

HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE D'ORIGINE NUTRITIONNELLE ET OSTÉOGÉNÈSE IMPARFAITE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

Emilie, Bernadette^{nar}, Valérie LEGER

Née, le 29 novembre 1981 à NOGENT-SUR-MARNE (Val-de-Marne)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur André AUTEFAGE

PRESIDENT :

M. Jean-Philippe CAHUZAC

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. André AUTEFAGE

M. Erik ASIMUS

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

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Philippe CAHUZAC

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Chirurgie infantile

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

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur André AUTEFAGE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie chirurgicale

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance, et de notre profonde considération.

Monsieur le Docteur Erik ASIMUS

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie chirurgicale

Qui nous fait le plaisir de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

Un grand merci :

A mes grands-parents tant aimés, qui me manquent plus que tout...

A mes parents adorés, pour tout l'Amour dont ils m'ont comblée, et aussi pour leur soutien (informatique pour papa et téléphonique pour maman...).

A Clo, Blan et Nico, mes frère et sœurs, et leurs familles et pti'bouts Meumeu, Nono, Erwann, Yanis et l'Asticoton, que j'aime par-dessus tout.

A Jérôme, que j'aime tant, pour m'avoir supportée dans tous les sens du terme et pour tout le bonheur qui nous attend encore...

A tous mes ami(e)s :

A Cao-Cao, pour nos 14 ans d'Amitié, et pour être toujours là, dans les ras-le-bol et dans les délires, qu'il faille prendre le bus, le train ou l'avion!

A Chris D la brunette et Chris D la blondinette, Sarah, Minh-tâm-tung, Jo, Marinette, Vinz, Manu, Tulooser, El Condor, Guizmo, Anthony, Fred, Steph et Vince pour nos inoubliables années, merci pour tous les moments partagés et pourvu qu'ils soient encore nombreux!

A Shushu la ptite niakwé, Meumeu n°1, Taïtaï la deuze, Hassanou le tinarab, La Galiche-liche-liche et Michou le rouquin, pour nos années de lycée et toutes celles qui viennent.

A Delphine et Céline, pour nos midis gastronomiques et nos soirées au « Cotton Club »!

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
TABLE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	10
I- PREMIERE PARTIE : Présentation de l'Hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle et de l'Ostéogénèse imparfaite.....	12
I-1 . Etiologie.....	13
I-1-1. HPSN.....	13
I-1-1-1. Définition.....	13
I-1-1-2. Etiologie.....	14
I-1-2. OI.....	16
I-1-2-1. Définition-Classification.....	16
I-1-2-2. Etiologie.....	17
I-1-2-2-1. Le collagène de type I.....	17
I-1-2-2-2. Gènes impliqués et mutations.....	18
I-1-2-2-3. Autres facteurs.....	18
I-2. Physiopathologie.....	19
I-2-1. HPSN.....	19
I-2-1-1. Rappels sur le métabolisme calcique.....	19
I-2-1-2. Physiopathologie de l'HPSN.....	23
I-2-2. OI.....	24
I-2-2-1. Déroulement normal de la formation du collagène.....	24
I-2-2-2. Mutations et conséquences lors d'OI.....	26
I-3. Epidémiologie.....	27
I-3-1. HPSN.....	27
I-3-2. OI.....	28
II- DEUXIEME PARTIE : Des présentations cliniques proches.....	30
II-1. HPSN.....	31
II-1-1. Raisons de la présentation / Anamnèse.....	31
II-1-1-1. Animaux concernés.....	31
II-1-1-2. Anamnèse.....	31
II-1-1-3. Motivations de la présentation.....	31

II-1-2. Examen général.....	32
II-1-3. Examen orthopédique.....	36
II-1-4. Autres.....	36
II-1-5. Complications.....	37
II-1-5-1. Suite aux déformations osseuses.....	37
II-1-5-2. Suite à l'hypercalcémie.....	37
II-1-5-3. Suite à l'hypocalcémie.....	38
II-1-5-4. Autres.....	38
II-2. OI.....	38
II-2-1. Raisons de la présentation / Anamnèse.....	38
II-2-1-1. Animaux concernés.....	38
II-2-1-2. Anamnèse.....	38
II-2-1-3. Motivations de la présentation.....	39
II-2-2. Examen général.....	39
II-2-3. Examen orthopédique.....	42
II-2-4. Autres.....	43
II-2-5. Complications.....	43
III- TROISIEME PARTIE : Méthodes de diagnostic et diagnostic différentiel.....	44
III-1. Diagnostic différentiel des boiteries chez le jeune animal en croissance.....	45
III-1-1. Les anomalies congénitales.....	45
III-1-2. Les anomalies de développement.....	46
III-1-3. Les causes traumatiques.....	46
III-1-4. Les causes idiopathiques.....	46
III-1-5. Les causes nutritionnelles et métaboliques.....	46
III-1-6. Les causes idiopathiques.....	49
III-1-7. Les causes néoplasiques.....	49
III-2. Anamnèse et clinique.....	49
III-3. Imagerie	
III-3-1. Radiographie lors d'HPSN.....	50
III-3-1-1. Aspect général du squelette.....	50
III-3-1-2. Os longs.....	51
III-3-1-3. Os plats.....	53
III-3-1-4. Rachis.....	54
III-3-1-5. Pelvis.....	55
III-3-1-6. Crâne et dentition.....	56

III-3-1-7. Tissus mous.....	57
III-3-2. Radiographie lors d'OI.....	58
III-3-2-1. Aspect général du squelette.....	58
III-3-2-2. Os longs.....	59
III-3-2-3. Os plats.....	61
III-3-2-4. Rachis.....	61
III-3-2-5. Côtes.....	61
III-3-2-6. Pelvis.....	61
III-3-2-7. Crâne et dentition.....	62
III-3-2-8. Tissus mous.....	62
III-4. Biochimie.....	63
III-4-1. HPSN.....	63
III-4-1-1. Ca.....	63
III-4-1-2. P.....	64
III-4-1-3. PTH.....	65
III-4-1-4. PAL.....	65
III-4-1-5. Vitamine D.....	66
III-4-1-6. Urée, créatinine, densité urinaire.....	66
III-4-2. OI.....	67
III-4-2-1. Ca et P.....	67
III-4-2-2. Parathormone et calcitriol.....	67
III-4-2-3. PAL.....	67
III-5. Nécropsie ou lésions macroscopiques.....	68
III-5-1. HPSN.....	68
III-5-1-1. Lésions macroscopiques du squelette.....	68
III-5-1-2. Lésions macroscopiques des glandes parathyroïdes.....	69
III-5-1-3. Autres.....	70
III-5-2. OI.....	70
III-5-2-1. Lésions macroscopiques du squelette.....	70
III-5-2-2. Autres.....	71
III-6. Histopathologie ou lésions microscopiques.....	71
III-6-1. HPSN.....	72
III-6-1-1. Lésions microscopiques du squelette.....	72
III-6-1-2. Lésions microscopiques des glandes parathyroïdes.....	74
III-6-1-3. Lésions microscopiques des glandes thyroïdes.....	76
III-6-2. OI.....	76
III-6-2-1. Lésions microscopiques du squelette.....	76

III-6-2-2. Lésions de la sclère et de la rétine.....	80
III-6-2-3. Dents.....	80
III-6-2-4. Autres.....	81
III-7. OI : Analyse moléculaire.....	81
III-7-1. Séquençage des gènes COL1A1 et COL1A2.....	81
III-7-2. Électrophorèse du collagène de type I.....	82
III-7-3. Autres.....	83
IV- QUATRIEME PARTIE : Pronostic, traitement et prophylaxie.....	84
IV-1. Pronostic.....	85
IV-1-1. HPSN.....	85
IV-1-2. OI.....	85
IV-2. Traitement	
IV-2-1. HPSN.....	85
IV-2-1-1. Correction de l'apport phospho-calcique.....	86
IV-2-1-2. Gestion de la douleur.....	87
IV-2-1-3. Amélioration.....	87
IV-2-1-4. Maternage et prévention des complications.....	87
IV-2-1-5. Contre-indications.....	88
IV-2-2. OI.....	88
IV-2-2-1. Physiothérapie.....	88
IV-2-2-2. Thérapie médicale.....	89
IV-2-2-2-1. Les Biphosphonates.....	89
IV-2-2-2-2. Transplantation de moelle osseuse.....	90
IV-2-2-2-3. Autres.....	91
IV-2-2-3. Traitement chirurgical.....	91
IV-2-2-4. Thérapie génique.....	91
IV-3. Réversibilité des symptômes lors d'HPSN.....	92
IV-3-1. Réversibilité des signes cliniques.....	92
IV-3-2. Réversibilité des changements biochimiques.....	92
IV-3-3. Réversibilité des signes radiographiques.....	93
IV-3-4. Réversibilité des lésions histologiques.....	94
IV-4. Prophylaxie de l'HPSN.....	95
CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE.....	98

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau 1 : Ratios Ca/P de différents aliments.....	15
Tableau 2 : Effets principaux de la PTH et de la CT.....	23
Tableau 3 : Diagnostic différentiel des troubles osseux d'origine métabolique et idiopathique du jeune en croissance.....	47
Tableau 4 : Diagnostic différentiel des hyperparathyroïdies.....	48

FIGURES

Figure 1 : Régulation hormonale de la calcémie.....	22
Figure 2 : Etapes de la formation du collagène de type I.....	25
Figure 3 : Jeune Berger Allemand atteint d'HPSN.....	33
Figure 4 : Golden Retriever de 12 semaines atteint d'OI.....	40
Figure 5 : Dentition d'un teckel de 13 semaines atteint d'OI.....	41
Figure 6 : Dentition d'un teckel de 13 semaines atteint d'OI.....	42
Figure 7 : HPSN chez un chaton de 3 mois.....	51
Figure 8 : Membre pelvien d'un chat atteint d'HPSN ou d'OI.....	52
Figure 9 : Radiographie montrant un cal osseux en formation.....	53
Figure 10 : Vue crânio-caudale de la scapula d'un chaton de 5 mois atteint d'HPSN.....	54
Figure 11 : Bassin d'un chat de 5 mois atteint d'HPSN.....	55
Figure 12 : Vue latérale du crâne d'un chaton de 12 semaines atteint d'HPSN.....	57
Figure 13 : Radiographie d'un jeune chat.....	58
Figure 14 : Membre postérieur d'un beagle de 3 mois atteint d'OI.....	60
Figure 15 : Métatarses d'un teckel de 14 semaines atteint d'OI.....	60
Figure 16 : Bassin d'un jeune chien atteint d'HPSN ou d'OI.....	62
Figure 17 : Coupe longitudinale de l'humérus d'un chiot atteint d'HPSN.....	68
Figure 18 : Section des glandes parathyroïdes vues au microscope optique.....	76
Figure 19 : Cortex fémoral en vue microscopique.....	79
Figure 20 : Os mandibulaire en vue microscopique.....	79
Figure 21 : Vue microscopique d'une incisive.....	80
Figure 22 : SDS-PAGE lors d'OI.....	83
Figure 23 : Radiographies du tibia gauche d'un chien atteint d'HPSN.....	93
Figure 24 : Fémur gauche d'un chien atteint d'HPSN.....	94
Figure 25 : Cortex fémoral diaphysaire d'un chien après 1 mois de correction de l'alimentation.....	95

TABLE DES ABREVIATIONS

- HPSN : Hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle.
- P : Phosphore.
- Ca : Calcium.
- PTH : Parathormone.
- CT : Calcitonine.
- OI : Ostéogénèse imparfaite.
- ARN : Acide ribonucléique.
- ADN : Acide désoxyribonucléique.
- PAL : Phosphatases alcalines.
- SDS-PAGE : Sodium Dodecyl Sulfate- Polyacrylamide Gel Electrophoresis.
- MET : Microscope électronique à transmission.
- XRMA : X-ray Microanalysis.
- XRPD : X-ray Powder Diffraction.
- DXA : Dual X-ray Absorptiometry.
- QCT: Quantitative CT-Scan.

INTRODUCTION

Lorsque l'on parcourt la littérature concernant les dystrophies osseuses des carnivores, on s'aperçoit qu'il existe différents termes pour désigner la même entité clinique, et inversement, que le même terme ne désigne pas toujours la même affection. Le cas le plus typique de cette confusion est celui de l'hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle (HPSN). En effet, les jeunes chiens ayant une démarche difficile, de la douleur à la palpation-pression des os longs, des fractures dites « en bois vert » sans traumatisme et un examen radiographique révélant une radiopacité diminuée de tout le squelette, des corticales amincies et des cavités médullaires élargies, se sont vus attribuer de nombreux termes qualifiant leur état pathologique. D'abord, le terme d' « Ostéoporose » leur a été attribué car on pensait que la maladie était due à une insuffisance de production du tissu ostéoïde à cause d'une carence en protéines. Cependant, la maladie n'étant pas possible à reproduire expérimentalement en carençant les animaux en protéines, et, de par sa similitude avec la maladie génétique humaine, elle s'est vue qualifiée d' « Ostéogénèse imparfaite ». Puis, grâce à de nombreuses études, il a été découvert que cette maladie n'est pas héréditaire et a pour étiologie un déséquilibre dans l'apport alimentaire de Ca et P. Elle est, d'autre part, due à une résorption excessive, et non à une insuffisance de production. Ceci justifie sa dénomination actuelle d' « hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle ». (Bruyère, 1973)

L'hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle est donc un désordre des glandes parathyroïdes, causé par un régime déséquilibré en Ca et P, chez les chats et les chiens de grandes races surtout. Elle est due à une croyance des propriétaires que les chiens et chats sont des carnivores stricts qui ont besoin d'un régime constitué de viande uniquement. C'est donc une maladie en déclin depuis la généralisation de l'alimentation industrielle.

Confusions de termes mises à part, l' « Ostéogénèse imparfaite », analogue de la maladie décrite chez l'homme, est aussi décrite chez les carnivores domestiques. Il s'agit d'une maladie génétique touchant les gènes du collagène de type I, protéine constitutive de la matrice ostéoïde. Les symptômes et caractéristiques radiographiques étant très proches de ceux de l'HPSN, et son diagnostic de certitude faisant appel à des techniques complexes et onéreuses, elle a longtemps été sous-estimée.

Relativement rares aujourd'hui, ces maladies restent cependant à inclure dans le diagnostic différentiel chez le jeune animal en croissance qui présente des fractures spontanées multiples ou même une simple boiterie. Leurs caractéristiques communes étant nombreuses, une anamnèse et des commémoratifs complets, un examen clinique irréprochable et des examens complémentaires bien ciblés sont indispensables afin de les différencier ou de les écarter.

PREMIERE PARTIE :
PRESENTATION DE L'HYPERPARATHYROÏDIE
SECONDAIRE D'ORIGINE NUTRITIONNELLE ET DE
L'OSTEOGENESE IMPARFAITE

I-1. ETIOLOGIE

I-1-1. L'hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle (HPSN)

I-1-1-1. Définition – Classification (Weller *et al.*, 1985)

L'hyperparathyroïdie est un désordre des glandes parathyroïdes, plus fréquente que l'hypoparathyroïdie, et souvent reflétée par un désordre du métabolisme phospho-calcique. Elle peut être primaire, secondaire, ou encore associée au cancer (on l'appelle alors pseudo-hyperparathyroïdie).

L'hyperparathyroïdie primaire est le résultat d'une hyperproduction de Parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes, le plus souvent à cause d'un adénome, plus rarement d'un carcinome. Le contrôle normal est perdu, et la sécrétion est alors autonome.

Lors d'hyperparathyroïdie secondaire, l'hypersécrétion de PTH résulte d'une hypocalcémie transitoire et non d'une inflammation ou d'une tumeur des parathyroïdes. Celle-ci peut être due à une maladie rénale (hyperparathyroïdie secondaire d'origine rénale) qui, pour plusieurs causes, est à l'origine d'une hypocalcémie, puis d'une hyperplasie des parathyroïdes. L'hyperparathyroïdie secondaire peut aussi être d'origine alimentaire, lorsque les apports sont déséquilibrés en Ca et P.

En cas d'hyperparathyroïdie secondaire rénale, celle-ci peut devenir tertiaire lorsqu'il y a échappement et que les parathyroïdes deviennent autonomes, dans des cas d'insuffisance rénale chronique non contrôlée.

Enfin, la pseudo-hyperparathyroïdie est rapportée chez des animaux souffrant de divers néoplasmes causant une hypercalcémie de longue durée, fréquemment des lymphosarcomes ou des adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux. Ceci mène à une atrophie des parathyroïdes.

L'HPSN est une maladie dans laquelle une hyperactivité des parathyroïdes est induite par un régime mal équilibré en Ca et P, et dans laquelle une ostéodystrophie raréfiante est le changement pathologique principal (Krook *et al.*, 1963). Son origine nutritionnelle a été établie par Scott en 1957, puis vérifiée par de nombreuses investigations.

I-1-1-2. Etiologie

L'apparition de l'HPSN est due à une erreur de régime alimentaire, certains hommes croyant que les chiens et surtout les chats doivent recevoir un régime strictement carnivore. Ces régimes « tout viande », aliment pauvre en Ca (en moyenne 9mg/100g) et au ratio Ca/P très faible (en moyenne 1/22) , sont donc la plupart du temps les causes de l'HPSN (Saville *et al.*, 1967).

La cause sous-jacente de l'HPSN est une hypocalcémie transitoire qui stimule la libération de PTH par les glandes parathyroïdes.

Cette hypocalcémie peut provenir d'une inaptitude à absorber le Ca, d'un manque de Ca, ou d'un apport excessif de P dans la ration.

✓Inaptitude à absorber le Ca de la ration :

Chez des animaux souffrant d'un syndrome de malabsorption, l'hypocalcémie peut provenir d'une difficulté à absorber le Ca intestinal, ou encore d'avitaminose D due à une inaptitude de l'animal à absorber les graisses et les vitamines liposolubles.

C'est cependant une cause peu fréquente car du Ca est présent sous forme de stock dans le squelette notamment, et le Ca n'est en général pas le premier nutriment à manquer.

✓Manque de Ca dans la ration :

De bonnes sources de Ca sont par exemple le lait, les os, le sang, et certains légumes verts.

Les aliments tels que : viande, céréales, fruits et noix sont déficitaires en Ca (cf tableau 1).

Des animaux en liberté régulent seuls ces apports, mais chez les animaux domestiques, l'ignorance des propriétaires peut mener à un défaut d'apport alimentaire de Ca.

TABLEAU 1 : RATIOS Ca/P DE DIFFÉRENTS ALIMENTS

Aliment	Viande de cheval	Viande de bœuf	Foie	Rein	Cœur	Pain
Ratio Ca/P	1 /10	1 /20	1 /50	1 /50	1 /40	1 /10

D'après Bray *et al.* (1984), Bennett *et al.* (1976)

✓Excès de P dans la ration :

D'autre part, même si l'apport en Ca est adéquat, une trop forte teneur en P par rapport au Ca (rapport Ca/P trop faible) provoquera une hypocalcémie. (Voir physiopathologie).

Le ratio Ca/P alimentaire optimal se situe entre 1/1 et 2/1 et les anomalies squelettiques apparaissent à partir de 1/2 ou moins. (Miller, 1969)

Il a été prouvé qu'une raréfaction squelettique caractéristique de la maladie se développait en 6 à 12 semaines lors d'un régime « tout viande » à cause du ratio Ca/P trop faible de ces denrées (Goddard *et al.*, 1970). Ceci est plus marqué en cas de croissance rapide.

Scott, en 1959, a obtenu les mêmes résultats lors d'une supplémentation en vitamine A (dont la teneur est aussi faible dans la viande). Par contre, un apport supplémentaire de CaCO₃ pour obtenir un ratio Ca/P de 1/2 retarde les lésions squelettiques, alors que du CaCO₃ ou du gluconate de Ca donnés en quantité suffisante pour obtenir un ratio de 1/1 les prévient (Krook *et al.*, 1962). Watson *et al.* (1997) ont aussi démontré que le contenu en Ca du lait ne permet pas de compenser le manque d'un régime exclusivement carné.

D'autres facteurs entrent aussi en jeu, en diminuant la disponibilité du Ca alimentaire. Par exemple, certains constituants alimentaires tels que le Magnésium (Mg) ou les phytates (composés phosphorés présents dans les céréales et les légumes) diminuent l'absorption du Ca alimentaire. De même, des maladies telles

que le rachitisme ou ostéomalacie où il existe un déficit en Ca, peuvent prédisposer à l'HPSN (Bennett, 1976). Un facteur héréditaire a aussi été suggéré notamment par Kawaguchi *et al.* en 1993.

I-1-2. L'ostéogenèse imparfaite (OI)

I-1-2-1. Définition – Classification (Sztrolovics *et al.*, 1994) (Sillence *et al.*, 1979) (Lazar *et al.*, 2000)

L'OI est un groupe de désordres héréditaires d'origine génétique d'abord décrits chez l'homme. Cette affection, touchant les tissus conjonctifs minéralisés et non minéralisés, est caractérisée par une fragilité osseuse et ainsi une prédisposition aux fractures spontanées. Elle résulte de mutations sur les gènes codant pour le collagène de type I.

Chez l'homme, c'est un syndrome héréditaire rare comprenant plusieurs manifestations cliniques : ostéopénie menant à des fractures pathologiques, perte de l'audition, dentition défectueuse, hyperlaxité articulaire et sclère de coloration bleutée.

Son hétérogénéité est aussi très importante au niveau génétique. D'abord classifiée en OI congénitale et tardive selon la période d'apparition des symptômes chez l'homme, Sillence *et al.* (1979) ont ensuite établi une classification en 4 groupes, selon la fréquence des fractures, les caractéristiques génétiques et radiologiques, et la présence ou non d'autres manifestations cliniques :

✓Type I : mode de transmission autosomal dominant. Défaut uniquement quantitatif du collagène de type I, contrairement aux autres types d'OI. Anomalies anodines à modérées.

