

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION - ONIRIS  
2021

**Intérêt du typage des immunoglobulines dans le diagnostic  
et le pronostic des gammopathies monoclonales primaires  
canines et félines : étude rétrospective de 25 cas.**

THESE  
pour le  
diplôme d'Etat de  
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement  
le 29 janvier 2021  
devant  
la Faculté de Médecine de Nantes  
par

**Valentine, Clémence KUEHN**

Née le 23/11/1994 à Le Mans (72)

JURY

Président : Monsieur LUSTENBERGER (Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes)

Membres : Madame JAILLARDON (Maître de Conférences à Oniris)

Madame NGUYEN (Maître de Conférences à Oniris)



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION - ONIRIS  
2021

**Intérêt du typage des immunoglobulines dans le diagnostic  
et le pronostic des gammopathies monoclonales primaires  
canines et félines : étude rétrospective de 25 cas.**

THESE  
pour le  
diplôme d'Etat de  
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement  
le 29 janvier 2021  
devant  
la Faculté de Médecine de Nantes  
par

**Valentine, Clémence KUEHN**

Née le 23/11/1994 à Le Mans (72)

JURY

Président : Monsieur LUSTENBERGER (Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes)  
Membres : Madame JAILLARDON (Maître de Conférences à Oniris)  
Madame NGUYEN (Maître de Conférences à Oniris)





ENSEIGNANTS-CHERCHEURS ET ENSEIGNANTS  
D'Oniris

Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de  
l'Alimentation Nantes Atlantique

Directrice Générale : Laurence DEFLESSELLE

<b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>	
<b>Responsable : Hervé POULIQUEN - adjoint : Emmanuel JAFFRES</b>	
Nutrition et endocrinologie	Patrick NGuyen* (Pr)
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude Desfontis Martine Kammerer (Pr) (Pr) Yassine Mallem Hervé Pouliquen* (Pr) (Pr) Antoine Rostang (MCC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie Bach (Pr) Julie Herve (MC) Lionel Martignat (Pr) Grégoire Mignot (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme Abadie* (MC) Marie-Anne Colle* (Pr) Laetitia Jaillardon* Frédérique Nguyen* (MC) (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	François Meurens (Pr) Emmanuelle Moreau (MC HDR) Jean-Louis Pellerin* Hervé Sebbag (MC) (Pr)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément Cataneo Joëlle Grua (MC) (MC) Laurent Le Thuaut Carole Prost (Pr) (MC) Thierry Serot (Pr) Florence Texier (MC)
Microbiotech	Géraldine Boue (MC) Nabila Haddad (MC) Emmanuel Jaffres Mathilde Mosser (MC) (MC) Raouf Tareb (MCC) Hervé Prevost (Pr) Bénédicte Sorin (IE)

<b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b>		
<b>Responsable : Alain CHAUVIN - adjoint : Raphaël GUATTEO</b>		
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel Cappelier* (Pr) Michel Federighi (Pr) Catherine Magras* (Pr) Fanny Renois - Meurens (MC)	Eriic Dromigny (MC HDR) Bruno Le Bizec (Pr) Marie-France Pilet(Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien Assie* (MC) Isabelle Breyton (MC) Alain Douart* (MC) Mily Leblanc Maridor (I) Anne Relun (MCC)	Catherine Belloc* (Pr) Christophe Chartier* (Pr) Raphaël Guatteo* (Pr)
Parasitologie, aquaculture, Faune sauvage	Albert Agoulon (MC) Ségolène Calvez (MC) Nadine Ravinet (MC)	Suzanne Bastian (MC) Alain Chauvin* (Pr)
Maladies réglementées, zoonoses et réglementation sanitaire	Carole Peroz (MC) Nathalie Ruvoen* (Pr)	
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie Bareille* (Pr) Christine Fourichon* (Pr HDR) Henri Dumon* (Pr) Lucile Martin (Pr)	François Beaudeau* (Pr) Aurélien Madouasse (MC) Nora Navarro-Gonzalez

<b>Département DSC Sciences Cliniques</b>		
<b>Responsable : Catherine IBISCH – adjoint : Olivier GAUTHIER</b>		
Anatomie comparée	Eric Betti (MC) Claude Guintard (MC)	Claire Douart (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric Aguado (MC HDR) Eric Goyenvalle (MC HDR) Caroline Tessier* (MC)	Olivier Gauthier (Pr) Béatrice Lijour (MC) Gwénola Touzot-Jourde* (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick Bourdeau* (Pr)	Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora Bouhsina (MCC) Anne Courouce * (Pr) Amandine Drut* (MC) Catherine Ibisch (MC) Odile Senecat (MC)	Nicolas Chouin (MC) Jack-Yves Deschamps (Pr) Marion Fusellier-Tesson (MC) Françoise Roux* (Pr)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil Bencharif (MC HDR) Jean-François Bruyas* (Pr)	Lamia Briand (MC HDR) Francis Fieni* (Pr)

