

INTERET DE LA BIOLOGIE CLINIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES ET CARDIAQUES.

Nicole Van Israël

*DVM, CESOph, CertSAM, CertVC, MSc, Diplomate ECVIM-CA (Cardiology), attachée à l'ULg
ACAPULCO*

www.acapulco-vet.be

L'instabilité hémodynamique causée par l'insuffisance cardiaque induit des altérations de la cascade neuro-endocrinienne (système sympathique, système rénine-angiotensine-aldostérone, endothélines, ADH) et des changements dans les molécules intervenant dans les processus inflammatoires et immunitaires (cytokines, interleukines et TNF-•). Ces changements des processus inflammatoires et immunitaires sont également notés dans beaucoup de pathologies respiratoires.

Un bilan hématologique et biochimique complet devrait ainsi être réalisé pour chaque animal en insuffisance cardiaque ou respiratoire.

L'hématologie

L'hématocrite (HCT) et le taux d'hémoglobine (Hb) peuvent nous indiquer la présence soit d'une pathologie cardiaque congestive chronique (HCT et Hb diminués mais restant dans les normes dans les cas modérés ; anémie non régénérative, normochrome et normocytaire dans les cas sévères), soit d'une hypoxie chronique (polycythémie modérée), soit encore d'un shunt intra- ou extra cardiaque de droite à gauche (polycythémie sévère).

Une leucocytose avec un leucogramme de stress (neutrophilie mature et lymphopénie) est souvent associée à une insuffisance cardiaque congestive avancée. La présence d'un left-shift (neutrophiles immatures) est plutôt suggestive d'une infection active (par ex. pneumonie ou endocardite). Néanmoins, les pneumonies ne sont accompagnées d'un left-shift que dans un petit pourcentage de cas. Les pneumonies chroniques démontrent occasionnellement une monocytose. Les endocardites, pathologie extrêmement rare chez les petits animaux, ne sont elles aussi pas toujours accompagnées d'un left-shift. L'absence d'un left-shift ne dispense de la nécessité de réaliser une hémoculture lors d'apparition brutale d'un souffle cardiaque associé à une pyrexie. Une éosinophilie peut être observée dans les cas d' hypersensibilité comme l'asthme félin, la bronchopneumopathie éosinophilique et l'infestation par des vers pulmonaires. Une basophilie est occasionnellement observée dans ces cas mais la Dirofilariose doit également être prise en considération si l'animal a voyagé dans un pays endémique.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une augmentation des plaquettes est souvent observée tout en restant dans les normes tandis qu'une vraie thrombocytose est notée dans un petit pourcentage des cas. Néanmoins, dans une étude sur l'endocardiose mitrale aucune différence n'a pu être mise en évidence entre le nombre de plaquettes chez les animaux normaux et malades. Chez le Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) on peut observer une diminution du nombre de plaquettes, mais celles-ci ont souvent une taille plus grande (macrothrombocytose).

La biochimie

Une azotémie prérénale (urée et créatinine augmentées) accompagne souvent une insuffisance cardiaque. Elle doit être différenciée d'une vraie insuffisance rénale par une analyse urinaire

(densité chez le chien > 1035, chez le chat > 1040, sauf en cas d'hyperthyroïdie associée). Il faut retenir que lors de l'introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IECA) (mécanisme d'action sur l'artériole efférente glomérulaire), une légère augmentation transitoire de la créatinémie (et de temps en temps de l'urémie) est à attendre. Elle ne signifie pas une détérioration de la fonction rénale mais plutôt un signe d'efficacité du médicament. Cependant, l'élévation de la créatinine doit être transitoire et l'augmentation ne devrait jamais dépasser 30 % de la valeur initiale.

