au stade non azotémique comme cause ou conséquence de l'HTAS. Même s'il est également démontré qu'un état d'HTAS chronique est associé à l'installation ou l'entretien d'une MRC, le mécanisme initiateur reste mal connu malgré de nombreuses études à grande échelle menées chez l'homme et l'animal (Acierno, Labato, 2005).

De fait, lors d'HAP, on confirme la validité de l'hypothèse selon laquelle l'HTAS persistante pourrait initier une maladie rénale au stade non azotémique. Cette MRC ne serait pas forcément assortie d'une activation visible du SRAA et donc d'une élévation de l'ARP.

Selon l'hypothèse formulée en VIII.1.1, une activité basale anormalement augmentée des canaux sodiques conduirait à l'installation d'une hypertension essentielle à ARP basse chez le chat. Lors d'HAP où le niveau basal de la CPA devient extrêmement élevé, l'activité de ces canaux sodiques serait d'autant plus renforcée. Cet enchaînement physiopathologique supposé expliquerait que les chats souffrant d'HAP soient prédisposés de façon précoce au développement d'une HTAS et par la suite d'une MRC au stade non azotémique, le tout de façon indépendante (c'est-à-dire sans activation préalable nécessaire) du SRAA.

En l'absence de preuves invalidant cette hypothèse, cela exhorte le clinicien à suspecter, diagnostiquer et traiter l'HAP (et ses complications, dont l'HTAS) le plus précocement possible en considérant qu'une maladie rénale puisse déjà être en cours d'évolution (même sans hypercréatinémie à l'admission).

VIII.2. Eléments de physiopathologie

La partie précédente montrée que le développement d'une MRC chez un chat souffrant d'HAP résulterait de l'action conjointe et précoce de l'HTAS et de l'élévation de la CPA, cette dernière ne nécessitant pas d'activation préalable du SRAA et donc une élévation de l'ARP. Néanmoins, il ne s'agit que d'une hypothèse et les découvertes récentes sur les rôles entrecroisés de l'angiotensine II et de l'aldostérone dans la physiopathologie de la MRC participent à la compréhension du rôle de l'HAP.

On rappelle que la MRC est le résultat de lésions glomérulaires et tubulointerstitielles initiant une cascade physiopathologique au cœur de laquelle l'accumulation excessive de matrice extracellulaire au niveau rénal joue un rôle central (Javadi et al., 2005).

Plusieurs facteurs peuvent induire cette accumulation de matrice extracellulaire, dont des facteurs de croissance comme le *connective tissue growth factor* et le *transforming growth factor-β* (Fogo, 2000). On a également montré que le SRAA intervenait dans la sclérose rénale progressive.

On pensait au départ que le rôle du SRAA dans le développement de l'HTAS et de la MRC provenait de l'action à la fois hémodynamique et non-hémodynamique de l'angiotensine II. Des études menées depuis chez l'homme et sur des modèles animaux ont établi que l'angiotensine II et l'aldostérone contribuaient chacune à la persistance de l'HTAS et à la destruction fibroproliférative du rein responsable de la progression de la MRC (Fogo, 2000 ; Hostetter et al., 2001 ; Fera et al., 2003 ; Javadi et al., 2005).

VIII.2.1. De l'angiotensine II

On sait que l'angiotensine II possède une action à la fois hémodynamique et non-hémodynamique. En effet, l'angiotensine II n'intervient pas seulement dans l'activation de la synthèse d'aldostérone, la

vasoconstriction périphérique et la régulation de la filtration glomérulaire. Elle est également un facteur de croissance et une véritable cytokine (Fogo, 2000 ; Wolf, 2001).

Son rôle de facteur de croissance viendrait du fait qu'elle interviendrait dans la régulation de l'hyperplasie/hypertrophie des cellules mésangiales, endothéliales glomérulaires et tubulo-épithéliales ainsi que des fibroblastes du tissu interstitiel rénal (Javadi et al., 2005).

Le rôle de modulateur pro-inflammatoire de l'angiotensine II est de découverte plus récente. Au niveau rénal, elle serait impliquée dans la régulation des réponses cellulaires inflammatoires et immunitaires et jouerait un rôle important dans le recrutement de cellules inflammatoires. Ainsi, l'angiotensine II est aujourd'hui considérée comme une véritable cytokine pro-inflammatoire, contribuant à l'initiation et à la progression des lésions associées à la MRC (Ruiz-Ortega et al., 2001).

VIII.2.2. De l'aldostérone

Des données suggèrent qu'en plus de l'angiotensine II, l'aldostérone elle-même contribuerait à la progression de la MRC en induisant des phénomènes thrombotiques et fibrotiques conduisant à un remodelage vasculaire rénal (Javadi et al., 2005). Son mécanisme d'action serait indépendant de celui de l'HTAS ou de l'activation du SRAA (Javadi et al., 2005 ; Epstein, 2001a).

Chez l'homme, ses effets délétères sur le système cardiovasculaire et rénal sont bien décrits. L'aldostérone circulante serait en effet un véritable facteur de prolifération cellulaire fibroblastique périvasculaire, au travers de deux mécanismes. Tout d'abord, elle interagirait directement avec des récepteurs aux corticoïdes de faible capacité et de haute affinité localisés dans le cytoplasme des fibroblastes vasculaires (Remuzzi et al., 2005). D'autre part, elle affecterait la balance fibrinolytique au niveau vasculaire en agissant sur le système activateur du plasminogène (Epstein, 2001a). Plus précisément, l'aldostérone stimulerait l'expression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1), d'où la diminution consécutive de la fibrinolyse vasculaire et un risque thrombotique accru.

D'autres mécanismes proposés pour expliquer l'action pro-fibrosante de l'aldostérone passeraient par la stimulation du *transforming growth factor- β 1* et par la stimulation des dérivés réactifs de l'oxygène (Epstein, 2001c).

Plusieurs études basées sur des modèles expérimentaux développés chez le rat suggèrent que le blocage sélective de l'aldostérone offre d'autres avantages que celui de bloquer le SRAA (Epstein, 2001c).

On sait en effet que le blocage pharmacologique de l'aldostérone obtenu avec les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine réduit l'hypertension, la protéinurie et la glomérulosclérose chez des rats spontanément hypertendus. On observe alors que la réinjection sélective de l'aldostérone restaure l'hypertension et les lésions rénales malgré le maintien du blocage du SRAA

(Gómez-Sánchez et al., 1996). Les conclusions sont similaires sur un modèle de néphrectomie subtotale chez le rat : la surrénalectomie améliore l'hypertension qui s'était installée (Quan et al., 1992). D'ailleurs, même en inhibant pharmacologiquement l'action de l'angiotensine II, le résultat reste le même (Greene et al., 1996).

Sur la base de cette formulation, des études cliniques randomisées devraient être démarrées pour évaluer les effets néphroprotecteurs potentiels du blocage des récepteurs de l'aldostérone (Epstein, 2001b).

On a vu plus haut (cf. VIII.1) que de nombreux facteurs tissulaires réguleraient localement et de façon autonome la production d'aldostérone chez l'homme (Jepson et al., 2014). Une suractivation de cette voie de production au niveau rénal pourrait contribuer à la progression de certaines formes de maladie rénale chronique chez l'homme (Siragy, Carey, 2010). A ce jour, les études entreprises chez le chat se sont focalisées sur l'activation systémique du SRAA ; le rôle de l'activation locale du SRAA (notamment au niveau du rein) sur la pathogenèse de la MRC chez le chat reste à explorer.

VIII.2.3. De l'hypokaliémie

On sait que l'hypokaliémie est l'anomalie électrolytique la plus fréquemment rencontrée chez le chat insuffisant rénal (Dow et al., 1989) ; l'hypokaliémie secondaire à une MRC est le cas de loin le plus classique. Or, on a expliqué plus haut qu'à mesure que l'HAP évolue, l'hypokaliémie va apparaître et se renforcer. On pourrait cependant imaginer qu'il s'agit là d'une manifestation de la progression de la MRC.

L'exemple tiré de la publication de Javadi et al., 2005 permet de saisir cette difficulté. Au moment de l'autopsie de deux chats souffrant d'HAP de cette étude, ces animaux étaient de façon certaine en MRC. Toutefois, au moment du diagnostic d'HAP, les concentrations plasmatiques en urée et créatinine étaient encore dans les valeurs usuelles. De plus, ils étaient déjà en hypokaliémie avant que la CPA et l'ARP ne puissent être mesurées. Tous ces éléments suggèrent que l'HAP serait à l'origine de la maladie rénale, et non l'inverse. De manière générale sur l'ensemble des cas publiés d'HAP, lorsqu'on observe les niveaux d'azotémie associés à l'admission, ces derniers ne sont jamais suffisamment élevés pour expliquer la présence d'une hypokaliémie aussi marquée (DeClue et al., 2005). On retiendra que l'hypokaliémie est généralement présente dès l'admission lors d'HAP alors qu'il s'agit d'un signe relativement tardif de MRC, ce qui rend cette dernière peut susceptible d'en être la cause.

Cependant, une hypokaliémie chronique peut induire une néphropathie à cause des modifications métaboliques et hémodynamiques qu'elle induit au niveau rénal (Fettman, 1989 ; Menahem et al., 1999 ; Marples et al., 1996 ; Torres et al., 1990). En effet, l'hypokaliémie peut conduire à une diminution du débit de perfusion rénal et de la capacité de concentration urinaire, voire même à une néphropathie tubulaire (Dow, Fettman, et al.,

1987 ; Menahem et al., 1999 ; Marples et al., 1996). La néphropathie tubulaire induite par l'hypokaliémie se manifeste souvent par l'apparition de kystes rénaux (Torres et al., 1990).

Cette néphropathie hypokaliémique s'accompagne d'une alcalose métabolique et d'une azotémie (Ahn, 1994). La néphropathie hypokaliémique est spécifique du chat et les signes cliniques qui s'installent, à savoir la polyurie-polydipsie et la déshydratation, sont bien entendu peu spécifiques.

Dans les cas publiés pour lesquels une histopathologie rénale a été demandée, on n'a jamais trouvé de kystes rénaux suffisamment développés pour expliquer à eux seuls l'azotémie présente (sachant que d'autres lésions plus susceptibles de l'expliquer étaient présentes). Seul un cas, publié par Rijnberk, Voorhout, et al., 2001 présentait une dilatation tubulaire kystique modérée. Il est donc peu probable que la néphropathie tubulaire hypokaliémique soit la principale responsable de l'élévation de l'azotémie dans les cas publiés d'HAP disponibles (Haldane et al., 2007).

VIII.3. Association entre HAP et MRC dans les cas publiés d'HAP chez le chat

On a montré qu'en contexte d'HAP, la MRC peut être la résultante d'une combinaison de facteurs parmi lesquels l'HTAS, l'action combinée de l'angiotensine II et de l'aldostérone, la rhabdomyolyse et la néphropathie hypokaliémique précédemment évoquée (Shiel, Mooney, 2007 ; Rijnberk, Kooistra, 2010 ; Feldman, Nelson, 2004 ; Dow, LeCouteur, et al., 1987). L'HTAS et l'hypokaliémie persistantes qui caractérisent l'HAP sont tout à fait à même d'initier ou d'entretenir une MRC (Flood et al., 1999).

Les répercussions biologiques d'un état d'HAP sur la fonction rénale, à savoir une augmentation de l'azotémie ou une isosthénurie, doivent être recherchées car elles sont fréquentes. Toutefois, ces modifications des paramètres fonctionnels rénaux sont souvent détectées en premier à la présentation clinique initiale et, comme on s'en doute, il ne s'agit malheureusement pas d'un signe d'appel spécifique. Au niveau clinique, le propriétaire rapporte dans ces cas-là de l'incontinence urinaire avec une nocturie, voire une polyurie-polydipsie avérée, soit rien de spécifique (Ash, Tasker, 2005).

Des chats souffrant d'HAP et présentant initialement une fonction rénale normale ou une azotémie modérée peuvent voir leur maladie rénale chronique progresser au fil de l'évolution de la maladie (Eger et al., 1983 ; Ash, Tasker, 2005 ; Javadi et al., 2005). Ainsi, le fait de découvrir une azotémie modérée sur un chat en consultation de suivi gériatrique justifie que la démarche diagnostique de l'HAP soit poussée plus avant.

On rappelle que la découverte d'une hypokaliémie, d'une HTAS, d'une azotémie et d'une isosthénurie sont des signes biologiques en faveur d'une MRC, ce à quoi on peut ajouter des anomalies morphologiques détectables à l'échographie (Renschler et al., 2009). La combinaison d'une azotémie et d'une isosthénurie est classiquement en faveur d'une azotémie d'origine rénale.

VIII.3.1. Tableau récapitulatif du bilan fonctionnel rénal dans les cas publiés d'HAP chez le chat

Cette partie se propose de construire des tableaux regroupant l'ensemble des signes cliniques et biologiques permettant de suspecter la présence d'une MRC dans les cas publiés d'HAP. Cela permettra d'identifier les chats souffrant à la fois d'HAP et de MRC et de connaître la fréquence de cette association.

| Publication - Effectif | Pu/Pd | DSH | Azotémie à l'admission | Azotémie lors du suivi | Isosthénurie à l'admission | Isosthénurie lors du suivi | FE _k | [Pho] ↘ | [Pho] ↗ |
|--|-------|-----|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------|------------|
| Eger et al., 1983 1 | | 1 | | 1 | | | ↗ | | |
| Flood et al., 1999 2 | 2 | | 2 | 2 | 1 | | 2 ↗ | | |
| MacKay et al., 1999 1 | | | | | | | | | |
| Maggio et al., 2000 1 | | | 1 | 1 | | | | | |
| Moore et al., 2000 1 | | | | | 1 | | | | |
| Rijnberk et al., 2001 1 | | | | | | | | 1 | |
| Ash et al., 2004 13 | 3 | | 3 dont 1 avéré | 6 dont 3 avérés | 2 / 9 | | | | |
| DeClue et al., 2005 1 | | | 1 | 1 | | | | | |
| Javadi et al., 2005 11 | | | 8 | 11 | | | | | |
| Reimer et al., 2005 1 | | | | | | | | | |
| Haldane et al., 2007 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | 1 | |
| Rose et al., 2007 1 | | | 1 | 1 | | | | 1 | |
| Djajaninigrat- Laanen et al., 2008 1 | | | | | | | | | |
| Briscoe et al., 2009 1 | 1 | 1 | | | | | | | |
| Renschler et al., 2009 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | | | |
| Djajaninigrat- Laanen et al., 2011 1 | | | 1 | 1 | | | | | |
| Smith et al., 2012 1 | | | | | | | | | |
| Combes et al., 2013 | 3 | 2 | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 6 | | | | | | | | | |
| Djajaniningrat-Laanen et al., 2013 9 | | | | | | | | | |
| Lo et al., 2013 10 | 3 | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--------------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| TOTAL | 14 | 6 | 19 | 26 | 5 | 1 | 3 | 3 | 0 |
|--------------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|

N.B. :

[Pho] : Phosphatémie augmentée ou diminuée à l'admission.

| Publication | Effectif | RPCU | Anomalies échographiques rénales | Crise urémique | Diagnostic | Décès |
|------------------------|----------|------|---|----------------|----------------------------|-------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | | NP | OUI | MRC | MRC |
| Flood et al., 1999 | 2 | | 1 : Petits reins. 2 : Petits reins irréguliers, asymétriques avec minéralisation des bassinets | | 1 & 2 : MRC | 1 & 2 : MRC |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | | RAS | OUI | MRC | MRC |
| Ash et al., 2004 | 13 | | | | 3 MRC dont 1 en traitement | 2 suite à une MRC (NTI) |
| Javadi et al., 2005 | 11 | | | 1 | 3 MRC sur 3 EPM +/- 8 | 2 suite à une MRC |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | Asymétrie rénale | | MRC | |
| Rose et al., 2007 | 1 | | | | IRA pré-rénale | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | | | MRC | |
| Smith et al., 2012 | 1 | | | | MRC stable | |
| Lo et al., 2013 | 10 | | | | 2 MRC | 2 suite à une MRC |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 1 | Asymétrie rénale | | | |

| | | | | | |
|--------------|----------|----------|----------|-------------------------------------|-----------|
| Total | 1 | 4 | 3 | 15 cas avérés + 8 suspicions | 10 |
|--------------|----------|----------|----------|-------------------------------------|-----------|

N.B. :

EPM : Examen *post-mortem*

IRA : Insuffisance rénale aigüe

NTI : Néphrite tubulo-interstitielle (diagnostic histopathologique)

RPCU : Rapport protéinurie/créatininurie

Les anomalies morphologiques rénales recherchées à l'échographie sont une petite taille, des contours irréguliers, une asymétrie rénale et des minéralisations de la crête rénale : il s'agit d'éléments en faveur d'une azotémie d'origine rénale.

