

Comorbidités chez le chat : hyperthyroïdie et maladie rénale chronique

Emilie Krafft, Dr Vet, Dip ECVIM-CA (internal medicine), CEAV-MIAC, PhD, Maitre de conférences en médecine interne

VetAgro Sup Campus vétérinaire. Département des animaux de compagnie, de loisir et de sport. 1 avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Etoile

Il est fréquent de rencontrer de manière concomitante chez les chats âgés une maladie rénale chronique et une hyperthyroïdie. Alors que le diagnostic et la prise en charge de ces affections sont relativement aisés lorsqu'elles sont présentes de manière isolée ; la situation devient délicate en cas de comorbidité.

1. Effets des hormones thyroïdiennes sur les reins

Les hormones thyroïdiennes affectent un grand nombre de processus physiologiques au sein des reins et leur présence en excès ou en défaut sont potentiellement délétères.

- Hyperthyroïdie

Les hormones thyroïdiennes entraînent une augmentation du débit cardiaque ainsi qu'une diminution des résistances vasculaires systémiques. La thyrotoxicose est aussi associée à une vasodilatation intrarénale et à une activation du système rénine- angiotensine- aldostérone. Ces effets combinés entraînent une augmentation du flux sanguin rénal, de la pression hydrostatique glomérulaire et donc du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'augmentation de la pression hydrostatique glomérulaire peut entraîner une glomérulosclérose et une protéinurie, elle-même délétère à long terme pour le rein. L'augmentation de la synthèse d'angiotensine II stimule la vasoconstriction préférentielle des artérioles efférentes, ce qui diminue le flux sanguin en région péri-tubulaire et peut donc entraîner une hypoxie des tissus péri-tubulaires. Une néphropathie peut donc être induite ou aggravée par une hyperthyroïdie. L'hypertension artérielle systémique, rencontrée chez environ 5 à 20% des chats hyperthyroïdiens, peut également participer à l'apparition de lésions rénales.

- Impacts du traitement de l'hyperthyroïdie

Un traitement efficace de l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une diminution du DFG et d'une augmentation de la masse musculaire. Ainsi, de nombreux chats présentant une hyperthyroïdie et une maladie rénale chronique peu avancée ne vont développer une azotémie que sous traitement, après retour du DFG et de la masse musculaire à la « normale » pour l'animal. Le traitement n'induit pas une insuffisance rénale mais révèle une maladie rénale auparavant masquée.

- Hypothyroïdie

L'apparition d'une hypothyroïdie suite à la mise sous traitement, affectant jusqu'à 20% des chats, pourrait contribuer à un déclin de la fonction rénale. Les chats qui développent une hypothyroïdie post-traitement ont plus de risque de développer une azotémie que ceux qui sont euthyroïdiens. Lors d'hypothyroïdie, une vasoconstriction intrarénale et la diminution du débit cardiaque réduisent le flux sanguin rénal.

2. Prévalence et conséquences sur la survie

Environ 10% des chats gériatriques vont développer une hyperthyroïdie. Une maladie rénale chronique est une comorbidité fréquente avec approximativement 10 à 20% des chats hyperthyroïdiens qui sont azotémiques au moment du diagnostic. Une proportion plus élevée d'animaux développe une azotémie suite à la mise en place du traitement : entre 15 et 60% des cas, et ce moins d'un an après le diagnostic. La prévalence d'une maladie rénale chronique lors d'hyperthyroïdie est donc globalement plus élevée que dans la population gériatrique générale, observation en accord avec les effets délétères de la thyrotoxicose sur les reins.

Les médianes de survie rapportées lors d'hyperthyroïdie varient entre 1,6 et 4 ans. En présence d'une maladie rénale chronique au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie, la survie est moindre, de l'ordre de 0,5 à 2 ans. Les chats qui développent une azotémie post-traitement ont, par contre, une survie comparable à celle observée chez des chats qui restent non-azotémiques.