En cas d'insuffisance cardiaque droite les enzymes hépatiques (ALT, AP chez le chien, ALT chez le chat) sont souvent légèrement augmentées suite à la congestion hépatique chronique. Les sels biliaires, vrais indicateurs de la fonction hépatique, restent presque toujours dans les normes. L'albumine peut être diminuée à cause d'une lymphangiectasie et d'une « protein-losing enteropathy » (PLEP) secondaire. Cependant, des hypoalbuminémies ne sont pas rares dans les pathologies congénitales sévères et dans les pathologies cardiaques chroniques sévères (CMD), même en absence d'insuffisance cardiaque droite. Ce syndrome est attribué à la libération de cytokines (Tumor Necrosis Factor alpha, Interleukine 1 et 6) et a été associé à la cachexie cardiaque. Lors de pathologies congénitales il est causé par un « reduced growth metabolism ». L'hypoalbuminémie peut aggraver les oedèmes et effusions d'origine hydrostatique (à cause de la diminution de la pression oncotique). L'hypoalbuminémie est aussi souvent présente en cas de pneumonie chronique suite au « shift » de la production protéinique hépatique vers les protéines de phase aiguë.

Les LDH n'ont aucune valeur dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez les animaux de compagnie, ceci contrairement à ce qui se passe chez le cheval (iso-enzyme LDH 1).

Beaucoup d'animaux en ICC (Insuffisance Cardiaque Congestive), surtout lors de CMD (cardiomyopathie dilatée), ont une légère hyperglycémie suite à l'activation de l'axe sympathique. Dans une étude l'association d'une hyperglycémie modérée à une hyponatrémie est associée, comme en médecine humaine, à un pronostic sombre.

L'hypercholestérolémie a été observée dans un tiers des cas de CMD. Lors d'hypercholestérolémie il ne faut pas négliger la possibilité d'une hypothyroïdie (T4 totale, TSH, test de stimulation à la TSH) ou d'un hypercorticisme (test à l'ACTH, test à la dexaméthasone faible dose).

Les électrolytes

En cas d'ICC, la rétention de Na est un mécanisme compensatoire (activation du SRAA), mais la natrémie reste souvent dans les normes contrairement au taux de Na tissulaire.

Les taux sériques de K peuvent être normaux, diminués ou augmentés en cas d'ICC. Une légère hyperkaliémie peut occasionnellement survenir chez les animaux (chats surtout) lors d'insuffisance cardiaque. Ce phénomène s'explique par le débit cardiaque réduit induisant une diminution de la filtration glomérulaire (syndrome cardio-rénal). Ce syndrome devrait être différencié d'une vraie insuffisance rénale.

Une hyperkaliémie sévère et potentiellement fatale peut être observée lors de thromboembolie aortique après réperfusion (naturelle ou après thrombolytiques).

La chlorémie est souvent normale en cas de ICC. L'utilisation du furosémide peut par contre induire des hypochlorémies.

Il est toujours essentiel de connaître le bilan hydro-électrique lors d'arythmies. Car avant de les traiter, le potassium devrait être corrigé. En effet, l'hypokaliémie comme l'hyperkaliémie peuvent provoquer n'importe quelle arythmie (blocs, arythmies ventriculaire et supraventriculaire). De plus, l'hypokaliémie rend la digoxine plus toxique. Il est important, lors de l'instauration d'un traitement d'insuffisance cardiaque congestive, de contrôler les

ions ainsi que la fonction rénale car un grand nombre de médicaments (IECA, diurétiques) interfère avec l'équilibre hydroélectrique chez le chien et le chat. Le furosémide provoque une hypokaliémie. Les IECA et la spironolactone ont tendance à provoquer une hyperkaliémie. L'association de ces différents médicaments pourrait permettre le maintien d'un bon équilibre hydro-électrique chez la plupart des animaux.

L'importance du Magnésium reste controversée, mais l'hypomagnésémie a été associée avec des arythmies réfractaires et à un pronostic plus réservé pour des animaux en soins intensifs. Les déséquilibres de la calcémie (calcium ionisé) peuvent provoquer des arythmies. Les bradycardies et des prolongations QT sont les effets prédominants en cas d'hypocalcémie. Seul le calcium ionisé mesuré sur un échantillon préservé dans un tube hépariné anaérobie et analysé dans les 30 minutes est valable. Le calcul effectué à partir du calcium total n'est pas intéressant.