Sur les 65 cas que comporte l'effectif, le diagnostic de MRC a été posé chez 15 d'entre eux, soit 23%. Si on ajoute à ce total les 8 suspicions cliniques et biologiques, le pourcentage passe à 35%.

VIII.3.1.1. Densité urinaire

Chez le chien, la densité urinaire peut varier de façon significative au cours de la journée : cela n'est pas vrai chez le chat sain. On recommande malgré tout de prélever de l'urine à différents moments sur deux ou trois jours afin de mieux estimer la densité urinaire.

Tableau 62: Survenue de l'isosthénurie lors du suivi des cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | DU normale à l'admission | DU \simeq à l'admission | DU \simeq lors du suivi |
|------------------------------------|-----------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | 1 | | |
| Flood et al., 1999 | 2 | 1 | 1 | |
| Maggio et al., 2000 | 1 | 1 | | |
| Moore et al., 2000 | 1 | | 1 | |
| Rijnberk et al., 2001 | | 1 | | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 7 / 9 | 2 / 9 | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 1 | | |
| Reimer et al., 2005 | 1 | 1 valeur basse | | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | 1 | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 | | |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | 1 | | |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 1 | | |
| TOTAL | 23 | 15 | 5 | 0 |
| Cas de l'ENVV | 5 | 5 | 0 | 0 |

N.B. :

DU : Densité urinaire.

- Chez le chat, l'intervalle de référence est le suivant : [1,020-1,040]
- En l'absence d'informations suffisamment détaillées, les densités urinaires situées dans la partie basse de l'intervalle de référence seront considérées comme normales.

Une diminution de la densité urinaire n'a jamais été détectée lors du suivi des cas décrits d'HAP. Pourtant, certains d'entre eux présentaient ou ont fini par présenter une MRC : or, lorsque cette maladie progresse, une isosthénurie finit invariablement par se développer. Malheureusement, le suivi de la fonction rénale est rarement effectué de façon exhaustive.

VIII.3.1.1. Azotémie

Tableau 63: Prévalence de l'azotémie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Créatininémie normale à l'admission | Créatininémie \nearrow à l'admission | Créatininémie \nearrow lors du suivi |
|------------------------------------|----------|-------------------------------------|--|--|
| MacKay et al., 1999 | 1 | 1 | | |
| Maggio et al., 2000 | 1 | | 1 | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 10 | 3 | 3 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | 1 | |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 3 | 8 | 3 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | 1 ? | | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | 1 | |
| Rose et al., 2007 | 1 | | 1 | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | 1 | |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | | 1 | |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 1 | | |

| | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------|
| TOTAL | 33 | 15 | 17 | 17 + 6 = 23 |
| Pourcentage | | 45 % | 52 % | 70 % |

| Publication | Effectif | Urée normale à l'admission | Urée \nearrow à l'admission |
|------------------------------------|----------|----------------------------|-------------------------------|
| MacKay et al., 1999 | 1 | 1 | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 6 | 7 |
| Javadi et al., 2005 | 11 | 6 | 5 |
| Briscoe et al., 2009 | 1 | | 1 |
| Renschler et al., 2009 | 1 | | 1 |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | | 1 |

| | | | |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| TOTAL | 28 | 13 | 15 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|

| Publication | Effectif | BUN normal à l'admission | BUN \nearrow à l'admission | BUN \nearrow lors du suivi |
|----------------------|----------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | 1 | | 1 |
| Flood et al., 1999 | 2 | | 2 | |
| Maggio et al., 2000 | 1 | | 1 | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | 1 | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | 1 | |

| | | | | |
|--------------|----------|----------|----------|----------|
| TOTAL | 6 | 1 | 5 | 1 |
|--------------|----------|----------|----------|----------|

N.B. :

BUN : *Blood Urea Nitrogen*

A la lecture de ces tableaux, plusieurs commentaires préliminaires sont à faire.

D'une part, on rappelle qu'une azotémie est mise en évidence par une augmentation de la créatininémie et du BUN seulement, l'urémie ne permettant pas à elle seule d'établir la présence d'une azotémie. Le couplage de la mesure de l'urémie et de la créatininémie permet d'en confirmer la présence.

On rappelle que le phénomène de dissociation glomérulo-tubulaire, propre au chat, se caractérise par une aptitude conservée de concentration des urines lors de diminution du débit de filtration glomérulaire. Ce phénomène peut compliquer la détection d'une MRC.

En ce qui concerne la créatininémie, la valeur numérique unitaire est riche d'informations. On sait en effet que, chez le chat, l'intervalle de valeurs usuelles n'a pas une réelle signification physiopathologique étant donné qu'il recouvre des plages de valeurs pouvant être considérées comme élevées, notamment dans certaines races. A titre d'exemple, dans l'étude de Javadi et al., 2005, deux des chats souffrant d'HAP ont été autopsiés et une MRC a été diagnostiquée alors que les valeurs de créatininémie à l'admission étaient justement comprises dans les valeurs usuelles. Malheureusement, les valeurs numériques de la créatininémie ne sont que rarement communiquées et on sait seulement comment elles se positionnaient par rapport à l'intervalle de référence, ce qui prive notre analyse d'une partie de sa pertinence.

Au vu des pourcentages calculés pour la créatininémie, on constate que ce paramètre est augmenté dans un peu plus de la moitié des cas à l'admission et que sa valeur augmente au cours du suivi dans plus de 70% des cas. Ce pourcentage élevé encourage le clinicien à évaluer le plus tôt possible la fonction rénale de tout chat suspect d'HAP.

L'âge avancé à l'admission des chats souffrant d'HAP ne peut pas expliquer à lui seul l'augmentation observée de ce paramètre. En effet, une étude récente menée sur des chats adultes sains a montré que les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine n'avaient pas augmenté avec l'âge (Javadi et al., 2004). L'HAP est donc un facteur aggravant plus que probable pour expliquer l'élévation de l'azotémie chez ces chats. En parallèle, si une maladie rénale chronique est présente de façon primaire ou secondaire, cette dernière peut accentuer la perte urinaire en potassium ; c'est le phénomène suspecté dans les cas décrits par Flood et al., 1999.

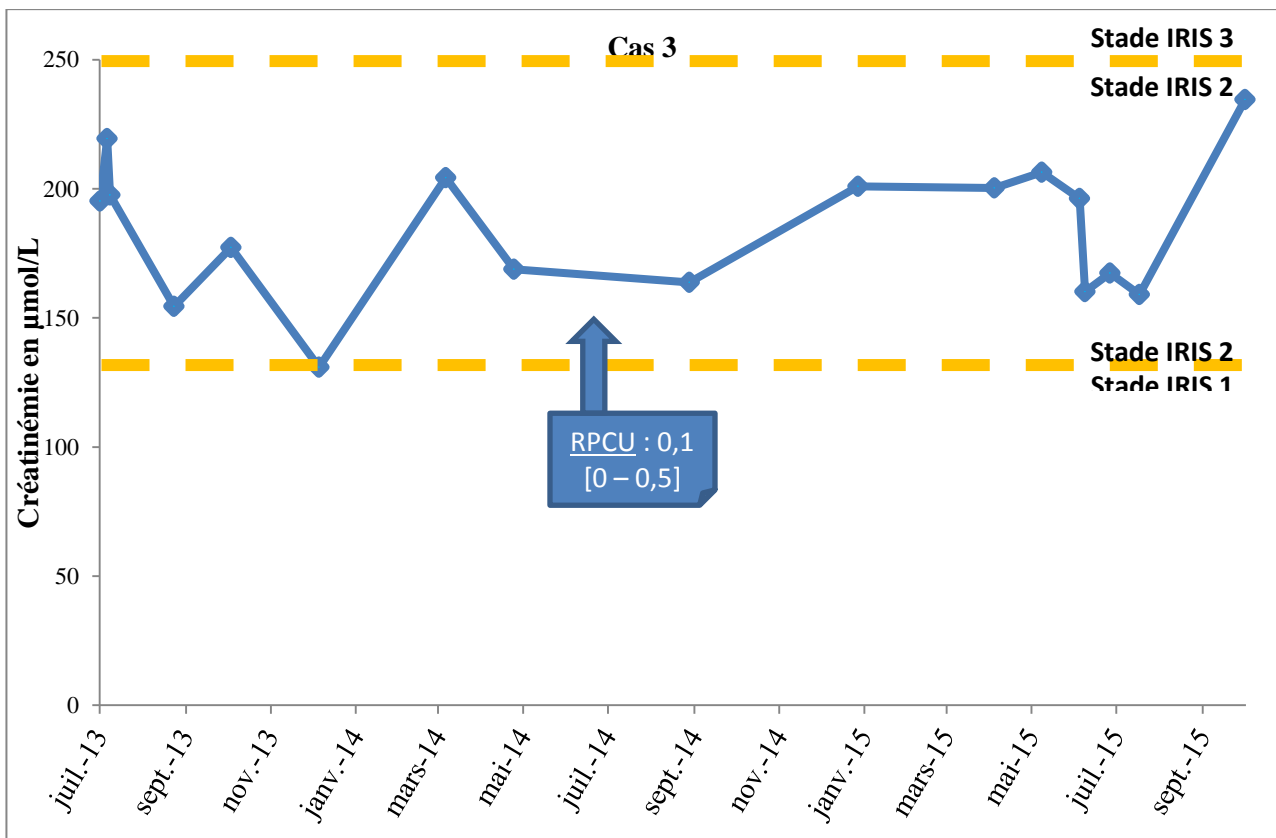
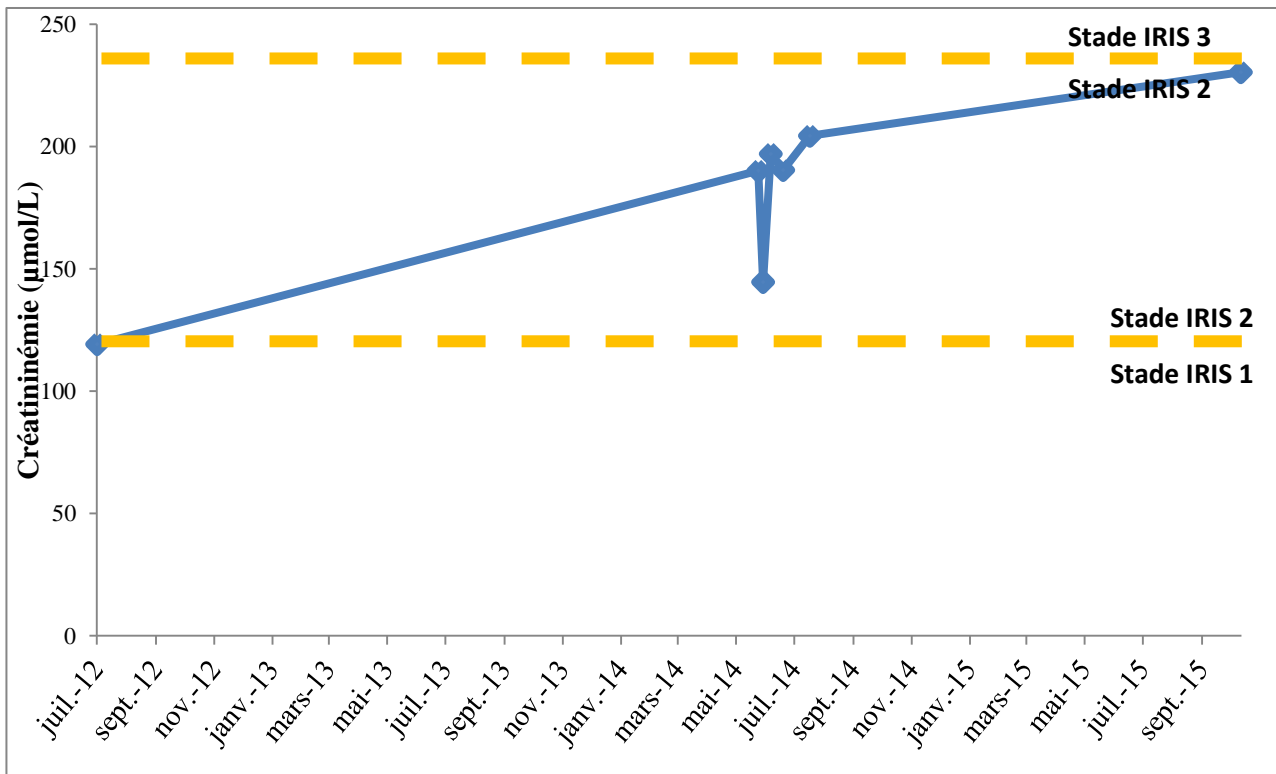
Dans l'étude de Javadi et al., 2005, la créatininémie était normale lors du diagnostic chez 3 chats et a augmenté par la suite jusqu'à dépasser la limite supérieure de l'intervalle de valeurs usuelles. Dans les 8 autres cas, elle était déjà élevée lors du diagnostic et a continué à augmenter ensuite. Cela suggérait donc un état de maladie rénale modérée au moment du diagnostic, même si les valeurs de densité urinaire à l'admission ne sont pas renseignées.

Pour toutes ces raisons, on retiendra qu'un contrôle mensuel à trimestriel de l'azotémie est conseillé en contexte d'HAP chez le chat (Moore et al., 2000).

Les résultats de cette sous-partie seront utilisés plus loin, dans la partie VIII.3.1.

A titre d'illustration, le suivi de la créatininémie effectué chez deux des cas d'HAP diagnostiqués à l'ENVT est communiqué ci-dessous. En se basant sur la classification de l'*International Renal Interest Society*, ou IRIS, on constate que les deux animaux sont restés au stade IRIS 2 hypertensif et non protéinurique pendant la durée de leur suivi. Il est impossible de savoir si la prise en charge médico-chirurgicale de l'HAP a contribué ou non à préserver la fonction rénale. On observe toutefois que lors des dernières prises de sang de contrôle, la

créatininémie a augmenté de façon significative dans les deux cas, ce qui encourage le clinicien à suivre de près la fonction rénale dans ce contexte. Ces deux animaux ne reçoivent pour l'instant pas de traitement médical spécifique de la MRC et consomment une alimentation pour chat insuffisant rénal.



Remarque : Le suivi échographique d'un des cas d'HAP diagnostiqué à l'ENVNT a permis d'identifier que l'effet-masse a point de départ surrénalien comprimait le trajet de l'uretère et provoquait une pyélectasie débutante sur le rein concerné. Il s'agit d'une découverte faite au moment de la publication de ces données ; cette complication n'a jamais été envisagée dans la bibliographie jusqu'à ce jour, à la connaissance de l'auteur.

VIII.3.1.1. Protéinurie

Tableau 64: Cas de protéinurie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Protéinurie à la bandelette |
|------------------------------------|----------|-----------------------------|
| Eger et al., 1983 | 1 | 0 |
| Flood et al., 1999 | 2 | "+" / 0 |
| Moore et al., 2000 | 1 | 0 |
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | 0 |
| DeClue et al., 2005 | 1 | 0 |
| Haldane et al., 2007 | 1 | "++" |
| Renschler et al., 2009 | 1 | "+" |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | 0 |
| Total | 9 | |

| | | |
|-----------------------|----------|---------------------------|
| Cas de l'ENVNT | 5 | « 1+ », 0, 0, 0 et « 2+ » |
|-----------------------|----------|---------------------------|

Dans les quelques cas publiés d'HAP félin où une protéinurie a été détectée, elle était mineure à modérée à chaque fois. Là encore, ce paramètre est mesuré à l'admission ; on peut supposer que la protéinurie va s'installer au fur et mesure que la MRC va progresser.

Les patients humains souffrant d'HAP développent souvent une protéinurie, en lien avec l'installation d'une HTAS et l'élévation consécutive du débit de filtration glomérulaire (Eger et al., 1983). La protéinurie observée lors d'HAP est plus importante que celle observée lors d'hypertension primaire (Rossi, Bernini, Desideri, et al., 2006 ; Catena et al., 2007 ; Giacchetti et al., 2009 ; Sechi et al., 2006). Il apparaît d'autre part que les patients humains souffrant d'HAP ont une excrétion urinaire d'albumine anormalement augmentée en comparaison avec des patients souffrant d'hypertension essentielle (Rossi, Bernini, Desideri, et al., 2006 ; Milliez

et al., 2005 ; Fallo et al., 2006). La présence, l'intensité et la persistance de la protéinurie lors d'HAP sont des paramètres n'ayant jamais été envisagés en tant que tels chez le chat.