<b>Département GPA Génie des Procédés Alimentaires</b>	
<b>Responsable : Olivier ROUAUD – adjoint : Sébastien CURET-PLOQUIN</b>	
Lionel Boillereaux (Pr) Marie De Lamballerie (Pr) Francine Fayolle (Pr) Vanessa Jury (MC) Alain Lebail (Pr) Jean-Yves Monteau (MC HDR) Laurence Pottier (MC) Cyril Toublanc (MC)	Sébastien Curet Ploquin (MC) Dominique Della Valle (MC HDR) Michel Havet (Pr) Emilie Korbel (MCC) Catherine Loisel (MC) Olivier Rouaud (Pr) Eve-anne Norwood (MCC)

<b>Département MSC Management, Statistiques et Communication</b>		
<b>Responsable : Michel SEMENOU - adjoint Pascal BARILLOT</b>		
Mathématiques, statistiques, Informatique	Véronique Cariou (MC) El Mostafa Qannari (Pr) Chantal Thorin (Pr AG.)	Philippe Courcoux (MC) Michel Semenou (MC) Evelyne Vigneau (Pr)
Economie, gestion	Pascal Barillot(MC) Florence Beaugrand (MC) Sonia EL Mahjoub (MC) Samira Rousseliere (MC)	Ibrahima Barry (MCC) Sibylle Duchaine (MC) Jean-Marc Ferrandi (Pr)
Langues et communication	Marc Bridou (PLPa) David Guyler (ens. cont.) Shaun Meehan (ens. cont.)	Franck Insignares (IE) Linda Morris (PCEA)

Enseignants BTS : Laurence Freret (PCEA), Christophe Caron (PLPA), Pascale Fleury(PCEA), Virginie Magin (Ens. Cont.), Françoise Brichet (IAE).

Professeurs émérites : Poncelet

**Pr** : Professeur

**Pr. AG** : Professeur agrégé

**MC** : maître de Conférences

**MCC** : MC contractuel

**PLPA** : Professeur Lycée Professionnel Agricole

**PCEA** : Professeur Certifié Enseignement Agricole

**IE** : Ingénieur d'Etudes

**IAE** : Ingénieur de l'Agriculture et de l'Environnement

**Ens. cont.**: enseignant contractuel

**HDR** : Habilité à Diriger des Recherches

\* Vétérinaire spécialiste d'une spécialité européenne, américaine ou française



La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Kuehn Valentine Clémence
- Année de soutenance : 2021.
- Titre de la thèse : Intérêt du typage des immunoglobulines dans le diagnostic et le pronostic des gammopathies monoclonales primaires canines et félines : étude rétrospective de 25 cas.
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes.
- Ecole de soutenance : Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 126p.

## Remerciements

### Aux membres du jury

- **Au Professeur LUSTENBERGER, Président du Jury, Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes**  
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,  
Hommages respectueux.
- **Au Docteur Vétérinaire Laetitia JAILLARDON, Maître de conférences en pathologie clinique,**  
Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse. Pour son enthousiasme et son investissement,  
Sincères remerciements.
- **Au Docteur Frédérique NGUYEN, Maître de conférences en histologie et anatomie pathologique,**  
Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon assesseur. Pour sa disponibilité et son engouement pour le sujet de cette thèse,  
Sincères remerciements.

### A ma famille et mes amis

Merci de m'avoir accompagnée pendant ces cinq années. Par souci de timing, les vrais remerciements arriveront plus tard (oups).