✓Type II : mode de transmission autosomal récessif. Forme la plus sévère, létale en période intra-utérine ou périnatale. La quantité de collagène peut atteindre 20% de la quantité normale, ce qui est incompatible avec la vie.

✓Type III : mode de transmission autosomal récessif. Forme sévère non létale menant à une déformation progressive du squelette.

✓Type IV : mode de transmission autosomal dominant. Forme sévère.

La maladie décrite chez les carnivores domestiques semble, de par les nombreuses études, homologues de l'OI humaine en ce qui concerne la présentation clinique, l'étiologie et la pathogénie. Elle doit faire partie du diagnostic différentiel devant un jeune animal à fractures multiples, au même titre que des traumatismes répétés ou les maladies métaboliques.

I-1-2-2. Etiologie (Smith, 1994) (Seeliger *et al.*, 2003)

I-1-2-2-1. Le collagène de type I

Le collagène est l'une des plus grandes familles de protéines dans le corps avec une importante distribution dans les tissus, chez l'animal comme chez l'homme. Le collagène de type I est présent dans l'os, la dentine, la sclère, les tendons, les ligaments et la peau. Il compose plus de 85% de la matrice organique de l'os et donne la structure de base permettant sa minéralisation.

Chaque molécule de collagène est composée de trois longs polypeptides, les chaînes α . Chacune de ces chaînes est composée d'une longueur variable de triplets de type (Glycine-X-Y)_z. Les acides aminés X et Y sont le plus souvent de la Proline, de l'Alanine, de l'Hydroxyproline et de l'Hydroxylysine (Lazar *et al.*, 2000). Cette structure répétitive est retrouvée chez les carnivores domestiques comme chez l'homme, et a une grande importance pour la fonctionnalité de la molécule. Toute interruption de cette structure par une mutation sur le gène mène à une déstabilisation de la triple hélice avec une dégradation intra ou extra-cellulaire ou à une expression irrégulière des fibrilles de collagène. Une diminution de la synthèse de collagène normal, et donc de la formation osseuse, s'ensuit.

I-1-2-2-2. Gènes impliqués et mutations retrouvées chez l'homme et le chien

L'OI résulte pour la plupart des cas, d'une mutation des gènes COL1 codant pour le procollagène de type I. Chez l'animal comme chez l'homme, le gène COL1A1 code pour la chaîne pro- α 1, alors que le gène COL1A2 code pour la chaîne pro- α 2 du procollagène de type I.

Dans 90% des cas d'OI chez les humains, une mutation autosomale dominante ou récessive d'un de ces deux gènes est en cause. Cependant, il existe aussi des cas d'OI dans lesquels on suspecte une mutation d'un des 15 gènes impliqués dans les différentes étapes de maturation post-traduction du procollagène. Des mutations dans les gènes de la matrice extra-collagénique ont aussi été suspectées par Wallis *et al.* en 1993.

Les plus communes des mutations des gènes COL1 sont des mutations ponctuelles produisant des substitutions simples de résidus Glycine mais beaucoup d'exemples de délétions et d'insertions sont aussi décrits.

Chez le chien, les études génétiques chez le chat étant encore inexistantes, on retrouve des séquences génétiques très proches de l'homme : 93% d'identité pour COL1A1 et 91% d'identité pour COL1A2 (Campbell *et al.*, 1998, 2001). De même, les séquences en acides aminés des chaînes pro- α sont très voisines : 98% pour la chaîne pro- α 1 et 94% pour la chaîne pro- α 2.

En 2000 et 2001, Campbell *et al.* ont mis en évidence chez le chien, des mutations par substitution dans les gènes COL1A1 et COL1A2 dans des cas sévères d'OI.

I-1-2-2-3. Autres facteurs

La différence de sévérité entre deux phénotypes provoqués par une mutation de même type ne pouvant être expliquée que par des origines génétiques, on suspecte qu'elle dépende aussi des facteurs externes tels que stress, contraintes mécaniques et contexte alimentaire pendant la gestation (Sztrolovics *et al.*, 1994).

I-2. PHYSIOPATHOLOGIE

I-2-1. L'Hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle

I-2-1-1. Rappels sur le métabolisme calcique (Cunningham, 1992) (Hazewinkel, 1989)

Le Ca est d'origine fondamentalement exogène et a de nombreux rôles primordiaux dans le fonctionnement de l'organisme. Il intervient dans les contractions musculaires, l'excitabilité des cellules nerveuses, l'activation de différentes enzymes, la sécrétion d'hormones, la coagulation, ainsi que dans l'intégrité structurale des os et des dents.

99% du Ca de l'organisme se retrouve dans les os, sous forme de cristaux d'un sel complexe, l'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Cependant, le réservoir le plus important au niveau des échanges et de l'homéostasie, sont les fluides extracellulaires, à savoir le sang, le milieu interstitiel, ainsi qu'une petite portion osseuse soluble.

La régulation de la calcémie se fait par des mouvements entre ces fluides extracellulaires et trois entités : les os, le tractus digestif, et les reins.

✓ Au niveau gastro-intestinal :

L'absorption du Ca alimentaire se fait par transport actif saturable et par diffusion passive. La diffusion passive à travers la muqueuse intestinale en présence d'une forte concentration de Ca dans l'alimentation n'est pas un aspect important de l'absorption calcique. Le transport actif est ajusté en fonction de la quantité de Ca alimentaire disponible. En effet, les pompes s'activent quand la concentration de Ca dans l'alimentation est haute, et se désactivent lorsque le Ca alimentaire est faible. Par contre, ce transport actif n'est pas influencé par les pertes de Ca par le rein.

Ce sont la vitamine D et ses métabolites qui jouent un rôle sur le tractus digestif, pour l'absorption du Ca alimentaire.

✓Au niveau rénal :

Au niveau des reins, il n'y a que 2% de perte nette, 98% du Ca étant réabsorbé dans les tubules proximaux, distaux, et dans l'anse de Henlé.

Le contrôle hormonal se fait sur les tubules proximaux et distaux.

✓Au niveau osseux :

C'est alors la portion soluble du Ca qui intervient, avec mise en jeu du remodelage osseux, par l'intermédiaire de l'ostéoclasie.

Les marges de valeur de la calcémie sont très serrées (9 à 12 mg/100mL chez le chien adulte) et sa régulation complexe, faisant intervenir un certain nombre d'hormones calciotropes. Ces dernières incluent la Parathormone (PTH), la Calcitonine (CT), et les métabolites de la vitamine D, qui ont en commun de réguler le métabolisme du Ca, notamment par une influence directe sur la minéralisation du squelette. Le Ca venant de l'alimentation, ces hormones sont largement influencées par la nutrition.

✓La Parathormone (PTH) :

C'est une hormone hypercalcémiant sécrétée par les glandes parathyroïdes, et plus précisément par les cellules principales. Elle a un effet direct sur les os et les reins, et un effet indirect sur l'absorption digestive.

Au niveau osseux, la PTH augmente le transport du Ca à travers les membranes des ostéocytes, sans effet sur le P. Elle augmente aussi la résorption osseuse en stimulant l'activité ostéoclasique et en inhibant l'activité ostéoblastique. Il en résulte un relargage de Ca et P par l'os.

Au niveau rénal, elle agit sur les tubules en augmentant l'absorption de Ca et en diminuant la réabsorption de P. Elle joue aussi un rôle dans l'activation de la vitamine D dans le rein.

En ce qui concerne l'absorption intestinale, la PTH intervient via son effet sur la vitamine D et augmente l'absorption de Ca indirectement.

D'autre part, la sécrétion de PTH est régulée par un rétrocontrôle régi par le taux de Ca ionisé dans le sang.

✓La Calcitonine (CT) :

C'est une hormone produite par les cellules C ou parafolliculaires des glandes thyroïdes. Elle a des effets hypocalcémiants, hypophosphatémiants, par une action sur l'os principalement.

Elle diminue le transfert de Ca de l'os aux fluides extracellulaires. En parallèle, elle diminue la résorption osseuse par inhibition des ostéoclastes.

Dans le tractus digestif, la CT inhibe la sécrétion de gastrine et d'acide gastrique, et par conséquent l'absorption de Ca qui est favorisée dans un milieu acide.

Elle intensifie l'excrétion rénale de Ca et P.

Sa sécrétion est contrôlée par le Ca ionisé, ainsi que par la gastrine et la cholécystokinine.

Les principaux effets de la PTH et de la CT sont reportés dans le tableau 2.

✓La vitamine D (1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol):

C'est une vitamine souvent considérée comme une hormone, qui est fournie par les aliments et synthétisée au niveau de la peau sous l'action des rayons solaires, puis métabolisée par les reins. Son effet hypercalcémiant entre en jeu uniquement en cas de long déficit, l'homéostasie primaire se faisant avec la PTH.

La vitamine D stimule la synthèse des protéines dans les cellules de la muqueuse digestive, et ainsi augmente l'absorption active de Ca et de P dans l'intestin grêle.

Sa synthèse est contrôlée entre autres par la PTH, au niveau de l'hydroxylation de 25-(OH)-hydroxycholécalférol en 1,25-(OH)-dihydroxycholécalférol (ou calcitriol) dans le rein.

La régulation hormonale de la calcémie est résumée dans la figure 1.

FIGURE 1 : LA RÉGULATION HORMONALE DE LA CALCÉMIE . D'après Cunningham, 1992

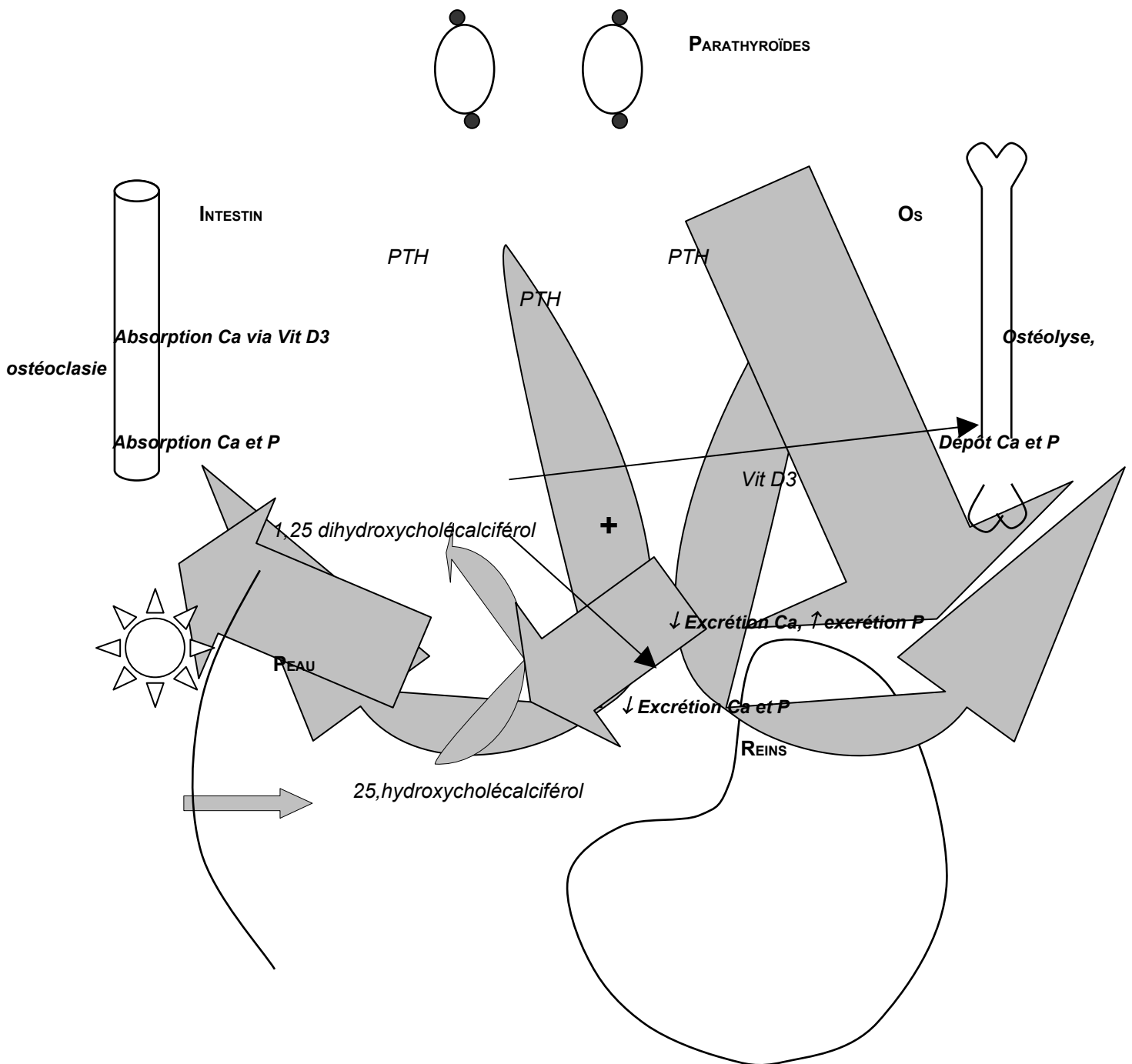


TABLEAU 2 : EFFETS PRINCIPAUX DE LA PTH ET DE LA CT (D'après Bennett, 1976)

	PTH	CT
Effet sur les os	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente la résorption. - Stimule l'activité ostéoclasique. - Inhibe la formation. - Supprime l'activité ostéoblastique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la résorption.
Effet sur l'intestin	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente l'absorption de Ca, P et Mg. - Effet indirect via le métabolisme de la vitamine D. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminue l'absorption de P. - Diminue le volume et l'acidité du suc gastrique.
Effet sur les reins	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente l'excrétion de P en diminuant la réabsorption tubulaire. - Diminue l'excrétion de Ca en augmentant la réabsorption tubulaire. - Augmente l'excrétion de Na en diminuant la réabsorption tubulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente l'excrétion de Ca, P, Na et K. - Diminue l'excrétion de Mg.
Effet résultant sur la calcémie	Augmentée.	Diminuée.

I-2-1-2. Physiopathologie de l'Hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle (Miller, 1969) (Bennett, 1976) (Tomsa, 1999)

Les valeurs de calcémie et de phosphatémie sont liées par la loi du produit constant des ions en solution saturée, pour un pH donné :

$$(\text{Ca}^{2+}) \times (\text{HPO}_4^{2-}) / \text{CaHPO}_4 = \text{constante dépendante du pH.}$$

Lors d'un régime « tout viande », l'apport de P excessif par rapport au Ca entraîne une hyperphosphatémie transitoire, et selon la loi des produits constants, une hypocalcémie, stimulus menant à une hyperactivité parathyroïdienne.

L'hypocalcémie est d'abord compensée grâce à la PTH par augmentation de l'absorption intestinale, diminution d'excrétion rénale et mobilisation du Ca des os.

Si le déficit en Ca est important, les glandes parathyroïdes répondent à la stimulation par une hyperplasie, c'est à dire une augmentation de leur taille ainsi que de leur cellularité.

Cette hyperparathyroïdie induite stimule la résorption osseuse afin de libérer des sels de Ca dans le flux sanguin. L'hypocalcémie est alors convertie en isocalcémie.

En parallèle, l'action de la PTH sur les reins normalise la phosphatémie.

Au fur et à mesure, le tissu osseux est remplacé par du tissu fibreux, d'où l'appellation ancienne d'« ostéofibrose juvénile » et l'appellation d'« ostéodystrophie fibreuse » des lésions osseuses induites. L'HPSN est donc un désordre métabolique dans lequel l'ostéopénie résulte d'une résorption excessive (Watson, 1997).

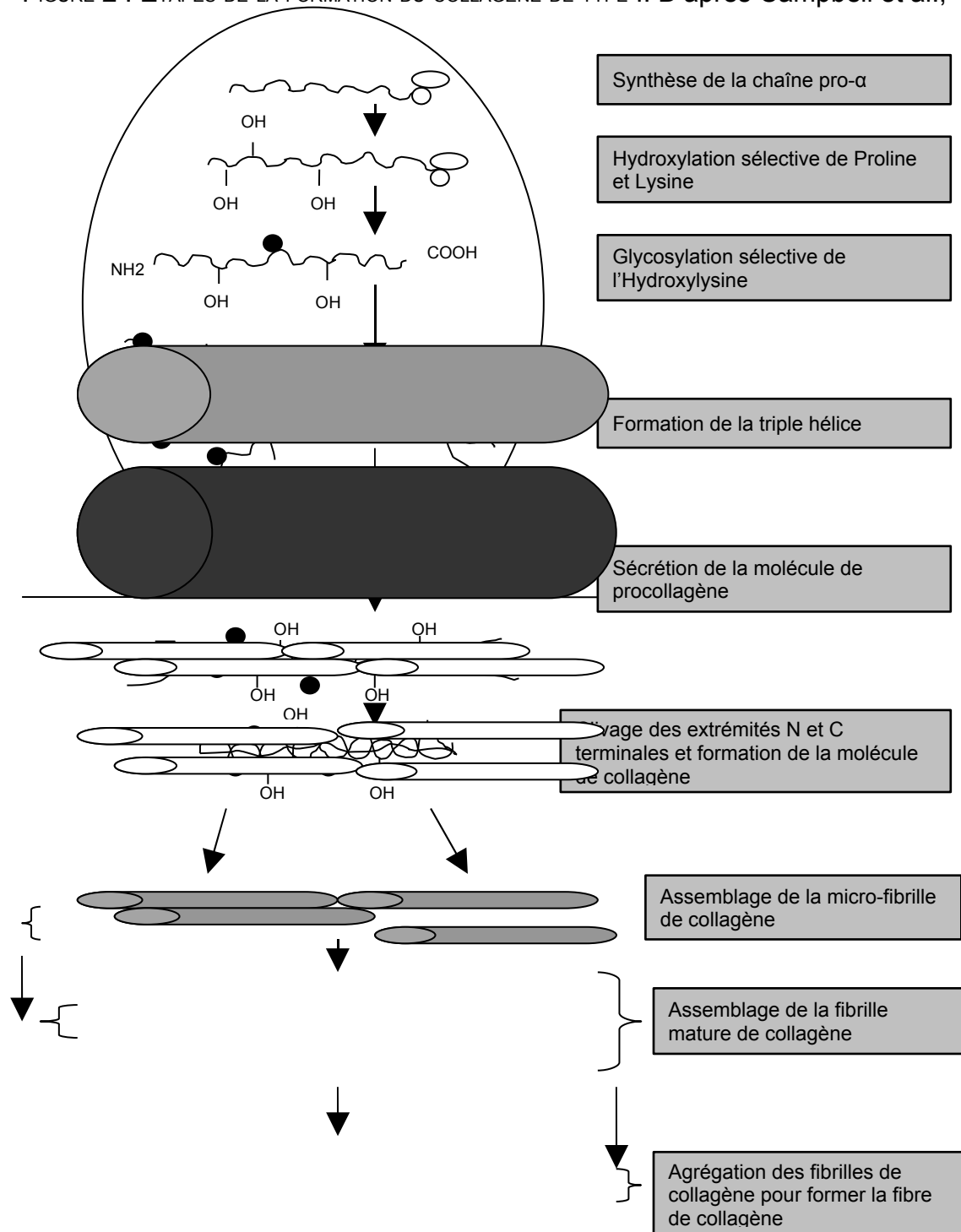
I-2-2. L'ostéogenèse imparfaite

I-2-2-1. Déroulement normal de la formation du collagène (Campbell *et al.*, 1997)
(Smith, 1994)

Les chaînes pro- α 1 et pro- α 2 du procollagène de type I sont respectivement codées par les gènes COL1A1 et COL1A2. Lorsque 25 à 35% des résidus Lysine et 50% des résidus Proline dans chacune de ces chaînes sont hydroxylés, deux chaînes pro- α 1 et une chaîne pro- α 2 s'assemblent pour former une triple hélice, ce qui aboutit à une molécule de procollagène. Celui-ci est alors sécrété dans la matrice extracellulaire où les propeptides C et N terminaux sont clivés par des enzymes afin de produire du collagène. Les monomères de collagène polymérisent alors spontanément en micro-fibrilles puis fibrilles qui s'entrecroisent en fibres de collagène.

Les étapes de la synthèse du collagène de type I sont schématisées dans la Figure 2.

FIGURE 2 : ETAPES DE LA FORMATION DU COLLAGÈNE DE TYPE I. D'après Campbell et al., 1997.



I-2-2-2. Mutations et conséquences lors d'ostéogénèse imparfaite (Prockop *et al.*, 1994) (Battineni *et al.*, 1996) (Lazar *et al.*, 2000)

Dans 90% des cas d'OI chez les humains, une mutation autosomale dominante de COL1A1 ou de COL1A2 produit une chaîne pro- α altérée, ce qui empêche la formation d'une triple hélice normale. Ces défauts de structure primaires peuvent mener à une molécule anormale et en quantité moindre par quatre mécanismes :

- ✓La présence d'une chaîne pro- α anormale dans une molécule de procollagène peut empêcher le repli de la protéine en triple hélice. → Dégradation de toute la molécule.
- ✓La présence d'une chaîne pro- α anormale dans une molécule de procollagène peut interférer avec le clivage enzymatique du propeptide N-terminal. Ainsi, le procollagène anormal se polymérise avec du procollagène normal → Fibrilles de collagènes irrégulières et fines.
- ✓La substitution de la Glycine par un acide aminé plus gros dans une chaîne pro- α , peut produire un vrillage de la triple hélice. En effet, la Glycine est le seul acide aminé assez petit pour se loger au centre de la triple hélice et son remplacement par un acide aminé plus gros rend l'hélice moins résistante. → Fibrilles de collagènes anormales et peu résistantes.
- ✓Enfin, la copolymérisation de molécules normales et anormales ralentit le processus. → Diminution de la quantité totale de collagène incorporée aux fibrilles.