On ne dispose que d'une seule valeur publiée du rapport protéinurie/créatininurie à l'admission d'un cas d'HAP chez le chat, fournie dans l'étude de Koutinas et al., 2015. Cette valeur était de 2,3 pour une valeur usuelle haute à 0,3 ; elle s'est normalisée dès lors que le chat a reçu un traitement anti-hypertenseur, ce qui est en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'HTAS en était responsable. Une protéinurie a pu être mise en évidence dans le cas n°5 récemment décrit à l'ENVV, avec un RPCU à 2,4 [0 – 0,5] à l'admission ; le suivi de ce paramètre n'a pas encore pu être effectué.

On dispose d'un suivi de la protéinurie pour les 3 cas ayant pu être suivis à l'ENVV : aucune protéinurie n'a pu être mise en évidence, que ce soit à la bandelette après mesure du rapport protéinurie/créatininurie. Tout comme pour l'azotémie, on ne peut pas exclure que la prise en charge médico-chirurgicale de l'HAP ait permis de préserver la fonction rénale.

Les relations qui existent entre la protéinurie, la maladie rénale chronique et l'HAP sont suspectées mais mal connues. Si on ajoute à cela le manque de données rétrospectives, il est impossible de connaître pour l'instant le rôle physiopathologique de l'HAP dans l'initiation et/ou l'entretien de la protéinurie.

VIII.3.1.2. Phosphatémie et calcémie

Tableau 65 : Désordres de la phosphatémie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Phosphatémie normale | Hypophosphatémie | Hyperphosphatémie |
|------------------------------------|----------|----------------------|------------------|-------------------|
| Rijnberk et al., 2001 | 1 | | 1 | |
| Ash et al., 2005 | 13 | 13 | | |
| DeClue et al., 2005 | 1 | | | 1 |
| Javadi et al., 2005 | 9 | 6 | | |
| Reimer et al., 2005 | 1 | 1 | | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | | 1 | |
| Rose et al., 2007 | 1 | | 1 | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 | | |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | 1 | | |
| Smith et al., 2012 | 1 | | 1 | |

| | | | | |
|------------------------------|-----------|-------------|-------------|------------|
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 1 | | |
| Total | 31 | 23 | 4 | 1 |
| Pourcentage | | 74 % | 13 % | 3 % |
| Cas de l'ENVV | 5 | 3 / 3 | 0 | 0 |

Lorsque la diminution du débit de filtration glomérulaire se traduit par une azotémie, la phosphatémie est également augmentée de façon générale. Lors de MRC débutante ou modérée, cette hyperphosphatémie peut être modérée et transitoire suite à l'action de la parathormone. Lors de stade avancé de MRC, la phosphatémie s'élève généralement. Ainsi, le fait de découvrir chez un animal symptomatique une hypertension et une azotémie d'origine rénale avec une phosphatémie normale à basse doit conduire à suspecter un état d'HAP (Graves, 2011). Le reste des résultats de biologie médicale, la suspicion clinique et les examens d'imagerie médicale confirmeront ou invalideront cette hypothèse.

A titre d'exemple, dans l'étude d'Ash, Tasker, 2005, les 13 chats présentaient un HAP lié à une tumeur surrénalienne. Parmi eux, 8 présentaient une azotémie et tous étaient en hypokaliémie, mais les valeurs de phosphatémie obtenues étaient normales. De même, dans l'étude de Javadi et al., 2005, les 11 chats présentaient un HAP lié à une HMBI. Parmi eux, 8 présentaient une azotémie et tous avaient une phosphatémie dans les valeurs usuelles. Au vu des résultats généraux du tableau ci-dessus, on constate cette tendance à la normo-/hypophosphatémie (86 %) plutôt qu'à l'hyperphosphatémie (3 %) lors d'HAP compliquée d'une MRC.

On commencera par citer l'étude de Daniel et al., 2015 dans laquelle 33 chats étaient suivis pour tumeur surrénalienne, dont 16 présentaient un HAP. Dans cette étude, 19 / 22 (soit 58%) qui étaient suivis pour tumeur surrénalienne avaient des signes de MRC (avec quatre chats au stade IRIS 3 et quinze chats au stade IRIS 2). Là encore, seuls deux chats étaient en hyperphosphatémie et deux de ces chats étaient au stade IRIS 3 de la maladie rénale.

Cette dernière étude a sa place dans cette discussion car elle signale que la tendance à avoir une phosphatémie dans les valeurs basses voire diminuées est un constat récurrent chez les chats azotémiques présentant un phénomène tumoral au niveau de la surrénale (Graves, 2011). Cette tendance a également été observée chez l'homme et pourrait provenir d'un phénomène d'échappement vis-à-vis de la rétention hydrosodée chronique induite par l'action des minéralocorticoïdes. L'expansion volumique provoquée par la rétention hydrosodée incite les tubules proximaux à augmenter la fraction d'excrétion du phosphore.

En plus d'augmenter la kaliurèse, un excès d'aldostérone augmente du même coup la calciurèse : cela se traduit par une diminution du calcium ionisé. Cette hypocalcémie active la sécrétion de parathormone dans le but de restaurer l'homéostasie calcique. Or, un des effets classiques de la parathormone est de favoriser la perte urinaire en phosphates : l'hypophosphatémie se renforce (Selektor et al., 2008 ; DiBartola, 2012).

Tableau 66: Désordres de la calcémie dans les cas publiés d'HAP.

| Publication | Effectif | Calcémie totale normale | Calcémie totale augmentée | Calcémie ionisée normale | Calcémie ionisée augmentée | Calcémie ionisée diminuée |
|------------------------------------|-----------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Javadi et al., 2005 | 9 | | | 3 | 4 | 2 |
| Reimer et al., 2005 | 1 | | 1 | | 1 | |
| Haldane et al., 2007 | 1 | 1 | | | | |
| Renschler et al., 2009 | 1 | 1 | | | | |
| Djajadiningrat-Laanen et al., 2011 | 1 | | | 1 | | |
| Smith et al., 2012 | 1 | 1 | | | 1 | |
| Koutinas et al., 2015 | 1 | 1 | | | | |
| Total | 14 | 4 | 1 | 4 | 6 | 2 |
| Cas de l'ENVV | 3 | NP | NP | 3 | 0 | 0 |

La seule étude pour laquelle on dispose d'une série de valeurs de calcémie est celle de Javadi et al., 2005 : dans ces cas, la calcémie a varié de la limite inférieure de l'intervalle de valeurs usuelles jusqu'à au-dessus de la limite supérieure.

On s'attendait à observer une tendance à l'hypocalcémie à la lumière des éléments de physiopathologie évoqués précédemment. Cela ne se vérifie pas dans les résultats obtenus, l'hypercalcémie étant plus fréquemment rencontrée.

L'hypercalcémie observée chez certains des cas publiés évoque la possibilité d'une comorbidité entre hyperaldostéronisme et hyperparathyroïdisme : il se trouve que cette association a été rapportée chez l'homme (Ferriss et al., 1983). En effet, une étude a été menée sur 10 patients souffrant d'hypertension liée à un état d'HAP : elle conclut que l'hyperproduction de parathormone est une caractéristique courante de l'HAP. L'étude suggère donc l'existence d'une relation entre l'activité du SRAA et la physiopathologie de la parathyroïde (Resnick, Laragh, 1985).

Cette hypothèse est proposée à la lumière de la découverte d'un facteur hypertenseur d'origine parathyroïde dans des formes d'hypertension pour lesquelles l'ARP est diminuée (Resnick, Laragh, 1985 ; Lewanczuk et al., 1994). Le rôle de ce facteur hypertenseur chez le chat n'a pas encore été étudié.

On retiendra de cette partie que lors d'HAP compliquée d'une MRC, la découverte d'une normo-/hypophosphatémie ne doit pas surprendre. Au contraire, il peut même constituer un élément de suspicion supplémentaire.

VIII.3.1.3. Fraction d'excrétion urinaire du potassium

On ne dispose que de peu de données concernant l'utilité diagnostique de ce paramètre. Dans l'étude menée par Flood et al., 1999, on a constaté qu'après la surrénalectomie, la pression artérielle, l'aldostéronémie et la kaliémie se sont normalisées mais que la fraction d'excrétion du potassium est restée élevée. Cela suggère la présence d'une MRC sous-jacente et désormais responsable de la perte urinaire en potassium.

Néanmoins, il s'agissait de mesures ponctuelles et non de mesures effectuées sur 72h ; les limites précédemment évoquées concernant l'interprétation d'une valeur isolée de ce paramètre empêchent ici aussi son utilisation.

VIII.3.1. Prévalence de l'HAP lors de MRC

Une thèse d'exercice vétérinaire a tenté d'établir cette prévalence en prenant comme hypothèse de départ qu'elle était de 10% (Verhoeck, 2013). Quatorze chats de compagnie souffrant de MRC ont été inclus dans cette étude. La mesure de la CPA et de l'ARP a donc été effectuée sur ces chats. 43 d'entre eux présentaient un ratio aldostérone/rénine au-dessus de l'intervalle de valeurs usuelles : on peut donc suspecter un HAP chez ces individus. Sur ces six chats, la moitié présentait une pression artérielle systémique supérieure à 180 mm Hg, soit davantage que les 10% attendus ; l'effectif est néanmoins petit et les résultats appellent à être confirmés par une étude à plus grande échelle.

Le diagnostic de MRC a été explicitement posé dans 15 cas publiés d'HAP, sachant qu'on peut rajouter à ce total pas moins de 8 autres suspicions de MRC. La prévalence de la MRC au sein de la population formée par les cas publiés d'HAP (toutes étiologies confondues) serait donc comprise entre 19 et 28% : ce pourcentage s'avère important.

Remarque : Sur les deux chats souffrant d'HAP suivis à l'ENVT dont la fonction rénale a pu être évaluée de façon exhaustive, les deux présentaient une MRC de stade IRIS 2.

Sur les 32 cas publiés dont la fonction rénale a été évaluée (soit seulement 40%), 23 d'entre eux présentaient une élévation de l'azotémie compatible avec une MRC, soit 72%. Ce pourcentage est élevé, d'autant plus que la fonction rénale n'a pas été évaluée chez la moitié des chats : cela laisse présager d'un résultat au moins identique sur l'ensemble de la population.

La prévalence de l'HAP au sein de la population de chats souffrants d'HTAS n'est pas connue non plus. Chez l'homme, une étude prospective menée sur 1125 patients souffrant d'HTAS a montré que le ratio aldostérone/rénine était au-dessus de l'intervalle de référence chez 11,2% de ces patients (Rossi et al., 2006).

VIII.3.2. Influence de l'étiologie de l'HAP

L'étude de Javadi et al., 2005 cherche à démontrer que l'étiologie de l'HAP peut influencer sur la progression d'une MRC.

Chez le chat, l'HAP peut provenir d'une hyperplasie nodulaire de la zone glomérulée, idiopathique et bilatérale. Une étude récente a montré que l'HMBI était quasi-omniprésente (avec une prévalence de 97%) chez des chats de plus de 9 ans d'âge, que ces chats soient ou non hypertendus. Cela suggère une fois encore le rôle de l'HAP dans l'apparition d'une HTAS mais montre du même coup que l'HMBI ne serait pas un facteur primaire d'HTAS chez le chat (Keele et al., 2009).

Des données encore plus récentes et portant sur les données histopathologiques recueillies chez 67 chats n'a pas révélé de différence significative dans le stade d'hyperplasie cortico-surrénalienne observé entre des chats normotendus (30 chats) et hypertendus (37 chats). Pourtant, cette hyperplasie était largement présente, dans 65 cas sur 67. En outre, au sein du groupe souffrant d'hypertension, deux chats présentaient des adénomes cortico-surrénaux (Keele et al., 2009).

Ainsi, même si des lésions surrénales sont fréquemment découvertes chez le chat âgé, elles ne semblent pas pouvoir expliquer à elles seules l'installation de l'HTAS. Cependant, un état d'hyperaldostéronisme, d'origine primaire ou secondaire, semble en être une des causes possibles.

Dans les cas d'HAP d'origine tumorale, la présentation clinique était nettement moins dominée par la MRC, que ce soit en fréquence ou en gravité.

| Etiologie des cas d'HAP | Prévalence de la MRC dans la sous-population |
|--------------------------------|---|
| Tumorale | 18% |
| HMBI | 100% |

Cette découverte est surprenante dans la mesure où la CPA était bien plus élevée chez ces chats lorsqu'on les compare à celle des chats dont l'HAP est lié à une HMBI, qui est souvent sub-normale. Le tableau suivant rappelle cette constatation.

| Etiologie de l'HAP | Pourcentage de valeurs de CPA dans l'intervalle de référence |
|---------------------------|---|
| Tumorale | 3 sur 45, soit 6% |
| HMBI | 7 sur 11, soit 64% |

Ce résultat pourrait s'expliquer par des différences dans l'ARP entre ces deux catégories de chats.

On constate dans la plupart des cas d'HAP lié à une HMBI de l'étude de Javadi et al., 2005 que l'ARP n'était pas complètement supprimée, ce qui suggère un échappement partiel de la rénine au rétrocontrôle négatif exercé par l'aldostérone. A l'inverse, dans les cas d'HAP d'origine tumorale, l'aldostéronémie extrêmement élevée était souvent associée à une suppression complète de l'ARP. Là encore, on ne peut pas faire de généralités : par exemple, le chat décrit par Eger et al., 1983 présentait un carcinome surrénalien et pour autant, l'ARP était sub-normale.

Toutefois, il est établi depuis longtemps chez l'homme qu'une diminution de l'ARP a un effet protecteur vis-à-vis des complications vasculaires, probablement parce que cela implique du même coup une concentration plasmatique basse en angiotensine II (Laragh, 1973 ; Laragh et al., 1975). Chez l'homme toujours, l'hypertension artérielle sévère que provoque un état d'HAP peut conduire à des lésions d'artériosclérose rénale. Ces lésions seraient suffisamment importantes pour lever le phénomène d'inhibition de l'ARP : le SRRA s'active à son tour, ce qui accélère l'évolution des modifications vasculaires (Oelkers et al., 2000).

Chez le chat, on suppose qu'un état d'HAP modéré lié à une HMBI n'exerce pas une inhibition complète de l'ARP pendant une grande partie de la durée d'évolution de cette maladie. L'ARP active le SRAA en continu, ce qui aggrave l'atteinte rénale : en effet, outre l'excès d'aldostérone circulante, l'angiotensine II est également produite en excès et vient aggraver le phénomène. Cela permet à la fois à l'aldostérone et à l'angiotensine II de combiner leurs effets délétères pro-inflammatoires et pro-fibrosants au long cours sur le tissu rénal (Javadi et al., 2005). On assiste alors à des remaniements vasculaires et à une destruction fibroproliférative (Javadi et al., 2005). Par ailleurs, une aldostéronémie élevée sur du long terme est susceptible d'entraîner une fibrose myocardique.

Une fois que les lésions sur la vascularisation rénale sont suffisamment avancées, ces dernières peuvent suffire à réverser ce phénomène d'inhibition de l'ARP même en présence de concentrations plasmatiques en aldostérone de plus en plus importantes (Javadi et al., 2005 ; Catena et al., 2007).

Chez le chat comme chez l'homme, on manque d'études systématiques sur le ratio aldostérone/rénine de chats souffrant de MRC associée ou non à des désordres électrolytiques. Ces études permettraient d'effectuer une avancée significative dans la compréhension du rôle physiopathologique du SRAA dans la progression de la MRC.

En résumé, lorsque l'HAP est d'intensité modérée, les reins sont exposés de façon permanente à deux puissants inducteurs de modifications vasculaires rénales et de destruction fibroproliférative du tissu fonctionnel rénal : la MRC devient l'issue inévitable. Ainsi, plus tôt l'HAP est diagnostiqué, plus vite un traitement adapté peut être instauré : on pourra alors espérer limiter les dommages rénaux (Wolf et al., 2003 ; Javadi et al., 2005 ; Epstein, 2001a) même si on ne dispose d'aucun recul clinique sur cette hypothèse. On observe néanmoins une diminution de la protéinurie chez des rats hypertendus recevant un traitement à la spironolactone, ainsi qu'une réduction des lésions de glomérulosclérose à l'examen histologique (Rocha et al., 1998).