# Table des matières

## INTRODUCTION

<b>PARTIE I : CONTEXTE SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>17</b>
<b>I. LES IMMUNOGLOBULINES</b> .....	<b>19</b>
A. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES <sup>4</sup> .....	19
B. CLASSES DES IMMUNOGLOBULINES <sup>5,4</sup> .....	20
1. <i>Immunoglobulines G</i> .....	21
2. <i>Immunoglobulines M</i> .....	22
3. <i>Immunoglobulines A</i> .....	23
4. <i>Immunoglobulines E et D</i> .....	23
C. PRODUCTION PHYSIOLOGIQUE DES IMMUNOGLOBULINES <sup>5,4</sup> .....	23
<b>II. DONNEES ACTUELLES SUR LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DES ESPECES CANINES ET FELINES</b> .....	<b>25</b>
A. MYELOME MULTIPLE.....	25
1. <i>Incidence, épidémiologie et étiologie</i> .....	26
2. <i>Pathologie et signes cliniques du myélome multiple</i> .....	26
3. <i>Diagnostic du myélome multiple</i> .....	31
4. <i>Traitement</i> .....	35
5. <i>Pronostic du myélome multiple</i> .....	39
B. PLASMOCYTOMES EXTRA-MEDULLAIRES ET PLASMOCYTOME OSSEUX SOLITAIRE .....	40
1. <i>Plasmocytomes extra-médullaires (PEM)</i> .....	40
2. <i>Plasmocytomes osseux solitaires</i> .....	43
C. MACROGLOBULINEMIE OU MALADIE DE WALDENSTRÖM .....	44
1. <i>Signes cliniques</i> .....	44
2. <i>Diagnostic</i> .....	44
3. <i>Traitement</i> .....	45
4. <i>Pronostic</i> .....	45
D. LEUCEMIES LYMPHOÏDES ET LYMPHOMES IMMUNO-SECRETANTS.....	46
1. <i>Leucémies lymphoïdes B</i> .....	46
2. <i>Lymphomes immunosécrétants</i> .....	50
E. AUTRES GAMMAPATHIES MONOCLONALES .....	53
1. <i>Maladie des chaînes légères et maladie des chaînes lourdes</i> .....	53
2. <i>GMSI : Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée</i> .....	53
<b>III. LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES EN MEDECINE HUMAINE : NOTION DE PATHOLOGIE COMPAREE</b> .....	<b>54</b>
A. CLASSIFICATION DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES EN MEDECINE HUMAINE .....	54
B. METHODES DIAGNOSTIQUES ACTUELLES ET ROLE DU TYPAGE DES IMMUNOGLOBULINES .....	55
C. PRONOSTIC DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES CHEZ L'HOMME .....	56
<b>PARTIE II : ETUDE RETROSPECTIVE</b> .....	<b>59</b>
<b>I. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>61</b>
A. MATERIEL : ANIMAUX .....	61
1. <i>Critères d'inclusion</i> .....	61
2. <i>Critères d'exclusion</i> .....	62
B. ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES : PRINCIPE ET PROTOCOLE UTILISE AU LDHVET/LABONIRIS.....	64
C. IMMUNOELECTROPHORESE <sup>119</sup> : PRINCIPE ET PROTOCOLE UTILISE AU LDHVET .....	65
1. <i>Principe de l'immunoélectrophorèse</i> .....	65
2. <i>Immunoélectrophorèse : protocole utilisé au laboratoire LDHVet</i> .....	68

D.	COLLECTE DES INFORMATIONS .....	69
E.	METHODE STATISTIQUE DES DONNEES RECUEILLIES .....	69
<b>II.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>71</b>
A.	ETUDE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE 1 : GAMMAPATHIES MONOCLONALES .....	71
1.	<i>Sexe ratio des animaux de la cohorte 1 .....</i>	71
2.	<i>Etude de la cohorte 2 : gammopathies monoclonales primaires avec suivi.....</i>	74
3.	<i>Résumé des résultats importants de l'étude .....</i>	99
<b>III.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>100</b>
A.	LIMITES DE L'ETUDE .....	100
1.	<i>Constitution des cohortes.....</i>	100
2.	<i>Recueil des données et aspect rétrospectif de l'étude .....</i>	100
B.	AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'IMMUNOELECTROPHORESE .....	101
C.	RESULTATS.....	102
1.	<i>Epidémiologie des cohortes .....</i>	102
2.	<i>Tableau clinique .....</i>	102
3.	<i>Diagnostic.....</i>	103
4.	<i>Pronostic et données de survie.....</i>	104
D.	PERSPECTIVES .....	106