Les mutations des chaînes pro- α peuvent donc mener à des défauts quantitatifs ou qualitatifs. Si la chaîne de procollagène anormale est dégradée, la moitié de la quantité normale de collagène sera produite, et cela résulte en un défaut quantitatif. Si elle est incorporée dans la structure collagénique, une molécule de collagène anormale est produite et cela résulte en un défaut qualitatif du collagène de type I.

Les anomalies qualitatives donnent des signes cliniques plus sévères. En effet, les fibrilles de collagène sont moins nombreuses, fines et irrégulières. Celles-ci constituant l'échafaudage de la minéralisation osseuse, les os sont cassants et fragiles. Les tissus collagéniques non minéralisés tels que la cornée, la sclère, les valves cardiaques et les tendons sont moins épais et résistants. La peau est, quant à elle, rarement affectée par la maladie.

Le grand éventail de sévérité phénotypique de l'OI est reflété par l'hétérogénéité des défauts biochimiques. Par exemple, les mutations peuvent avoir des effets encore plus importants si elles touchent la chaîne $\alpha 1$ car le ratio $\alpha 1/\alpha 2$ dans le collagène est de 2 /1. De même, si la zone C terminale, qui intervient dans la formation de la triple hélice, est touchée par la mutation, les conséquences seront plus lourdes. De plus, la nature et surtout la taille de l'acide aminé remplaçant la Glycine sont importantes phénotypiquement car elles influent sur la formation de la triple hélice. Il a aussi été démontré qu'une délétion d'un exon diminuera la stabilité de la molécule, alors qu'une délétion multi-exons pourra empêcher totalement sa sécrétion.

I-3. EPIDÉMIOLOGIE

I-3-1. L'hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle

L'HPSN était une maladie commune, mais est aujourd'hui moins diagnostiquée car il existe de plus en plus d'aliments spécialisés dans le commerce, avec un contenu équilibré, notamment en minéraux (Watson,1994).

Les chiots de grande race sont les plus touchés car leur croissance est plus rapide et leurs besoins en Ca plus importants. Les Bergers allemands semblent prédisposés (Kawaguchi *et al.*, 1993). Cependant, des atteintes de chiots de petite race sont aussi recensées (Bennett,1976), mais l'atteinte sera moins importante car la croissance plus lente. Chez les chats, on note une prédisposition des Siamois (Scott,1967) et des Persans (Cook, 1996) (Bray, 1984). Cette incidence plus importante dans certaines races pourrait s'expliquer par des facteurs génétiques qui

ne sont par encore mis en évidence à ce jour. Cependant, la grande valeur économique de chats tels que les Siamois, pourrait aussi expliquer le fait que ces animaux soient plus souvent vus en consultation (Scott, 1967).

Cette maladie affecte d'abord les chiens et chats jeunes en croissance, qui ont des besoins importants en Ca et peu de réserves (Bray *et al.*, 1984). En moyenne, elle se déclare vers 3-4 mois d'âge, et rarement avant 5-6 semaines, âge moyen du sevrage. Ceci la différencie de l'hyperparathyroïdie secondaire d'origine rénale, qui est plutôt une maladie d'adulte.

Aucune prédisposition sexuelle n'a, à ce jour, été mise en évidence. Cependant, les femelles semblent plus susceptibles à la maladie en période de lactation, car leurs besoins en Ca sont augmentés.

L'HPSN concerne des animaux nourris avec des viscères ou de la viande exclusivement, sans supplément minéral, vitaminique ou toute autre source additionnelle de Ca. A ce titre, elle concerne souvent plusieurs animaux d'une même portée (Valat *et al.*, 2000). Cependant, des animaux peuvent aussi être atteints avec un régime composé de viande et de lait car ce dernier ne suffit pas à compléter l'apport calcique insuffisant (Hutter, 1973).

Cette affection a aussi été observée chez des oiseaux (chouettes nourries exclusivement à la viande), des reptiles (iguanes) et des chevaux. D'autres cas chez des félins captifs (pumas, tigres) nourris avec de la viande seule ainsi que des singes en captivité nourris avec des fruits essentiellement, ont aussi été décrits (Miller, 1969).

I-3-2. L'ostéogenèse imparfaite (Campbell *et al.*, 1997) (Seeliger *et al.*, 2003)

Chez l'homme, l'OI touche une personne sur 25 000. C'est aussi une maladie extrêmement rare chez le chien, mais qui a certainement été jusque là sous-diagnostiquée pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, face à des fractures multiples récidivantes et en l'absence de maladie métabolique, on pensait jusqu'ici plus souvent à des abus physiques, tout comme cela a été le cas chez l'homme, où l'OI était alors appelée le « syndrome de l'enfant battu ». De plus, on sous-estime l'OI car la forme létale en période périnatale est oubliée puisque la nécropsie est

rarement pratiquée dans ces cas. Enfin, son diagnostic définitif n'étant réalisable que par analyse du collagène de type I des fibroblastes de la peau, beaucoup de cas d'OI ont été pris pour de l'HPSN.

L'OI a été documentée chez le chien, le chat, le mouton et la souris. Elle a aussi été rencontrée occasionnellement chez des lions, des pumas et des tigres nés en captivité. Des études du collagène et de ses gènes n'ont été entreprises que sur le chien, le bétail et la souris, où des mutations des gènes COL1A1 et COL1A2 ont été mises en évidence.

Chez le chien, l'OI a été décrite chez les Golden Retriever, les Collies, les Caniches, les Beagles, les Norwegian Elkhounds, les Teckels et les Bedlington Terriers. En ce qui concerne les chats, les Siamois semblent plus souvent touchés que d'autres races.

Les animaux sont souvent atteints durant leurs premières semaines de vie, essentiellement entre 5 semaines et 8 mois, et sans corrélation apparente entre l'âge et l'incidence de la maladie. Chez les Golden Retriever, les Beagles, les Collies et les Bedlington Terriers, les signes apparaissent toujours dans les trois premiers mois de la vie.

Aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence jusqu'ici.

L'OI touche souvent plusieurs animaux d'une même portée (Lazar *et al.*, 2000), avec le même environnement et la même alimentation. Chez le chien, la transmission semble autosomale et récessive pour les cas étudiés jusqu'à présent, mais il est possible, que comme chez l'homme, une grande variabilité génétique soit découverte dans de futures études.

SECONDE PARTIE :
DES PRESENTATIONS CLINIQUES PROCHES

II-1. L'HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE D'ORIGINE NUTRITIONNELLE

II-1-1. Raisons de la présentation / Anamnèse (Valat *et al.*, 2000) (Miller, 1969) (Bray *et al.*, 1984) (Morris *et al.*, 1971)

II-1-1-1. Animaux concernés

Les animaux présentés sont parfois plusieurs d'une même portée, lorsque le régime distribué est le même pour tous les animaux. Le membre de la portée qui a la croissance la plus rapide est alors le plus atteint.

II-1-1-2. Anamnèse

L'histoire peut contenir une période d'inactivité, de dépression, suivant ou non une chute. Des troubles nerveux sont parfois décrits, avec ataxie, épisodes de convulsions, voire tétraparésie.

L'alimentation est une part primordiale de l'anamnèse. Les animaux atteints ont un régime déséquilibré en Ca et P depuis le sevrage. Celui-ci est composé de viande exclusivement dans la plupart des cas (souvent du bœuf), ou encore de viande et de féculents sans apport minéral complémentaire.

L'appétit est souvent conservé, sauf dans des cas très avancés.

II-1-1-3. Motivations de la présentation

Les animaux sont amenés à la consultation pour diverses raisons : fracture, déformations des membres, inaptitude à se lever, épisodes de boiterie récidivants, abattement, douleur voire agressivité lors des manipulations, plaintes permanentes, convulsions, tremblements musculaires, voire symptômes respiratoires.

II-1-2. Examen général (Valat et al., 2000) (Miller, 1969) (Bray et al., 1984) (Morris et al., 1971)

La sévérité des signes cliniques varie de la boiterie à la complète incapacité à se tenir debout. La mise en place des signes cliniques peut arriver en quelques jours ou quelques semaines. Les symptômes sont dominés par la douleur, même sans traumatisme, ce qui se traduit par un refus de déplacement, du jeu et une démarche hésitante. Le plus souvent, l'état général n'est pas altéré.

L'allure générale et les signes découverts à l'examen rapproché concordent avec une déminéralisation insidieuse et progressive du squelette.

II-1-2-1. Examen à distance (Bennett, 1976)

➤Etat de vigilance

L'état de vigilance est normal, mais les animaux sont apathiques, restent souvent couchés et répugnent à se lever. Lorsqu'ils sont présentés, ils peuvent être partiellement ou totalement paralysés des postérieurs, et incapables de se lever sans aide.

➤Etat d'embonpoint, Taille

Les animaux présentés ont parfois une croissance ralentie, mais peuvent être de taille normale.

Leur embonpoint est de normal à légèrement maigre. Une amyotrophie due à la douleur qu'occasionnent les mouvements est parfois présente. Cette amyotrophie touche la plupart du temps le train postérieur. Lorsqu'elle est généralisée, dans les cas sévères, la tête peut sembler disproportionnée par rapport au reste du corps.

Chez le chat, Krook *et al.* en 1962 ont montré sur des modèles expérimentaux, que le gain de poids était identique à des chatons normaux jusqu'à 6 semaines. Puis, les chats malades développaient une légère anorexie, les menant à une perte de poids de 17% par rapport à la moyenne.

➤Apparence générale

Les chiots et chatons présentés ont parfois une silhouette déformée par les nombreuses fractures anciennes réparées spontanément de façon inadéquate (cf figure 3). Les animaux très atteints dont le squelette axial est touché, ont l'air de « s'effondrer » en région lombaire. Les os sont incapables de supporter le poids et la tension des muscles. Cela donne fréquemment lieu à une lordose lombaire, une ventralisation de la cage thoracique, et parfois une scapula déviée chez les chats. Les chats les plus atteints deviennent plantigrades.

Les positions du corps sont altérées : les orteils s'évasent, les métacarpes et métatarses tendent vers une position plus horizontale, les régions carpiennes deviennent globuleuses, et dans les cas sévères, le carpe est dévié latéralement. Les coudes peuvent aussi augmenter de taille.

Cette détérioration des positions du corps peut-être expliquée en partie par une laxité des ligaments des articulations et des tendons. Les cas anodins ne présentent pas ces signes.

FIGURE 3 : JEUNE BERGER ALLEMAND ATTEINT D'HPSN, PRÉSENTANT UNE POSTURE CARACTÉRISTIQUE, AINSI QUE DES CARPES ENFLÉS. D'après Kawaguchi et al., 1993.



➤Attitude

Les animaux affectés bougent le moins possible, et ont des mouvements diminués des muscles longs du dos, et peu ou pas de mouvements ondulatoires de la colonne. Ils restent couchés ou assis la plupart du temps, et se plaignent parfois de douleur. Lorsqu'ils sont levés, ils tentent de ne pas faire de mouvement excessif ou restent immobiles.

L'un des mouvements caractéristiques des chiens atteints d'HPSN est la façon de remuer la queue, en harmonie avec tout le corps qui ondule.

Les chiens et chats atteints refusent tout jeu, contrairement aux autres animaux de leur âge.

➤Démarche

Leur démarche est chaotique, instable, et la boiterie évidente. Les chiots et chatons touchés avancent d'une démarche hésitante, pas à pas, et se recouchent très rapidement. Ce sont des animaux qui ne trottent jamais. Lorsqu'ils perdent l'équilibre, ils sont souvent incapables de réagir de manière rapide pour ne pas tomber sur le sol.

Parfois, la douleur entraîne de la parésie ou de l'ataxie.

II-1-2-2. Examen rapproché

➤Attitude

Les animaux atteints d'HPSN sont plus nerveux, hypersensibles au bruit et à toutes manipulations, voire plus agressifs. Ceci est apparu au 39^{ème} jour sur des chatons soumis à un régime déséquilibré par Krook *et al.*.

➤Pelage

Le pelage est plus ou moins soyeux selon les cas, mais peut être très terne dans les cas sévères où l'état général est perturbé.

➤Grandes fonctions

L'examen des fonctions cardio-respiratoires, de l'appareil digestif et de la température corporelle ne montre aucune anomalie précise.

Des masses fécales peuvent être palpables dans le côlon en cas de constipation suite à un rétrécissement de la filière pelvienne.

➤Dentition

Des troubles du développement dentaire sont aussi rapportés. La maladie touche les structures supportant les dents, et celles-ci peuvent devenir mobiles et se déchausser dans les cas sévères.

II-1-3. Examen orthopédique (Valat et al., 2000) (Miller, 1969) (Bray et al., 1984) (Hutter, 1973)

Celui-ci est dominé par la douleur, mais aussi par la constatation des fractures fréquentes. La tendance aux fractures diminue après 10-12 mois, et l'on peut alors mettre en évidence leurs conséquences.

➤Manipulations

Une douleur vive se manifeste à la moindre manipulation. Elle est d'origine osseuse et articulaire surtout, mais parfois, une souffrance musculaire s'y associe. La douleur est parfois attribuable à de multiples micro-fractures, notamment des os plats, pas toujours visibles à la radiographie.

➤Palpation

La palpation seule de tous les membres est très douloureuse, surtout au niveau du train arrière. Cependant, la douleur est diffuse et reste sans localisation précise.

La palpation des os est parfois modifiée. Affaiblis par la déplétion minérale, ils sont épaissis par du tissu fibreux. Ceci s'observe sur les os du crâne, de la mâchoire, et les os longs. C'est ce que l'on nomme l'ostéodystrophie fibreuse.

L'os peut aussi être ramolli. Comme l'a décrit Scott en 1967 chez le chat, la scapula peut être molle et courbée par les muscles qui vont jusqu'à l'éloigner de la cage thoracique.

Des fractures simples ou multiples sont souvent palpables sur les os longs, notamment humérus, fémur et tibia. Dans ce cas, la douleur est encore plus vive.

Le squelette peut aussi être déformé suite à des fractures anciennes réparées spontanément de manière inadéquate.

➤ Mobilisation

La mobilisation des différentes articulations est elle aussi très douloureuse. On note parfois une hyperlaxité des articulations.

Ainsi, la douleur est telle que l'examen doit souvent être écourté. Parfois, dès les premiers mouvements, l'animal appréhende le fait même que le clinicien approche sa main. Ceci peut provoquer une réaction de défense par anticipation chez certains malades.

II-1-4. Autres

➤ Examen neurologique

En général, aucune anomalie n'est décelable au niveau des réflexes et des tests de sensibilité. Des déficits proprioceptifs (Tomsa *et al.*, 1999) sont cependant décrits, ainsi que des déficits de la motricité volontaire (Cook *et al.*, 1996). En cas de fracture vertébrale grave, la sensibilité profonde peut être altérée.

➤ Appareil digestif

Parfois, les selles des animaux ayant un régime « tout viande » sont molles et sombres. En cas de rétrécissement de la filière pelvienne, ils peuvent souffrir de constipation.

II-1-5. Complications (Miller, 1969)

II-1-5-1. Suite aux déformations osseuses

Les fractures spontanées cicatrisent vite lors d'HPSN, mais peuvent être la source de diverses complications, dues aux déformations osseuses. Celles-ci peuvent entraîner :

- ✓ Des troubles de la défécation et de la mise-bas lors de fractures du bassin avec rétrécissement pelvien. La constipation sévère est alors difficile à traiter et les dystocies sont fréquentes, surtout chez les chattes.
- ✓ Des effondrements de la structure faciale provoquant une obstruction partielle des voies aériennes ont été décrits.
- ✓ Les difficultés respiratoires sont aussi parfois causées par un ramollissement des côtes ou du sternum lors d'HPSN.
- ✓ De la même manière, la faiblesse de la colonne vertébrale entraîne chez certains animaux des scolioses (déviation latérale de la colonne vertébrale), lordoses (déviation dorsale) ou cyphoses (déviation ventrale).
- ✓ Un ramollissement des os de la mâchoire et la perte des dents interfère avec la mastication.
- ✓ Les os longs s'arquent au fur et à mesure, donnant à ces animaux une allure particulière.
- ✓ Enfin, les fractures vertébrales peuvent mener à des paralysies.

II-5-1-2. Suite à l'hypercalcémie

De l'hypercalcémie peut se développer, comme dans l'hyperparathyroïdie primaire. Ceci, par conséquent, peut mener à des calcifications métastatiques des tissus mous, à de l'hypercalciurie, voire de l'urolithiase. Ce cas extrême n'est

cependant pas décrit chez les carnivores domestiques mais chez des singes sévèrement atteints de rachitisme de façon concomitante (Miller, 1969).

II-5-1-3. Suite à l'hypocalcémie

Les convulsions sont rarement rapportées chez des animaux atteints d'HPSN. Leur cause présumée est une hypocalcémie passagère qui cependant n'atteint que très rarement de tels niveaux (Tomsa *et al.*, 1999).

II-5-1-4. Autres

Des cas de cataracte sont décrits chez les chats, mais l'opacité du cristallin semble réversible, et la cause en est inconnue.

II-2. OSTEOGÉNÈSE IMPARFAITE

II-2-1. Raisons de la présentation / Anamnèse (Carlson, 1967) (Campbell *et al.*, 1997) (Seeliger *et al.*, 2003) (Omar, 1961)

II-2-1-1. Animaux concernés

De la même façon que pour l'HPSN, les chiots et chatons atteints sont souvent issus d'une même portée, mais ici parce que la maladie est héréditaire. Dans ces portées, certains individus meurent dans les 36h après la naissance et d'autres ont un développement tout à fait normal.

II-2-1-2. Anamnèse

L'anamnèse varie en fonction de la sévérité mais le modèle général reste le même. Les animaux sont normaux jusqu'à 5-8 semaines, puis suite à de l'exercice, une boiterie soudaine se déclenche souvent sur les membres pelviens. La boiterie disparaît parfois spontanément en quelques jours puis réapparaît au moindre exercice physique. Au fur et à mesure, les os longs se courbent, et on observe une distorsion de la colonne vertébrale et du sternum. Les fractures des os longs se multiplient alors, et cette tendance disparaît à 10-12 mois ou plus tôt dans certains cas. Mais les distorsions persistent et les animaux semblent « bloqués » et sont plus petits que la normale. Les animaux atteints présentent parfois de la constipation persistante, pour les mêmes raisons que dans l'HPSN. Chez les femelles, l'activité sexuelle est normale mais la mise bas reste impossible.

Dans la plupart des cas, l'appétit est resté bon. Le régime est souvent équilibré.

II-2-1-3. Motivations de la présentation

Le but de l'examen est souvent de déterminer la cause d'une fracture spontanée, ou la cause de fractures en séries sans traumatisme rapporté par le propriétaire. Les animaux sont parfois présentés pour un retard de croissance, ou encore de la faiblesse musculaire associée à une boiterie intermittente qui fait parfois suspecter une maladie neuromusculaire. Comme lors d'HPSN, une parésie concernant souvent les postérieurs peuvent aussi être le motif de consultation. Ces signes sont parfois intermittents, avec une résolution spontanée suivie d'une aggravation.

Parfois, lors de cas bénins, des chats adultes de 4 ans environ sont présentés pour constipation chronique incurable et ont présenté des épisodes de boiterie intermittente et soudaine étant chaton.

II-2-2. Examen général (Campbell *et al.*, 1997) (Seeliger *et al.*, 2003) (Cohn *et al.*, 1990) (Skaggs *et al.*, 1957) (Lazar *et al.*, 2000)

II-2-2-1. Examen à distance

➤Etat de vigilance

Les animaux atteints d'OI sont alertes. Dans les cas sévères, la douleur est telle qu'ils peuvent être très abattus.

➤Etat d'embonpoint, Taille

Les animaux sont fréquemment petits et maigres pour leur âge. Par exemple, Campbell *et al.* rapportent un cas de Golden Retriever atteint d'OI, qui pèse 6 kg à 3 mois. Lazar *et al.*, ne rapportent par contre aucune différence de poids ni de taille entre les animaux malades et sains.

Comme lors d'HPSN, certains animaux souffrent d'amyotrophie sévère généralisée.

➤Apparence générale

L'importance des déformations du corps dépend de la sévérité et de la durée de la maladie. Dans les cas avancés, la posture peut être arquée, avec un report marqué du poids sur les antérieurs, et souvent avec une lordose dans la région thoracique, ainsi qu'une dorsiflexion du sternum.

FIGURE 4: GOLDEN RETRIEVER DE 12 SEMAINES ATTEINT D'OI, DE PETITE TAILLE ET PRÉSENTANT UNE POSTURE ARQUÉE. D'après Campbell *et al.*, 1997.



➤Attitude

L'agilité est réduite et les animaux présentent une vive douleur au relever.

➤Démarche

Certains animaux sont incapables de marcher ou présentent une incoordination sévère. La démarche donne une impression évidente de faiblesse musculaire. Les boiteries sont fréquentes et concernent le plus souvent les membres pelviens.

II-2-2-2. Examen rapproché

➤Grandes fonctions

Les signes vitaux ne présentent en général aucune modification pathologique.

➤Dentition

Les dents des animaux atteints peuvent se teinter de rose et devenir rugueuses dans certains cas d'OI associés à la dentinogénèse imparfaite (DI). La dentition peut aussi être translucide et fragile, avec de nombreuses dents fracturées, notamment les canines et les prémolaires (cf figures 5 et 6).

Chez l'homme, la DI est fréquemment rencontrée lors d'OI de type III ou IV.

La DI chez le chien ne procure pas de diagnostic définitif, mais est très suggestif d'OI.

FIGURE 5 : DENTITION D'UN TECKEL DE 13 SEMAINES ATTEINT D'OI: LA TAILLE DES DENTS EST NORMALE, MAIS DE NOMBREUSES FRACTURES SONT PRÉSENTES. D'après Seeliger et al., 2003.