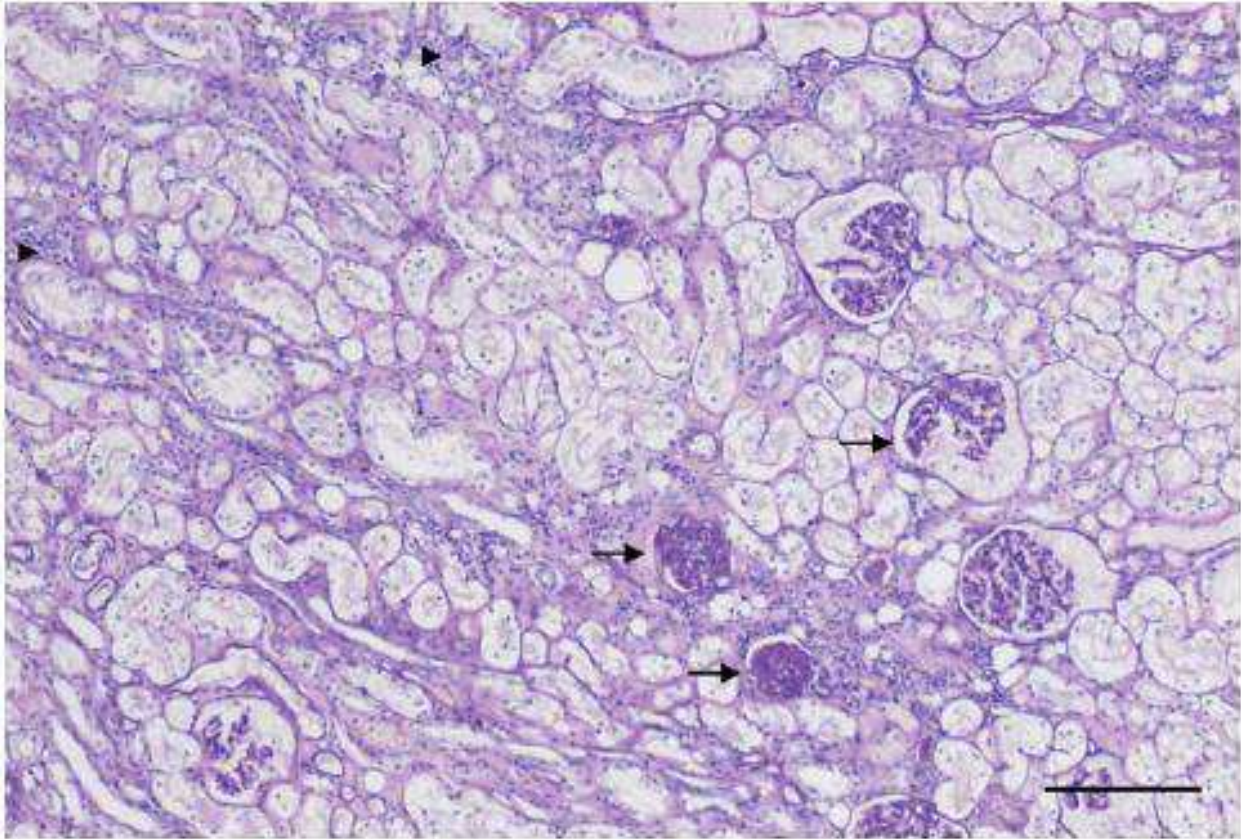
VIII.4. Lésions histopathologiques au niveau rénal lors d'HAP

Si on suppose que l'HAP accélère la progression de la maladie rénale chez le chat, on peut alors se demander si (et comment) cette progression se traduit par le développement de lésions rénales.

Il s'avère que les modifications histopathologiques rénales lors d'HAP chez le chat sont à l'image de celles observées chez l'homme (Javadi et al., 2005). On observe une sclérose artériolaire hyaline, une sclérose glomérulaire, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle (O'Neal et al., 1970 ; Danforth et al., 1977 ; Grady et al., 1996). Ces lésions peuvent tout à fait initier ou aggraver une MRC à en juger par leur intensité et leur caractère irréversible.

Le compte-rendu d'histopathologie rénale de deux cas souffrant d'HAP lié à une HMBI de l'étude de Javadi et al., 2005 a été communiqué et les points d'intérêt sont rapportés ici.

Figure 16 : Coupe histologique de rein prélevée chez un chat souffrant d'HAP lié à une HMBI et colorée à l'acide périodique de Schiff (échelle = 200µm).

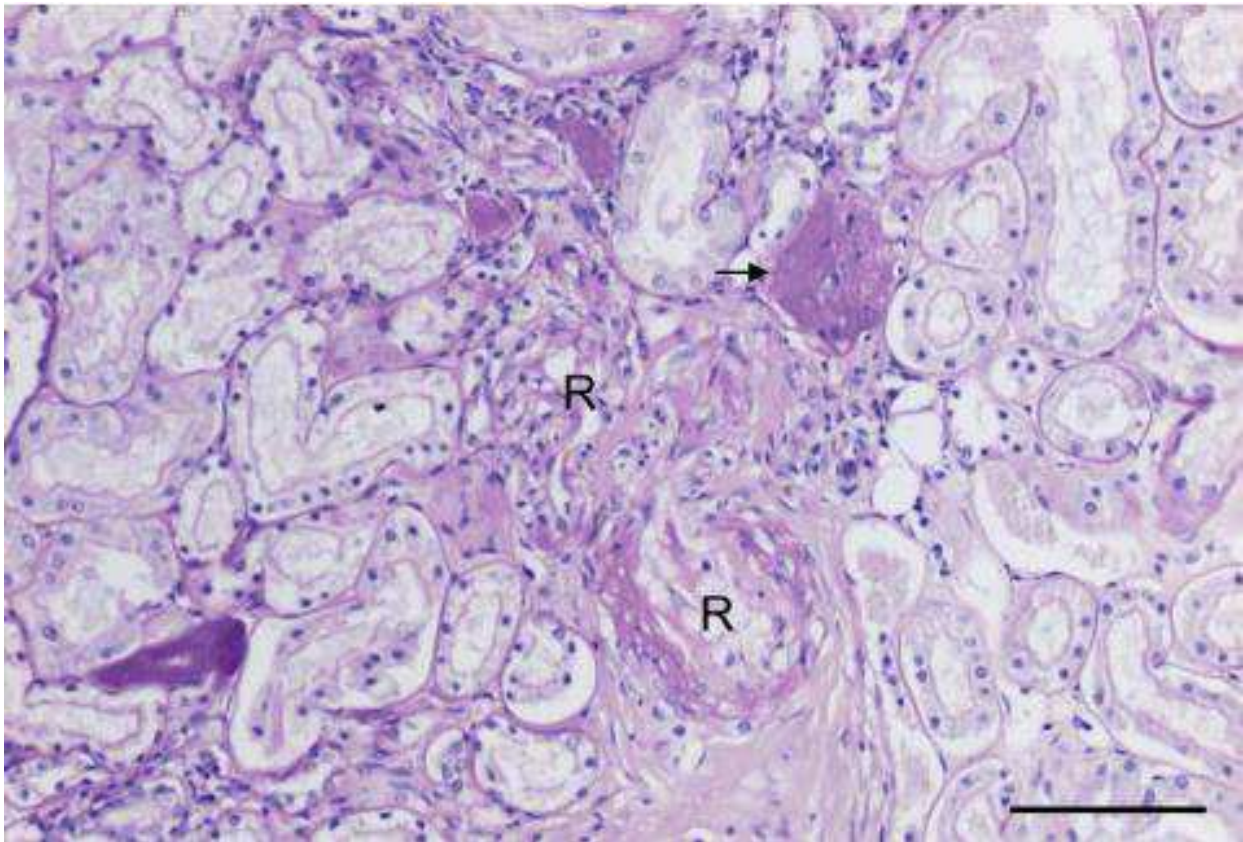


Images issues de la publication de Javadi et al., 2005

On y retrouve des zones coalescentes de fibrose interstitielle modérée (en rose), plus particulièrement dans le cortex profond et la jonction cortico-médullaire ; on note une discrète infiltration lymphocytaire (pointes de flèche). Ces zones de fibrose sont associées à des lésions glomérulo-tubulaires décrites avec précision et rapportées dans le tableau ci-dessous.

| |
|--|
| Glomérules atrophiques sclérotiques (flèches). |
| Glomérules présentant une fibrose hyaline de la capsule de Bowman et une glomérulonéphrite membranoproliférative segmentaire discrète. |
| Tubules atrophiés avec des membranes basales épaissies et quelques cylindres protéiques d'origine intra-tubulaire. |

Figure 17: Coupe histologique de rein prélevée chez un chat souffrant d'HAP lié à une HMBI et colorée à l'acide périodique de Schiff (échelle = 200µm).



Images issues de la publication de Javadi et al., 2005

On voit que les artères radiées (R) sont anormales : au lieu d'être droites, bien délimitées et à paroi fine, elles sont tortueuses, anastomosées et à paroi épaisse suite à la prolifération cellulaire. Elles adoptent une configuration en couches d'oignon et présentent quelques dépôts hyalins (flèche).

Chez l'homme souffrant d'HAP, il a été montré qu'une HTAS sévère peut conduire à des dommages rénaux, à savoir des lésions de sclérose au niveau des artérioles rénales (Oelkers et al., 2000). Ce phénomène peut en théorie survenir aussi chez le chat, lorsque l'HTAS est secondaire à l'HAP.

Les patients humains souffrant d'HAP développent souvent des kystes rénaux. On rappelle pour être complet que les lésions histopathologiques de néphropathie hypokaliémique, provoquant également des kystes rénaux chez le chat, sont issues d'un mécanisme physiopathologique différent (cf. VIII.2.3) et doivent être différenciées des lésions présentées ci-dessus.

Le seul moyen de savoir si l'HAP accélère la progression de la maladie rénale chez le chat serait d'effectuer des biopsies rénales de façon systématique, soit lors de surrénalectomie, soit par voie transcutanée avec guidage échographique. On pourrait alors comparer le stade des lésions rénales au statut fonctionnel rénal de l'animal. Malheureusement, le risque lié à ce prélèvement supplémentaire est important et difficile à justifier auprès du propriétaire ; l'analyse histopathologique des reins à l'autopsie s'avère un bon compromis.

CONCLUSION

La limite rencontrée de façon courante dans les études portant sur l'HAP est le faible nombre de cas qu'elles comportent généralement. On dispose de peu de cas publiés depuis ces dix dernières années car l'HAP n'est pas une maladie fréquemment diagnostiquée.

De plus, on ne peut pas toujours suivre les cas sur du long terme, ce qui fait qu'on ignore fréquemment la cause et la date de la mort. Cela empêche du même coup de connaître certains paramètres d'intérêt, comme la durée d'évolution de l'hypertension, la réponse à un traitement médical ou la durée de rémission après un traitement chirurgical.

De plus, certains propriétaires ne disposant pas tous des mêmes moyens financiers, la démarche diagnostique ne peut parfois pas être poussée jusqu'au bout. De même, l'autopsie peut être refusée par certains propriétaires.

Enfin, certains biais peuvent être introduits, comme dans le choix des candidats à la chirurgie, dans la manière d'obtenir le suivi clinique des animaux (recueil des dossiers cliniques ou contact individualisé avec les propriétaires et leurs vétérinaires) ou encore dans l'expérience des cliniciens intervenant sur les cas.

Quoiqu'il en soit, l'HAP ne devrait plus être considéré comme une maladie rare chez le chat (Ash, Tasker, 2005) : il s'agit probablement de l'affection la plus fréquente de la glande surrénale chez le chat. Il est causé soit par une HMBI, soit par un adénome/adénocarcinome unilatéral/bilatéral de la zone glomérulée.

On observe de nombreuses similitudes chez le chat et chez l'homme, au niveau notamment des signes cliniques, des anomalies biologiques et des méthodes de diagnostic. Les différences méritent toutefois d'être connues car elles peuvent donner de précieuses indications au clinicien, notamment lorsqu'on relie l'étiologie au pronostic.

Les symptômes observés lors de la présentation de l'animal sont souvent (mais pas toujours) dominés par des signes d'hypokaliémie (faiblesse musculaire) liée à une kaliurèse augmentée et/ou des signes d'HTAS (comme une perte de vision due à un décollement de rétine et/ou une hémorragie intraoculaire). L'imbrication étroite à la fois clinique et physiopathologique de l'HAP avec la MRC, maladie beaucoup plus répandue, complique le diagnostic.

L'anamnèse, l'examen clinique, la numération-formule sanguine, le bilan biochimique (sodium, potassium, urée, créatinine, glucose, fructosamines, calcium, phosphore), l'analyse urinaire et le dosage de la thyroxine permettent de dresser un tableau clinique complet en première intention.

Le ratio « CPA / ARP », appelé ratio aldostérone / rénine est le meilleur test de dépistage de l'HAP chez le chat, bien que rarement disponible dans la pratique du fait de la difficulté du dosage de la rénine plasmatique. L'imagerie médicale peut permettre de différencier une HMBI de la zone glomérulée d'un phénomène néoplasique. En effet, la suppression de l'ARP est variable.

Le dosage de l'aldostérone et l'imagerie des deux surrénales devraient être effectués pour tout cas d'hypertension et/ou d'hypokaliémie apparemment idiopathiques (Ash, Tasker, 2005), surtout si ces paramètres se révèlent réfractaires à un traitement symptomatique.

Il est essentiel de décrire et de latéraliser l'atteinte surrénalienne, d'identifier une éventuelle extension à la veine cave caudale et de rechercher des métastases à distances afin de choisir la meilleure solution thérapeutique.

Pour une HMBI, une tumeur surrénalienne unilatérale non opérable ou lors de la mise en évidence de métastases à distance, un traitement médical est possible. L'usage de la spironolactone et d'une supplémentation en potassium peut réussir à améliorer les signes cliniques de polymyopathie hypokaliémique (Ash, Tasker, 2005). L'amlodipine peut être ajoutée pour parvenir à juguler l'HTAS mais, dans certains cas, l'hypertension s'avère réfractaire au traitement (Ash, Tasker, 2005 ; Flood et al., 1999).

La surrénalectomie unilatérale est le traitement de choix lors d'un HAP unilatéral confirmé (Lo et al., 2014), à condition de sélectionner judicieusement les candidats à cette chirurgie. L'hémorragie de la veine cave caudale est la complication per-/post-opératoire la plus fréquemment rencontrée et peut s'avérer mortelle (Ash, Tasker, 2005). L'HTAS et l'hypokaliémie ont de grandes chances de disparaître suite à la chirurgie.

Toutefois, suite à la chirurgie d'exérèse complète d'une tumeur unilatérale sécrétant de l'aldostérone et n'ayant pas métastasé (et en l'absence de complications), le pronostic est excellent dans la plupart des cas. Une période de rémission d'environ cinq ans peut être observée de façon consécutive à la surrénalectomie et aucun traitement médical n'est nécessaire dans la plupart des cas.

Le temps de survie rapporté chez des chats recevant un traitement médical va de quelques mois à plusieurs années (Flood et al., 1999 ; Schulman, 2010 ; Ash, Tasker, 2005) et la qualité de vie est généralement excellente.

Les chats souffrant d'HAP seraient prédisposés de façon précoce au développement d'une HTAS et par la suite d'une MRC au stade non azotémique, le tout sans activation préalable nécessaire du SRAA. En effet, le chat pourrait être un modèle d'hypertension essentielle à ARP basse chez le chat et lors d'HAP où le niveau basal de la CPA devient extrêmement élevé, cette tendance serait alors renforcée.

Ainsi, dans le cas où la maladie rénale chronique serait la cause primaire de l'HTAS et/ou de l'hypokaliémie, l'HAP serait un facteur d'entretien de la maladie rénale chronique (Javadi et al., 2005). La prise en charge (médicale ou chirurgicale) d'un HAP pourrait donc permettre de « récupérer » certains cas de MRC jugés réfractaires au traitement de première intention.