Les hormones

La plupart des CMD sont idiopathiques mais une cause primaire doit toujours être recherchée. L'hypothyroïdie (T4 totale, TSH, test de stimulation à la TSH) cause rarement une diminution sévère de la fonction systolique. Rarement, une ICC peut être observée, mais la supplémentation en thyroxine permet le plus souvent un contrôle suffisant de la fonction systolique.

L'hypothyroïdie a aussi été associée à la paralysie laryngée (suite à une neuropathie du nerf récurrent). Dans ce cas la neuropathie est irréversible même en supplémentant de manière correcte en T4 et seule la latéralisation chirurgicale des aryténoïdes est palliative.

En cas de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) (surtout chez le chat) l'hyperthyroïdie doit toujours être exclu comme cause primaire. Il est fortement conseillé de vérifier systématiquement la T4 totale chez le chat à partir de l'âge de 8 ans même en absence de signes cliniques spécifiques (15% sont atypiques avec anorexie, léthargie). Il faut aussi noter que la T4 est souvent diminuée en cas de pathologie chronique concomitante (par ex insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque chronique) et en cas d'administration de glucocorticoïdes. Chez le chat, des valeurs restant dans les normes mais situées dans le quart supérieur de celles-ci peuvent indiquer un « Euthyroid Sick Syndrome ». Dans le doute l'analyse devrait être répétée 2 semaines après stabilisation de la pathologie primaire. Si les résultats restent douteux, en présence de signes cliniques et/ou d'un goitre, d'autres tests doivent être réalisés (T4 libre par la dialyse à l'équilibre, test de suppression à la T3, test de stimulation à la TRH ou la TSH).

L'hypercorticisme aggrave souvent les pathologies respiratoires suite à la minéralisation et à la perte de compliance du parenchyme pulmonaire. Il est à rechercher si la symptomatologie clinique (PU/PD, polyphagie, problèmes cutanés) et la biologie clinique (neutrophilie mature avec lymphopénie, hypercholestérolémie, phosphatases alcalines augmentées, densité urinaire faible....) font suspecter sa présence. En cas de toux associée à la pathologie respiratoire, le traitement de l'hypercorticisme reste discutable. Dans ce cas un effet bénéfique des glucocorticoïdes endogènes peut être observé (médiateur anti-inflammatoire). Mais si la toux est due à une pathologie mitrale dégénérative un traitement doit être mis en place pour réduire la surcharge de volume sanguin due aux glucocorticoïdes, et pour minimaliser les risques de thrombo-embolie (pulmonaire).

L'excès d'hormone de croissance a été associé à la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) aussi bien chez le chat que chez le chien. Cependant, la CMH est extrêmement rare chez le chien. Si celle-ci est confirmée et les autres étiologies écartées il devient utile d'exclure l'excès d'hormone de croissance en mesurant son précurseur (Insulin Growth factor).

Les acides-aminés

Les cardiomyopathies dilatées ont été associées aux déficiences en carnitine (chien) et en taurine (chien et chat). L'analyse de la carnitine sérique reste discutable parce que le taux sérique ne représente pas le taux myocardique. Un taux sérique diminué est fortement suggestif d'une carence et une supplémentation devrait être envisagée. Le dosage de la taurine plasmatique devrait être réalisé en cas de CMD chez les Cockers Américains, les Golden retrievers, les Dalmatiens, les Terre-Neuves et chez tous les animaux recevant une alimentation 'lamb and rice' ou des acidifiants urinaires.

<u>Plasma Carnitine</u>
Total: 12-38 $\mu\text{M/l}$
Free: 8-36 $\mu\text{M/l}$
Esterified: 0-7 $\mu\text{M/l}$
Plasma in heparin tube, centrifugate immediately

<u>Plasma Taurine</u>
Normal > 50 nmol/ml
DCM < 20 nmol/ml
Plasma in heparin tube, centrifugate immediately

Les sérologies

Une sérologie positive pour Aspergillus, Cryptococcus, Borrelia, les virus félines respiratoires (Calici, Herpes,...) et la maladie de Carré indique seulement une exposition de l'animal à l'agent pathogène (ou à son variant vaccinal). Cette sérologie n'a aucune valeur diagnostique en cas d'absence de signes cliniques associés (voir PCR).