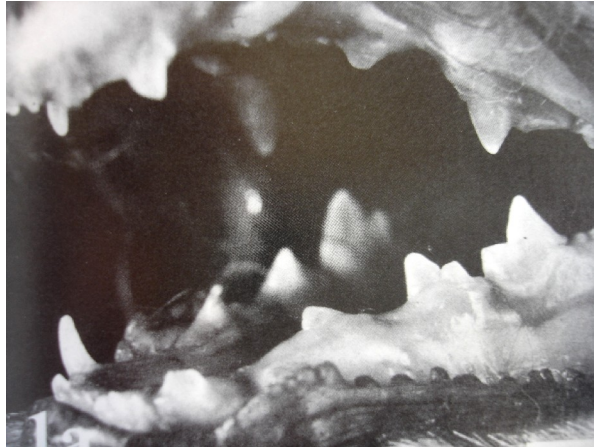


FIGURE 6 : DENTITION D'UN TECKEL DE 13 SEMAINES ATTEINT D'OI: CERTAINES DENTS ONT UNE APPARENCE TRANSPARENTE. D'après Seeliger et al., 2003.



➤Examen oculaire

Holmes a rapporté en 1957 une chienne avec la sclère d'une couleur bleutée, comme c'est décrit chez les humains souffrant d'OI. Cependant, son diagnostic d'OI n'a pas été confirmé par une analyse génétique.

II-2-3. Examen orthopédique (Campbell *et al.*, 1997) (Seeliger *et al.*, 2003)

➤ Manipulation

On note souvent une hypersensibilité à la moindre manipulation. Une zone d'hyperesthésie dans la région sacrale est décrite chez les chats, lorsqu'un déplacement ventral du sacrum est présent.

➤ Palpation

Une amyotrophie généralisée peut être constatée à la palpation des masses musculaires. Des cals osseux sont souvent présents sur la plupart des os longs, notamment humérus, tibia, fibula.

Dans les cas peu sévères, les difformités osseuses ne sont pas toujours visibles à l'examen à distance, mais la lordose peut être palpable.

Une caractéristique est constante chez les chats : un déplacement ventral du sacrum, parfois seulement visible à la radiographie.

➤ Mobilisation

Une hyperlaxité articulaire modérée à sévère peut être décelable, comme dans l'HPSN. Celle-ci a notamment été décrite sur l'articulation tibio-tarsale.

II-2-4. Autres (Omar, 1961) (Campbell *et al.*, 1997)

➤ Examen neurologique

Comme lors l'HPSN, l'examen neurologique est normal dans les cas non compliqués. Il oriente donc vers une maladie neuromusculaire ou du squelette.

➤ Appareil digestif

Plusieurs degrés de mégacôlon sont possibles, surtout chez les chats. Celui-ci est tout spécialement marqué chez les vieux chats à constipation persistante.

II-2-5. Complications (Omar, 1961)

Les complications suite aux déformations osseuses sont les mêmes que lors d'HPSN. Parfois, l'absence de fracture pelvienne ou déformation indique que le mégacôlon et les dystocies chez les femelles sont le résultat d'une diminution fonctionnelle de la filière pelvienne par déplacement du sacrum. Si celui-ci est très sévère, il peut aussi causer une compression spinale qui aboutit à une parésie des postérieurs.

Les examens cliniques lors d'HPSN et d'OI sont très similaires à tous les niveaux : raisons de la présentation, examens général et orthopédique, et même complications. Seule l'anamnèse peut permettre une orientation du diagnostic à ce niveau, mais elle ne suffit en aucun cas au diagnostic de certitude.

TROISIÈME PARTIE :
METHODES DE DIAGNOSTIC ET
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel de ces maladies doit être fait avec toutes les autres causes de boiterie chez des jeunes en croissance, et pour l'HPSN, avec les autres causes d'hyperparathyroïdie.

III- 1. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES BOITERIES CHEZ LE JEUNE ANIMAL EN CROISSANCE (Cook, 2001)

La boiterie est un problème commun chez les chiots et chatons en croissance. Leur diagnostic différentiel peut se diviser en 8 catégories :

III-1-1. Les anomalies congénitales

Elles sont présentes à la naissance et se manifestent chez le patient jeune. Elles résultent ou non d'une anomalie génétique. Ces anomalies sont variées :

- Agénésie ou dysgénésie d'un membre, luxations congénitales dues à une dysgénésie d'une partie du membre.
- Achondroplasie ou hypochondroplasie par défaut d'hormone de croissance.
- Ectrodactylie : absence congénitale d'un ou plusieurs doigts.
- Dysplasie du squelette associée à une dysplasie rétinienne chez les Labrador Retriever.
- Mucopolysaccharidose : Cette maladie a été identifiée chez les chiens et peut résulter en des désordres causant une boiterie. C'est un groupe de maladies héréditaires autosomales récessives touchant le stockage lysosomal.
- Les désordres du collagène sont des causes relativement rares. L'OI est un de ces désordres.

III-1- 2. Les anomalies du développement

Elles se manifestent pendant la croissance et peuvent aussi avoir une base génétique. Elles comptent notamment les lésions d'ostéochondrose, ainsi que des syndromes rapportés chez certaines races comme la laxité du carpe chez les jeunes Doberman, Pinschers, Bergers Allemands, et Danois.

III-1- 3. Les causes traumatiques

Elles sont communes chez les jeunes carnivores et comprennent notamment les fractures, luxations / subluxations, entorses / ruptures de ligaments ou tendons, ainsi que les dommages musculaires.

III-1- 4. Les causes idiopathiques

Elles sont elles aussi des causes fréquentes de boiterie du jeune. La panostéite est la plus commune et touche tous les os longs dans des races de chien telles que les Bergers Allemands ou les Bassets Hound. L'ostéodystrophie hypertrophique qui touche des jeunes de grandes races, est quant à elle peu commune.

III-1-5. Les causes nutritionnelles et métaboliques

Un grand choix d'aliments industriels de bonne qualité a aujourd'hui presque éradiqué ces problèmes chez les carnivores domestiques. Cependant, l'hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle reste une maladie à garder en tête en cas de boiterie chez un jeune en croissance. Il est aussi important de savoir la différencier des autres types d'hyperparathyroïdie par l'épidémiologie, les analyses biochimiques, la clinique et la radiographie.

Le diagnostic différentiel de ces boiteries est synthétisé dans les tableaux 3 et 4.

TABLEAU 3 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES TROUBLES OSSEUX D'ORIGINE MÉTABOLIQUE ET IDIOPATHIQUE DU JEUNE EN CROISSANCE. D'après Valat et al., 2000.

	Hyperparathyroïdie Nutritionnelle	Ostéodystrophie Hypertrophique	Panostéite	Rachitisme
Epidémiologie	Alimentation déséquilibrée et excès de P.	Grandes races, races géantes, vers 4-6 mois.	Grande race, Bergers allemands, surtout mâles, 5-18 mois.	Grande race, avant la fermeture des cartilages de croissance.
Troubles locomoteurs	Démarche hésitante, refus de se déplacer, plantigradie.	Boiterie.	Boiterie soudaine intermittente.	Boiterie rare (fracture).
Symptômes généraux	Diarrhée, constipation.	Hyperthermie, anorexie, apathie.	Anorexie, léthargie.	Animal indolent apathique, ptose abdominale, poil terne.
Symptômes locaux	Douleur vive à la manipulation des membres.	Vive douleur à la palpation des métaphyses, déformation métaphysaire.	Douleur à la palpation-pression.	Déformation juxta-articulaire des os longs, symétrique, indolore, chapelet costal.
Atteinte préférentielle	Ensemble du squelette.	Métaphyse distale radius-ulna ou fémur, métaphyse proximale du tibia.	1/3 moyen et distal humérus, 1/3 proximal ulna, fémur et tibia, 1/3 moyen radius.	Os longs.
Densité du squelette	Diminuée.	Normale.	Augmentée.	Diminuée.
Corticale	Très fine.	Normale.	Réaction périostée dans 20% des cas.	Epaisseur normale.
Cavité médullaire	Elargie.	Normale.	Augmentation de la radio-opacité.	Normale.
Plaqué de croissance	Normale.	Normale.	Normale.	Elargie.
Métaphyse	Augmentation de la radio-opacité adjacente au cartilage de conjugaison.	Ligne de radiotransparence parallèle au cartilage de croissance, manchon osseux.	Normale.	Elargie en « bouchon de champagne ».
Diaphyse	Fractures spontanées.		Baisse du contraste corticale/canal médullaire.	Incurvation en cas de fracture.

TABLEAU 4 : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES HYPERPARATHYROIDIES. D'après Valat et al., 2000.

	Origine	Biochimie	Clinique	Radiographie
Primaire	Tumeur, hyperplasie parathyroïdes.	PTH↑, Ca↑, P↓	Polyurie-polydypsie, adynamie, faiblesse, vomissements, constipation, diarrhée.	Lyse osseuse, fractures spontanées.
Secondaire nutritionnelle	Déséquilibre d'apport phosphocalcique. Défaut d'absorption du Ca.	PTH↑, Ca→, P→	Douleur, refus de se déplacer.	Densité générale diminuée, corticale très fine, cavité médullaire élargie, ligne métaphysaire radio-opaque adjacente au cartilage de conjugaison.
Secondaire rénale	Insuffisance rénale chronique (rein polykystique, amyloïdose, glomérulonéphrite)	PTH↑, Ca↓, P↑, urée↑, créatinine↑.	Insuffisance rénale.	Ostéolyse des os du crâne, de la mandibule, du maxillaire (mâchoire de caoutchouc).
Tertiaire	Insuffisance rénale.	PTH↑, Ca↑, P↑, urée↑, créatinine↑.	Insuffisance rénale.	Ostéolyse des os du crâne, de la mandibule, du maxillaire (mâchoire de caoutchouc).

III-1-6. Les causes infectieuses

Les agents infectieux sont des causes plus rares de boiterie chez des jeunes chiots et chatons.

Des arthrites septiques et des ostéomyélites peuvent survenir en cas de septicémies en période néonatale, mais restent très rares. Enfin, des plaies pénétrantes ou des traumatismes, notamment chirurgicaux, peuvent en être l'élément déclenchant.

III-1-7. Les causes néoplasiques

Elles apparaissent rarement avant un an, bien que les cas les plus précoces soient décrits dès 6 mois.

III-2. ANAMNÈSE ET CLINIQUE

Lorsque plusieurs chiots ou chatons d'une même portée sont touchés, il est possible d'éliminer certaines hypothèses diagnostiques, notamment par leur rareté. Par exemple, l'hyperparathyroïdie secondaire d'origine rénale pourra être écartée car les affections congénitales rénales chez les jeunes sont très rares. De la même façon, la probabilité que plusieurs animaux d'une même portée soient atteints d'une tumeur des parathyroïdes (hyperparathyroïdie primaire) est elle aussi infime.

Au niveau de la clinique, l'examen neurologique normal et les douleurs vives à la palpation excluent une origine nerveuse et orientent vers un trouble orthopédique. Enfin, le diagnostic d'HPSN repose d'abord sur un bon examen clinique et une anamnèse complète, et la précision du régime alimentaire est un élément clé du diagnostic et permet très simplement d'exclure l'HPSN si la ration est équilibrée. Le diagnostic d'OI, lui, n'est retenu que quand toutes les autres causes possibles sont rejetées, et il doit être confirmé par des analyses génétiques.

III-3. IMAGERIE

III-3-1. Radiographie lors d'hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle

La radiographie constitue l'étape de confirmation de la suspicion clinique. Idéalement, et si besoin sous anesthésie, on fera une radiographie du bassin, de la colonne, et au moins d'un os long.

La désignation pathologique des effets squelettiques de l'HPSN est « ostéodystrophie fibreuse » ou « ostéite fibrosante ». En effet, au fil de la maladie, les os spongieux et cortical sont remplacés en partie par du tissu fibreux (Olsson, 1972).

III-3-1-1. Aspect général du squelette (Kealy et al., 2000) (Krook et al., 1962) (Rowland et al., 1968)

Les premières trouvailles radiographiques typiques sont visualisées sur les clichés à partir de 3 semaines de régime carné (Krook *et al.*, 1962) (Rowland *et al.*, 1968).

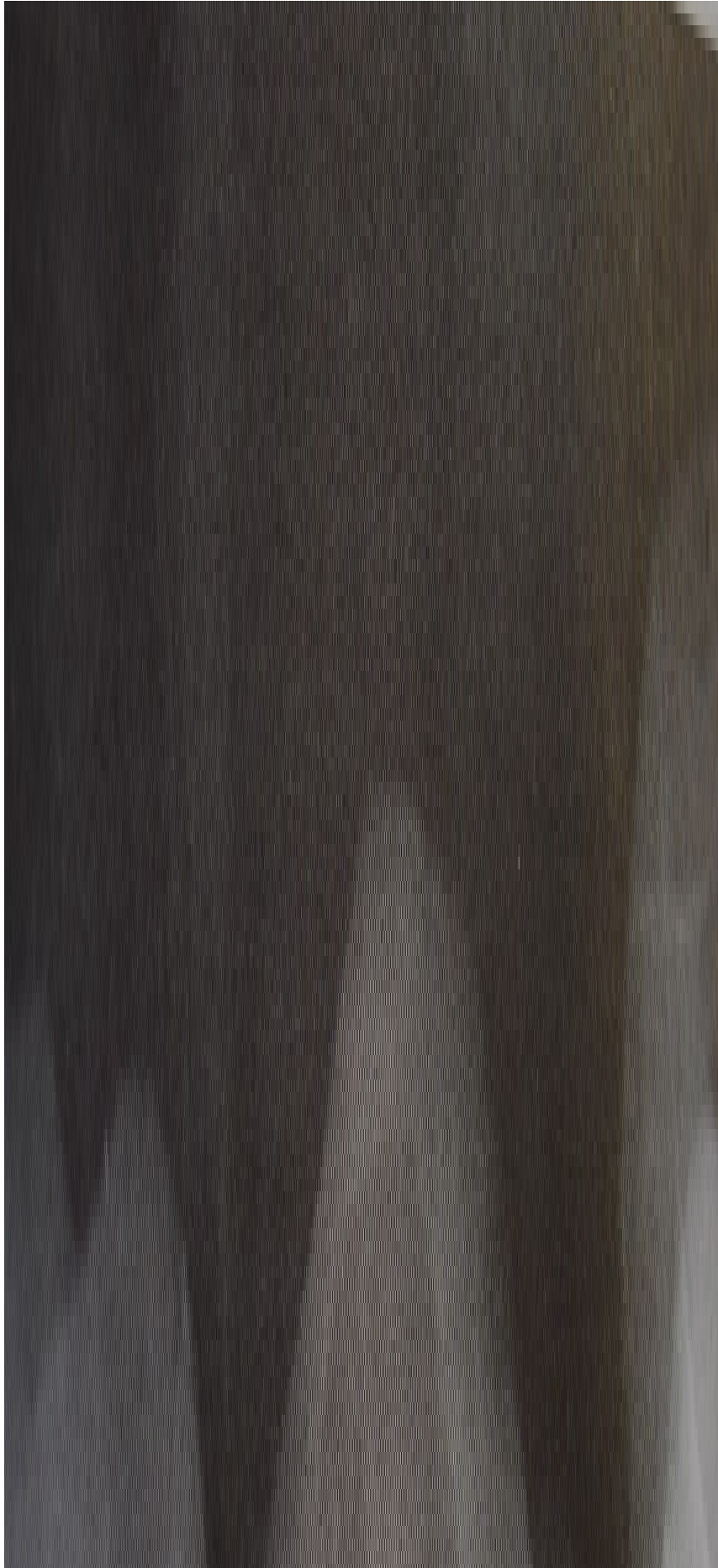
On observe tout d'abord une résorption osseuse et une déminéralisation généralisée du squelette (ostéopénie généralisée), entraînant une perte de contraste par rapport aux tissus mous. Cette résorption est plus sévère après 5 à 14 semaines.

Alors, les squelettes axial et appendiculaire perdent leur aspect trabéculaire, deviennent moins denses et développent une apparence granuleuse avec un amincissement des corticales.

La résorption osseuse sous-périostée produit une apparence dentelée le long des bords des corticales affectées dès 35 jours dans les cas expérimentaux.

Les dimensions externes des os sont normales.

FIGURE 7 : HPSN CHEZ UN CHAT DE 3 MOIS. ON NOTE UNE DIMINUTION DU CONTRASTE OS / TISSUS MOUS. D'après Kealy et al., 2000.



III-3-1-2. Os longs (Kealy et al., 2000) (Valat et al., 2000) (Krook et al, 1962)

La densité osseuse est diminuée sur tous les os longs.

La largeur des diaphyses est normale mais les corticales des os longs sont très amincies jusqu'au quart de leur épaisseur normale d'où l'appellation de « paper bone disease ». Les métaphyses sont parfois élargies.

La cavité médullaire est élargie, mais le volume osseux reste normal.

Les trabécules sont grossières et proéminentes, surtout en régions diaphysaire et métaphysaire.

Les cartilages de croissance sont d'une épaisseur normale, mais la densité des métaphyses adjacentes est parfois augmentée. Cette zone serait une aire de minéralisation préférentielle de l'os durant la croissance et serait encore mieux appréciable sur les régions distales du radius et de l'ulna, proximement au cartilage de croissance. (Bennett, 1976) (Watson et al., 1997).

La croissance longitudinale des membres est normale.

Les fractures pathologiques (cf figure 8 et 9), souvent provoquées par un traumatisme minime, sont fréquentes et apparaissent dès 7 semaines de régime inadapté dans les cas expérimentaux. Elles sont le plus souvent du type fractures « en bois vert » et touchent surtout les métaphyses. La plupart du temps, il n'y a pratiquement pas de séparation entre les deux bords fracturaires, et une corticale reste intacte. Ces fractures cicatrisent rapidement, mais avec un risque de formation d'un cal vicieux. Les fractures anciennes apparaissent comme des lignes radio-opaques sur la diaphyse des os.

Certains os longs ont une forme anormale, résultant de la mal-union d'anciennes fractures cicatrisées.

Outre ces signes radiographiques typiques d'ostéopénie généralisée, à savoir opacité diminuée, corticales fines, trabéculations grossières, métaphyses élargies, voire déformations squelettiques, Campbell et Griffiths ont noté en 1984 un autre signe radiographique déjà décrit chez l'homme et qui peut être présent dans l'HPSN chez le chien : la double ligne corticale. Celle-ci résulte d'une résorption osseuse

intracorticale ou « lamellation », et apparaît dans la diaphyse des os longs, selon l'arrangement de leurs artères. Elle doit être différenciée d'une réaction périostée lamellaire sans ostéopénie (Lamb, 1990).

Cette trouvaille n'a cependant été décrite qu'une seule fois chez un chiot.

FIGURE 8 : MEMBRE PELVIEN D'UN CHAT ATTEINT D'HPSN OU D'OI. ON NOTE UNE DIMINUTION DE LA RADIO-OPACITÉ DU MEMBRE, AINSI QUE DES FRACTURES DU FÉMUR EN PORTION DISTALE ET DE LA DIAPHYSE TIBIALE. Source : ENVV.



FIGURE 9 : CETTE RADIOGRAPHIE MONTRE LA FORMATION D'UN CAL OSSEUX RÉPARANT UNE FRACTURE D'UN OS LONG CHEZ UN CHIEN. Source : ENVV.



III-3-1-3. Os plats (Tomsa et al., 1999)

La scapula peut être courbée par les forces musculaires qui s'exercent sur elle car sa rigidité est amoindrie. Elle peut aussi être fracturée ou déformée par d'anciennes fractures (cf figure 10).

FIGURE 10 : VUE CRÂNIO-CAUDALE DE LA SCAPULA D'UN CHATON DE 5 MOIS ATTEINT D'HPSN. ON NOTE UNE OSTÉOPÉNIE DE TOUS LES OS OBSERVÉS, AINSI QU'UNE DÉFORMATION SÉVÈRE DE LA SCAPULA. D'après Tomsa et al., 1999.



III-3-1-4. Rachis (Kealy et al., 2000) (Valat et al., 2000) (Krook et al., 1962)

Le profil montre une diminution du contraste avec les tissus mous, particulièrement au niveau du rachis lombo-sacré, et les vertèbres sont anormalement radio-transparentes.

Les plateaux vertébraux développent au fil de la maladie une concavité, avec par conséquent une augmentation de la largeur des espaces intervertébraux.

Des fractures vertébrales par compression sont parfois observées, à partir de 9 semaines dans les cas expérimentaux, et surtout en région thoracique caudale et lombaire, de T12 à L3. Elles peuvent résulter en des compressions médullaires.

La colonne vertébrale présente souvent des déformations, lordose ou cyphose dans la région lombaire le plus souvent, et surtout chez les chats.

III-3-1-5. Pelvis (Kealy et al., 2000) (Valat et al., 2000)

Les os pelviens sont les premiers affectés par la perte de densité dans les cas expérimentaux décrits par Krook *et al.*, juste avant les os longs.

Une image suspecte au niveau du col de chaque ilium est souvent rencontrée en cas d'HPSN, avec une densité osseuse augmentée et hétérogène. La cause précise en est inconnue, mais il est possible que cette image soit le résultat d'anciennes fractures cicatrisées.

Les déformations fréquentes du bassin sont consécutives à des fractures pathologiques cicatrisées. Elles peuvent mener à un rétrécissement important de la filière pelvienne (cf figure 11).

FIGURE 11 : BASSIN D'UN CHAT DE 5 MOIS ATTEINT D'HPSN. ON OBSERVE UNE DÉFORMATION DU BASSIN, AVEC RÉTRÉCISSEMENT DE LA FILIÈRE PELVIENNE. D'après Tomsa et al., 1999.