D'autre part, la forme non tumorale d'HAP chez le chat est très semblable à l'HAP qualifié d'« idiopathique » chez l'homme. Cette affection semble être associée au développement d'une maladie rénale chronique qui pourrait être en partie liée à la suppression incomplète de l'ARP lors de forme non tumorale.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

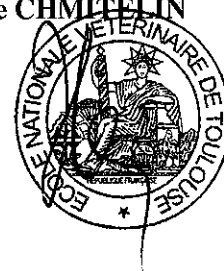
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Armelle DIQUELOU, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **CRISTANTE Romain** intitulée « **L'hyperaldostéronisme primaire chez le chat : Etude bibliographique.**» et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

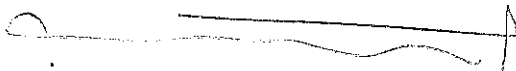


Fait à Toulouse, le 10 mai 2016
Docteur Armelle DIQUELOU
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMTELIN

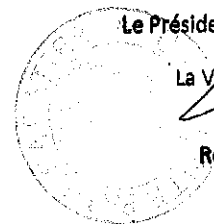


Professeur Béatrice DULY-BOUHANICK
Service de Médecine Interne et Hypertension
CHU de TOULOUSE - Hôpital RANGUEIL
1, Avenue Jean Poulhès
TOULOUSE Cedex 9
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 32 26 17 - Fax 05 61 32 26 17
RPPS : 100 104 54 1
Le Président du jury :
Professeure Béatrice DULY-BOUHANICK



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégitation,
La Vice-Présidente de la CFVU



Regine ANDRE-OBRECHT

M. CRISTANTE Romain
a été admis(e) sur concours en : 2010
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 26/06/2014
a validé son année d'approfondissement le : 24/09/2015
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

- ACIERNO, MJ. et LABATO, MA., 2005. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. In : *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. février 2005. 20, p. 23-30.
- AGUILERA, G. et CATT, K. J., 1986. Participation of voltage-dependent calcium channels in the regulation of adrenal glomerulosa function by angiotensin II and potassium. In : *Endocrinology*. janvier 1986.118, p. 112-118.
- AHN, A., 1994. Hyperaldosteronism in cats. In : *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small Animal)*. août 1994. 9, p. 153-157.
- AMAR, L, PLOUIN, PF et STEICHEN, O, 2010. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. In : *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010. 5, p. 9.
- AMAR, L., ROQUEPLO, A.-P. GIMENEZ, HERNIGOU, A., ROSSIGNOL, P. et PLOUIN, P.-F., 2007. Hyperaldostéronisme primaire. In : *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. janvier 2007. 4, p. 1-7.
- ANDERSON, D. H., STERN, W. H., FISHER, S. K., ERICKSON, P. A. et BORGULA, G. A., 1983. Retinal detachment in the cat: the pigment epithelial-photoreceptor interface. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. juillet 1983. 24, p. 906-926.
- ARNALDI, GMrco, 2012. Adrenal incidentaloma. In : *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2012. 26, p. 405-419.
- ASH, R et TASKER, S, 2005. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. In : *Journal of Feline Medicine & Surgery*. juin 2005. 7, p. 173-182.
- AUBERT, S, WACRENIER, A, LEROY, X, DEVOS, PB, PROYE, Charles, WEMEAU, JL, LECOMTE-HOUCKE, MEmanuella, 2002. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. In : *The American Journal of Surgical Pathology*. décembre 2002.26, p. 1612-1619.
- AUGUST, JR. (éd.), 2010. *Consultations in feline internal medicine 6*. St. Louis, Mo : Elsevier.
- BARRERA, J S., BERNARD, F, EHRHART, E. J., WITHROW, S J. et MONNET, E, 2013. Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juin 2013. 242, p. 1715-1721.
- BARTGES, J. W., WILLIS, A. M. et POLZIN, D. J., 1996. Hypertension and renal disease. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. novembre 1996. 26, p. 1331-1345.
- BARTHEZ, P. Y., NYLAND, T. G. et FELDMAN, E. C., 1995. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 novembre 1995. 207, p. 1180-1183.
- BARTHEZ, P. Y., NYLAND, T. G. et FELDMAN, E. C., 1998. Ultrasonography of the adrenal glands in the dog, cat, and ferret. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. juillet 1998. 28, p. 869-885.

- BECKER, K L, 2002. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 2002. S.I. : Lippincott Williams and Wilkins.
- BODEY, A. R. et SANSOM, J., 1998. Epidemiological study of blood pressure in domestic cats. In : *The Journal of Small Animal Practice*. décembre 1998. 39, p. 567-573.
- BODIE, B., NOVICK, A. C., PONTES, J. E., STRAFFON, R. A., MONTIE, J. E., BABIAK, T., SHEELER, L. et SCHUMACHER, P., 1989. The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma. In : *The Journal of Urology*. février 1989. 141, p. 257-260.
- BOER, P., HENÉ, R. J., KOOMANS, H. A., NIEUWENHUIS, M. G., GEYSKES, G. G. et MEES, E. J., 1983. Blood and extracellular fluid volume in patients with Bartter's syndrome. In : *Archives of Internal Medicine*. octobre 1983. 143, p. 1902-1905.
- BOER, W. H., KOOMANS, H. A. et DORHOUT MEES, E. J., 1987. Lithium clearance in mineralocorticoid escape in humans. In : *The American Journal of Physiology*. mars 1987. 252, p. 382-386.
- BONAGURA, JD, TWEDT, D C et KIRK, RW, 2014. *Kirk's current veterinary therapy XV*. S.I.
- BOON, W. C., COGHLAN, J. P., CURNOW, K. M. et MCDOUGALL, J. G., 1997. Aldosterone secretion: a molecular perspective. In : *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. novembre 1997. 8, p. 346-354.
- BOORD, M. et GRIFFIN, C., 1999. Progesterone secreting adrenal mass in a cat with clinical signs of hyperadrenocorticism. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mars 1999. 214, p. 666-669.
- BRADBERRY, S. M. et VALE, J. A., 1995. Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. In : *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. 1995. 33, p. 295-310.
- BRALEY, L. M., ADLER, G. K., MORTENSEN, R. M., CONLIN, P. R., CHEN, R., HALLAHAN, J., MENACHERY, A. I. et WILLIAMS, G. H., 1992. Dose effect of adrenocorticotropin on aldosterone and cortisol biosynthesis in cultured bovine adrenal glomerulosa cells: in vitro correlate of hyperreninemic hypoaldosteronism. In : *Endocrinology*. juillet 1992. 131, p. 187-194.
- BRAVO, E. L., 1994. Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. In : *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. juin 1994. 23, p. 271-283.
- BRAVO, E. L., TARAZI, R. C., DUSTAN, H. P., FOUAD, F. M., TEXTOR, S. C., GIFFORD, R. W. et VIDT, D. G., 1983. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. In : *The American Journal of Medicine*. avril 1983. 74, p. 641-651.
- BREITSCHWERDT, E. B., MEUTEN, D. J., GREENFIELD, C. L., ANSON, L. W., COOK, C. S. et FULGHUM, R. E., 1985. Idiopathic hyperaldosteronism in a dog. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 octobre 1985. 187, p. 841-845.
- BRISCOE, K, BARRS, V R., FOSTER, D F. et BEATTY, J A., 2009. Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. septembre 2009. 11, p. 758-762.
- BROBST, D., 1986. Review of the pathophysiology of alterations in potassium homeostasis. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 1986. 188, p. 1019-1025.

- BRODBELT, D, 2009. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. In : *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. novembre 2009. 182, p. 152-161.
- BRODBELT, D, 2010. Feline anesthetic deaths in veterinary practice. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. novembre 2010. 25, p. 189-194.
- BRODBELT, D. C., PFEIFFER, D. U., YOUNG, L. E. et WOOD, J. L. N., 2007. Risk factors for anaesthetic-related death in cats: results from the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities (CEPSAF). In : *British Journal of Anaesthesia*. novembre 2007. 99, p. 617-623.
- BROWN, C. A, BOULDIN, M J., BLACKSTON, J W., DUDDLESTON, D N., SHEPHERD, J M. et HICKS, G S., 2002. Hyperaldosteronism: the internist's hypertensive disease. In : *The American Journal of the Medical Sciences*. octobre 2002. 324, p. 227-231.
- BROWN, JJ, CHINN, RH et FERRIS, JB, 1970. Hypertension with hyperaldosteronism and low plasma renin concentration: The effect of prolonged treatment with spironolactone. In : *QJ Med*. 1970. 39, p. 631.
- BROWN, J. L., WASSER, S. K., WILDT, D. E. et GRAHAM, L. H., 1994. Comparative aspects of steroid hormone metabolism and ovarian activity in felids, measured noninvasively in feces. In : *Biology of Reproduction*. octobre 1994. 51, p. 776-786.
- BROWN, S., ATKINS, C., BAGLEY, R., CARR, A., COWGILL, L., DAVIDSON, M., EGNER, B., ELLIOTT, J., HENIK, R., LABATO, M., LITTMAN, M., POLZIN, D., ROSS, L., SNYDER, P., STEPIEN, R. et AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2007. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. juin 2007. 21, p. 542-558.
- CALHOUN, D A., 2007. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Pro. In : *Hypertension*. septembre 2007. 50, 447-453.
- CAPEN, CC, CARLTON, W, MCGAVIN, M. D, ZACHARY, J F et THOMSON, R. G, 2000. *Thomson's special veterinary pathology*. St. Louis : Mosby.
- CARTEE, R. E., SELCER, B. A. et PATTON, C. S., 1980. Ultrasonographic diagnosis of renal disease in small animals. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mars 1980. 176, p. 426-430.
- CARTLEDGE, S. et LAWSON, N., 2000. Aldosterone and renin measurements. In : *Annals of Clinical Biochemistry*. mai 2000. 37, p. 262-278.
- CATENA, C, COLUSSI, GL, NADALINI, E, CHIUCH, A, BAROSELLI, S, LAPENNA, R et SECHI, L A., 2007. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. In : *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. juillet 2007. 2, p. 722-731.
- CELEN, O., O'BRIEN, M. J., MELBY, J. C. et BEAZLEY, R. M., 1996. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. In : *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. juin 1996. 131, p. 646-650.
- CHIARAMONTE, D et GRECO, D S., 2007. Feline adrenal disorders. In : *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. février 2007. 22, p. 26-31.

COMBES, A, PEY, P, PAEPE, D, ROSENBERG, D, DAMINET, S, PUTCUYPS, I, BEDU, AS, DUCHATEAU, L, DE FORNEL-THIBAUD, P, BENCHEKROUN, G et SAUNDERS, JH., 2013. Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2013. 15, p. 445-457.

COMBES, A, STOCK, E, VAN DER VEKENS, E, DUCHATEAU, L, VAN RYSSSEN, B et SAUNDERS, J H., 2014. Ultrasonographical examination of feline adrenal glands: intra- and inter-observer variability. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2014. 16, p. 937-942.

COMBES, A, VANDERMEULEN, E, DUCHATEAU, L, PEREMANS, K, DAMINET, S et SAUNDERS, J, 2012. Ultrasonographic measurements of adrenal glands in cats with hyperthyroidism. In : *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. avril 2012. 53, p. 210-216.

CONNELL, J M. C. et DAVIES, E, 2005. The new biology of aldosterone. In : *The Journal of Endocrinology*. juillet 2005. 186, p. 1-20.

CONNELL, J M. C., MACKENZIE, S M., FREEL, E. M, FRASER, R et DAVIES, E, 2008. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. In : *Endocrine Reviews*. avril 2008. 29, p. 133-154.

CONN, J W et HINERMAN, D L, 1977. Spironolactone-induced inhibition of aldosterone biosynthesis in primary aldosteronism: morphological and functional studies. In : *Metabolism*. 1977. 26, p. 1293-1307.

CONN, J. W., 1955. Primary aldosteronism. In : *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. avril 1955. 45, 661-664.

CONN, J. W., 1964. Plasma renin activity in primary aldosteronism. importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. In : *JAMA*. 19 octobre 1964. 190, p. 222-225.

CONN, J. W., 1966. The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. In : *Harvey Lectures*. 1967 1966. 62, p. 257-291.

CONN, J. W., COHEN, E. L. et ROVNER, D. R., 1964. suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. In : *JAMA*. 19 octobre 1964. 190, p. 213-221.

CONN, J. W., COHEN, E. L., ROVNER, D. R. et NESBIT, R. M., 1965. normokalemic primary aldosteronism. a detectable cause of curable « essential » hypertension. In : *JAMA*. 19 juillet 1965. 193, p. 200-206.

COURT, M. H. et GREENBLATT, D. J., 1997. Molecular basis for deficient acetaminophen glucuronidation in cats. An interspecies comparison of enzyme kinetics in liver microsomes. In : *Biochemical Pharmacology*. 4 avril 1997. 53, p. 1041-1047.

CULP, W T. N., MAYHEW, P D. et BROWN, D C., 2009. The effect of laparoscopic versus open ovariectomy on postsurgical activity in small dogs. In : *Veterinary surgery: VS*. octobre 2009. 38, p. 811-817.

DANFORTH, D. N., ORLANDO, M. M., BARTTER, F. C. et JAVADPOUR, N., 1977. Renal changes in primary aldosteronism. In : *The Journal of Urology*. février 1977. 117, p. 140-144.

DANIEL, G, MAHONY, O M., MARKOVICH, J E., APPLEMAN, E, MONAGHAN, K N., LAWRENCE, Y A., FIOCCHI, E. H, WEAVER, K, JOHNSTON, A et BARTON, B, 2015. Clinical

findings, diagnostics and outcome in 33 cats with adrenal neoplasia (2002-2013). In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 24 février 2015.

DANIEL, G., MAHONY, O. M., MARKOVICH, J. E., APPLEMAN, E., MONAGHAN, K. N., LAWRENCE, Y. A., FIOCCHI, E. H., WEAVER, K., JOHNSTON, A. et BARTON, B., 2015. Clinical findings, diagnostics and outcome in 33 cats with adrenal neoplasia (2002-2013). In : *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24 février 2015.

DAUNT, N, 2005. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. In : *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* octobre 2005. 25, p. S143-158.

DAVIES, R. G. et GEMMELL, L., 2001. Severe hypokalaemia causing acute respiratory failure. In : *Anaesthesia*. juillet 2001.56, p. 694-695.

DAVIS, M K., SCHOCHET, R A. et WRIGLEY, R, 2012. Ultrasonographic identification of vascular invasion by adrenal tumors in dogs. In : *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. août 2012. 53, p. 442-445.

DECLUE, A E., BRESHEARS, L A., PARDO, I D., KERL, M E., PERLIS, J et COHN, L A., 2005. Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat with an adrenal cortical carcinoma. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. juin 2005. 19, p. 355-358.

DECLUE, A E., MARTIN, L G., BEHREND, E N., COHN, L A., DISMUKES, D I. et LEE, H P., 2011. Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 janvier 2011. 238, p. 176-182.

DEMAY, R M, 2012. *The art and science of cytopathology*. Chicago, IL. : Am Soc Clinical Pathology.

DE VENECIA, G. et JAMPOL, L. M., 1984. The eye in accelerated hypertension. II. Localized serous detachments of the retina in patients. In : *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*. janvier 1984. 102, p. 68-73.

DEVITT, C M., COX, R E. et HAILEY, J J., 2005. Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 septembre 2005. 227, p. 921-927.

DIBARTOLA, S. P., RUTGERS, H. C., ZACK, P. M. et TARR, M. J., 1987. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 1987. 190, p. 1196-1202.

DIBARTOLA, S P. (éd.), 1992. *Fluid therapy in small animal practice*. Philadelphia [u.a.] : Saunders.

DIBARTOLA, S P. (éd.), 2012. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 4th ed. St. Louis, Mo : Saunders/Elsevier.

DJAJADININGRAT-LAANEN, S. C., GALAC, BOEVÉ, M. H., BOROFFKA, S. a. E. B., NAAN, E. C., IJZER, J. et KOOISTRA, H. S., 2013. Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. décembre 2013. 27, p. 1493-1499.

DJAJADININGRAT-LAANEN, S. C., GALAC, S., CAMELBEECK, S. E., VAN LAAR, K. J. C., BOER, P. et KOOISTRA, H. S., 2008. Urinary aldosterone to creatinine ratio in cats before and after suppression with salt or fludrocortisone acetate. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. décembre 2008. 22, np. 1283-1288.

DJAJADININGRAT-LAANEN, S C., GALAC, S et KOOISTRA, H S., 2011. Primary hyperaldosteronism. In : *Journal of Feline Medicine & Surgery*. septembre 2011. 13, p. 641-650.

DOPPMAN, J. L., 1993. The dilemma of bilateral adrenocortical nodularity in Conn's and Cushing's syndromes. In : *Radiologic Clinics of North America*. septembre 1993. 31, p. 1039-1050.

DOUMA, S, PETIDIS, K, DOUMAS, M, PAPAETHIMIOU, P, TRIANTAFYLLOU, A, KARTALI, N, PAPADOPOULOS, N, VOGIATZIS, K et ZAMBOULIS, C, 2008. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. In : *Lancet*. 7 juin 2008. 371, p. 1921-1926.

DOW, S. W., FETTMAN, M. J., CURTIS, C. R. et LECOUTEUR, R. A., 1989. Hypokalemia in cats: 186 cases (1984-1987). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 1989. 194, p. 1604-1608.

DOW, S. W., FETTMAN, M. J., LECOUTEUR, R. A. et HAMAR, D. W., 1987. Potassium depletion in cats: renal and dietary influences. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 1987. 191, p. 1569-1575.

DOW, S. W., LECOUTEUR, R. A., FETTMAN, M. J. et SPURGEON, T. L., 1987. Potassium depletion in cats: hypokalemic polymyopathy. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 1987. 191, p. 1563-1568.

DUESBERG, C. et PETERSON, M. E., 1997. Adrenal disorders in cats. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 1997. 27, p. 321-347.

DUNCAN, J. L., FUHRMAN, G. M., BOLTON, J. S., BOWEN, J. D. et RICHARDSON, W. S., 2000. Laparoscopic adrenalectomy is superior to an open approach to treat primary hyperaldosteronism. In : *The American Surgeon*. octobre 2000. 66, np. 932-935.