3. Démarche diagnostique

En raison des effets des hormones thyroïdiennes sur le DFG et l'impact d'une maladie rénale sur les taux circulants en hormones thyroïdiennes, la démarche diagnostique est plus délicate en présence concomitante d'une maladie rénale et d'un dysfonctionnement thyroïdien.

- Évaluer la fonction rénale lors d'hyperthyroïdie

En plus des effets sur le DFG évoqués précédemment, d'autres conséquences de l'hyperthyroïdie compliquent le diagnostic d'une maladie rénale chronique. La créatininémie est proportionnelle à la masse musculaire. En plus de l'augmentation du DFG, la fonte musculaire induite par l'hyperthyroïdie va également diminuer la créatininémie et amener à une surestimation de la fonction rénale intrinsèque. L'état d'hydratation et la densité urinaire sont habituellement pris en compte dans l'interprétation de la créatininémie et l'évaluation de la fonction rénale. Néanmoins, la perte de poids induite par l'hyperthyroïdie peut être associée à une perte d'élasticité cutanée, rendant l'évaluation du pli de peau peu fiable comme marqueur de l'état d'hydratation. Une polyuropolydipsie et une protéinurie sont fréquentes lors d'hyperthyroïdie ; la densité urinaire et l'évaluation de la protéinurie ne sont donc pas des marqueurs fiables de néphropathie dans cette situation.

- Prédire l'apparition d'une azotémie post-traitement

Différents marqueurs ont été évalués pour essayer de prédire le fonctionnement rénal post-traitement. La créatininémie et la mesure du DFG, entre autres, ne sont pas fiables. Il a longtemps été considéré que les chats présentant des urines concentrées (densité > 1,035) avaient une fonction rénale normale et n'étaient pas à risque de développer une azotémie. Néanmoins dans une étude, la moitié des chats ayant développé une azotémie post-traitement avaient une densité urinaire > 1,035 et même pour certains > à 1,050 au diagnostic de l'hyperthyroïdie. A la différence des marqueurs classiques créatinine et urée, la diméthylarginine symétrique (SDMA) n'est pas influencée par la masse musculaire. L'impact des hormones thyroïdiennes sur le DFG peut toutefois diminuer la concentration sanguine en SDMA au même titre que celle de la créatinine et de l'urée. Une étude récente a déterminé

que la mise en évidence d'une concentration sérique élevée ($>14\mu\text{g/dL}$) était très spécifique mais peu sensible pour prédire une azotémie post-traitement. Une SDMA dans les normes ne permet donc pas de conclure alors qu'un chat présentant une valeur augmentée a des risques élevés de devenir azotémique. Néanmoins, certains chats présentant une SDMA augmentée n'ont pas développé d'azotémie post-traitement et même pour certains une normalisation de la SDMA a été observée. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de marqueur biologique parfaitement fiable pour prédire l'apparition d'une azotémie post-traitement.

- Diagnostiquer une hyperthyroïdie chez un chat insuffisant rénal

En raison de la prévalence élevée de ces deux affections chez les chats gériatriques, le clinicien doit garder un index de suspicion élevé pour le développement d'une hyperthyroïdie lors du suivi d'une maladie rénale chronique. Elle doit notamment être évoquée lors de palpation d'une ou de plusieurs néoformations en région thyroïdienne, lors d'une augmentation de l'appétit ou lors d'une perte de poids progressive malgré un appétit conservé, lors de diminution de la créatininémie chez un animal auparavant stable ou lors d'augmentation des paramètres hépatiques.