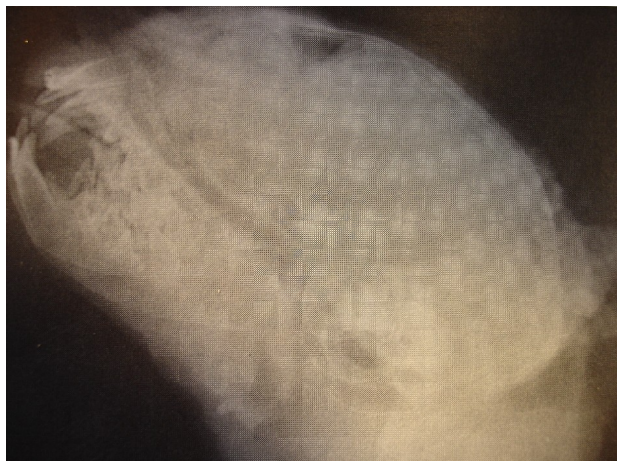
III-3-1-6. Crâne et dentition (Kealy et al., 2000) (Thrall, 1998) (Krook et al., 1962, 1971)

L'opacité des os du crâne est elle aussi diminuée de façon diffuse (cf figure 12). L'aspect trabéculaire normal est perdu. Les dents ne semblent plus tenues que par l'os. La perte de la « lamina dura dentis », la ligne d'os radio-opaque autour de la membrane périodontale, qui forme l'alvéole dentaire, est notée dans des cas même précoces. D'après Krook *et al.*, elle serait perdue après 3 semaines de régime alimentaire déséquilibré. La disparition de cette lamina dura provoque une instabilité des dents car les os maxillaires et mandibulaires sont déminéralisés. Cela peut aussi être observé en cas d'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire d'origine rénale. Les dents peuvent aussi être déplacées et chez le jeune, l'éruption des dents définitives peut être différée. Une perte de l'os inter-radiculaire s'observe aussi sur les clichés.

Partout une déminéralisation des os du crâne est notée, avec en particulier une résorption de l'os sous-périosté qui forme normalement une ligne radio-opaque caractéristique, plus marquée au niveau des orbites et des sinus. Dans cette zone, l'os a alors une apparence « dentelée ». On note aussi une perte des contours de la table interne.

Dans des cas avancés, les mandibules apparaissent amincies. L'ostéodystrophie fibreuse concomitante peut déboucher sur un épaissement du maxillaire, voire un remplissage des cavités nasales avec des tissus mous.

FIGURE 12 : VUE LATÉRALE DU CRÂNE D'UN CHATON DE 12 SEMAINES PRÉSENTANT DE L'HPSN. ON NOTE UNE PERTE DE L'OPACITÉ, UN AMINCISSEMENT DES CORTICALES DE TOUS LES OS DU CRÂNE, ET UNE PERTE DE LA LAMINA DURA DENTIS. D'après Myer, 1998.



NB : (Olsson, 1972) La déminéralisation du crâne prédomine avec l'origine rénale de l'hyperparathyroïdie secondaire. Les autres parties du squelette sont seulement touchées de façon anodine, et très souvent, l'animal meurt avant qu'elles ne soient atteintes. L'explication de ce fait serait que les parties du squelette les plus touchées sont celles dont la croissance et le turnover sont les plus importants. Dans ce cas, cette différence serait due à l'âge auquel ces deux types d'hyperparathyroïdie secondaire interviennent.

III-3-1-7. Tissus mous

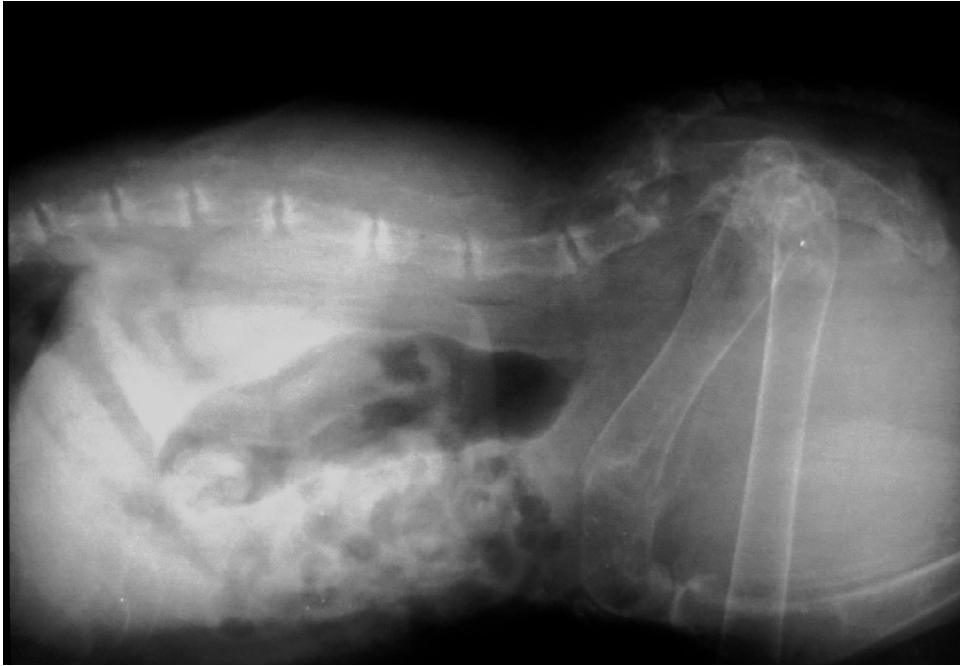
Parfois, on peut observer une rétention fécale dans le tube digestif ou encore diagnostiquer une dystocie provoquée par le rétrécissement de la filière pelvienne.

III-3-2. Radiographie lors d'ostéogenèse imparfaite (Campbell *et al.*, 1997) (Omar, 1961) (Carlson, 1967) (Holmes *et al.*, 1957)

III-3-2-1. Aspect général du squelette

Comme lors d'HPSN, l'ostéopénie implique le squelette entier. Celui-ci est à peine plus dense que les tissus mous environnants (cf figure 13).

FIGURE 13 : RADIOGRAPHIE D'UN JEUNE CHAT. CETTE IMAGE MONTRE BIEN LES DIFFÉRENTES ANOMALIES QUE L'ON PEUT TROUVER LORS D'HPSN OU D'OI : UNE RADIO-OPACITÉ SQUELETTIQUE DIMINUÉE, DES CORTICALES FINES, UNE DÉVIATION SÉVÈRE DE LA COLONNE VERTÉBRALE, AINSI QU'UNE FRACTURE DIAPHYSAIRE DU FÉMUR. Source : ENVT.



III-3-2-2. Os longs

Leur épaisseur est comparable à la normale. Par contre, les corticales des os longs sont très minces au niveau des diaphyses, et pratiquement inexistantes sur les métaphyses (cf figures 14 et 15).

De multiples fractures transverses ou spirales des os longs et des côtes, à différents stades de guérison, sont souvent notées. On observe notamment beaucoup de fractures incomplètes des os des membres et du bassin. Des cals peu consistants en formation accompagnent ces images.

Les os longs peuvent être courbés de façon anormale, suite à d'anciennes fractures cicatrisées.

Les trabécules osseux sont extrêmement fins.

Les centres d'ossification épiphysaires sont normaux pour l'âge des animaux malades.

On note la plupart du temps une formation déficiente d'os périosté et endosté, une fragilité de la corticale sur les os longs et plats, plus marquée sur les métaphyses.

Dans l'étude d'Omar, un chat de 4 ans atteint d'OI présentait une augmentation de l'épaisseur du cortex avec un rétrécissement correspondant de la cavité médullaire et l'extrémité des os légèrement élargie.

Des formations kystiques dans la cavité osseuse sont aussi décrites par Omar, sur un fémur de chat atteint d'OI.

FIGURE 14 : MEMBRE POSTÉRIEUR D'UN BEAGLE DE 3 MOIS ATTEINT D'OI. ON NOTE DES FRACTURES EN VOIE DE CICATRISATION DANS LES PORTIONS DISTALES DU FÉMUR ET DU TIBIA. D'après Campbell et al., 1997

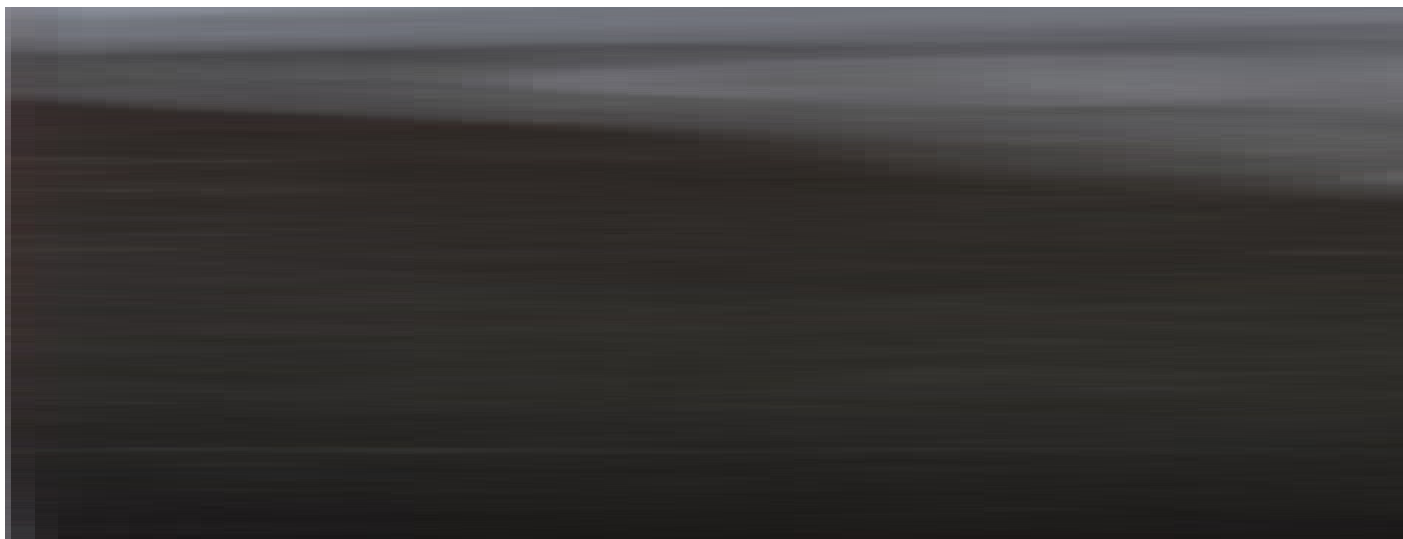


FIGURE 15 : MÉTATARSES D'UN TECKEL DE 14 SEMAINES ATTEINT D'OI. ON OBSERVE UNE RADIODENSITÉ TRÈS DIMINUÉE ET DES CORTICALES MINCES. D'après Seeliger et al., 2003.



III-3-2-3. Os plats

Les scapulas sont toujours très minces, et parfois difformes. Leurs cartilages de croissance ne montrent aucune anomalie. Des subluxations de la scapula sont aussi décrites.

III-3-2-4. Rachis

Une caractéristique constante du squelette axial chez les chats malades est le déplacement ventral des vertèbres sacrées, d'autant plus que le cas est sévère. Une lordose en région thoracique avec dorsiflexion du sternum est une observation fréquente chez les chats atteints d'OI.

Tous les corps vertébraux montrent une densité réduite avec des irrégularités de la diaphyse. Ceci atteint en particulier les vertèbres sacrées.

Des fractures des processus épineux sont fréquentes.

III-3-2-5. Côtes

Les fractures des côtes sont quasi-systématiques, particulièrement les 9° et 10° sur les chats.

III-3-2-6. Pelvis

Comme lors d'HPSN, le bassin présente fréquemment une forme irrégulière due à d'anciennes fractures non traitées (cf figure 16).

FIGURE 16 : BASSIN D'UN JEUNE CHIEN ATTEINT D'HPSN OU D'OI. CETTE RADIOGRAPHIE ILLUSTRE UNE COMPLICATION FRÉQUENTE DES DEUX MALADIES : LE RÉTRÉCISSEMENT DE LA FILIÈRE PELVIENNE.
Source : ENVT.



III-3-2-7. Crâne et dentition

Les diploés (couche d'os spongieux entre les tables interne et externe des os de la voûte crânienne) des os pariétal et frontal sont très fines.

La dentine des dents en éruption ou non est anormalement fine (dentinogenesis imperfecta). La lamina dura est normale radiographiquement.

III-3-2-8. Tissus mous

Tout comme lors d'HPSN, on peut parfois visualiser les conséquences d'un rétrécissement de la filière pelvienne.

III- 4. BIOCHIMIE

III-4-1. Hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle

III-4-1-1. Dosage du Ca plasmatique (Scott, 1967) (Bennett, 1976) (Bray *et al.*, 1984) (Tomsa *et al.*, 1999)

Le dosage de la calcémie n'est pas indispensable pour confirmer le diagnostic d'HPSN car la PTH maintient la plupart du temps ces valeurs dans les normes. Cependant, il permet de différencier l'HPSN d'une hyperparathyroïdie primaire où la calcémie est augmentée sous l'effet de la libération accrue de PTH.

La calcémie est donc le plus souvent comprise dans les valeurs usuelles : 89-132 mg/L chez le chien (Harper *et al.*, 2003), et 80-105 mg/L chez le chat. Chez les deux espèces, elle se situe rarement sous 95 mg/L, même dans des cas avancés.

Toutefois, dans des cas expérimentaux d'HPSN chez des chats, Krook *et al.* ainsi que Rowland *et al.*, parlent d'hypocalcémie, mais les valeurs de calcémie mesurées ne sont jamais inférieures à 86 mg/L. On constate donc que ces auteurs parlent d'hypocalcémie relative, par rapport aux données des animaux sains servant de contrôle, mais que les valeurs de calcémie des animaux malades restent dans les valeurs usuelles.

L'étude de cas expérimentaux de Rowland *et al.* a permis de déterminer que la calcémie baisse dès la première semaine de distribution d'un régime alimentaire exclusivement carné, puis de façon graduelle jusqu'à 8 semaines, avant une diminution brutale de 13 mg/L en moyenne. La calcémie reste basse de 9 à 14 semaines. La valeur la plus basse obtenue est de 25 mg/L inférieure aux valeurs de contrôle.

Tomsa *et al.*, dans des cas naturels de la maladie, ont décrit plusieurs cas de chats atteints d'HPSN ayant des valeurs de calcémie sous la limite inférieure des valeurs usuelles (65,2 mg/L). En effet, d'après Scott, chez le chat, certains cas d'atteinte grave accompagnés de symptômes tels que des convulsions ou de la faiblesse musculaire, peuvent présenter une hypocalcémie marquée. La valeur sanguine est en fait normale au stade initial car les glandes parathyroïdes s'activent et permettent de compenser en mettant à disposition le stock osseux. Ces valeurs peuvent être maintenues pendant une longue période. Cependant, lorsque les réserves osseuses deviennent trop pauvres, le Ca plasmatique peut diminuer jusqu'à 65-70 mg/L.

Le Ca peut aussi être dosé dans les urines mais ce dosage n'est pas non plus déterminant dans le diagnostic. Bennett décrit toutefois que les valeurs de Ca urinaire peuvent être basses en cas d'HPSN.

III-4-1-2. Dosage du P plasmatique (Bennett, 1976)

Tout comme la calcémie, le dosage de la phosphatémie n'est pas d'une grande aide pour le diagnostic d'HPSN car ses valeurs sont maintenues dans les normales par les mécanismes de contrôle métaboliques. Il est important de savoir qu'une légère hyperphosphatémie est normale chez des jeunes en croissance par rapport aux animaux adultes, car le métabolisme osseux est important : 34,7-88,4 mg/L chez le chien, et 30-60 mg/L chez le chat, pour un adulte contre 39-102 mg/L chez le jeune chien et 84-99,5 mg/L chez le jeune chat (Harper *et al.*, 2003).

Tomsa *et al.* ont mis en évidence dans 5 cas de chats atteints d'HPSN, des hypophosphatémies relatives (53,3 à 80,3 mg/L) expliquées par des régimes déficients aussi en P ainsi que par l'effet de la PTH sur l'excrétion rénale de P.

Dans les cas expérimentaux sur des chats par Rowland *et al.*, le P augmente dans le sang dès 3 semaines de régime alimentaire déséquilibré, en moyenne de 6 mg/L par rapport aux animaux de contrôle. Au bout de 6 semaines, la phosphatémie est significativement diminuée par rapport aux animaux sains (phénomène de surcompensation), puis de 8 à 14 semaines, elle est légèrement plus basse, mais

toujours dans les valeurs usuelles. L'étude de Krook *et al.* montre, quant à elle, une phosphatémie d'un animal malade plus haute que les animaux témoins (84 et 103 contre 64 mg/L) .

Le P, en quantité relativement abondante dans la ration, augmente d'abord dans le sang, avant de diminuer sous l'effet de la PTH. Cependant, il reste dans les valeurs usuelles car l'inhibition de sa réabsorption par les tubules rénaux et donc son excrétion urinaire importante, est compensée par la résorption accélérée de la réserve osseuse.

En l'absence de données concordantes selon les différents auteurs, les dosages de la calcémie et de la phosphatémie ne présentent pas de grand intérêt diagnostique, en raison de la difficulté d'interprétation et de la variabilité de leurs valeurs selon le stade de la maladie et l'âge de l'animal atteint.

III-4-1-3. Dosage de la Parathormone (Tomsa *et al.*, 1999) (Valat *et al.*, 2000)

Le dosage de la PTH est par contre très utile. Il constitue le diagnostic de certitude mais n'est pas souvent effectué à cause de son coût et de la difficulté de sa mise en œuvre. En effet, la PTH est particulièrement fragile dans le plasma car elle est détruite par les protéases. Ainsi, il convient de choisir un anticoagulant ralentissant la protéolyse (EDTA aprotinine ou EDTA benzamidine), de centrifuger le sang immédiatement, si possible à 4°C, de séparer le plasma, et enfin de le congeler. Le prélèvement ainsi préparé doit être envoyé sous couvert de froid. Le dosage se fait par radio-immunologie et le laboratoire doit donc employer une méthode spécifique, validée pour le chien et le chat.

Les valeurs usuelles peuvent dépendre du laboratoire, et oscillent autour de 3 à 28 pmol/L. Les valeurs chez des chats et chiens atteints d'HPSN sont significativement augmentées.

III-4-1-4. Dosage des phosphatases alcalines (PAL)

Les PAL sont un marqueur non spécifique de l'activité ostéoclasique et leur augmentation peut refléter une accélération du métabolisme osseux. Ainsi, comme dans de rares cas de tumeurs ostéoprolifératives, leur concentration plasmatique peut être plus élevée dans certains cas d'HPSN, de façon inconstante et non proportionnelle au degré d'atteinte du patient (Saville *et al.*, 1967).

Leur valeur moyenne chez un chat de moins d'un an, en croissance et en bonne santé, est d'environ 360 UI/L. Chez six jeunes chats atteints d'HPSN, Tomsa *et al.* ont trouvé des valeurs inférieures à ces normales, mais cependant supérieures aux chats sains servant de contrôle.

Rowland *et al.* montrent que dans le stade initial de cas expérimentaux d'HPSN, les PAL sont augmentées, chez les sujets sains comme malades. Après 6 semaines, elles diminuent chez les malades alors qu'elle augmente chez les sujets sains suite à la croissance. Ces constatations permettent de supposer que les PAL reflètent aussi la formation d'os.

En conclusion, il convient d'interpréter les valeurs des PAL avec précaution car elles sont non spécifiques et leur variabilité est importante avec l'âge du patient et la vitesse de croissance.

III-4-1-5. Dosage de la vitamine D (Hazewinkel, 1989)

La valeur du calcitriol est intéressante à doser, car elle peut être très augmentée en cas d'HPSN. En effet, la PTH produite en plus grandes quantités mène à une hydroxylation rénale augmentée de 25-(OH)-cholécalférol en calcitriol. Les résultats sont identiques chez le chien et le chat.

Les valeurs de 25-(OH)-cholécalférol sont, au contraire, légèrement diminuées, du fait d'un régime souvent pauvre, et d'une hydroxylation rénale en calcitriol augmentée.

Le diagnostic différentiel avec le rachitisme se fait grâce à la radiographie et à la valeur de calcitriol, qui sera normale à augmentée lors d'HPSN et diminuée lors de rachitisme.

III-4-1-6. Dosage de l'urée, de la créatinine, mesure de la densité urinaire et de la protéinurie (Valat *et al.*, 2000)

Ces mesures ont pour unique but d'explorer la fonction rénale, et ainsi d'écartier définitivement l'hypothèse d'hyperparathyroïdie secondaire d'origine rénale. En cas d'HPSN, elles sont, en l'absence de tout autre trouble, comprises dans les valeurs usuelles.

III-4-2. Ostéogénèse imparfaite (Campbell *et al.*, 1997)

Les résultats d'hémogramme, d'analyse d'urines, de biochimie, et notamment de paramètres mesurant l'homéostasie minérale, sont tous contenus dans les valeurs usuelles.

III-4-2-1. Dosage de la calcémie et de la phosphatémie

Les dosages de Ca et P sont normaux pour des animaux en croissance.

III-4-2-2. Dosage de la parathormone et du calcitriol

Les valeurs de PTH et de calcitriol ne sortent pas non plus des valeurs usuelles.

III-4-2-3. Dosage des phosphatases alcalines (Omar, 1961)

En cas d'OI chez l'homme, les résultats des différentes sources ne sont pas en accord, car les PAL sont parfois dans les valeurs normales et parfois augmentées. Chez les animaux atteints d'OI, alors que Calkins *et al.* trouvent des PAL diminuées, Holmes et Price les trouvent augmentées. Omar a aussi des résultats mitigés. En effet, si un niveau bas des PAL est en accord avec un

hypofonctionnement, un niveau haut ne l'exclue pas car on a alors compensation en cas de fracture.

En conclusion, le dosage des PAL n'est pas significatif pour le diagnostic d'OI, car il dépend entre autres du nombre et du stade de réparation des fractures.