EDWARDS, C. R., STEWART, P. M., BURT, D., BRETT, L., MCINTYRE, M. A., SUTANTO, W. S., DE KLOET, E. R. et MONDER, C., 1988. Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. In : *Lancet*. 29 octobre 1988. 2, p. 986-989.

EGER, C E., ROBINSON, W F. et HUXTABLE, C R. R., 1983. Primary aldosteronism (Conn's syndrome) in a cat; a case report and review of comparative aspects. In : *Journal of Small Animal Practice*. mai 1983. 24, p. 293-307.

EPSTEIN, M., 2001a. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. In : *Journal of the Royal Society of Medicine*. août 2001. 94, p. 378-383.

EPSTEIN, M., 2001b. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. In : *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. avril 2001. 37, p. 677-688.

EPSTEIN, M., 2001c. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. In : *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. juillet 2001. 40, p. 573-583.

ERIKSSON, B., ORLEFORS, H., OBERG, K., SUNDIN, A., BERGSTRÖM, M. et LÅNGSTRÖM, B., 2005. Developments in PET for the detection of endocrine tumours. In : *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2005. 19, p. 311-324.

ETTINGER, S J et FELDMAN, E C, 2010. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. 1 1*. St. Louis : Elsevier Saunders.

FALLO, F, VEGLIO, F, BERTELLO, C, SONINO, N, DELLA MEA, P, ERMANI, M, RABBIA, F, FEDERSPIL, G et MULATERO, P, 2006. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. février 2006. 91, p. 454-459.

FARGE, D., CHATELLIER, G., PAGNY, J. Y., JEUNEMAITRE, X., PLOUIN, P. F. et CORVOL, P., 1987. Isolated clinical syndrome of primary aldosteronism in four patients with adrenocortical carcinoma. In : *The American Journal of Medicine*. octobre 1987. 83, p. 635-640.

FELDMAN, E C et NELSON, R W, 2004. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. St. Louis, Mo. : Saunders.

FERIA, I, PICHARDO, I, JUÁREZ, P, RAMÍREZ, V, GONZÁLEZ, M A., URIBE, N, GARCÍA-TORRES, R, LÓPEZ-CASILLAS, F, GAMBA, G et BOBADILLA, N A., 2003. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. In : *Kidney International*. janvier 2003. 63, p. 43-52.

FERRISS, J. B., BROWN, J. J., CUMMING, A. M., FRASER, R., LEVER, A. F., PEACOCK, M. et ROBERTSON, J. I., 1983. Primary hyperparathyroidism associated with primary hyperaldosteronism. In : *Acta Endocrinologica*. juillet 1983. 103, p. 365-370.

FETTMAN, M. J., 1989. Feline kaliopenic polymyopathy/nephropathy syndrome. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mai 1989. 19, p. 415-432.

FINCO, D. R., BROWN, S. A., BARSANTI, J. A., BARTGES, J. W. et COOPER, T. A., 1997. Reliability of using random urine samples for « spot » determination of fractional excretion of electrolytes in cats. In : *American Journal of Veterinary Research*. novembre 1997. 58, p. 1184-1187.

FINDLAY, A. L., FITZSIMONS, J. T. et KUCHARCZYK, J., 1979. Dependence of spontaneous and angiotensin-induced drinking in the rat upon the oestrous cycle and ovarian hormones. In : *The Journal of Endocrinology*. août 1979. 82, p. 215-225.

FLOOD, SM, RANDOLPH, JF, GELZER, AR et REFSAL, K, 1999. Primary hyperaldosteronism in two cats. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. septembre 1999. 35, p. 411-416.

FOGARI, R, PRETI, P, ZOPPI, A, RINALDI, A, FOGARI, E et MUGELLINI, A, 2007. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. In : *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. février 2007. 30, p. 111-117.

FOGO, A. B., 2000. Pathology of progressive nephropathies. In : *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. mai 2000. 9, p. 241-246.

FOSSUM, T (éd.), 2013. *Small animal surgery*. 4th ed. St. Louis, Mo : Elsevier Mosby.

- FOXIUS, A., RAMBOUX, A., LEFEBVRE, Y., BROZE, B., HAMELS, J. et SQUIFFLET, J., 1999. Hazards of laparoscopic adrenalectomy for Conn's adenoma. When enthusiasm turns to tragedy. In : *Surgical Endoscopy*. juillet 1999. 13, p. 715-717.
- FUNDER, J. W., 1999. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase: Cinderella meets Prince Serendip. In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. février 1999. 84, p. 393-394.
- FUNDER, J. W., PEARCE, P. T., MYLES, K. et ROY, L. P., 1990. Apparent mineralocorticoid excess, pseudohypoaldosteronism, and urinary electrolyte excretion: toward a redefinition of mineralocorticoid action. In : *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. novembre 1990. 4, p. 3234-3238.
- FUNDER, J. W., PEARCE, P. T., SMITH, R. et SMITH, A. I., 1988. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. In : *Science (New York, N.Y.)*. octobre 1988. 242, p. 583-585.
- GADDAM, K K., PIMENTA, E, HUSAIN, S et CALHOUN, D A., 2009. Aldosterone and cardiovascular disease. In : *Current Problems in Cardiology*. février 2009. 34, p. 51-84.
- GANGULY, A., 1998. Primary aldosteronism. In : *The New England Journal of Medicine*. 17 décembre 1998. 339, p. 1828-1834.
- GIACCHETTI, G, TURCHI, F, BOSCARO, M et RONCONI, V, 2009. Management of primary aldosteronism: its complications and their outcomes after treatment. In : *Current Vascular Pharmacology*. avril 2009. 7, p. 244-249.
- GILSON, S. D., WITHROW, S. J. et ORTON, E. C., 1994. Surgical treatment of pheochromocytoma: technique, complications, and results in six dogs. In : *Veterinary surgery: VS*. juin 1994. 23, p. 195-200.
- GLÁZ, E., RÁCZ, K., VARGA, I., KISS, R., TÓTH, M. et FÜTÖ, L., 1993. Mineralocorticoid production of adrenal cortical adenomas. In : *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. avril 1993. 45, p. 57-64.
- GOMEZ-SANCHEZ, C. E., ROSSI, G. P., FALLO, F. et MANNELLI, M., 2010. Progress in primary aldosteronism: present challenges and perspectives. In : *Hormone and Metabolic Research = Hormon-Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Métabolisme*. juin 2010. 42, p. 374-381.
- GÓMEZ-SÁNCHEZ, E. P., ZHOU, M. et GOMEZ-SANCHEZ, C. E., 1996. Mineralocorticoids, salt and high blood pressure. In : *Steroids*. avril 1996. 61, p. 184-188.
- GORDON, R. D., STOWASSER, M., TUNNY, T. J., KLEMM, S. A., FINN, W. L. et KREK, A. L., 1991. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. In : *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. mai 1991. 18, p. 283-286.
- GORDON, R. D., ZIESAK, M. D., TUNNY, T. J., STOWASSER, M. et KLEMM, S. A., 1993. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. In : *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. mai 1993. 20, p. 296-298.
- GRADY, R. W., KAYLOR, W. M., LEE, J. C., BRAVO, E. L., GEPHARDT, G. N. et NOVICK, A. C., 1996. Renal pathology in patients with primary hyperaldosteronism secondary to an adrenal cortical adenoma. In : *Urology*. septembre 1996. 48, p. 369-372.

GRAHAM, L. H. et BROWN, J. L., 1996. Cortisol metabolism in the domestic cat and implications for non-invasive monitoring of adrenocortical function in endangered felids. In : *Zoo Biology*. 1996. 15, p. 71-82.

GRAVES, T. K., 2011. When normal is abnormal: keys to laboratory diagnosis of hidden endocrine disease. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. mai 2011. 26, p. 45-51.

GREENBLATT, D. J. et KOCH-WESER, J., 1973. Adverse reactions to spironolactone. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. In : *JAMA*. 2 juillet 1973. 225, p. 40-43.

GREENE, E. L., KREN, S. et HOSTETTER, T. H., 1996. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. In : *The Journal of Clinical Investigation*. 15 août 1996. 98, p. 1063-1068.

GRIFFING, G. T., BERELOWITZ, B., HUDSON, M., SALZMAN, R., MANSON, J. A., AURRECHIA, S., MELBY, J. C., PEDERSEN, R. C. et BROWNIE, A. C., 1985. Plasma immunoreactive gamma melanotropin in patients with idiopathic hyperaldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and essential hypertension. In : *The Journal of Clinical Investigation*. juillet 1985. 76, p. 163-169.

GUNN-MOORE, D., 2005. Feline endocrinopathies. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2005. 35, p. 171-210.

GUTHRIE, G. P., 1981. Multiple plasma steroid responses to graded ACTH infusions in patients with primary aldosteronism. In : *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. septembre 1981. 98, p. 364-373.

HABSCHEID, W., PFEIFFER, M., DEMMRICH, J. et MÜLLER, H. A., 1990. [Puncture track metastasis after ultrasound-guided fine-needle puncture biopsy. A rare complication?]. In : *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*. 9 février 1990. 115, p. 212-215.

HALDANE, S., GRAVES, T. K., BATEMAN, S. et LICHTENSTEIGER, C. A., 2007. Profound hypokalemia causing respiratory failure in a cat with hyperaldosteronism. In : *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. juin 2007. 17, p. 202-207.

HALL, J.E., 2010. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* [en ligne]. S.l. : Elsevier Health Sciences. Guyton Physiology.

HARVEY, P. J., WING, L. M., SAVAGE, J. et MOLLOY, D., 1999. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. In : *Journal of Hypertension*. mars 1999. 17, p. 405-411.

HERRERA, M. A., MEHL, M. L., KASS, P. H., PASCOE, P. J., FELDMAN, E. C. et NELSON, R. W., 2008. Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. décembre 2008. 22, p. 1333-1339.

HERWIG, K. R., 1979. Primary aldosteronism: experience with thirty-eight patients. In : *Surgery*. septembre 1979. 86, p. 470-474.

HIRAMATSU, K., YAMADA, T., YUKIMURA, Y., KOMIYA, I., ICHIKAWA, K., ISHIHARA, M., NAGATA, H. et IZUMIYAMA, T., 1981. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. In : *Archives of Internal Medicine*. novembre 1981. 141, p. 1589-1593.

HOERAUF, A. et REUSCH, C., 1999. Ultrasonographic characteristics of both adrenal glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. juin 1999. 35, p. 193-199.

HONDA, M., TSUCHIYA, M., TAMURA, H., WATANABE, H., IZUMI, Y., HATANO, M., SHIRATSUCHI, T., DEN, K., KAWAOI, A. et OKANO, T., 1982. In vivo and in vitro studies on steroid metabolism in a case of primary aldosteronism with multiple lesions of adenoma and nodular hyperplasia. In : *Endocrinologia Japonica*. octobre 1982. 29, p. 529-540.

HOSTETTER, T. H., ROSENBERG, M. E., IBRAHIM, H. N. et JUKNEVICIUS, I., 2001. Aldosterone in renal disease. In : *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. janvier 2001. 10, p. 105-110.

ISHIKAWA, T., SOWA, M., NAGAYAMA, M., NISHIGUCHI, Y. et YOSHIKAWA, K., 1997. Laparoscopic adrenalectomy: comparison with the conventional approach. In : *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*. août 1997. 7, p. 275-280.

JAFFE, M. H., GROOTERS, A. M., PARTINGTON, B. P., CAMUS, A. C. et HOSGOOD, G., 1999. Extensive venous thrombosis and hind-limb edema associated with adrenocortical carcinoma in a dog. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. août 1999. 35, p. 306-310.

JAVADI, S., DJAJADININGRAT-LAANEN, S.C., KOOISTRA, H.S., VAN DONGEN, A.M., VOORHOUT, G., VAN SLUIJS, F.J., VAN DEN INGH, T.S.G.A.M., BOER, W.H. et RIJNBERK, A., 2005. Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. In : *Domestic Animal Endocrinology*. janvier 2005. 28, p. 85-104.

JAVADI, S., SLINGERLAND, L I., VAN DE BEEK, M G., BOER, P, BOER, W H., MOL, J A., RIJNBERK, A et KOOISTRA, H S., 2004. Plasma renin activity and plasma concentrations of aldosterone, cortisol, adrenocorticotropic hormone, and alpha-melanocyte-stimulating hormone in healthy cats. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. octobre 2004. 18, p. 625-631.

JENSEN, J., HENIK, R. A., BROWNFIELD, M. et ARMSTRONG, J., 1997. Plasma renin activity and angiotensin I and aldosterone concentrations in cats with hypertension associated with chronic renal disease. In : *American Journal of Veterinary Research*. mai 1997. 58, p. 535-540.

JEPSON, R. E., SYME, H. M. et ELLIOTT, J., 2014. Plasma renin activity and aldosterone concentrations in hypertensive cats with and without azotemia and in response to treatment with amlodipine besylate. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. février 2014. 28, p. 144-153.

JIMÉNEZ PELÁEZ, M, BOUVY, B M. et DUPRÉ, G P., 2008. Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. In : *Veterinary surgery: VS*. juillet 2008. 37, p. 444-453.

JOHNSON, K. D., HENRY, C. J., MCCAWE, D. L., TURNQUIST, S. E., STOLL, M. R., KIUPEL, M. et BONDY, P. J., 2006. Primary hyperaldosteronism in a dog with concurrent lymphoma. In : *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*. novembre 2006. 53, p. 467-470.

KANE, E., ROGERS, Q.R. et MORRIS, J.G., 1981. Feeding behavior of the cat fed laboratory and commercial diets. In : *Nutrition Research*. janvier 1981. 1, p. 499-507.

KANG, A K. et MILLER, J A., 2002. Effects of gender on the renin-angiotensin system, blood pressure, and renal function. In : *Current Hypertension Reports*. avril 2002. 4, p. 143-151.

KAPLAN, N. M., 1967. Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. In : *Annals of Internal Medicine*. juin 1967. 66, p. 1079-1090.

KARAGIANNIS, A, TZIOMALOS, K, KAKAFIKA, A I., ATHYROS, V G., HARSOULIS, F et MIKHAILIDIS, D P., 2008. Medical treatment as an alternative to adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas. In : *Endocrine-Related Cancer*. septembre 2008. 15, p. 693-700.

KASISKE, B. L., 1987. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. In : *Kidney International*. mai 1987. 31, p. 1153-1159.

KEELE, SJ, SMITH, KC et SYME, H. M., 2009. Adrenocortical morphology in cats with chronic kidney disease (CKD) and systemic hypertension. In : Royal Veterinary College, London, UK, 2009. p. 1328.

KEMPERS, M J. E., LENDERS, J W. M., VAN OUTHEUSDEN, L, VAN DER WILT, GJ, SCHULTZE KOOL, L J., HERMUS, A R. M. M. et DEINUM, J, 2009. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. In : *Annals of Internal Medicine*. septembre 2009. 151, p. 329-337.

KIFOR, I., MOORE, T. J., FALLO, F., SPERLING, E., CHIOU, C. Y., MENACHERY, A. et WILLIAMS, G. H., 1991. Potassium-stimulated angiotensin release from superfused adrenal capsules and enzymatically dispersed cells of the zona glomerulosa. In : *Endocrinology*. août 1991. 129, p. 823-831.

KLEY, S., ALT, M., ZIMMER, C., HOERAUF, A. et REUSCH, C. E., 2007. Evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test and ultrasonographic measurements of the adrenal glands in cats with diabetes mellitus. In : *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde*. novembre 2007. 149, p. 493-500.

KNOX, F. G., BURNETT, J. C., KOHAN, D. E., SPIELMAN, W. S. et STRAND, J. C., 1980. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. In : *Kidney International*. mars 1980. 17, p. 263-276.

KOLLOCH, R. E., KRUSE, H. J., FRIEDRICH, R., RUPPERT, M., OVERLACK, A. et STUMPE, K. O., 1996. Role of epinephrine-induced hypokalemia in the regulation of renin and aldosterone in humans. In : *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. janvier 1996. 127, p. 50-56.

KOUTINAS, C K., SOUBASIS, N C., DJAJADININGRAT-LAANEN, S C., KOLIA, E et THEODOROU, K, 2015. Urinary Aldosterone/Creatinine Ratio After Fludrocortisone Suppression Consistent with PHA in a Cat. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. octobre 2015. 51, p. 338-341.

KUMAGAI, E, ADACHI, H, JACOBS, D R., HIRAI, Y, ENOMOTO, M, FUKAMI, A, OTSUKA, M, KUMAGAE, S, NANJO, Y, YOSHIKAWA, K, ESAKI, E, YOKOI, K, OGATA, K, KASAHARA, A, TSUKAGAWA, E, OHBU-MURAYAMA, K et IMAIZUMI, T, 2011. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. In : *Hypertension*. décembre 2011. 58, p. 1043-1048.