## CONCLUSION

### Table des annexes

Annexe 1 : Fractions électrophorétiques des protéines sériques et interprétation

Annexe 2 : Questionnaire Google Forms : suivi sur les gammopathies monoclonales

Annexe 3 : Fiche d'envoi d'échantillon au LDHvet LabOniris

## Table des figures

<u>Figure 1 : Structure générale des immunoglobulines.....</u>	20
<u>Figure 2 : Structure d'une IgG.....</u>	22
<u>Figure 4 : Structure d'une IgA.....</u>	23
<u>Figure 6 : Mécanismes pathologiques du myélome multiple.....</u>	27
<u>Figure 7 : Radiographie osseuse d'un tibia de Chien atteint de myélome multiple à IgA ; présence de nombreuses lésions ostéolytiques dites « en mie de pain ».....</u>	27
<u>Figure 8 : Fond d'œil d'un chat atteint de myélome multiple ; multiples hémorragies rétinienne.....</u>	28
<u>Figure 9 : Cytoponction splénique d'un chat atteint de myélome multiple ; abondance de grands plasmocytes néoplasiques avec zone paranucléaire caractéristique qui représente l'appareil de Golgi. Crédit photo : LabOniris .....</u>	34
<u>Figure 10 : Évolution des paramètres clinico-pathologiques dans le temps, après initiation d'une chimiothérapie chez 3 Chiens atteints de myélome multiple à IgA. Zone bleue : valeurs usuelles. (A) IgA sérique (mg/dL) ; (B) Globulines sériques (g/dL) ; (C) Hématocrite (%) ; (D) Plaquettes/dL ; (E) Calcium total (mg/dL) ; (F) Leucocytes/dL.....</u>	38
<u>Figure 11 : Sang périphérique canin (A) LLA ; grandes cellules lymphoïdes avec nucléoles visibles ; (B) LLC ; petits lymphocytes d'aspect normal.....</u>	46
<u>Figure 13 : Sélection des dossiers de chats pour la constitution des cohortes d'étude 1 et 2 ; IEP : immunoélectrophorèse.....</u>	63
<u>Figure 14 : Exemple d'un tracé électrophorétique des protéines sériques d'un chien atteint de myélome multiple à IgG, réalisée au LDHVet Oniris.....</u>	64
<u>Figure 15 : Immunoélectrophorèse d'un chien atteint de myélome multiple à IgA, réalisée au LDHVet. Ce chien avait également des chaînes légères libres en quantité augmentée.....</u>	66
<u>Figure 16 : Immunoélectrophorèse d'un chat atteint de myélome multiple à IgG, réalisée au LDHVet. Ce chat avait également des chaînes légères libres en quantité augmentée.....</u>	67
<u>Figure 18 : Distribution des chiens de la cohorte 1 selon la race (n=28).....</u>	71
<u>Figure 19 : Répartition des sexes au sein des chiens (n=28) et des chats (n=7) de la cohorte 1.....</u>	72
<u>Figure 20 : Distribution de l'âge au diagnostic chez les Chiens de la cohorte 1 (n = 26).....</u>	72
<u>Figure 21 : Distribution de l'âge au diagnostic chez les Chats de la cohorte 1 (n = 7).....</u>	73
<u>Figure 22 : Comparaison de l'âge au diagnostic chez les chiens (n=26) et les chats (n=7) de la cohorte 1.....</u>	73
<u>Figure 23 : Proportions des types d'immunoglobulines chez les chiens et les chats de la cohorte 1 (n = 35).....</u>	74
<u>Figure 24 : Distribution des chiens de la cohorte 2 selon la race (n=19).....</u>	75
<u>Figure 25 : Comparaison de l'âge au diagnostic chez les Chiens (n=18) et les Chats (n=6) de la cohorte 2.....</u>	76
<u>Figure 26 : Symptômes les plus fréquents des gammopathies monoclonales de la cohorte 2 (n = 25).....</u>	77
<u>Figure 27 : Signes cliniques les plus fréquents chez les Chiens de la cohorte 2 (n = 19).....</u>	77
<u>Figure 28 : Symptômes les plus fréquents chez les Chats de la cohorte 2 (n = 6).....</u>	78
<u>Figure 29 : Modifications hématologiques chez les chiens de la cohorte 2 (n = 19).....</u>	79
<u>Figure 30 : Modifications biochimiques chez les Chiens (n = 19) et les Chats (n = 6) de la cohorte 2.....</u>	79
<u>Figure 32 : Concentration en albumine (g/L) chez les Chiens (n = 19) et les Chats (n = 6) de la cohorte 2.....</u>	81

<u>Figure 33 : Rapport Albumine/Globulines chez les chiens (n = 19) et les chats (n = 6) de la cohorte 2.....</u>	81
<u>Figure 34 : Concentration en immunoglobuline monoclonale (g/L) chez les chiens (n = 19) et les chats (n = 6) de la cohorte 2.....</u>	82
<u>Figure 35 : Proportions des types d'immunoglobulines chez les chiens (n = 19) et les chats (n = 6) de la cohorte 2.....</u>	83
<u>Figure 36 : Diagnostics globaux des Chiens (n=19) de la cohorte 2.....</u>	84
<u>Figure 38 : Diagnostics globaux des Chats (n=6) de la cohorte 2.....</u>	85
<u>Figure 39 : Proportions des différentes gammopathies monoclonales en fonction du type d'immunoglobuline chez les chats (n=6) de la cohorte 2.....</u>	86
<u>Figure 40 : Temps de survie globale en jours chez les chiens (n = 16) et les chats (n=6) de la cohorte 2.....</u>	87
<u>Figure 41 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de l'espèce (n=22).....</u>	88
<u>Figure 42 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction du type d'immunoglobuline chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	89
<u>Figure 44 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction du type d'immunoglobuline chez les chats de la cohorte 2 (n = 6).....</u>	90
<u>Figure 45 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la présence d'une perte de poids chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	92
<u>Figure 46 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la présence d'anorexie chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	93
<u>Figure 47 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la présence de PUPD chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	93
<u>Figure 48 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de l'importance de l'hyperprotéïnémie chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	94
<u>Figure 49 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la présence d'hypoalbuminémie chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	94
<u>Figure 50 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la concentration de l'immunoglobuline monoclonale chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	95
<u>Figure 51 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la mise en place d'un traitement chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16).....</u>	96
<u>Figure 52 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la présence d'anorexie chez les chats de la cohorte 2 (n = 6).....</u>	96
<u>Figure 53 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la durée d'évolution des signes cliniques chez les chats de la cohorte 2 (n = 3).....</u>	97
<u>Figure 54 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la présence d'hypoalbuminémie chez les chats de la cohorte 2 (n = 6).....</u>	97
<u>Figure 55 : Courbes de Kaplan-Meyer de la survie en fonction de la présence de chaînes légères associées chez les chats de la cohorte 2 (n = 6).....</u>	97