III-5. NÉCROPSIE OU LÉSIONS MACROSCOPIQUES

III-5-1. Hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle

III-5-1-1. Lésions macroscopiques du squelette (Krook *et al.*, 1962)

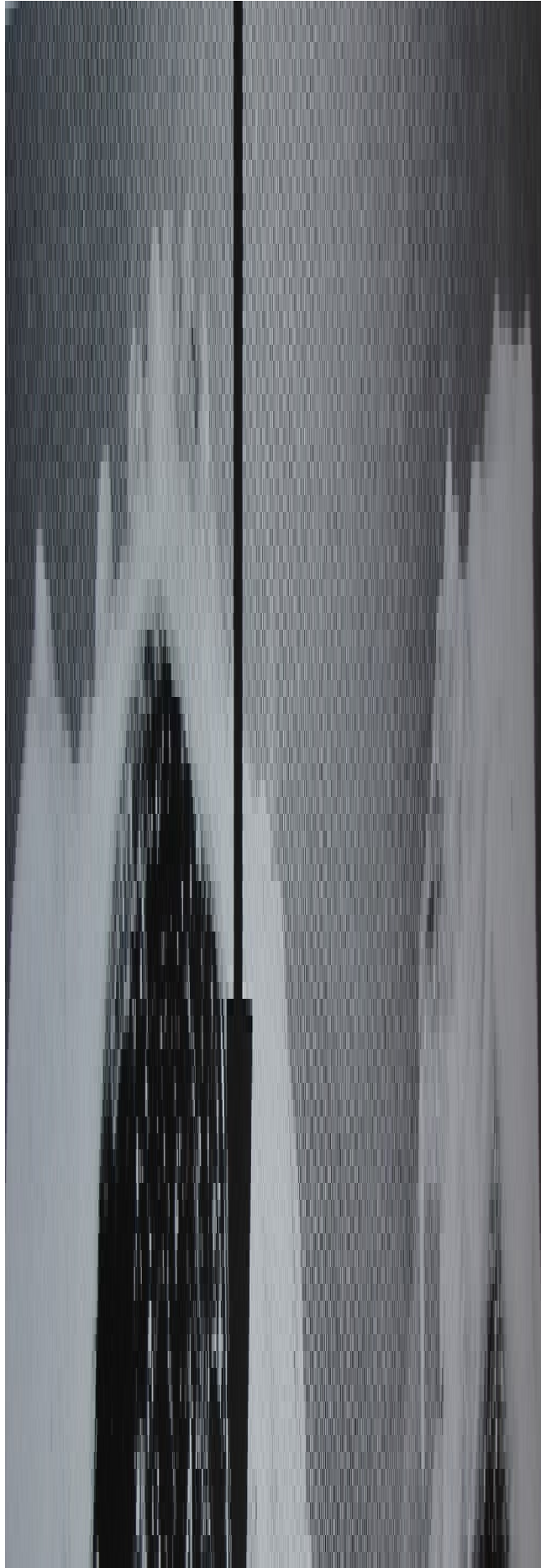
III-5-1-1-1. Caractérisation des lésions

Les os sont en général tous extrêmement fragiles et de consistance beaucoup plus malléable que la normale (cf figure 17). Les os longs et les côtes sont fragiles et facilement vrillés longitudinalement à 180°. Les os du crâne sont mous et fragiles mais d'épaisseur normale. Ils sont très facilement coupés grâce à de simples ciseaux chirurgicaux et il est parfois possible d'enfoncer l'os pariétal de 10 à 12 mm dans la cavité crânienne.

Quelques corps vertébraux sont comprimés, avec ou sans réduction de diamètre du canal spinal.

Les animaux malades, dans l'étude de Morris *et al.*, possèdent trois fois moins de cendres osseuses que chez les animaux sains. Ceci signifie que le contenu minéral de leur squelette est en quantité diminuée à cause de la maladie.

FIGURE 17 : COUPE LONGITUDINALE DE L'HUMÉRUS D'UN CHIOT ATTEINT D'HPSN. LES CORTICALES SONT TRÈS FINES ET ON OBSERVE UNE FRACTURE EN VOIE DE GUÉRISON (FLÈCHE). D'après Kawaguchi et al., 1993.



III-5-1-1-2. Cinétique d'apparition des lésions

Dans l'étude expérimentale de Krook et al., l'apparition des lésions macroscopiques de os chez des chats nourris avec une ration 100% viande, s'est déroulée de la manière suivante :

➤1-3 semaines : On ne trouve alors que de rares hémorragies sous-périostées au niveau de la surface postérieure de la scapula.

➤5-7 semaines : Les premières fractures apparaissent, notamment des fractures par compression au niveau proximal du fémur ou des vertèbres lombo-sacrées. Les os se déforment, avec une courbure fréquente du radius-ulna, ainsi qu'une déviation médiale de la partie dorso-latérale de la scapula.

Les corticales des squelettes axial et appendiculaire sont minces, et les vertèbres sont facilement coupées avec une simple lame de rasoir.

➤9 semaines : Les aires d'hémorragies sous-périostées sont multiples, notamment sur la surface ventrale de l'ilium et le fémur. Les déformations de la scapula sont sévères et la fosse subscapulaire est approfondie.

De nombreuses fractures de côtes sont constatées, de la 7° à la 13°, au-dessus de la jonction costo-chondrale. Des cals osseux volumineux mais fragiles sont alors observés sur certaines fractures anciennes.

Une lordose importante située de la 7° à la 13° vertèbre thoracique est également fréquente.

➤11-14 semaines : L'observation pathologique principale est alors de multiples fractures des squelettes appendiculaire et axial, ainsi qu'une diminution d'épaisseur de l'os cortical associé à un élargissement de la cavité médullaire et enfin des déformations importantes des scapulae.

III-5-1-2. Lésions macroscopiques des glandes parathyroïdes

Le volume des glandes parathyroïdes est significativement augmenté, jusqu'à deux fois par rapport aux animaux sains dans l'étude expérimentale de Krook *et al.* sur des chats. D'après l'étude de Rowland *et al.*, cette augmentation de taille apparaît dès la 5^e semaine de régime carné. Les parathyroïdes sont également plus blanches et opaques que chez les animaux de contrôle.

III-5-1-3. Autres

Krook *et al.* ont décrit que la coagulation post-mortem était différée chez les chats malades par rapport aux animaux sains.

Les glandes thyroïdes ne montrent aucun changement macroscopique chez les animaux malades.

Cook *et al.* ont noté sur certains chiens malades de l'entérite hémorragique ou nécrotique, ou encore du parasitisme.

III-5-2. Ostéogenèse imparfaite (Omar, 1961) (Campbell *et al.*, 1997) (Cohn *et al.*, 1990)

III-5-2-1. Lésions macroscopiques du squelette

Tous les os, même les vertèbres sont très fragiles. La masse osseuse est diminuée dans les os longs, particulièrement dans les diaphyses et les métaphyses. Les corps vertébraux sont aussi affectés, avec surtout un amincissement des corticales. L'élément le plus important macroscopiquement sont les fractures nombreuses des squelettes appendiculaire et axial, avec formation de petits cals osseux peu minéralisés.

La scapula peut présenter, surtout chez les chats, une concavité médiale plus marquée, en accord avec la déformation observée sur les radiographies.

Chez les chats, le sternum peut être modifié au point de présenter une flexion latérale en S.

Les os du crâne sont minces comme du papier, et comme lors d'HPSN, on peut les couper avec de simples ciseaux. Certains cas ne présentent que des tables temporales amincies.

III-5-2-2. Autres

Les animaux sont en bonne condition, avec des dépôts adipeux normaux, malgré leur croissance parfois ralentie. Les parathyroïdes et les reins sont normaux.

On observe fréquemment chez le chat un mégacôlon, à différents degrés de gravité.

La sclère peut être anormalement mince chez les chats sévèrement atteints, sans montrer de coloration anormale. Parfois, sa couleur est bleutée mais son épaisseur reste normale.

Au niveau des dents, les lésions de « dentinogenesis imperfecta » ne sont pas toujours évidentes macroscopiquement.

En conclusion, les lésions macroscopiques ne permettent pas d'aboutir à un diagnostic certain entre les deux entités, étant donnée l'absence de lésions caractéristiques de l'une ou l'autre.

III-6. HISTOPATHOLOGIE OU LÉSIONS MICROSCOPIQUES

Le fait de réaliser une biopsie chez les animaux vivants augmente les risques de fracture au site de prélèvement. Elle s'effectue préférentiellement au moyen d'une aiguille fine, au niveau de la crête iliaque. Après fixation dans du formol tamponné, déminéralisation avec de l'acide formique à 10% tamponné à pH=4 avec du citrate de sodium, section après trempage dans de la paraffine et enfin coloration au bleu de toluidine et à l'hémalun-éosine, on peut observer des lésions caractéristiques du squelette (Saville *et al.*, 1967).

III-6-1. Hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle

III-6-1-1. Lésions microscopiques du squelette (Bray et al., 1984)

III-6-1-1-1. Caractérisation des lésions

Chaque section révèle un changement compatible avec de l'« ostéodystrophie fibrosante » avec divers degrés d'atteinte, parfois sur un même animal. Cette entité se caractérise microscopiquement par une résorption ostéocytaire et ostéoclasique excessives, une prolifération ostéoblastique augmentée, une minéralisation osseuse diminuée, et un remplacement par du tissu conjonctif.

Au niveau des *épiphyes*, les plateaux épiphysaires montrent souvent une différenciation normale, et les trabécules, continus avec le cartilage montrent une minéralisation dans leur partie la plus proximale. Les trabécules sont couverts d'ostéoïde et d'ostéoblastes, parfois en couches multiples. Dans les cartilages de croissance, on peut avoir une augmentation du nombre de chondroclastes activés.

A une distance plus éloignée des plateaux, l'image est différente et l'on trouve des ostéoclastes, seuls ou multiples, dans les lacunes d'Howship (niches de résorption) le long des trabécules ou libres dans le tissu conjonctif. Les ostéoblastes sont eux-aussi nombreux et très actifs, mais la matrice organique ne montre pas de minéralisation.

Le tissu fibreux remplaçant l'os résorbé empiète sur l'espace médullaire et est traversé par de l'ostéoïde non minéralisé.

Occasionnellement, des kystes de signification inconnue sont observés.

Des micro-hémorragies isolées sont parfois notées.

Les changements observés sont plus importants dans les *diaphyses*. Les trabécules sont complètement résorbées et du tissu conjonctif variablement collagénisé remplace l'os et la moelle osseuse. Celui-ci contient quelques

ostéoclastes. Des lignes d'ostéoïde peu minéralisé et longé par des ostéoblastes sont présentes dans des configurations très variées.

L'os cortical est souvent affecté de manière plus sévère, surtout à la *métaphyse* des os longs, jusqu'à ressembler parfois à de l'os trabéculaire. Par endroits, la résorption osseuse est complète et le cortex est remplacé par du tissu fibreux et de l'ostéoïde non minéralisé. Sur certaines zones, on note une accumulation d'ostéoclastes.

Les *vertèbres* présentent une prolifération de tissu conjonctif fibreux sous l'épiphyse, des trabécules raccourcis, et une diminution de l'épaisseur des corticales.

Les *os pariétaux du crâne* sont également sévèrement touchés par le même type de lésions.

D'après Rowland et al., des corps sphériques éosinophiliques et fibrillaires entourés de cellules ressemblant à des ostéoblastes ainsi que des cellules géantes, sont observés sur les fémurs, tibias et maxillaires des chats nourris par un régime déséquilibré depuis 7, 11 et 12 semaines. La signification de ces observations n'a pas été déterminée.

Enfin, dans les sections traitées avec du chlorure de cyanuryle, on note de l'éosinophilie sur des os entiers, ce qui est un signe de décalcification intense (Cook et al.).

III-6-1-1-2. Cinétique d'apparition des lésions (Rowland et al., 1968)

Les lésions récentes sont caractérisées par de petites cavités formées par des ostéoclastes actifs sans activation des ostéoblastes, ce qui induit une résorption de l'os cortical.

Les lésions anciennes, elles, contiennent de grands ostéoclastes au noyau clair et avec un gros cytoplasme. Dans les cavités, du tissu fibreux prolifère et il y a formation active de matrice ostéoïde.

➤1° semaine : Les premières lésions apparaissent au bout d'une semaine sur l'os maxillaire, dans l'expérience de Rowland *et al.*. Des lacunes ostéocytaires élargies et entourées de zones de métachromasie, ainsi que des aires de résorption ostéoclastiques se forment. Un tissu conjonctif fibreux immature et vascularisé prolifère.

➤3° semaine : Les lésions apparaissent alors au niveau du squelette appendiculaire, et plus particulièrement le fémur dans cette étude. Les ostéoblastes surlignent alors la surface endostée des os et le tissu conjonctif immature vient combler des canaux Haversiens élargis.

La résorption osseuse par ostéolyse est plus importante entre 1 et 3 semaines.

➤5° semaine : L'ostéodystrophie fibrosante est alors sévère dans tous les os, sauf les vertèbres cervicales et thoraciques. On note alors une prolifération du tissu conjonctif associée à une résorption ostéoclastique.

La résorption extensive de l'os ainsi que la fibrose sont encore plus évidentes au niveau du crâne, autour des lignes de suture des os faciaux, et de l'os spongieux des cornets nasaux.

Les lésions de la mandibule décrites précédemment sont de plus en plus marquées.

➤7° semaine : On note un amoncellement important des ostéoblastes le long et entre les trabécules d'os spongieux.

➤11° semaine : Les quantités d'os compact et trabéculaire diminuent encore de façon importante à 11 semaines.

➤12°-14° semaines : Progressivement, l'ostéodystrophie fibrosante devient de plus en plus sévère dans tout le squelette, exceptées les vertèbres cervicales et thoraciques.

III-6-1-2. Lésions microscopiques des glandes parathyroïdes (Rowland *et al.*, 1968)

Plusieurs types cellulaires se retrouvent dans les glandes parathyroïdes : Les cellules principales qui interviennent dans le processus de sécrétion hormonale de PTH et se divisent en cellules claires (phase active) et sombres (phase de repos). Les cellules oxyphiles sont inactives ou dégénérées. Les glandes parathyroïdes contiennent aussi des adipocytes.

Chez les animaux sains, la lignée de cellules sombres est prédominante, alors que les cellules claires sont occasionnelles. Il n'y a alors quasiment pas de cellules oxyphiles.

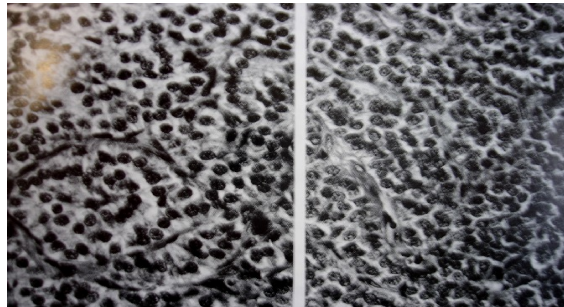
Les nids de cellules principales sombres présentent occasionnellement une configuration en acini autour d'un vaisseau. Elles sont relativement petites, et polyhédriques. Leur cytoplasme est éosinophile et finement granulaire. On note aussi quelques cellules claires occasionnelles et éparses.

Chez les chats malades, les cellules principales claires prédominent nettement. Elles sont plus grandes, leur noyau est basophile, leur cytoplasme éosinophile et elles présentent parfois une vacuolisation. Le rapport nucléocytoplasmique ainsi que la surface nucléaire moyenne sont augmentés. L'hyperplasie des cellules principales actives est évidente dès 3 semaines de régime déséquilibré, puis augmente entre 5 et 14 semaines. Elles sont amoncelées et les espaces péri-vasculaires deviennent étroits.

On trouve aussi des cellules oxyphiles dispersées dans les glandes parathyroïdes et seulement très peu de cellules sombres.

Ces changements morphologiques sont compatibles avec une augmentation d'activité de synthèse et d'excrétion de PTH par les glandes parathyroïdes (cf figure 18).

FIGURE 18 : SECTIONS DE GLANDES PARATHYROÏDES VUES AU MICROSCOPE OPTIQUE. A GAUCHE, LES PARATHYROÏDES DU CHIEN ATTEINT D'HPSN CONTIENNENT PLUS DE CELLULES CLAIRES ACTIVES. A DROITE, CHEZ L'ANIMAL SAIN, LES CELLULES SOMBRES PRÉDOMINENT. D'après Kawaguchi et al., 1993.



III-6-1-3. Lésions microscopiques des glandes thyroïdes

Les glandes thyroïdes sont parfois hyperplasiées et présentent des vacuoles de résorption et un épithélium qui prolifère.

Ceci peut-être expliqué par les faibles teneurs en iode dans le cœur de bœuf dans l'étude expérimentale de Krook *et al.*, ce qui rend les thyroïdes incapables de produire des quantités correctes de thyroxine.

III-6-2. Ostéogenèse imparfaite

III-6-2-1. Lésions microscopiques du squelette (Omar, 1961) (Casella et al., 1995) (Campbell et al., 1997) (Seeliger et al., 2003) (Cohn et al., 1990)

Tous les os sont affectés, surtout les os longs, les côtes et l'os mandibulaire (cf figures 19 et 20).

En ce qui concerne le *cartilage des os longs*, on a parfois une réduction du nombre de cellules de chaque colonne cartilagineuse, ce qui rend les cartilages de croissance plus étroits que la normale. Cependant, les cellules cartilagineuses, leur croissance et la calcification de la matrice sont normales. Dans l'ossification primaire, le nombre de trabécules primaires de matrice cartilagineuse calcifiée est réduit. Parfois, leur disposition normalement horizontale est désorganisée.

Au niveau des *métaphyses*, les corticales sont très fines. Les trabécules amincies sont largement séparés par du tissu conjonctif. Leur orientation le long de l'axe osseux n'est pas respectée. Le périoste est cellulaire et épaissi. Sur le site submétaphysaire, on peut noter des zones de matrice cartilagineuse avec une ossification indifférenciée de la corticale, ce qui peut expliquer la faiblesse particulière de ce site.

Dans les *diaphyses*, les zones d'os compact sont minces voire absentes, et constituées de plusieurs rangées de trabécules relativement minces, séparés par du tissu conjonctif. On a peu d'ostéoïde minéralisé et quelques ostéoblastes atrophiés apposés à la surface de l'os trabéculaire. Les ostéoclastes sont rares. Les canaux de Havers et de Volkmann sont larges et contiennent beaucoup de cellules ostéoprogénitrices bipolaires, mais peu d'ostéoblastes. Sur des sections transversales des os longs chez des chats affectés, on trouve de l'os spongieux sur toute la largeur, avec de larges espaces de moelle osseuse.

Au niveau de l'os sous-périosté, on a beaucoup de cellules ostéoprogénitrices, mais peu d'ostéoblastes et peu ou pas d'ostéoïde.

La zone médullaire ne présente pas d'anomalie histologique.

Les *côtes* contiennent aussi peu d'ostéoïde. La jonction ostéo-chondrale présente une élongation des colonnes cellulaires du cartilage. Les ostéoblastes sont nombreux et normaux en morphologie, mais la formation d'os endosté est faible. On note de nombreuses zones d'activité ostéoclasique.

Dans les *corps vertébraux*, les *os longs* et les *os du crâne*, les corticales constituent une fine trabécule d'os avec peu d'ostéocytes. Au niveau des *os du crâne*, l'aspect criblé est exagéré, de telle façon que la division en table interne et

externe n'est pas évidente à distinguer. Les trabécules sont étroites et souvent anormaux, surtout au centre de l'os. Chez les chats sévèrement atteints, la diploé est mal définie et les aires entre les trabécules sont occupées par de larges espaces vasculaires. La matrice organique est rare et d'aspect granuleux, ce qui suggère que la minéralisation est incomplète. Le système Haversien n'est pas aussi important qu'à la normale et paraît déformé.

En ce qui concerne l'os *mandibulaire*, les trabécules sont pauvrement minéralisées et les corticales minces. De petits îlots de tissu fibreux prolifèrent à l'intérieur de la cavité médullaire.

Partout, comme chez l'humain, les ostéoblastes peuvent présenter des vacuoles cytoplasmiques par accumulation cytoplasmique de procollagène due au défaut de sécrétion.

Les cals formés autour des sites de fracture sont composés de cartilage et de tissu fibreux, et sont de petite taille. Les chondrocytes y sont de très grande taille, avec un début d'ossification.

Au microscope électronique à transmission (MET), on peut observer des fibrilles de collagène lobulées et avec beaucoup de variations de diamètre. Certaines zones sont déficientes en collagène et certains patients ont un collagène épaissi et irrégulier, associé avec du collagène normal.

Dans l'étude de Campbell et al. en 1997, un marquage des os avec du chlorhydrate d'oxytétracycline à 10 mg/kg par voie intra-veineuse 24h avant l'euthanasie d'un chien atteint, permet de marquer par fluorescence les parties de l'os récemment formées. Après section longitudinale des os et grâce à une lampe à ultra-violet, la fluorescence a été détectée autour des traits de fractures, des cartilages articulaires et des plateaux de croissance, mais beaucoup moins que l'on pourrait l'attendre chez des chiens sains du même âge.

En résumé, on observe sur le squelette une apparence souvent normale des cartilages de croissance, une ossification primaire normale, mais une formation d'os lamellaire déficiente. Les degrés de changements histologiques sont variables

FIGURE 19 : CORTEX FÉMORAL EN VUE MICROSCOPIQUE. À GAUCHE, CHEZ L'ANIMAL MALADE, LE CORTEX EST MINCE ET POREUX ET LA DENSITÉ DE LA MOELLE OSSEUSE EST AUGMENTÉE. À DROITE, CHEZ L'ANIMAL SAIN, ON OBSERVE DE L'OS CORTICAL BEAUCOUP PLUS DENSE. D'après Seeliger et al., 2003.