KUROSUKI DE BOLD, M. L., 1999. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. In : *Cardiovascular Research*. mars 1999. 41, p. 524-531.

KYLES, A E., FELDMAN, E C., DE COCK, H E. V., KASS, P H., MATHEWS, K G., HARDIE, E M., NELSON, R W., ILKIW, J E. et GREGORY, C R., 2003. Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2003. 223, p. 654-662.

- LABELLE, P., KYLES, A. E., FARVER, T. B. et DE COCK, H. E. V., 2004. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. In : *Veterinary Pathology*. septembre 2004. 41, p. 490-497.
- LANG, J M., SCHERTEL, E, KENNEDY, S, WILSON, D, BARNHART, M et DANIELSON, B, 2011. Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. décembre 2011. 47, p. 428-435.
- LARAGH, J. H., 1973. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. In : *The American Journal of Medicine*. septembre 1973. 55, p. 261-274.
- LARAGH, J. H., SEALEY, J. E., BÜHLER, F. R., VAUGHAN, E. D., BRUNNER, H. R., GAVRAS, H. et BAER, L., 1975. The renin axis and vasoconstriction volume analysis for understanding and treating renovascular and renal hypertension. In : *The American Journal of Medicine*. janvier 1975. 58, p. 4-13.
- LAULER, D. P., 1990. Aldosterone and spironolactone revisited. In : *The American Journal of Cardiology*. 19 juin 1990. 65, p. 1K-2K.
- LEE, J. E., BERGER, D. H., EL-NAGGAR, A. K., HICKEY, R. C., VASSILOPOULOU-SELLIN, R., GAGEL, R. F., BURGESS, M. A. et EVANS, D. B., 1995. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. In : *Surgery*. décembre 1995. 118, p. 1090-1098.
- LEIB, M S et MONROE, W E, 1997. *Practical small animal internal medicine*. Philadelphia : W.B. Saunders. I
- LESLIE, K et SESSLER, D I., 2003. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. In : *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*. décembre 2003. 17, p. 485-498.
- LEVY, M N, BERNE, R M, KOEPPEN, B M et STANTON, B A, 2006. *Berne & Levy principles of physiology*. S.l. : Mosby.
- LEWANCZUK, R. Z., RESNICK, L. M., HO, M. S., BENISHIN, C. G., SHAN, J. et PANG, P. K., 1994. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. In : *Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension*. janvier 1994. 12, p. S11-16.
- LIFTON, R. P., DLUHY, R. G., POWERS, M., RICH, G. M., COOK, S., ULICK, S. et LALOUEL, J. M., 1992. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. In : *Nature*. 16 janvier 1992. 355, p. 262-265.
- LIM, P. O., RODGERS, P., CARDALE, K., WATSON, A. D. et MACDONALD, T. M., 1999. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. In : *Lancet*. 2 janvier 1999. 353, p. 40.
- LITCHFIELD, W. R. et DLUHY, R. G., 1995. Primary aldosteronism. In : *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. septembre 1995. 24, p. 593-612.
- LITTMAN, M. P., 1994. Spontaneous systemic hypertension in 24 cats. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. avril 1994. 8, p. 79-86.
- LO, A. J., HOLT, D. E., BROWN, D. C., SCHLICKSUP, M. D., ORSHER, R. J. et AGNELLO, K. A., 2014. Treatment of aldosterone-secreting adrenocortical tumors in cats by unilateral

- adrenalectomy: 10 cases (2002-2012). In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. février 2014. 28, p. 137-143.
- LO, C. Y., TAM, P. C., KUNG, A. W., LAM, K. S. et WONG, J., 1996. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. In : *Annals of Surgery*. août 1996. 224, p. 125-130.
- LUBBOS, H. G., HASINSKI, S., ROSE, L. I. et POLLOCK, J., 1998. Adverse effects of spironolactone therapy in women with acne. In : *Archives of Dermatology*. septembre 1998. 134, p. 1162-1163.
- MACDONALD, K. A., KITTLESON, M. D., KASS, P. H. et WHITE, Stephen D., 2008. Effect of spironolactone on diastolic function and left ventricular mass in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. avril 2008. 22, p. 335-341.
- MACHIDA, T, UCHIDA, E, MATSUDA, K, HIRAYAMA, K, YOSHII, K, TAKIGUCHI, M et TANIYAMA, H, 2008. Aldosterone-, corticosterone- and cortisol-secreting adrenocortical carcinoma in a dog: case report. In : *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science*. mars 2008. 70, p. 317-320.
- MACKAY, A. D., HOLT, P. E. et SPARKES, A. H., 1999. Successful surgical treatment of a cat with primary aldosteronism. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 1999. 1, p. 117-122.
- MAGGIO, F., DEFRANCESCO, T. C., ATKINS, C. E., PIZZIRANI, S., GILGER, B. C. et DAVIDSON, M. G., 2000. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. septembre 2000. 217, p. 695-702.
- MAGUIRE, D., MACNAMARA, B., CUFFE, J. E., WINTER, D., DOOLAN, C. M., URBACH, V., O'SULLIVAN, G. C. et HARVEY, B. J., 1999. Rapid responses to aldosterone in human distal colon. In : *Steroids*. février 1999. 64, p. 51-63.
- MARPLES, D., FRØKIAER, J., DØRUP, J., KNEPPER, M. A. et NIELSEN, S., 1996. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. In : *The Journal of Clinical Investigation*. 15 avril 1996. 97, p. 1960-1968.
- MASSARI, F, NICOLI, S, ROMANELLI, G, BURACCO, P et ZINI, E, 2011. Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002-2008). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 2011. 239, p. 216-221.
- MAXIE, M. G et JUBB, K. V. F. (éd.), 2007. *Pathology of domestic animals*. 5th ed. Edinburgh ; New York : Elsevier Saunders.
- MAYHEW, P D., 2009. Advanced laparoscopic procedures (hepatobiliary, endocrine) in dogs and cats. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. septembre 2009. 39, p. 925-939.
- MAYHEW, P D. et BROWN, D C, 2009. Prospective evaluation of two intracorporeally sutured prophylactic laparoscopic gastropexy techniques compared with laparoscopic-assisted gastropexy in dogs. In : *Veterinary surgery: VS*. août 2009. 38, p. 738-746.
- MCDUGALL, J. G., BUTKUS, A., COGHLAN, J. P., DENTON, D. A., MÜLLER, J., ODDIE, C. J., ROBINSON, P. M. et SCOGGINS, B. A., 1980. Biosynthetic and morphological evidence for

- inhibition of aldosterone production following administration of ACTH to sheep. In : *Acta Endocrinologica*. août 1980. 94, p. 559-570.
- MCKENZIE, T J., LILLEGARD, J B., YOUNG, W F. et THOMPSON, G B., 2009. Aldosteronomas -state of the art. In : *The Surgical Clinics of North America*. octobre 2009. 89, p. 1241-1253.
- MELBY, J. C., 1991. Diagnosis of hyperaldosteronism. In : *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. juin 1991. 20, p. 247-255.
- MELBY, J. C., SPARK, R. F., DALE, S. L., EGDAHL, R. H. et KAHN, P. C., 1967. Diagnosis and localization of aldosterone-producing adenomas by adrenal-vein cateterization. In : *The New England Journal of Medicine*. 16 novembre 1967. 277, p. 1050-1056.
- MELER, E N., SCOTT-MONCRIEFF, J. C, PETER, A T., BENNETT, S, RAMOS-VARA, J, SALISBURY, S. K et NAUGHTON, J F., 2011. Cyclic estrous-like behavior in a spayed cat associated with excessive sex-hormone production by an adrenocortical carcinoma. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2011. 13, 473-478.
- MELMED, S et WILLIAMS, RH, 2011. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia : Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4377-0324-5.
- MENAHAM, S. A., PERRY, G. J., DOWLING, J. et THOMSON, N. M., 1999. Hypokalaemia-induced acute renal failure. In : *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. septembre 1999. 14, p. 2216-2218.
- MEUTEN, D J. (éd.), 2002. *Tumors in Domestic Animals* [en ligne]. Ames, Iowa, USA : Iowa State Press. [Consulté le 30 avril 2015]. ISBN 978-0-470-37692-8.
- MILLARD, R P., PICKENS, E H. et WELLS, K L., 2009. Excessive production of sex hormones in a cat with an adrenocortical tumor. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 2009. 234, 505-508.
- MILLIEZ, P, GIRERD, X, PLOUIN, PF, BLACHER, J, SAFAR, M E. et MOURAD, JJ, 2005. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. In : *Journal of the American College of Cardiology*. 19 avril 2005. 45, p. 1243-1248.
- MISHINA, M., WATANABE, T., FUJII, K., MAEDA, H., WAKAO, Y. et TAKAHASHI, M., 1998. Non-invasive blood pressure measurements in cats: clinical significance of hypertension associated with chronic renal failure. In : *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science*. juillet 1998. 60, p. 805-808.
- MIYAMORI, I., KOSHIDA, H., MATSUBARA, T., SOMA, R., TAKASAKI, H., OKAMOTO, S. et TAKEDA, R., 1990. Pituitary peptides other than ACTH may not be aldosterone secretagogue in primary aldosteronism. In : *Experimental and Clinical Endocrinology*. août 1990. 95, 323-329.
- MODY, M. K., KAZEROONI, E. A. et KOROBKIN, M., 1995. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. In : *Journal of Computer Assisted Tomography*. juin 1995. 19, 434-439.
- MONTORI, V M. et YOUNG, W F., 2002. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. In : *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. septembre 2002. 31, 619-632.

- MOON, P. F. et ILKIW, J. E., 1993. Surface-induced hypothermia in dogs: 19 cases (1987-1989). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 février 1993. 202, 437-444.
- MOORE-EDE, M C, SULZMAN, F M et FULLER, C A, 1982. *The clocks that time us: physiology of the circadian timing system*. Cambridge, Mass. u.a. : Harvard Univ. Pr. ISBN 0-674-13580-6.
- MOORE, L. E., BILLER, D. S. et SMITH, T. A., 2000. Use of abdominal ultrasonography in the diagnosis of primary hyperaldosteronism in a cat. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 2000. 217, 213-215, 197.
- MYERS, N. C., 1997. Adrenal incidentalomas. Diagnostic workup of the incidentally discovered adrenal mass. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 1997. 27, 381-399.
- MYERS, N. C. et BRUYETTE, D. S., 1994. Feline adrenocortical diseases: Part I--Hyperadrenocorticism. In : *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small Animal)*. août 1994. 9, 137-143.
- NADER, S., HICKEY, R. C., SELLIN, R. V. et SAMAAN, N. A., 1983. Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. In : *Cancer*. 15 août 1983. 52, 707-711.
- NADLER, J. L., HSUEH, W. et HORTON, R., 1985. Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. mai 1985. 60, 896-899
- NÁRAY-FEJES-TÓTH, A. et FEJES-TÓTH, G., 1990. Glucocorticoid receptors mediate mineralocorticoid-like effects in cultured collecting duct cells. In : *The American Journal of Physiology*. octobre 1990. 259, p. F672-678.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.), 2003. *Nutrient requirements of cats and dogs*. Washington, D.C.; Oxford : National Academies ; Oxford Publicity Partnership. ISBN 0-309-08628-0.
- NELSON, R. W., FELDMAN, E. C. et SMITH, M. C., 1988. Hyperadrenocorticism in cats: seven cases (1978-1987). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 1988. 193, 245-250.
- NEMZEK, J. A., KRUGER, J. M., WALSHAW, R. et HAUPTMAN, J. G., 1994. Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 1994. 205, 65-68.
- NORMAN, E. J., THOMPSON, H. et MOONEY, C. T., 1999. Dynamic adrenal function testing in eight dogs with hyperadrenocorticism associated with adrenocortical neoplasia. In : *The Veterinary Record*. 15 mai 1999. 144 p. 551-554.
- OELKERS, W., DIEDERICH, S. et BÄHR, V., 2000. Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. septembre 2000. 85, p. 3266-3270.
- O'NEAL, L. W., KISSANE, J. M. et HARTROFT, P. M., 1970. The kidney in endocrine hypertension. Cushing's syndrome, pheochromocytoma, and aldosteronism. In : *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. avril 1970. 100, 498-505.

- PANG, T C., BAMBACH, C, MONAGHAN, J C., SIDHU, S B., BUNE, A, DELBRIDGE, L W. et SYWAK, M S., 2007. Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. In : *ANZ journal of surgery*. septembre 2007. 77, p. 768-773.
- PAPANEEK, P. E., BOVEE, K. C., SKELTON, M. M. et COWLEY, A. W., 1993. Chronic pressure-natriuresis relationship in dogs with inherited essential hypertension. In : *American Journal of Hypertension*. novembre 1993. 6, p. 960-967.
- PASCOE, L., CURNOW, K. M., SLUTSKER, L., CONNELL, J. M., SPEISER, P. W., NEW, M. I. et WHITE, P. C., 1992. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. septembre 1992. 89, p. 8327-8331.
- PLUMB, D C, 2015. *Plumb's veterinary drug handbook*.
- PRADELLI, D., QUINTAVALLA, C., DOMENECH, O. et BUSSADORI, C., 2003. Tumour thrombus: direct endoluminal « caudal caval vein-right atrium » extension in a dog affected by adrenal neoplasia. In : *Veterinary Research Communications*. septembre 2003. 27 Suppl 1, p. 787-789.
- PRATT, J. H., 2005. Central role for ENaC in development of hypertension. In : *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. novembre 2005. 16, p. 3154-3159.
- PUCCHINI, M., IACCONI, P., BERNINI, G., MICCOLI, P. et LYNN, J. A., 1998. Conn syndrome: 14 year's experience from two European centres. In : *The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica*. novembre 1998. 164, p. 811-817.
- PUNTES, F, JACKSON, T W. et ISALES, C M., 2004. A patient with concurrent primary hyperaldosteronism and adrenal insufficiency. In : *The American Journal of the Medical Sciences*. décembre 2004. 328, 344-347.
- QUAN, Z. Y., WALSER, M. et HILL, G. S., 1992. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. In : *Kidney International*. février 1992. 41, 326-333.
- RAM, C. V., 1994. Secondary hypertension: workup and correction. In : *Hospital Practice (Office Ed.)*. 15 avril 1994. 29, 137-140, 143-146, 149-150.
- RAMSPOTT, S, HARTMANN, K, SAUTER-LOUIS, C, WEBER, K et WEHNER, A, 2012. Adrenal function in cats with hyperthyroidism. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. avril 2012. 14, 262-266.
- RAND, J (éd.), 2013. *Clinical endocrinology of companion animals*. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell.
- REIMER, S. B, PELOSI, A, FRANK, J D., STEFICEK, B A., KIUPEL, M et HAUPTMAN, J G., 2005. Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juillet 2005. 227, 101-104, 86.
- REMUZZI, G, PERICO, N, MACIA, M et RUGGENENTI, P, 2005. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. In : *Kidney International Supplement*. décembre 2005. p. S57-65.
- RENSCHLER, J S. et DEAN, G A., 2009. What is your diagnosis? Abdominal mass aspirate in a cat with an increased Na:K ratio. In : *Veterinary Clinical Pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology*. mars 2009. 38, 69-72.