## Table des tableaux

<u>Tableau I : Description des classes d'immunoglobulines</u> .....	21
<u>Tableau II : Manifestations cliniques de l'hyperviscosité sanguine</u> .....	28
<u>Tableau III : Signes cliniques associés à une hypercalcémie paranéoplasique</u> .....	30
<u>Tableau IV : Principaux signes cliniques du Myélome Multiple chez le Chien (n = 112)</u> .....	30
<u>Tableau V : Principaux signes cliniques du Myélome Multiple chez le Chat (n =68)</u> .....	31
<u>Tableau VII : Critères de classification des formes agressives de MRD chez le Chat</u> .....	32
<u>Tableau VIII : Les examens complémentaires et leurs anomalies associées dans le myélome multiple</u> .....	33
<u>Tableau IX : Posologies de melphalan dans le traitement du myélome multiple</u> .....	35
<u>Tableau X : Critères à évaluer pour la réponse au traitement</u> .....	38
<u>Tableau XI : Localisations préférentielles des PEM chez le Chien</u> .....	41
<u>Tableau XII : Choix thérapeutiques selon la lésion de POS</u> .....	43
<u>Tableau XIII : Stades cliniques de lymphome chez le Chien et le Chat</u> .....	51
<u>Tableau XIV : Manifestations cliniques selon localisation anatomique du lymphome</u> .....	52
<u>Tableau XV : Classification des gammopathies monoclonales en médecine humaine</u> .....	54
<u>Tableau XVI : Critères de différenciation des myélomes multiples</u> .....	55
<u>Tableau XVII : Critères diagnostiques du myélome multiple établis par le Groupe de Travail International sur le Myélome multiple</u> .....	56
<u>Tableau XVIII : Sérum de référence et anticorps anti-immunoglobulines utilisés chez le Chien lors d'immunoélectrophorèse au LDHVet/LabONiris</u> .....	68
<u>Tableau XIX : Sérum de référence et anticorps anti-immunoglobulines utilisés chez le Chat lors d'immunoélectrophorèse au LDHVet/LabONiris</u> .....	69
<u>Tableau XX : Survie à 1 et 2 ans au sein de la cohorte 2 selon l'espèce</u> .....	88
<u>Tableau XXI : Survie à 1 et 2 ans selon le type d'immunoglobuline chez les chiens de la cohorte</u>	288
<u>Tableau XXII : Survie à 1 et 2 ans selon le type d'immunoglobuline chez les chats de la cohorte</u>	290
<u>Tableau XXIV : Facteurs pronostiques chez les chiens et chats de la cohorte 2 ; + : facteur positif sur la survie, - : facteur négatif sur la survie ; * : significatif dans le modèle de Cox</u> .....	99

## **Table des abréviations**

Ig : Immunoglobuline(s)

LLA : Leucémie Lymphoïde Aigue

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LRD : Lymphoid-Related Diseases

MRD : Myeloma-Related Diseases

PT : Protéines Totales

PUPD : Polyuro-Polydypsie

---

## Introduction

---

Les gammopathies monoclonales sont des maladies dans lesquelles un type d'immunoglobuline (ou une partie de celle-ci) est produit en quantité excessive.

Ces maladies ont différentes origines et sont classées en gammopathies monoclonales primaires et secondaires.<sup>1</sup>

Les gammopathies monoclonales primaires correspondent à des lymphoproliférations tumorales : myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, plasmocytome solitaire, lymphome et leucémie lymphoïdes B sécrétants, maladie des chaînes légères, maladie des chaînes lourdes et gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI).

Les gammopathies monoclonales secondaires comprennent les néoplasies non-lymphoïdes, les polyarthrites rhumatoïdes, les inflammations chroniques et infections de type Leishmaniose, Ehrlichiose.

Ces maladies sont très étudiées en médecine humaine mais assez peu connues en médecine vétérinaire, notamment en ce qui concerne le pronostic associé au type d'immunoglobuline en cause. En médecine humaine des études récentes ont montré que l'espérance de vie des patients souffrant de gammopathie monoclonale à IgA était significativement moins longue que ceux atteints de lymphoprolifération tumorale à IgG<sup>2</sup>, tout comme la présence de paires de chaînes légères et lourdes spécifiques<sup>3</sup>.

Dans cette étude rétrospective, nous nous intéressons aux gammopathies monoclonales néoplasiques chez le Chien et le Chat qui ont été typées au laboratoire du LDHVet/LabOniris d'ONIRIS entre 2014 et 2019, afin de préciser l'intérêt de ce typage dans le cadre du diagnostic, du pronostic, de l'évolution de la maladie et de la gestion thérapeutique des animaux atteints de ces maladies.

Après avoir établi le contexte scientifique permettant de formuler les hypothèses et objectifs de cette étude, la méthodologie sera détaillée, les résultats seront ensuite présentés et discutés.



## Partie I

### Contexte scientifique



# I. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines membranaires ou plus rarement solubles. Les anticorps font partie de cette catégorie. Elles sont produites en quantité anormale lors de gammopathie. Pour mieux comprendre ces maladies, leur structure sera exposée et leurs différentes classes, également appelées isotypes, seront décrits, ainsi que la production physiologique des immunoglobulines.

## A. Structure des immunoglobulines<sup>4</sup>

La structure des différentes immunoglobulines, est bien connue. Elles peuvent être uniques, organisées en dimère ou en pentamère, mais leur structure moléculaire de base est identique.