En cas de lésions pulmonaires atypiques, ou de pneumonie par erreur de lieu causée par une dysphagie non expliquée une sérologie Toxoplasmose doit être réalisée. La sérologie toxoplasmose sera jugée positive si le taux d'Ig M est élevé ou lors de séroconversion des IgG à 3 semaines d'intervalle (augmentation de minimum 4x le taux à 3 semaines d'intervalle).

Une sérologie Dirofilariose positive est presque toujours significative (rares faux positifs). Dans ce cas il faut réaliser des examens complémentaires afin de déterminer le stade de l'infestation (recherche de microfilaires, estimation du nombre d'adultes) et le stade lésionnel (radiographie, échocardiographie..).

Les PCR

Récemment La Bartonellose a été associée à des endocardites en médecine vétérinaire. La Borréliose peut causer une myocardite sub-clinique. Leur recherche systématique est à proscrire en cas d'absence d'autres signes cliniques (nombre élevé de faux positifs).

Pour le Calicivirus et l'Herpes félin, l'isolation du virus ou la PCR sont nettement plus fiables (écouvillon conjonctival ou oropharyngé) que la sérologie. La PCR est aussi utile

dans le diagnostic de la chlamydie (même échantillons) et de la maladie de Carré (sang total, LCR lors de troubles nerveux, organes ou biopsies non formolés).

La culture

En cas d'apparition brutale d'un souffle cardiaque associé à une pyrexie (suspicion d'une endocardite) l'absence d'un left-shift n'enlève pas l'utilité d'une culture sanguine (milieu de culture spéciaux à demander à votre laboratoire). Il faut idéalement prélever le sang, de manière aseptique, au moment d'un pic de fièvre. Pour augmenter les chances de retrouver le germe responsable de l'endocardite, une culture urinaire (urines obtenues par cystocentèse) devrait toujours être associée à l'hémoculture car la plupart des endocardites sont d'origine urogénitale en Belgique.

Une culture du liquide d'effusion (ascite, effusion pleurale, effusion péricardique) et du produit des lavages broncho-alvéolaires est essentielle. Lors de suspicion de pyothorax ou de péritonite septique (présence d'un exsudat, germes dans la cytologie) une culture aérobie et anaérobie (milieu de transport à demander à votre laboratoire) devrait être mise en place. Pour les lavages broncho-alvéolaires il faut aussi rechercher, surtout chez le chat, des Mycoplasmes. Ceux-ci prennent une place de plus en plus importante dans les pathologies respiratoires et il faut dès lors attirer l'attention du laboratoire sur la nécessité de les rechercher en cas de suspicion.

La parasitologie

La méthode Baerman est la technique de préférence pour la recherche des larves des vers pulmonaires (*Oslerus osleri*, *Filaroides Hirthi*, *Crénosoma vulpis*, *Angiostrongylus vasorum* chez le chien, *Aelurostrongylus abstrusus* chez le chat). Il est toujours recommandé de récolter les selles sur plusieurs jours afin de diminuer le taux de faux négatif.

Les médicaments

La digoxinémie devrait être contrôlée et suivie judicieusement à cause de la petite marge thérapeutique / toxique. La longue demi-vie de la digoxine rend son contrôle sanguin (digoxinémie) nécessaire uniquement après 8-10 jours de traitement (sauf en cas de toxicité aiguë). Le prélèvement de sang devrait idéalement être effectué 8-12 heures après l'ingestion du comprimé (tube sec sans gel).

L'analyse des effusions

Les effusions (thoraciques ou abdominales) devraient toujours être ponctionnées afin de déterminer leurs caractéristiques (densité, taux de protéines, comptage et différenciation cellulaire, culture).