- RESNICK, L. M. et LARAGH, J. H., 1985. Calcium metabolism and parathyroid function in primary aldosteronism. In : *The American Journal of Medicine*. mars 1985. 78, 385-390.
- REUSCH, C E., SCHELLENBERG, S et WENGER, M, 2010. Endocrine hypertension in small animals. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2010. 40, 335-352.
- RIJNBERK, A et KOOISTRA, H S, 2010. *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text*. S.l. : Schlütersche.
- RIJNBERK, A., KOOISTRA, H. S., VAN VONDEREN, I. K., MOL, J. A., VOORHOUT, G., VAN SLUIJS, F. J., IJZER, J., VAN DEN INGH, T. S., BOER, P. et BOER, W. H., 2001. Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom. In : *Domestic Animal Endocrinology*. avril 2001. 20, 227-240.
- RIJNBERK, A., VOORHOUT, G., KOOISTRA, H. S., VAN DER WAARDEN, R. J., VAN SLUIJS, F. J., IJZER, J., BOER, P. et BOER, W. H., 2001. Hyperaldosteronism in a cat with metastasised adrenocortical tumour. In : *The Veterinary Quarterly*. janvier 2001. 23, 38-43.
- ROCHA, R., CHANDER, P. N., KHANNA, K., ZUCKERMAN, A. et STIER, C. T., 1998. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. In : *Hypertension*. janvier 1998. 31, p. 451-458.
- ROESCH, D. M., TIAN, Y., ZHENG, W., SHI, M., VERBALIS, J. G. et SANDBERG, K., 2000. Estradiol attenuates angiotensin-induced aldosterone secretion in ovariectomized rats. In : *Endocrinology*. décembre 2000. 141, 4629-4636.
- ROSE, BB et POST, T W., 2001. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York : McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
- ROSE, S A., KYLES, A E., LABELLE, P, PYPENDOP, B H., MATTU, J S., FOREMAN, O, RODRIGUEZ, C O. et NELSON, R W., 2007. Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. août 2007. 43, 209-214.
- ROSSI, GP, BERNINI, G, CALIUMI, C, DESIDERI, G, FABRIS, B, FERRI, C, GANZAROLI, C, GIACCHETTI, G, LETIZIA, C, MACCARIO, M, MALLAMACI, F, MANNELLI, M, MATTARELLO, MJ, MORETTI, A, PALUMBO, G, PARENTI, G, PORTERI, E, SEMPLICINI, A, RIZZONI, D, ROSSI, E, BOSCARO, M, PESSINA, A C, MANTERO, F et PAPPY STUDY INVESTIGATORS, 2006. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. In : *Journal of the American College of Cardiology*. 5 décembre 2006. 48, p. 2293-2300.
- ROSSI, GP, BERNINI, G, DESIDERI, G, FABRIS, B, FERRI, C, GIACCHETTI, G, LETIZIA, C, MACCARIO, M, MANNELLI, M, MATTARELLO, MJ, MONTEMURRO, D, PALUMBO, G, RIZZONI, D, ROSSI, E, PESSINA, A C, MANTERO, F et PAPPY STUDY PARTICIPANTS, 2006. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPPY Study. In : *Hypertension*. août 2006. 48, 232-238.
- ROSSI, G. P., SECCIA, T. M. et PESSINA, A. C., 2008a. Primary aldosteronism: part II: subtype differentiation and treatment. In : *Journal of Nephrology*. août 2008. 21, 455-462.

ROSSI, G. P., SECCIA, T. M. et PESSINA, A. C., 2008b. Primary aldosteronism - part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. In : *Journal of Nephrology*. août 2008. 21, 447-454.

ROSSMEISL, J. H., SCOTT-MONCRIEFF, J. C., SIEMS, J., SNYDER, P. W., WELLS, A., ANOTHAYANONTHA, L. et OLIVER, J. W., 2000. Hyperadrenocorticism and hyperprogesteronemia in a cat with an adrenocortical adenocarcinoma. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. décembre 2000. 36, 512-517.

RUIZ-ORTEGA, M., LORENZO, O., RUPÉREZ, M., ESTEBAN, V., MEZZANO, S. et EGIDO, J., 2001. Renin-angiotensin system and renal damage: emerging data on angiotensin II as a proinflammatory mediator. In : *Contributions to Nephrology*. 2001. p. 123-137.

SAGNELLA, G. A., 2001. Why is plasma renin activity lower in populations of African origin? In : *Journal of Human Hypertension*. janvier 2001. 15, 17-25.

SANSOM, J, ROGERS, K et WOOD, J L. N., 2004. Blood pressure assessment in healthy cats and cats with hypertensive retinopathy. In : *American Journal of Veterinary Research*. février 2004. 65, 245-252.

SCAVELLI, T. D., PETERSON, M. E. et MATTHIESEN, D. T., 1986. Results of surgical treatment for hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia in the dog: 25 cases (1980-1984). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 novembre 1986. 189, 1360-1364.

SCHAMBELAN, M., BRUST, N. L., CHANG, B. C., SLATER, K. L. et BIGLIERI, E. G., 1976. Circadian rhythm and effect of posture on plasma aldosterone concentration in primary aldosteronism. In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. juillet 1976. 43, 115-131.

SCHILLINGS, R. T., SISENWINE, S. F., SCHWARTZ, M. H. et RUELIUS, H. W., 1975. Lorazepam: glucuronide formation in the cat. In : *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. avril 1975. 3, 85-88.

SCHOEMAKER, N. J., TEERDS, K. J., MOL, J. A., LUMEIJ, J. T., THIJSSSEN, J. H. H. et RIJNBERK, A., 2002. The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. In : *Molecular and Cellular Endocrinology*. 29 novembre 2002. 197, p. 117-125.

SCHOEMAN, J. P. et STIDWORTHY, M. F., 2001. Budd-Chiari-like syndrome associated with an adrenal pheochromocytoma in a dog. In : *The Journal of Small Animal Practice*. avril 2001. 42, 191-194.

SCHULMAN, R L., 2010. Feline primary hyperaldosteronism. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2010. 40, 353-359.

SCHULTZ, R M., WISNER, E R., JOHNSON, E G. et MACLEOD, J S., 2009. Contrast-enhanced computed tomography as a preoperative indicator of vascular invasion from adrenal masses in dogs. In : *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. décembre 2009. 50, 625-629.

SCHWARTZ, P, KOVAK, J R., KOPROWSKI, A, LUDWIG, L L., MONETTE, S et BERGMAN, P J., 2008. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2008. 232, 77-84.

- SEBASTIANI, A M et FISHBECK, D W, 2005. *Mammalian anatomy: the cat*. Englewood, Colo. : Morton Pub. Co.
- SECHI, L A., NOVELLO, M, LAPENNA, R, BAROSELLI, S, NADALINI, E, COLUSSI, G L et CATENA, C, 2006. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. In : *JAMA*. 14 juin 2006. 295, p. 2638-2645.
- SELEKTOR, Y, AHOKAS, R A., BHATTACHARYA, S K., SUN, Y, GERLING, I C. et WEBER, K T., 2008. Cinacalcet and the prevention of secondary hyperparathyroidism in rats with aldosteronism. In : *The American Journal of the Medical Sciences*. février 2008. 335, 105-110.
- SHEN, W. T., LIM, R. C., SIPERSTEIN, A. E., CLARK, O. H., SCHECTER, W. P., HUNT, T. K., HORN, J. K. et DUH, Q. Y., 1999. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. In : *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. juin 1999. 134, 628-631.
- SHIEL, R. et MOONEY, C., 2007. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in cats. In : *In Practice*. 1 avril 2007. 29, 194-201.
- SIRAGY, H M. et CAREY, R M., 2010. Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Chronic Kidney Disease. In : *American Journal of Nephrology*. 2010. 31, 541-550.
- SKLUTH, H. A. et GUMS, J. G., 1990. Spironolactone: a re-examination. In : *DICP: the annals of pharmacotherapy*. janvier 1990. 24, 52-59.
- SMITH, C. D., WEBER, C. J. et AMERSON, J. R., 1999. Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard. In : *World Journal of Surgery*. avril 1999. 23, 389-396.
- SMITH, R R., MAYHEW, P D. et BERENT, A C., 2012. Laparoscopic adrenalectomy for management of a functional adrenal tumor in a cat. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 2012. 241, 368-372.
- SPARKES, A. H., CANEY, S. M., KING, M. C. et GRUFFYDD-JONES, T. J., 1999. Inter- and intraindividual variation in Doppler ultrasonic indirect blood pressure measurements in healthy cats. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. août 1999. 13, 314-318.
- STEIGERWALT, S. P., 1995. Unraveling the causes of hypertension and hypokalemia. In : *Hospital Practice (1995)*. 15 juillet 1995. 30, p. 67-71, 74-75, 79.
- STEPIEN, R L., 2011. Feline systemic hypertension: Diagnosis and management. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. janvier 2011. 13, 35-43.
- STEWART, Paul M, 1999. Mineralocorticoid hypertension. In : *The Lancet*. avril 1999. 353, p. 1341-1347.
- STRASCHILL, M et SCHICK, F, 1975. The effects of a spiro lactone derivative on EEG and cortical single unit activity in the cat. In : *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1975. 39, 473-477.
- SWAIN, J. A., WHITE, F. N. et PETERS, R. M., 1984. The effect of pH on the hypothermic ventricular fibrillation threshold. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. mars 1984. 87, 445-451.

SWENSON, C L. et GRAVES, T K., 1997. Absence of liver specificity for canine alanine aminotransferase (ALT). In : *Veterinary Clinical Pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology*. 1997. 26, 26-28.

SYME, H M., BARBER, P J., MARKWELL, P J. et ELLIOTT, J., 2002. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juin 2002. 220, 1799-1804.

SYME, H. M., FLETCHER, M. G. R., BAILEY, S. R. et ELLIOTT, J., 2007. Measurement of aldosterone in feline, canine and human urine. In : *The Journal of Small Animal Practice*. avril 2007. 48, 202-208.

TAUGNER, F., BAATZ, G. et NOBILING, R., 1996. The renin-angiotensin system in cats with chronic renal failure. In : *Journal of Comparative Pathology*. octobre 1996. 115, 239-252.

TIDWELL, A. S., PENNING, D. G. et BESSO, J. G., 1997. Imaging of adrenal gland disorders. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 1997. 27, 237-254.

TIU, SC, CHOI, CH, SHEK, CH, NG, YW, CHAN, F K. W., NG, CM et KONG, A P. S., 2005. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. janvier 2005. 90, 72-78.

TOBIAS, K M. et JOHNSTON, S A. (éd.), 2012. *Veterinary surgery: small animal*. St. Louis, Mo : Elsevier.

TODESCO, S., TERRIBILE, V., BORSATTI, A. et MANTERO, F., 1975. Primary aldosteronism due to a malignant ovarian tumor. In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. novembre 1975. 41, 809-819.

TOMASCHITZ, A, PILZ, S, RITZ, E, OBERMAYER-PIETSCH, B et PIEBER, T R., 2010. Aldosterone and arterial hypertension. In : *Nature Reviews. Endocrinology*. février 2010. 6, 83-93.

TORRES, V. E., YOUNG, W. F., OFFORD, K. P. et HATTERY, R. R., 1990. Association of hypokalemia, aldosteronism, and renal cysts. In : *The New England Journal of Medicine*. 8 février 1990. 322, 345-351.

VALLOTTON, M. B., 1996. Primary aldosteronism. Part I. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. In : *Clinical Endocrinology*. juillet 1996. 45, 47-52.

VASSILEV, P. M., KANAZIRSKA, M. V., QUINN, S. J., TILLOTSON, D. L. et WILLIAMS, G. H., 1992. K⁺ channels in adrenal zona glomerulosa cells. I. Characterization of distinct channel types. In : *The American Journal of Physiology*. octobre 1992. 263, p. E752-759.

VERHOECK, J.H.P., [sans date]. *Hyperaldosteronism : the prevalence and role in cats with chronic kidney disease*.

WANG, W, HU, WL, ZHANG, XM, WANG, BQ, BIN, C et HUANG, H, 2012. Predictors of successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism. In : *International Surgery*. juin 2012. 97,

WEISS, L. M., MEDEIROS, L. J. et VICKERY, A. L., 1989. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. In : *The American Journal of Surgical Pathology*. mars 1989. 13, 202-206.

- WESTROPP, J L., WELK, K A. et BUFFINGTON, C. A. T., 2003. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. In : *The Journal of Urology*. décembre 2003. 170, p. 2494-2497.
- WHEELER, M H. et HARRIS, D A., 2003. Diagnosis and management of primary aldosteronism. In : *World Journal of Surgery*. juin 2003. 27, 627-631.
- WINSHIP, S. M., WINSTANLEY, J. H. et HUNTER, J. M., 1999. Anaesthesia for Conn's syndrome. In : *Anaesthesia*. juin 1999. 54, 569-574.
- WINTER, D. C., SCHNEIDER, M. F., O'SULLIVAN, G. C., HARVEY, B. J. et GEIBEL, J. P., 1999. Rapid effects of aldosterone on sodium-hydrogen exchange in isolated colonic crypts. In : *The Journal of Membrane Biology*. juillet 1999. 170, 17-26.
- WITHROW, S J., VAIL, D M. et PAGE, R L. (éd.), 2013. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. 5. ed. St. Louis, Mo : Elsevier.
- WOLF, G., 2001. Angiotensin II as a renal growth factor. In : *Contributions to Nephrology*. 2001. p. 92-110.
- WOLF, G, BUTZMANN, U et WENZEL, U O., 2003. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. In : *Nephron. Physiology*. janvier 2003. 93, P3-13.
- YEN, RF, WU, V, LIU, KL, CHENG, MF, WU, YW, CHUEH, SC, LIN, WC, WU, KD, TZEN, KY, LU, CC et TAI PAI STUDY GROUP, 2009. 131I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. octobre 2009. 50, 1631-1637.
- YOKOTA, N., BRUNEAU, B. G., KUROSKI DE BOLD, M. L. et DE BOLD, A. J., 1994. Atrial natriuretic factor significantly contributes to the mineralocorticoid escape phenomenon. Evidence for a guanylate cyclase-mediated pathway. In : *The Journal of Clinical Investigation*. novembre 1994. 94, 1938-1946. YOUNG, W. F., 1997. Pheochromocytoma and primary aldosteronism. In : *Cancer Treatment and Research*. 1997. 89, p. 239-261.
- YOUNG, W. F., HOGAN, M. J., KLEE, G. G., GRANT, C. S. et VAN HEERDEN, J. A., 1990. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. In : *Mayo Clinic Proceedings*. janvier 1990. 65, 96-110.
- YOUNG, W F., 2002. Primary aldosteronism: management issues. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. septembre 2002. 970, p. 61-76.
- YOUNG, W F., 2003. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. In : *Endocrinology*. juin 2003. 144, 2208-2213.
- YOUNG, W F., 2007a. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. In : *The New England Journal of Medicine*. 8 février 2007. 356, 601-610.
- YOUNG, W F., 2007b. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. In : *Clinical Endocrinology*. mai 2007. 66, 607-618..
- YOUNG, W F. Jr., 1997. Primary Aldosteronism: Update on Diagnosis and Treatment. In : *The Endocrinologist* [en ligne]. 1997. 7.

YU, S. et MORRIS, J. G., 1998. Plasma aldosterone concentration of cats. In : *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. janvier 1998. 155, 63-68.

YU, S. et MORRIS, J. G., 1999. Sodium requirement of adult cats for maintenance based on plasma aldosterone concentration. In : *The Journal of Nutrition*. février 1999. 129, 419-423.

ZATELLI, A., D'IPPOLITO, P., FIORE, I. et ZINI, E., 2007. Ultrasonographic evaluation of the size of the adrenal glands of 24 diseased cats without endocrinopathies. In : *The Veterinary Record*. 12 mai 2007. 160, p. 658-660.

ZENG, Z. P., NARUSE, M., NARUSE, K., KATO, Y., SHI, Y. F., DEMURA, H. et SHIZUME, K., 1991. Antiserum against homologous atrial natriuretic peptide diminishes the natriuretic response during mineralocorticoid escape in rats. In : *Endocrinology*. janvier 1991. 128, 226-230.

ZIMMER, C., HÖRAUF, A. et REUSCH, C., 2000. Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. In : *The Journal of Small Animal Practice*. avril 2000. 41, 156-160.

TOULOUSE, 2016

NOM : CRISTANTE

Prénom : Romain

TITRE : L'hyperaldostéronisme primaire chez le chat : étude bibliographique et rétrospective.

RESUME : L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une maladie d'origine surrénalienne caractérisée par une production autonome et excessive d'aldostérone. Les signes cliniques sont imputables à l'hypokaliémie et l'hypertension artérielle systémique qu'elle entraîne. Décrite pour la première fois en 1983, cette maladie encore mal connue reste sous-diagnostiquée. Le premier objectif de cette thèse est de dresser le portrait des présentations cliniques et des anomalies biologiques les plus caractéristiques de l'HAP félin à l'aide des 82 cas d'HAP décrits chez le chat. Les cinq cas diagnostiqués à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse illustreront ces résultats bibliographiques. Le second objectif est de faire la synthèse des données actuelles sur le rôle supposé de l'HAP dans l'initiation ou la progression de la maladie rénale chronique chez l'homme et chez le chat.

MOTS-CLES : Hyperaldostéronisme, chat, hypertension, hypokaliémie, diagnostic, traitement, néphropathie.

TITLE : Primary aldosteronism in cats : literature review and retrospective study.

SUMMARY : Primary aldosteronism (PA) is an adrenal disease characterized by autonomous and excessive aldosterone production. Clinical signs are due to related hypokalemia and systemic hypertension. This disease was first described in 1983 and remains poorly understood and underdiagnosed. The first objective here is to describe its clinical features and associated laboratory abnormalities using the 82 case reports of feline PA. The five cases diagnosed at Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse illustrate this literature review. The second objective is to report current data on the alleged role of PA in the initiation or progression of chronic kidney disease in humans and in cats.

KEYWORDS : Aldosteronism, cat, hypertension, hypokalemia, diagnosis, treatment, nephropathy.