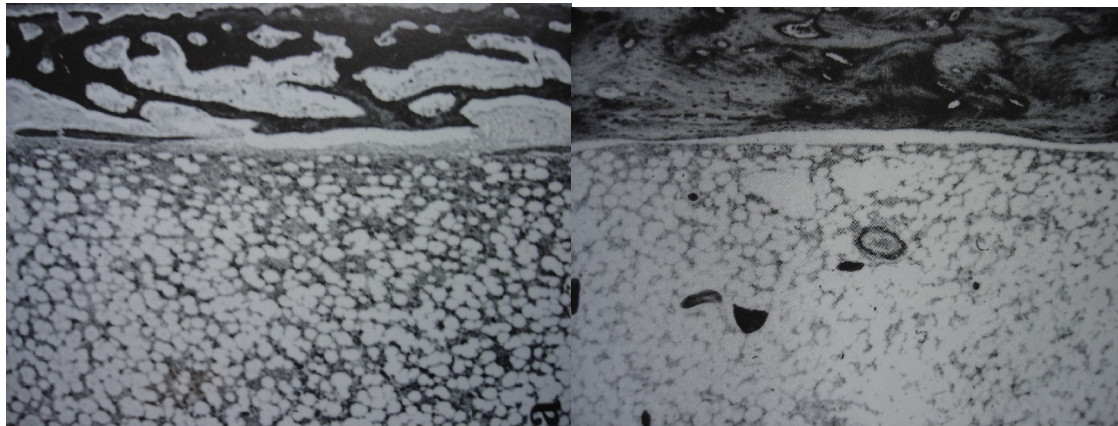
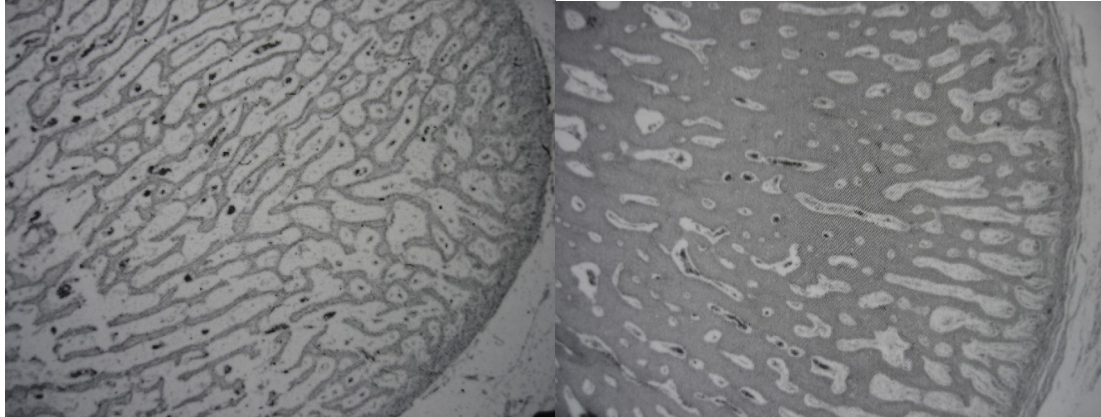


FIGURE 20 : Os MANDIBULAIRE EN MICROSCOPIE OPTIQUE. A GAUCHE, LE CHIEN ATTEINT D'OI PRÉSENTE UN OS AVEC DES ESPACES INTER-TRABÉCULAIRES LARGES REMPLIS DE TISSU FIBREUX. A DROITE, LE CHIEN DE CONTRÔLE. D'après Seeliger et al., 2003.



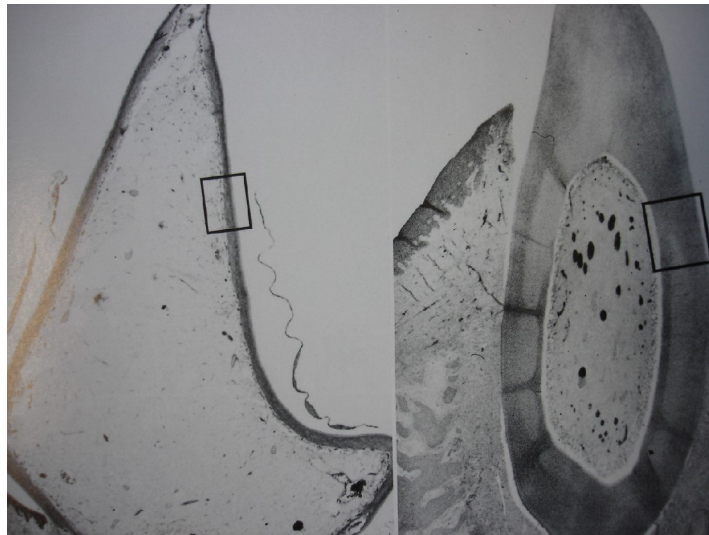
III-6-2-2. Lésions microscopiques de la sclère et de la rétine (Omar, 1961)

On observe une réduction considérable de l'épaisseur de la sclère et de la rétine, même macroscopiquement. Histologiquement, les lésions sont de divers degrés chez les différents animaux. La cornée et la sclère, chez les animaux très affectés peuvent atteindre une épaisseur égale au tiers de l'épaisseur moyenne observée chez des animaux sains.

III-6-2-3. Dents (Campbell et al., 1997)

Les dents sont de taille normale mais la dentine et la prédentine font un quart de l'épaisseur normale (cf figure 21). La largeur de la couche de prédentine est bordée de très peu d'odontoblastes qui sont atrophiés et épars. Quelques racines de dents de lait présentent des lacunes avec quelques ostéoclastes.

FIGURE 21 : VUE MICROSCOPIQUE D'UNE INCISIVE. A GAUCHE, ON NOTE CHEZ LE CHIEN ATTEINT D'OI, UN AMINCISSEMENT SÉVÈRE DES COUCHES DE DENTINE ET PRÉDENTINE, COMPARÉ AVEC LA VUE DE DROITE, PROVENANT D'UN ANIMAL SAIN. D'après Seeliger et al., 2003.



III-6-2-4. Autres (Campbell et al., 1997)

Les autres tissus et organes, y compris les glandes parathyroïdes et thyroïdes, ne présentent aucun changement microscopique.

En microscopie optique, la densité et la structure des fibres de collagène de la peau et des ligaments sont normales.

Sur le plan histo-pathologique osseux, il est donc impossible de distinguer de manière certaine une HPSN d'une OI, les lésions osseuses microscopiques étant très proches, voire identiques. Seules les biopsies des parathyroïdes ou parfois de la sclère ou la rétine permettent d'orienter le diagnostic.

III-7. OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE : ANALYSE MOLÉCULAIRE

Le diagnostic de certitude est la mise en évidence d'anomalies (électrophorèse) du collagène de type I obtenu par la mise en culture de fibroblastes d'origine cutanée. En effet, même si la maladie ne s'exprime pas au niveau de la peau, les mutations des gènes COL1 sont reflétées dans la structure du collagène I synthétisé par les fibroblastes cutanés. Cependant, ces techniques très coûteuses sont rarement mises en oeuvre.

III-7-1. Séquençage des gènes COL1A1 et COL1A2 (Seeliger et al., 2003)

On commence par faire une biopsie de peau ou d'os. Après préparation de l'ARN, incubation, RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) et séquençage de l'ADNc obtenu. On peut comparer ensuite les séquences de COL1A1 et COL1A2 obtenues aux séquences publiées dans l'espèce canine, et ainsi identifier les éventuelles mutations responsables de la maladie.

III-7-2. Electrophorèse du collagène type I (Campbell et al., 1997) (Lazar et al., 2000)

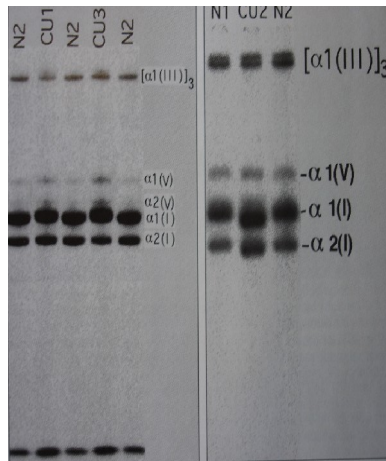
Des biopsies de peau sont effectuées pour une culture des fibroblastes. Puisque le contenu en proline du collagène est beaucoup plus important que dans les autres protéines, le collagène produit par les fibroblastes en culture peut être marqué préférentiellement par de l'Hydroxyproline radioactive. Une mutation des

gènes COL1 se traduit par un dysfonctionnement du procollagène, un changement de mobilité électrophorétique du procollagène, du collagène ou des deux.

La technique est donc la suivante : marquage de la culture par de l'Hydroxyproline pendant 1h, incubation en milieu non marqué pendant 8h, et SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate PolyAcrylamide Gel Electrophoresis) électrophorèse à 1, 2, 4 et 8h par exemple. Si le procollagène est normal, 50 à 90% des protéines marquées vont être changées en collagène dans les 8h d'incubation. La migration est plus lente en cas d'OI car les mutations des gènes COL1 entraînent un délai pour la formation de la triple hélice, donc par conséquent, plus d'hydroxylation de résidus lysine, et une augmentation de volume de la chaîne α .

La digestion des extrémités N et C terminales du procollagène par de la pepsine, permet l'analyse de mobilité de la triple hélice (elle même résistante normalement à la pepsine). On a deux cas différents possibles lors d'OI. Une mobilité diminuée s'explique par une hyperhydroxylation pathologique de l'hélice comme expliqué ci-dessus. Cependant, on peut aussi observer une meilleure mobilité lors d'OI. En effet, certaines mutations peuvent permettre le clivage de la triple hélice alors qu'elle est normalement pepsine-résistante. Ce phénomène est illustré dans la figure 18.

FIGURE 22 : SDS-PAGE LORS D'OI. A GAUCHE, CHEZ LES CHIENS ATTEINTS (CU1 ET CU3), LES CHAÎNES HYDROXYLÉES MIGRENT MOINS VITE QUE CHEZ LE CHIEN NORMAL (N2). EN REVANCHE, À DROITE, LES CHAÎNES HYDROXYLÉES DU CHIEN ATTEINT (CU2) MIGRENT PLUS VITE CAR ELLES ONT PROBABLEMENT SUBI UNE DIGESTION PEPSIQUE. D'après Campbell et al., 1997.



III-7-3. Autres (Cassella *et al.*, 1991)

En 1991, Cassella *et al.* ont publié des résultats préliminaires concernant une technique. Il pourrait y avoir lors d'OI un composant Ca-P anormal dans l'hydroxyapatite osseux, avec une composition et une structure différente du minéral de l'os normal, ce qui contribuerait à la fragilité osseuse. En effet, par des techniques de XRMA et XRPD, on a trouvé chez certains hommes atteints d'OI un ratio Ca-P différent des hommes sains. Cependant, cette technique n'a jamais été publiée chez les carnivores domestiques.

De plus, l'absence d'autres publications plus récentes mentionnant cette technique suggère que celle-ci ne montrait probablement pas d'intérêt majeur.

QUATRIEME PARTIE - **PRONOSTIC, TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE**

IV-1. PRONOSTIC

IV-1-1. Hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle

Le pronostic est en général bon, sauf en cas de fractures entraînant des complications à long terme, c'est-à-dire de fractures vertébrales avec séquelles nerveuses, ou encore de fractures du bassin avec rétrécissement pelvien.

De plus, les os étant excessivement fragiles, on ne peut traiter les fractures des membres que par immobilisation. La cicatrisation est rapide mais peut souvent occasionner des cals vicieux ou encore une maladie fracturaire.

Si ces complications sont évitées, le pronostic est bon et l'amélioration rapide avec un traitement approprié.

IV-1-2. Ostéogenèse imparfaite

Le pronostic est de très sombre à réservé en fonction du degré d'atteinte. Comme lors d'HPSN, c'est l'effet résiduel permanent du déplacement sacral (mégacolon et constipation chronique, dystocies, parésies) qui aggrave le pronostic des animaux atteints d'OI.

IV-2. TRAITEMENT

IV-2-1. Hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle

Le traitement de l'HPSN comporte 3 grands principes : le traitement étiologique par correction de l'alimentation et par supplémentation phospho-calcique, le maternage, et enfin la prévention des complications. Il est aussi primordial de bien sensibiliser et éduquer le propriétaire aux soins qu'il devra prodiguer à son animal durant sa convalescence. Enfin, il ne faut pas omettre de gérer correctement la douleur en cas de besoin.

IV-2-1-1. Correction de l'apport phospho-calcique (Bennett, 1976) (Watson, 1983)

Cela vise à réduire le taux de PTH en corrigeant l'alimentation et l'apport phospho-calcique.

Les besoins en Ca et P sont estimés à environ 200 mg/kg/jour, et le double, soit 400 mg/kg/jour pour les jeunes animaux en croissance.

Afin d'y parvenir, le régime exclusivement carné doit être stoppé dès que possible, et on préconisera une alimentation industrielle pour chiots ou chatons, ainsi qu'une supplémentation en Ca, afin d'obtenir un rapport Ca/P de 2 pendant 2 mois (soit 400 mg/kg/jour de Ca et 200 mg/kg/jour de P). Celle-ci sera ensuite réduite à un rapport Ca/P de 1,2, jusqu'à un complet retour à la normale au niveau radiographique. Il est parfois nécessaire de mixer la nourriture pendant quelques semaines quand les dents de l'animal sont particulièrement fragiles ou se déchaussent.

Le Lactate, Carbonate, Gluconate et Borogluconate de Ca sont de bonnes sources de Ca sans apport de P. La farine d'os stérilisée et le phosphate de Ca sont aussi de bonnes sources de Ca, mais ils ne compensent pas un mauvais ratio Ca/P et ne doivent être administrés qu'avec une ration déjà équilibrée. Dans tous les cas et quelles que soient les sources choisies, un simple calcul permettra de déterminer la quantité exacte de supplément minéral à administrer.

L'administration d'une substance riche en Ca et inhibant l'absorption de P peut être administrée dans les cas où il n'est pas possible de corriger l'apport alimentaire. Un tel produit peut être obtenu en mélangeant du Gluconogalactogluconate de Ca avec du Carbonate d'aluminium en gel oral à 2 mL/kg. Ce dernier composant se lie au P dans l'intestin et forme un produit insoluble. Ce mélange doit être conservé à 4°C et homogénéisé avant administration. Cependant, il n'est pas nécessaire de limiter l'absorption de P par du Carbonate d'aluminium si la ration alimentaire est corrigée.

En cas d'anorexie, le Ca peut être administré par voie injectable sous forme de Gluconate ou de Glucoheptonate de Ca, à respectivement 200 et 100 mg/kg/jour.

IV-2-1-2. Gestion de la douleur (Miller, 1969) (Bennett, 1976)

En cas de douleurs sévères, des injections intra-musculaires d'un mélange de Selenium et de Tocophérol ont été suggérées par Miller en 1969, à raison d'une injection par semaine. Ceci semblait donner de bons résultats sur les carnivores

domestiques. Des antalgiques appartenant aux AINS peuvent aussi être administrés, mais les corticostéroïdes sont formellement contre-indiqués (cf IV-2-1-5).

IV-2-1-3. Amélioration (Bennett, 1976)

L'amélioration des signes cliniques est rapide, en 8 à 10 jours, avec disparition de la douleur parfois en 48h, mais persistance de la fragilité osseuse. Il est donc important de bien insister sur cet aspect face au propriétaire, afin de justifier l'intérêt du maternage.

IV-2-1-4. Maternage et prévention des complications (Valat et al., 2000)

Ce maternage est primordial afin d'éviter des fractures lourdes de conséquences, comme celles du rachis ou du bassin en particulier.

Il faut confiner l'animal et le garder au calme, le temps que l'os retrouve sa structure normale, c'est-à-dire 2 mois environ dans des conditions idéales, avec un minimum de 3 semaines. Les sorties doivent être limitées aux besoins de l'animal, et être effectuées en laisse uniquement.

L'animal doit bénéficier d'une couche épaisse et confortable qui sera nettoyée régulièrement en cas de souillures.

S'il éprouve au début des difficultés à se déplacer ou souffre de fractures multiples, il est important de prévenir l'apparition d'escarres, notamment en retournant l'animal régulièrement.

IV-2-1-5. Contre-indications (Bennett, 1976)

Les corticoïdes sont contre-indiqués en raison de leur effet hypocalcémiant, par augmentation de l'excrétion urinaire et diminution de l'absorption intestinale.

La Calcitonine, qui antagonise l'effet de la PTH en inhibant la résorption osseuse a été utilisée expérimentalement mais est aussi déconseillée, à cause du risque

qu'elle entraîne de sécrétion secondaire paradoxale de PTH, due à une « hypocalcémie d'épargne osseuse ».

La vitamine D a souvent été utilisée mais il est montré qu'un apport excessif aggrave la situation en augmentant la résorption de l'os.

L'administration de fluorure dans la ration, qui a été utilisée pour réduire la douleur osseuse, restaurer l'équilibre du Ca, et augmenter la densité osseuse, n'a montré aucun intérêt chez les carnivores domestiques.

IV-2-2. Ostéogenèse imparfaite (Hill *et al.*, 2003) (Sillence, 2000)

Le traitement de l'OI n'est abordé dans la littérature que chez l'enfant. Celui-ci doit être précédé de nombreux examens (radiographies, biopsies, IRM, estimation des marqueurs biochimiques du turnover osseux, DXA, QCT) permettant de quantifier l'atteinte et d'estimer les complications afin de les traiter le plus efficacement possible. Le traitement est multidisciplinaire : chirurgical, médical, physiothérapie.

IV-2-2-1. Physiothérapie

Chez l'homme, la physiothérapie permet aux enfants de mieux vivre leur handicap, en leur apprenant des mouvements simples qui les rendent plus autonomes dans la vie quotidienne, et en mettant à leur disposition des outils adaptés (sièges spécialement conçus) afin d'éviter des complications. Des interventions spécifiques ayant pour but d'augmenter la masse musculaire sont aussi parfois nécessaires.

IV-2-2-2. Thérapie médicale (Hill *et al.*, 2003) (Lazar *et al.*, 2000)

IV-2-2-2-1. Les Biphosphonates

Le groupe de médicaments le plus utilisé chez des enfants atteints d'OI depuis 30 ans est le groupe des Biphosphonates, sous forme de Clodronate, Pamidronate et Olpadronate. Ce sont des analogues synthétiques du Pyrophosphate inorganique. Ils ralentissent la résorption osseuse en inhibant l'activité ostéoclasique, et font donc pencher la balance de la résorption à la formation osseuse.

Des injections en IV à plusieurs mois d'intervalle sont alors nécessaires. Les résultats montrent une amélioration clinique, avec une diminution de la fréquence des fractures, ainsi que radiographique.

En effet, chez des enfants de moins de 2 ans recevant des injections cycliques de Pamidronate sur une année, la densité minérale osseuse et le taux de fractures sont améliorés progressivement. La mesure de la densité minérale osseuse par QCT montre une augmentation de 86 à 227% selon les cas, alors qu'elle diminue sans cesse chez les enfants non traités. De plus, le nombre de fractures par an et par enfant diminue de 6,3 à 2,6.

Lors d'une autre étude chez des enfants âgés de 3 à 16 ans recevant des injections cycliques de Pamidronate sur 2 à 5 ans, la densité minérale osseuse augmente de 42% en moyenne, et la largeur des corticales des métacarpes augmente de 27%. L'autonomie de ces enfants s'en trouve améliorée puisque que le traitement n'altère en aucun cas la guérison des fractures, le taux de croissance ou les cartilages de croissance.

Malgré ces résultats satisfaisants, on manque encore de données sur les doses, les voies, ainsi que les intervalles d'administration les plus efficaces. De plus, pour des raisons éthiques, aucun groupe de contrôle n'a été mis en place dans ces études. Il reste donc à déterminer l'ampleur de l'effet placebo, ainsi que l'augmentation de densité osseuse et l'amélioration clinique dues à l'âge du patient et à l'évolution naturelle de la maladie.

Chez les carnivores domestiques, une seule tentative de traitement a été entamée par Lazar *et al.*, en 2000, dans l'espoir de réduire les fractures pathologiques dans le futur. Le chiot atteint a reçu de l'Alendronate, un biphosphonate oral, à la dose de 2,5 mg par jour, pendant une semaine. L'apparition d'une nouvelle fracture pathologique après une semaine de traitement, a mené les

propriétaires à la décision de l'euthanasie. Ainsi, il est aujourd'hui impossible de prédire l'effet qu'un tel traitement pourrait avoir chez le chien ou le chat.

IV-2-2-2-2. Transplantation de moelle osseuse (Horwitz *et al.*, 1999)

Il a été montré chez l'enfant qu'une transplantation de moelle osseuse par un donneur compatible, pouvait significativement améliorer l'évolution des cas sévères d'OI. Cette technique a pour but de fournir des cellules souches mésenchymateuses. Dans l'étude de Horwitz *et al.*, des injections par voie intra-veineuse de moelle osseuse sont effectuées après traitement immunosuppresseur préalable afin d'éviter d'éventuelles réactions immunitaires.

Trois mois après la greffe, des biopsies osseuses montrent alors une amélioration de la densité de l'architecture osseuse et un nombre accru d'ostéoblastes. La vérification histologique a prouvé que les cellules souches injectées ont migré dans l'os pour être à l'origine de ces ostéoblastes.

Cliniquement, la fréquence des fractures pathologiques est diminuée de manière importante. Par exemple, les deux plus jeunes enfants de l'étude avaient souffert de respectivement 37 et 20 fractures durant les 13 mois précédant la greffe. Dans les 6 mois suivants, ils n'ont été victimes que de respectivement 3 et 2 fractures.

La croissance de ces enfants est elle aussi améliorée par la transplantation, avec une croissance moyenne de 6,5 à 8 cm contre 1 à 1,5 cm chez les patients n'ayant pas bénéficié de transplantation de moelle osseuse.

Ces résultats très encourageants démontrent la possibilité d'une transplantation de moelle osseuse par voie sanguine lors d'OI, et ouvrent des perspectives intéressantes dans de nombreuses autres maladies. Cependant, il n'a pas encore été déterminé à quel point la baisse du taux de fractures est due à l'évolution naturelle de la maladie. La transplantation de moelle osseuse ainsi que la thérapie par des cellules souches méritent encore d'être étudiées, et les risques de cette technique d'être confrontés aux bénéfices.