Une immunoglobuline simple est composée de **quatre chaînes de protéines glycosylées**, liées entre elles par des **ponts disulfures**, lui conférant une **structure en Y** (Figure 1).

Deux de ces chaînes sont des chaînes de poids moléculaire élevé (50 kD), appelées « **chaînes lourdes** ». Elles sont composées des mêmes acides aminés, et sont donc totalement identiques entre elles d'un point de vue chimique.

Les deux autres chaînes, de poids moléculaire inférieur (25kD), sont appelées « **chaînes légères** ». Elles aussi ont une composition identique en acides aminés.

Une propriété commune à toutes les immunoglobulines est que leur structure et leur séquence d'acides aminés sur leur **portion terminale C** sont presque toujours conservées. A l'inverse, la structure de la **portion terminale N** est très variable entre les immunoglobulines. Ainsi, au sein d'une chaîne, il existe un **domaine variable** sur la portion terminale N, et une série de **domaines constants** vers la portion terminale C.

Chaque chaîne légère est composée d'un domaine variable appelé **V<sub>L</sub>** (pour Variable/Light) et d'un domaine constant appelé **C<sub>L</sub>** (pour Constant/Light).

Chacune des chaînes lourdes est composée d'un domaine variable appelé **V<sub>H</sub>** (pour Variable/Heavy) et de trois domaines constants **C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> et C<sub>H3</sub>** (pour Constant/Heavy).

Les domaines variables de chacune des chaînes comportent une séquence en acides aminés dite hypervariable, dont l'intérêt biologique est la liaison spécifique antigénique-anticorps.

De plus, les chaînes des immunoglobulines sont liées entre elles par des ponts disulfures, qui existent entre chaînes lourdes et chaînes légères, et entre chaînes lourdes au niveau de la région charnière (*hinge region*), située entre C<sub>H1</sub> et C<sub>H2</sub>. Ces ponts confèrent à la molécule **sa forme et sa flexibilité**, qui lui permettent de se lier à plusieurs antigènes en même temps **selon sa valence**.

Enfin, un clivage enzymatique *in vitro* des immunoglobulines permet de les scinder en deux parties principales :

La **partie Fc** (*crystallizable fragment*), correspond à la portion C-terminale de la chaîne lourde sous la région charnière, composée de C<sub>H2</sub> et de C<sub>H3</sub>. Ces domaines sont responsables respectivement de la fixation du complément et de la fixation aux récepteurs du fragment constant (RFc), notamment des lymphocytes B ou des cellules phagocytaires.

La **partie Fab** (*fragment antigen binding*) renferme la totalité de la chaîne légère et la portion N-terminale de la chaîne lourde située sur la région charnière.

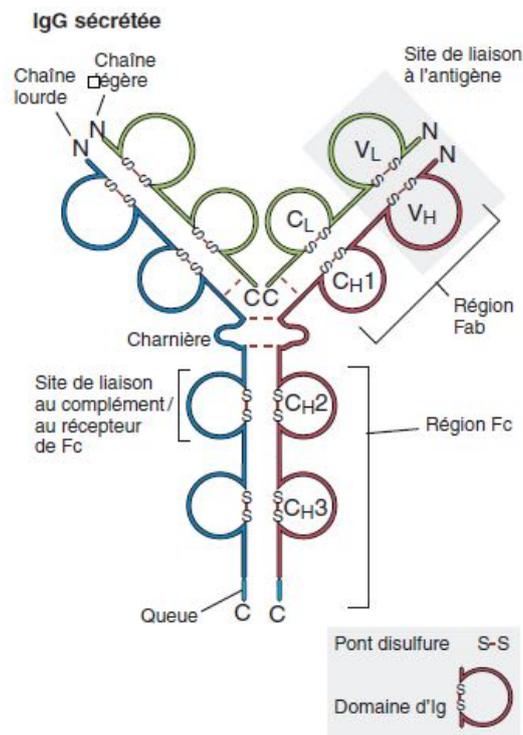


Figure 1 : Structure générale des immunoglobulines<sup>4</sup>

$V_L = \text{Variable Light}$ ,  $V_H = \text{Variable Heavy}$ ,  $C_L = \text{Constant Light}$ ,  $C_H = \text{Constant Heavy}$

## B. Classes des immunoglobulines<sup>5,4</sup>

Les chaînes des immunoglobulines existent en différents types selon la composition des domaines constants. Ainsi, il existe **2 types de chaînes légères, notées  $\kappa$  et  $\lambda$** , qui diffèrent l'une de l'autre par la composition de la région constante, et **5 types de chaînes lourdes, notées  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  et  $\alpha$** , aussi de compositions différentes.

Chez les Chiens et les Chats, une prédominance de production (> 90%) de chaînes  $\lambda$  a été montrée en conditions physiologiques.<sup>6</sup>

Chacune des chaînes légères peut s'associer indifféremment à une chaîne lourde.

Les **classes, ou isotypes** d'immunoglobulines, sont déterminées par la **chaîne lourde**, qui régit leurs fonctions physiques et biologiques.