La confirmation d'une hyperthyroïdie peut toutefois être difficile chez ces animaux. Environ 10% des chats hyperthyroïdiens et jusqu'à 30% si l'on considère ceux avec une thyrotoxicose débutante, ont une concentration en T4 totale inférieure au seul diagnostic. Parmi ces cas, une grande majorité souffre d'une affection concomitante, dont une insuffisance rénale chronique. Une hyperthyroïdie ne doit donc pas être exclue sur base d'une T4 totale dans les valeurs usuelles chez un chat présentant une néphropathie. Pour confirmer son diagnostic, le clinicien peut choisir de répéter plus tard le dosage de la T4 totale, mais plusieurs mesures peuvent être nécessaires avant de mettre en évidence une augmentation. Le dosage de la T4 libre n'est pas utilisé seul dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie en raison d'un nombre élevée de faux positifs, notamment chez les chats souffrant d'une comorbidité. Elle est toutefois nettement moins influencée que la T4 totale par la présence d'une affection extra-thyroïdienne. Lors de suspicion clinique forte chez un chat insuffisant rénal, la mise en évidence d'une T4 libre augmentée associée à une T4 totale dans la moitié supérieure de l'intervalle de référence peut permettre de confirmer une hyperthyroïdie.

4. Prise en charge thérapeutique

En cas de comorbidité, la prise en charge thérapeutique de l'hyperthyroïdie est plus complexe et dépend notamment de la sévérité de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic. Une évaluation complète est donc nécessaire, incluant notamment une mesure de la pression artérielle systémique et la quantification de la protéinurie (Figure).

- Présence d'une maladie rénale au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est une affection grave qui peut entraîner une détérioration rapide voir le décès de l'animal. Lors de néphropathie concomitante, elle peut aggraver les lésions rénales de manière directe et indirecte (hypertension artérielle, protéinurie). Les recommandations actuelles sont donc d'instaurer un traitement de l'hyperthyroïdie, indépendamment de la présence de comorbidité. Un traitement standard des maladies rénales chroniques doit être instauré en parallèle. Maintenir un certain degré d'hyperthyroïdie peut sembler bénéfique à première vue, à cause de l'augmentation de l'appétit, de l'activité et de la perfusion rénale

qu'elle entraîne. Même si la créatininémie peut diminuer, il ne s'agit toutefois pas d'une véritable amélioration de la fonction rénale. Au contraire, un excès d'hormones thyroïdiennes, même peu important, va accélérer la progression de la néphropathie. Il est donc important d'évaluer le rapport bénéfices (limiter la morbidité/ mortalité et l'aggravation des lésions rénales liées à l'hyperthyroïdie) / inconvénients (apparition ou majoration éventuelle des signes cliniques liés à l'insuffisance rénale) du traitement de l'hyperthyroïdie. Ce rapport est difficile à évaluer à l'avance et il est souvent nécessaire d'instaurer le traitement pour établir les répercussions sur l'azotémie. Il est toutefois rarement bénéfique lors d'insuffisance rénale terminale.

L'hyperthyroïdie des chats ayant une maladie rénale déjà diagnostiquée, mais non azotémiques (IRIS stade 1 ou stade 2 débutant), est prise en charge comme pour ceux sans maladie rénale détectable (Figure) ; les répercussions du traitement étant généralement négligeables. En présence d'une maladie rénale azotémique, la restauration d'une euthyroïdie est également toujours tentée en première intention. Néanmoins, la T4 totale visée doit plutôt être dans ces cas dans la moitié supérieure de l'intervalle de référence et un traitement réversible (antithyroïdien ou alimentation) est conseillé (Figure). Les antithyroïdiens sont préférentiellement instaurés à dose réduite, notamment face à une maladie rénale avancée.

Des suivis très réguliers sont nécessaires, à minima 1 mois après l'instauration du traitement puis tous les 3 mois si l'animal est stable. Le clinicien doit réévaluer le stade de la maladie rénale, la résolution ou l'apparition d'une hypertension artérielle systémique ou d'une protéinurie ainsi que la fonction thyroïdienne et notamment l'absence d'hypothyroïdie. Le choix de poursuivre, diminuer ou arrêter le traitement de l'hyperthyroïdie se base plus sur les signes cliniques que sur l'évolution de la créatininémie. L'aggravation ou l'apparition de symptômes liés à l'azotémie sont possibles, notamment face à une maladie rénale avancée mais il n'est pas toujours possible de les différencier de ceux liés à une hyperthyroïdie non contrôlée. L'apparition d'une dysorexie et/ou l'absence de prise de poids chez un chat maigre suggère que le traitement de l'hyperthyroïdie est mal supporté. Les signes digestifs sont plus difficiles à interpréter, surtout si l'animal les présentaient déjà avant traitement. Le degré de sévérité de l'insuffisance rénale peut aider à conclure ; des symptômes étant rarement présents lors de stade IRIS 1 ou 2. Si l'insuffisance rénale est bien tolérée et stable, un traitement définitif de l'hyperthyroïdie (radiothérapie, chirurgie) peut être envisagé.