L'effusion la plus rencontrée lors d'insuffisance cardiaque (droite ou bilatérale) est un transsudat modifié. Le taux de protéines est souvent un indicateur de la chronicité du phénomène et ne devrait pas être confondu avec la présence d'un exsudat. Beaucoup d'animaux en ICC droite (plus souvent les chats que les chiens) se présenteront avec une effusion de chyle. Il doit toujours être différencié du pseudo-chyle sur la base du ratio triglycérides/cholestérol dans l'effusion et dans le sang.

La présence d'un transsudat pur indique plutôt la présence d'une pathologie hépatique (hypertension portale) ou d'une hypoalbuminémie.

La présence d'un exsudat exige une culture (voir culture).

Le lavage broncho-alvéolaire

Le lavage broncho-alvéolaire (BAL) est la technique de référence pour diagnostiquer la plupart des pathologies pulmonaires chroniques (éventuellement un « wash » trachéal en absence d'un bronchoscope). La bronchoscopie associée à la cytologie et la culture du liquide de BAL aide à différencier une pneumonie infectieuse d'une broncho-pneumopathie éosinophilique, d'une bronchite chronique ou d'autres pathologies. Dans les cas plus critiques, un « wash » trans-trachéal pourrait être envisagé pour obtenir ces échantillons.

Les marqueurs biologiques

Des marqueurs biologiques cardiaques (peptides natriurétiques pro-ANP et BNP, les troponines I, C et T et les endothélines) sont des outils diagnostiques d'avenir, mais pour le moment ils sont toujours au stade expérimental ou de validation. Les exigences pour le traitement et le conditionnement des prélèvements et le manque de laboratoires commerciaux disposant de tests validés chez le chien limitent pour le moment leur utilisation. En plus, l'auteur est de l'avis qu'il n'y aura jamais un marqueur qui remplacera un bon examen clinique associé ou non à des examens de base comme la radiographie, pour diagnostiquer une insuffisance cardiaque ou pour différencier une pathologie respiratoire d'une pathologie cardiaque.

Références:

- Bonagura JD, Lehmkuhl LB, Autran de Morais; Fluid and diuretic therapy in heart failure. In: DiBartola Ed. *Fluid therapy in Small Animal Practice*, 2nd ed. WB Saunders p 387-409; 2000
- Brady CA, Hughes D, Drobatz KJ. Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J Vet Emerg Crit Care*; 14 (3): 177-182; 2004.
- Bush BM. In: Interpretation of laboratory results for small animal clinicians. Total Protein. Causes of increased plasma urea levels. Blackwell Science, London 1st Edition. pp 227-247; 1997.
- Chandler JC, Lappin MR. Mycoplasmal respiratory infections in small animals: 17 cases (1988-1999). *J Am Anim Hosp Assoc*. Mar-Apr; 38 (2):111-9; 2002.
- Farabaugh AE, Freeman LM, Rush JE, George KL. Lymphocyte subpopulations and hematologic variables in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med*. 18(4):505-9;2004.
- Feldman EC and Nelson RW. The thyroid gland. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*, third ed. WB Saunders; 85-250; 2004.
- Freeman LM; Rush JE, Brown DJ and others. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* Nov-Dec;12(6):440-8; 1998.
- King LG. *Textbook of respiratory disease*. WB Saunders 2004.
- Martin LG, Wingfield WE, Van Pelt DR, Hackett TB. Magnesium in the 1990: Implications for Veterinary Critical Care; *J Vet Emerg Crit Care* Vol 3, No2, 105-114; 1993
- Pion PD. Traditional and nontraditional effective and noneffective therapies for cardiac disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. Jan;34(1):187-216; 2004
- Sisson Neuro-endocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary clinics of North-America. Small Animal Practice*. Ed J Abott, Vol 34 No 5; 1105-1126 ; 2004.
- Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *J Am Anim Hosp Assoc*.; 33(6):544-50; 1997.
- Tidholm A. Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 38, 94-98; 1997.
- Chandler JC, Lappin MR. Mycoplasmal respiratory infections in small animals: 17 cases (1988-1999). *J Am Anim Hosp Assoc*. Mar-Apr; 38 (2):111-9; 2002.