Il en existe 5 : **les IgM, les IgD, les IgG, les IgA et les IgE**. Les IgA et IgG ont de plus des sous types connus selon l'espèce (Tableau I).

Tableau I : Description des classes d'immunoglobulines<sup>5,4</sup>

Isotype	Sous types	Chaîne H	Concentration sérique (g/L)	Forme sécrétée	Fonctions
<b>IgA</b>	<u>Chien</u> 4 variants <u>Chat</u> Inconnu	$\alpha$	<u>Chien</u> 0,2–1,6 <u>Chat</u> 0,3–2,0	Monomère Dimère	Immunité des muqueuses
<b>IgG</b>	<u>Chien</u> G1, G2, G3, G4 <u>Chat</u> G1, G2, G3	$\gamma$	<u>Chien</u> 10,0-20,0 <u>Chat</u> 5,0-20,0	Monomère	Opsonisation Activation du complément Cytotoxicité à médiation cellulaire Immunité néonatale Inhibition rétroactive des lymphocytes B
<b>IgM</b>	Aucun	$\mu$	<u>Chien</u> 1,0-2,0 <u>Chat</u> 0,2-1,5	Pentamère	Récepteur d'antigènes des lymphocytes B naïfs Activation du complément
<b>IgE</b>	Aucun	$\epsilon$	Inconnue	Monomère	Activation des mastocytes (hypersensibilité immédiate) Défense contre les parasites helminthiques
<b>IgD</b>	Aucun	$\delta$	Inconnue	Aucune	Récepteur d'antigènes des lymphocytes B naïfs

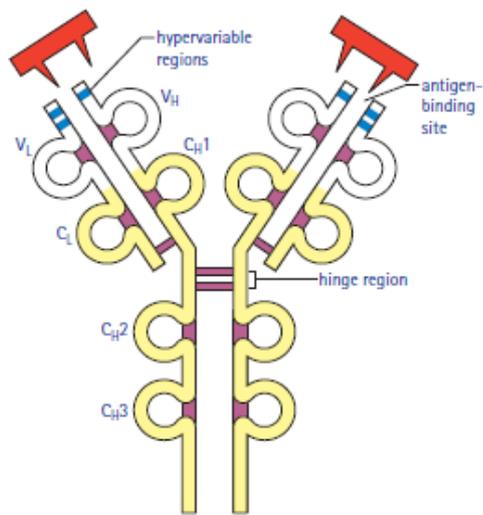
## 1. Immunoglobulines G

Les immunoglobulines G (**IgG**) représentent la **classe dominante d'immunoglobuline** retrouvée dans le sérum, quelle que soit l'espèce. Elles sont composées d'un **monomère de deux chaînes lourdes  $\gamma$ , et de deux chaînes légères d'un type  $\kappa$  ou  $\lambda$**  (Figure 2).

Elles possèdent **deux sites *Fab*** où peuvent s'opérer la liaison anticorps-antigène. Leur valence est donc de 2.

Le **faible poids moléculaire** (150kD) de l'IgG facilite son passage du secteur circulant vers les tissus lors d'augmentation de la perméabilité vasculaire (soit lors d'une réponse inflammatoire).

Ses propriétés biologiques sont multiples, comme l'opsonisation (favorisation de la phagocytose), l'activation du complément (système protéique participant et régulant la réaction immunitaire), la cytotoxicité à médiation cellulaire, l'immunité néonatale et l'inhibition rétroactive des lymphocytes B.



*Figure 2 : Structure d'une IgG<sup>5</sup>*

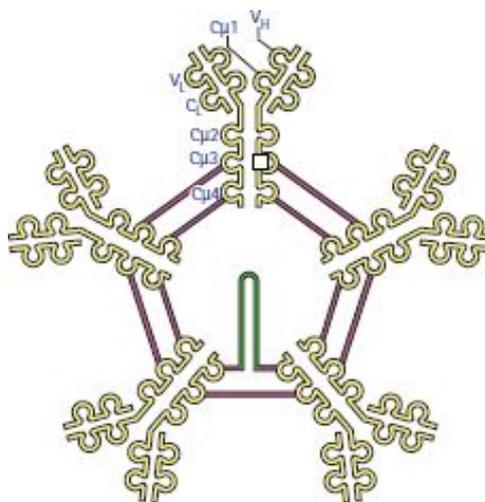
## 2. Immunoglobulines M

Les immunoglobulines M (**IgM**) sont constituées de **5 sous-unités d'immunoglobulines** liées entre elles par une chaîne jointive et des ponts disulfures, formant ainsi des **pentamères** (Figure 3). Elles sont retrouvées dans le sérum, ou fixées à la membrane des lymphocytes B.

Chaque composant comprend **deux chaînes lourdes  $\mu$** , caractérisées par la présence d'un segment C<sub>H4</sub> supplémentaire, et l'absence de régions charnières.

Son **poids moléculaire beaucoup plus élevé** que celui des IgG limite son passage en dehors du secteur circulant.