- Apparition d'une azotémie après traitement de l'hyperthyroïdie

Avant de conclure à la présence d'une néphropathie révélée sous traitement, il convient d'abord de rechercher une hypothyroïdie iatrogène par dosage de la T4 totale (Figure) ; l'hypothyroïdie pouvant entraîner une diminution du DFG et donc l'apparition d'une azotémie. Une concentration en T4 totale inférieure aux valeurs usuelles et en TSH augmentée permet alors de confirmer une hypothyroïdie. Bien que l'effet sur la survie ne soit pas prouvé, il est alors conseillé de réduire les doses d'antithyroïdien (voire de supplémenter en hormone thyroïdienne lors d'hypothyroïdie persistante post-radiothérapie ou thyroïdectomie) afin de restaurer une euthyroïdie. En cas d'hypothyroïdie iatrogène, la restauration d'une euthyroïdie peut en effet permettre une diminution voire une normalisation de la créatininémie.

Après exclusion d'une hypothyroïdie iatrogène et d'autres facteurs extra-rénaux

(déshydratation, etc.), une néphropathie est confirmée. La restauration de l'euthyroïdie est généralement très bien tolérée dans ces cas car la néphropathie, non détectable lorsque l'hyperthyroïdie n'était pas traitée, est souvent peu avancée. L'objectif reste de maintenir une euthyroïdie tout en instaurant le traitement d'une maladie rénale chronique et un suivi de ses complications (hypertension artérielle, protéinurie, hyperparathyroïdie...). Si la révélation de la maladie rénale est bien tolérée, un traitement définitif de l'hyperthyroïdie peut être envisagé (Figure).

Bibliographie

- Boag AK, Neiger R, Slater L, et coll. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet Rec.* 2007;161(21):711-5.
- Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, et coll. 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg.* 2016;18(5):400-16.
- Milner RJ, Channell CD, Levy JK, et coll. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228(4):559-63.
- Peterson ME. More than just T(4): diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg.* 2013;15(9):765-77.
- Peterson ME, Nichols R, Rishniw M. Serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentration in hyperthyroid cats that develop azotaemia after radioiodine therapy. *J Small Anim Pract.* 2017;58(9):519-30.
- Peterson ME, Varela FV, Rishniw M, et coll. Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration as a Marker for Masked Chronic Kidney Disease in Cats With Hyperthyroidism. *J Vet Intern Med.* 2018;32(1):295-304.
- Riensche MR, Graves TK, Schaeffer DJ. An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg.* 2008;10(2):160-6.
- van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol.* 2009;160(3):205-15.
- van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, et coll. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domest Anim Endocrinol.* 2009;36(1):45-56.
- Vaske HH, Schermerhorn T, Grauer GF. Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *J Feline Med Surg.* 2016;18(2):55-9.
- Wakeling J, Moore K, Elliott J, et coll. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *J Small Anim Pract.* 2008;49(6):287-94.
- Williams TL, Elliott J, Syme HM. Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med.* 2010;24(5):1086-92.
- Williams TL, Elliott J, Syme HM. Effect on renal function of restoration of euthyroidism in hyperthyroid cats with iatrogenic hypothyroidism. *J Vet Intern Med.* 2014;28(4):1251-5.
- Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, et coll. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med.* 2010;24(4):863-9.

Figure : Démarche diagnostique lors d'hyperthyroïdie

MRC : maladie rénale chronique

TT4 : T4 totale

Crédit : E. Krafft (VetAgro Sup)