IV-2-2-2-3. Autres

Des traitements à base de Calcitonine et d'hormone de croissance ont aussi été mis en œuvre chez des enfants, pour leur effet sur la production d'os et son turnover.

IV-2-2-3. Traitement chirurgical

Des chirurgies successives sont souvent nécessaires chez les humains, dans le but de traiter des malformations induites par la maladie.

IV-2-2-4. Thérapie génique (Prockop et al., 1994)

Des expériences préliminaires ont montré la possibilité d'une thérapie génique de l'OI. En effet, il a été montré que des oligonucléotides modifiés pouvaient inhiber spécifiquement l'expression d'une mutation du gène de la chaîne pro- α du procollagène de type I entre 50 et 80% dans des cultures cellulaires. In vivo, ces oligonucléotides administrés à des patients pourraient au mieux diminuer la gravité de l'atteinte. Cependant, des barrières techniques considérables restent à franchir pour réaliser cette thérapie in vivo.

Dans une seconde série d'expériences, des souris exprimant un gène humain destiné à générer un ARN antisens, ainsi qu'un gène humain mutant reproduisant un phénotype sévère d'OI, ont exprimé une létalité diminuée de 15 à 90%, et une incidence des fractures très diminuée. Ces résultats laissent espérer dans une perspective encore lointaine, l'utilisation d'une stratégie de gène antisens pour diminuer la gravité d'une forme d'OI.

IV-3. RÉVERSIBILITÉ DES SYMPTOMES ET LÉSIONS LORS D'HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE NUTRITIONNELLE

IV-3-1. Réversibilité des signes cliniques (Bennet, 1976)

Il a été montré expérimentalement par Krook et al. en 1971, que l'ostéopénie de l'HPSN est réversible tant que la pathologie n'est pas trop avancée, et que l'amélioration des qualités biomécaniques est augmentée avec la durée de traitement. Comme noté auparavant, l'amélioration de signes cliniques est souvent rapide dès le changement de ration, avec des animaux qui remarchent après 2 à 3 jours et sont beaucoup plus actifs en une semaine seulement. Cependant, certains cas répondent plus lentement et montrent un retard de croissance résiduel, des déformations osseuses causées par les fractures, voire un désordre des cartilages de croissance. Les animaux guéris avec une structure osseuse redevenue normale, montrent parfois des déformations squelettiques à vie pouvant entraîner des conséquences lourdes (constipation chronique, déficits neurologiques). Notamment, la lordose lombaire ainsi que la plantigradie, après guérison d'HPSN, sont fréquentes chez les chats.

IV-3-2. Réversibilité des changements biochimiques (Saville et al., 1967)

D'après l'étude de Saville *et al.*, au changement d'alimentation, une hypercalcémie peut apparaître par mécanisme d'hyperparathyroïdie tertiaire, c'est-à-dire un fonctionnement autonome des parathyroïdes, par stimulation excessive. La phosphatémie peut aussi augmenter au début du traitement.

Dans l'étude, les PAL augmentent considérablement, puis atteignent un pic après 3 semaines de traitement.

Dix semaines après l'arrêt du traitement, les valeurs biochimiques sont de nouveau dans l'intervalle des valeurs usuelles.

IV-3-3. Réversibilité des lésions radiographiques (Miller, 1969)

Le retour à la normale de la structure osseuse radiographiquement peut être complet en dehors des déformations osseuses irréversibles, mais peut prendre jusqu'à plusieurs mois, précisément 28 semaines d'après l'étude de Krook *et al.*

Les cals osseux en regard des fractures sont définis rapidement après quelques jours de traitement seulement, mais la guérison satisfaisante peut prendre jusqu'à 2 mois. La radio-opacité osseuse est largement améliorée après un mois de traitement et de confinement. La reminéralisation osseuse est satisfaisante après 8 semaines (cf figure 23 et 24).

La lamina dura dentis est vague mais visible après environ 25 jours de supplémentation.

FIGURE 23 : RADIOGRAPHIES DU TIBIA GAUCHE D'UN CHIEN ATTEINT D'HPSN. A GAUCHE LORS DE L'ADMISSION, PUIS AUX 5° ET 65° JOURS DE TRAITEMENT. ON NOTE UNE MINÉRALISATION DU CAL DE FRACTURE EN 5 JOURS, UNE AUGMENTATION DE L'ÉPAISSEUR DES CORTICALES, ET UNE FORTE CROISSANCE EN LONGUEUR EN 65 JOURS. D'après Saville et al., 1969.



FIGURE 24 : FÉMUR GAUCHE D'UN CHIEN ATTEINT D'HPSN À L'ADMISSION (À GAUCHE) PUIS APRÈS 65 JOURS DE TRAITEMENT (À DROITE). ON NOTE UNE NETTE AUGMENTATION DE L'ÉPAISSEUR DES CORTICALES. D'après Saville et al., 1969.



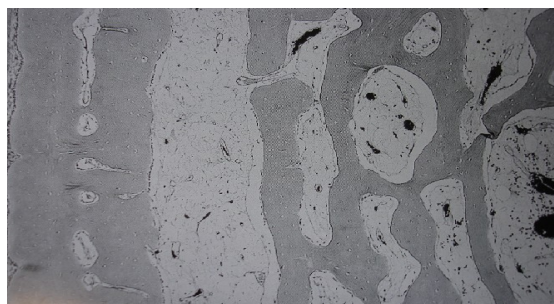
IV-3-4. Réversibilité des lésions histologiques (Saville *et al.*, 1967)

Après deux mois de traitement, la biopsie à l'aiguille fine trouve beaucoup plus de résistance. La couche corticale périphérique et le périoste sont bien définis. L'os sous-cortical est beaucoup moins abondant et les trabécules sont mieux organisées. L'activité ostéoblastique est très nette, avec parfois des doubles couches de grands ostéoblastes autour des trabécules (cf figure 25).

La coloration au Bleu de Toluidine montre une métachromasie importante, qui marque un haut niveau de turnover osseux.

Le tissu fibreux est remplacé par de la moelle normale histologiquement.

FIGURE 25 : CORTEX FÉMORAL DIAPHYSAIRE D'UN CHIEN APRÈS UN MOIS DE CORRECTION DE L'ALIMENTATION. ON OBSERVE TOUJOURS DE LARGES CAVITÉS, MAIS CELLES-CI SONT LONGÉES PAR DES COUCHES D'OSTÉOBLASTES. D'après Kawaguchi *et al.*, 1993.



IV-4. PROPHYLAXIE DE L'HPSN (Hutter, 1973) (Bennett, 1976)

Cette maladie peut être facilement évitée avec une connaissance minimale des besoins nutritionnels des chiens et des chats. Ceux-ci sont des carnivores, mais en aucun cas un régime uniquement composé de viande ne leur permet d'assurer leur équilibre nutritionnel. Notamment, chez les chats nourris exclusivement à la viande, un apport de lait ne suffit pas à corriger l'apport déficitaire en Ca. Il est possible d'éviter l'HPSN en sevrant les jeunes avec un aliment équilibré spécifique à la croissance ou une alimentation non spécifique additionnée d'une supplémentation adaptée en Ca et P, surtout pour les grandes races ayant une croissance rapide. Le ratio idéal de Ca/P à respecter dans l'aliment est de 1 pour les chats et les chiens.

CONCLUSION

Ces deux maladies malgré la rareté de l'OI et la fréquence aujourd'hui des aliments industriels, sont toujours à inclure dans le diagnostic différentiel des affections de l'appareil locomoteur du jeune et de l'adulte. Leur tableau clinique identique et leurs caractéristiques radiographiques communes les rend difficiles à distinguer cliniquement. Une anamnèse complète reste donc primordiale. En effet, l'alimentation est un critère important de l'anamnèse lors de boiterie du jeune animal en croissance : déficit en Ca pour l'hyperparathyroïdie, excès de la supplémentation calcique pour l'ostéochondrose (Valat et al., 2000).

Les deux maladies comparées diffèrent cependant par leur pronostic qui est bon pour l'HPSN si le traitement est bien mené par le propriétaire et que la prévention des complications est prise au sérieux jusqu'au retour à la solidité normale du squelette. En l'absence de traitement, l'OI a un pronostic au contraire très réservé, et il convient alors de prévenir correctement les complications et d'améliorer la qualité de vie de l'animal tant que possible.

Enfin, si l'HPSN, sa pathogénie, son diagnostic et son traitement sont maintenant bien connus, il reste des recherches à faire sur l'OI chez les carnivores

domestiques. Il existe un important bénéfice à étudier l'OI dans différentes espèces car les similarités inter-espèces permettent de mieux comprendre la physiopathologie. Les carnivores domestiques sont de plus en plus utilisés pour comparer les maladies communes avec l'homme, notamment en vue d'études thérapeutiques. En effet, le chien est un meilleur choix que la souris comme modèle car les forces appliquées sur son squelette sont plus proches de celles de l'homme et parce qu'on a accès à de nombreux pedigrees avec beaucoup de descendance. De plus, le chien procure une population hétérogène dans laquelle la variabilité de COL1 est plus proche de celle de l'homme. Un modèle canin d'OI offre donc une nouvelle perspective d'étude sur les effets des mutations spontanées sur la structure, l'organisation, et la fonction du collagène de type I. C'est par conséquent une bonne ressource d'investigation sur les modalités thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BATTINENI, M.L., YANG, W., LIU, X., BAUM, J., BRODSKY, B.
Understanding the varying severity of a collagen disease, osteogenesis imperfecta, through a peptide approach.
Matrix Biology, 1996, **15** (3) : 175.
2. BENNETT, D.
Nutrition and bone disease in the dog and cat.
Veterinary Record, 1976, **98** (16) : 313-320.
3. BRAY, N.C.
Nutritional secondary hyperparathyroidism in a kitten.
Feline practice, 1984, **14** : 31-35.
4. BRUYERE, P.
Essai de classification ethio-pathogénique des principales ostéopénies radiologiquement décelables chez les carnivores domestiques.
Annales de Médecine Vétérinaire, 1973, **117** : 555-583.
5. CAMPBELL, B.G., WOOTTON, J.A.M., KROOK, L., DEMARCO, J., MINOR, R.R.
Clinical signs and diagnosis of osteogenesis imperfecta in three dogs.
Journal of American Veterinary Medical Association, 1997, **211** (2) : 183-187.
6. CAMPBELL, B.G., WOOTTON, J.A.M., MACLEOD, J.N., MINOR, R.R.
Sequence of canine COL1A2 cDNA : Nucleotide substitutions affecting the cyanogen bromide peptide map of the α 2 chain.
Archives of Biochemistry and Biophysics, 1998, **357** (1) : 67-75.
7. CAMPBELL, B.G., WOOTTON, J.A.M., MACLEOD, J.N., MINOR, R.R.

Sequence of normal canine COL1A1 cDNA and identification of a heterozygous $\alpha 1$ (I) collagen Gly208Ala mutation in a severe case of canine osteogenesis imperfecta.

Archives of Biochemistry and Biophysics, 2000, **384** (1) : 37-46.

8.CAMPBELL, B.G., WOOTTON, J.A.M., MACLEOD, J.N., MINOR, R.R.

Canine COL1A2 mutation resulting in a C-terminal truncation of pro- $\alpha 2$ (I) and severe osteogenesis imperfecta.

Journal of Bone and Mineral Research, 2001, **16** (6) : 1147-1152.

9.CAMPBELL, J.R.

Bone dystrophy in puppies.

The Veterinary Record, 1962, **74** (48): 1340-1344.

10.CARLSON, W.D.

Veterinary Radiology.

The extremities: Generalized skeletal undermineralization in the cat.

2nd edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1967, 666 pp : 337-338, 434.

11.COOK, J.L, GROSS, M.

What is your diagnosis ?

Journal of American Veterinary Medical Association, 1996, **208** (7) : 1019-1020.

12.COOK, J.L.

Forelimb lameness in the young patient.

Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, 2001, **31** (1): 55-79.

13.COHN, L.A., MEUREN, D.J.

Bone fragility in a kitten : An osteogenesis imperfecta-like syndrome.

Journal of American Veterinary Medical Association, 1990, **197** (1): 98-100.

- 14.FARROW, C.S.
Exercice in diagnostic radiology.
Canine veterinary journal, 1982, **23**: 253-254.
- 15.GODDARD, K.M., WILLIAMS, G.D., NEWBERNE, P.M., WILSON, R.B.
A comparison of all-meat, semimoist, and dry-type dog foods as diets for growing Beagles.
Journal of American Veterinary Medical Association, 1970, **157** (9) : 1233-1236.
- 16.GRECO, D., STABENFELT, G.H.
Endocrinology: Endocrine glands and their function.
in CUNNINGHAM, J.G.
Textbook of veterinary physiology.
3rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, 670p.
- 17.HARPER, E.J., HACKETT R.M., WILKINSON J., HEATON, P.R.
Age-related variations in hematologic and plasma biochemical test results in Beagles and Labrador Retrievers.
Journal of Veterinary Medical Association, 2003, **213** (10): 1436-1442.
- 18.HAZEWINDEL, H.A.W.
Nutrition in relation to skeletal growth deformities.
Journal of small animal practice, 1989, **30** : 625-630.
- 19.HILL, C., HAMPSHIRE, D., SILVERHOOD, B., BISHOP., J.
Recent advances in the management of osteogenesis imperfecta;
Current Pediatrics, 2003, **13**: 151-157.
- 20.HOLMES, J.R., PRICE, C.H.G.
Multiple fractures in a Collie : Osteogenesis imperfecta.
Veterinary Record, 1957, **69** :1047-1050.

21.HORWITZ, E.M., PROCKOP, D.J., FITZPATRICK, L.A., KOO, W.W.K., GORDER, P.L., NEEL, M., SUSSMAN, M., ORCHARD, P., MARX, J.C., PYERITZ, R.E., BRENNER, M.E.

Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta.

Nature Medicine, 1999, **5** (3): 309-313.

22.HUTTER, E.R.

Hiperparatiroidismo secundario funcional en los gatos.

Revista de medicina veterinaria, 1973, **54** (6):507-516.

23.KAWAGUCHI, K., BRAGA, I.S., TAKAHASHI, A., OCHIAI, K., ITAKURA, C.

Nutritional secondary hyperparathyroidism occurring in a strain of german shepherd puppies.

Japanese Journal of Veterinary Research, 1993, **41** (2-4) : 89-96.

24.KEALY, Mc ALLISTER

Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat.

3rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000, 528p: 293-330-352.

25.KONDE, L.J.

Diseases of the immature skeleton in:

THRALL, D.E.

Textbook of veterinary diagnostic radiology.

3rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998:131-141.

26.KROOK, L., BARRETT, R.B., USUI, K., WOLKE, R.E.

Nutritional secondary hyperparathyroidism in the cat.

Cornell Veterinarian, 1963, **53** :224-240.

27.KROOK, L., LUTWAK, L., HENDRIKSON, P., KALLFELZ, F., HIRSCH, C., ROMANUS, B., BELANGER, L.F., MARIER, J.R., SHEFFY, B.E.

Reversibility of nutritional osteoporosis: Physicochemical data on bones from an experimental study in dogs.

Journal of nutrition, 1971, **101**, 233-246.

28.LAMB, C.R.

The double cortical line: a sign of osteopenia.

Journal of small animal practice, 1990, **31**: 189-192.

29.LAZAR, T., DEHAAN, J.J., PECK, J.N., CAMPBELL, B.G., GINN, P.E.,
PHILLIPS, L., SUERO, A., CHASE, J.

Osteogenesis imperfecta in three dogs from a single litter.

Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology, 2000, **13**(1):23-27.

30.MILLER, R.M.

Nutritional secondary hyperparathyroidism : a review of etiology, symptomatology, and treatment in companion animals.

Veterinary Medicine - Small Animal Clinics, 1969, **5** : 400-408.

31.MORRIS, M.L., TEETER, S.M., COLLINS, D.R.

The effects of the exclusive feeding of an all-meat diet dog food.

Journal of American Veterinary Medical Association, 1971, **158** (4) : 477-488.

32.MYER, W.

Cranial vault and associated structures in

THRALL, D.E.

Textbook of veterinary diagnostic radiology.

3rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998: 45-57.

33.OLSSON, S.E.

Radiology in Veterinary Pathology: A review with special reference to hypertrophic osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism in the dog.

Acta Radiologica, 1972, **319**: 255-270.

34.OMAR, A.R.

Osteogenesis imperfecta in cats.

Journal of Pathology and Bacteriology, 1961, **82** : 303-313.

35. PROCKOP, D.J., KUIVANIEMI, H., TROMP, G.

Molecular basis of osteogenesis imperfecta and related disorders of bone.

Clinics in plastic surgery, 1994, **21** (3) : 407-413.

36. ROWLAND G.N., CAPEN, C.C., NAGODE, L.A.

Experimental hyperparathyroidism in young cats.

Pathologia Veterinaria, 1968, **5**: 504-519.

37. SAVILLE, P.D., KROOK, L., GUSTAFSSON, P.O., MARSHALL, J.L., FIGAROLA, F.

Nutritional secondary hyperparathyroidism in a dog: morphologic and radioisotope studies with treatment.

Cornell veterinarian, 1969, **59** (1) : 155-167.

38. SCOTT, P.P.

Nutritional secondary hyperparathyroidism in the cat.

Veterinary Medicine - Small Animal Clinics, 1967, **31** : 42-44.

39. SCOTT, P.P.

Osteodystrophies.

Veterinary Record, 1969, **84** (13) : 333-335.

40. SEELIGER, F., PETERS, M., BRÜGMANN, M., FEHR, M., HEWICKER-TRAUTWEIN, M.

Osteogenesis imperfecta in two litters of Daschunds.

Veterinary Pathology, 2003, **40** : 530-539.

41. SKAGGS, J.W., THEOBALD, J.A.

Osteogenesis imperfecta in a kitten.

Journal of American Veterinary Medical Association, 1957, **130** : 450.

42. SMITH, R.

Osteogenesis imperfecta : from phenotype to genotype and back again.
International Journal of Experimental Pathology, 1994, **75** : 233-241.

43.SILLENCE, D.O., SENN, A.S., DANKS, D.M.

Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta.
Journal of Medical Genetics, 1979, **16** : 101-116.

44.SILLENCE, D.O.

Osteogenesis imperfecta 2000.
Bone, 2000, **27** (4) : 17.

45.SZTROLOVICS, R., GLORIEUX, F.H., TRAVERS, R., VAN DER REST, M.,
ROUGHLEY, P.J.

Osteogenesis imperfecta : comparison of molecular defects with bone
histological changes.
Bone, 1994, **15** (3) : 321-328.

46.TOMSA, K., GLAUS, T., HAUSER, B., FLUCKIGER, M., ARNOLD, P., WESS,
G., REUSCH, C.

Nutritional secondary hyperparathyroidism in six cats.
Journal of small animal practice, 1999, **40** : 533-539.

47.VALAT, B., ASIMUS, E.

Hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle dans une portée de
Poitevins.
Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie, 2000, **35** : 613-
617.

48.WALLIS, G.A., SYKES, B., BYERS, P.H., MATHEW, C.G., VILJOEN, D.,
BEIGHTON, P.

Osteogenesis imperfecta type III : mutations in the type I collagen structural
genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible.
Journal of Medical Genetics, 1993, **30** : 492-496.

49.WATSON, ADJ.

Diet and disease in companion animals.

Australian Veterinary Association, Sydney, 1994.

50.WATSON, ADJ., PORGES, WL.

Osteodystrophy in a kitten.

Australian Veterinary Journal, 1997, **75** (1) : 29-31.

51.WELLER, R.E., CULLEN, J., DAGLE, G.E.

Hyperparathyroid disorders in the dog : primary, secondary and cancer associated (pseudo).

Journal of Small Animal Practice, 1985, **26** :329-341.

Toulouse, 2006
NOM : LEGER

PRÉNOM : Emilie

TITRE : Hyperparathyroïdie secondaire d'origine nutritionnelle et Ostéogénèse imparfaite chez les carnivores domestiques.

RÉSUMÉ :

L'Hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle et l'Ostéogénèse imparfaite sont deux maladies bien différentes par leur étiologie, mais très similaires sur les plans épidémiologique, clinique et radiographique. Elles concernent les carnivores domestiques en croissance et provoquent une ostéopénie sévère résultant en de multiples fractures pathologiques. L'hyperparathyroïdie nutritionnelle a pour origine un régime déséquilibré en Calcium et Phosphore suite à une alimentation uniquement à base de viande ou d'abats. L'ostéogénèse imparfaite provient d'une mutation dans les gènes codant pour le collagène de type I, protéine constituant la matrice ostéoïde. L'anamnèse permet une orientation diagnostique, qui doit être confirmée par des examens complémentaires pertinents. Avec un traitement bien mené et en l'absence de complications, l'hyperparathyroïdie présente un bon pronostic, alors que les options thérapeutiques de l'ostéogénèse imparfaite ne sont encore à l'étude que chez l'humain.

MOTS-CLÉS : hyperparathyroïdie secondaire nutritionnelle – ostéogénèse - carnivore domestique – ostéopénie.

TITLE : Nutritional secondary hyperparathyroidism and Osteogenesis imperfecta in companion animals.

ABSTRACT :

Nutritional secondary hyperparathyroidism and Osteogenesis imperfecta are two very different diseases by their etiology, but however very similar at the epidemiologic, clinic and radiographic levels. Both concern young companion animals during growth and produce a severe osteopenia, resulting in several pathological fractures. Nutritional hyperparathyroidism is caused by an unbalanced Calcium/Phosphorus ratio, due to a diet containing exclusively meat and giblets. Osteogenesis imperfecta is caused by a mutation on genes coding for type I collagen, main component of the osteoid. Only history allows a diagnostic orientation, which has to be confirmed by relevant complementary exams. With a good treatment and without complications, hyperparathyroidism has a good pronostic, whereas therapeutic options of osteogenesis imperfecta are still under consideration in humans.

KEY-WORDS: Nutritional secondary hyperparathyroidism – osteogenesis – companion animal – osteopenia.