Son action, principalement l'hémagglutination (formation d'agrégat d'hématies suite à la fixation d'immunoglobulines sur des structures antigéniques érythrocytaires), s'opère donc majoritairement dans le secteur intravasculaire et lors de la réponse immunitaire primaire. Les IgM sont également capables de fixer le complément et leur **valence théorique est de 10**.



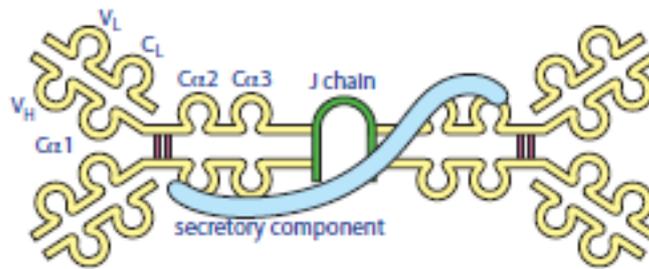
*Figure 3 : Structure d'une IgM<sup>5</sup>*

### 3. Immunoglobulines A

Les immunoglobulines A (**IgA**) peuvent être rencontrées sous forme de **monomère ou de dimère** liés par une chaîne jointive, dont les chaînes lourdes sont toutes des chaînes  $\alpha$  (Figure 4). La répartition de ces 2 formes d'immunoglobulines est fonction de l'espèce et de la localisation anatomique.

Les plus fortes concentrations en IgA se retrouvent sur les **muqueuses**, comme la muqueuse intestinale, respiratoire ou urinaire, les yeux ou la glande mammaire, ainsi que sur toutes les sécrétions associées à ces organes (bile, larmes, colostrum et lait).

Les IgA participent de cette façon à l'immunité des muqueuses, notamment en prévenant les colonisations bactériennes. **Sa valence, selon sa forme, est de 2 ou 4.**



*Figure 4 : Structure d'une IgA<sup>5</sup>*

### 4. Immunoglobulines E et D

Les immunoglobulines E (**IgE**) sont des **monomères composés de deux chaînes lourdes  $\epsilon$** . Tout comme les IgM, elles possèdent un segment  $C_{H4}$  supplémentaire, et n'ont pas de région charnière.

Elles peuvent être sécrétées ou exprimées à la surface de certaines cellules comme les mastocytes et les granulocytes basophiles, et participent aux phénomènes d'hypersensibilité de type I.

Elles sont ainsi impliquées dans la défense contre les parasites intestinaux, et dans la pathogénie de la plupart des maladies allergiques comme l'asthme, la dermatite atopique ou encore l'hypersensibilité aux piqûres de puces.

Les immunoglobulines D (**IgD**) sont des **monomères composés de deux chaînes lourdes  $\delta$** . Elles ne sont pas sécrétées, mais sont présentes sur la surface des lymphocytes B naïfs. **Leur valence est de 2.**

## C. Production physiologique des immunoglobulines<sup>5,4</sup>

Les immunoglobulines assurent l'**immunité humorale**. Cette dernière constitue la branche du système immunitaire adaptatif qui garantit la neutralisation et l'élimination des agents pathogènes extracellulaires et leurs toxines.

Elles sont produites **après stimulation des lymphocytes B par des antigènes** dans les organes lymphoïdes périphériques (c'est-à-dire les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), selon une cascade de trois signaux (Figure 5).

Le **premier signal** correspond à la reconnaissance d'épitopes antigéniques par la surface de la membrane d'un lymphocyte B naïf (BCR = *B cell receptor*), composée d'IgD et d'IgM.

Le **second signal** correspond aux interactions moléculaires entre les molécules de surface du lymphocyte B et du lymphocyte T helper (Th) approprié, impliquant notamment :

- La liaison entre la molécule de surface CD40 du lymphocyte B à son ligand du lymphocyte T
- La présentation de peptides antigéniques associés aux molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II par le lymphocyte B au TCR (*T cell receptor*) du lymphocyte Th
- La liaison entre la molécule CD3 du lymphocyte Th aux molécules du CMH du lymphocyte B.

Enfin, le relargage de cytokines par le lymphocyte Th entraîné par ces liaisons constitue le **troisième signal**. En fonction de la nature de l'antigène et du type de réponse immunitaire, les cytokines libérées peuvent varier, notamment entre IL-4, IL-5, IL-13, TGF- $\beta$  et IFN- $\gamma$ .

L'activation des lymphocytes B entraîne la prolifération de cellules spécifiques de l'antigène capté (phase dite **d'expansion clonale**) en cellules effectrices de l'immunité humorale, responsables de la sécrétion d'anticorps : les plasmocytes. Certains lymphocytes B activés subissent une maturation d'affinité ainsi qu'un changement de classe d'immunoglobuline appelé **commutation isotypique**, (marquant la transition entre la réponse immunitaire primaire et secondaire), qui confèrent une meilleure capacité de liaison et de neutralisation des agents pathogènes et de leurs toxines. La répartition des différentes classes est régulée, et de ce fait reste stable.

D'autres lymphocytes deviennent des cellules mémoires, à durée de vie prolongée.

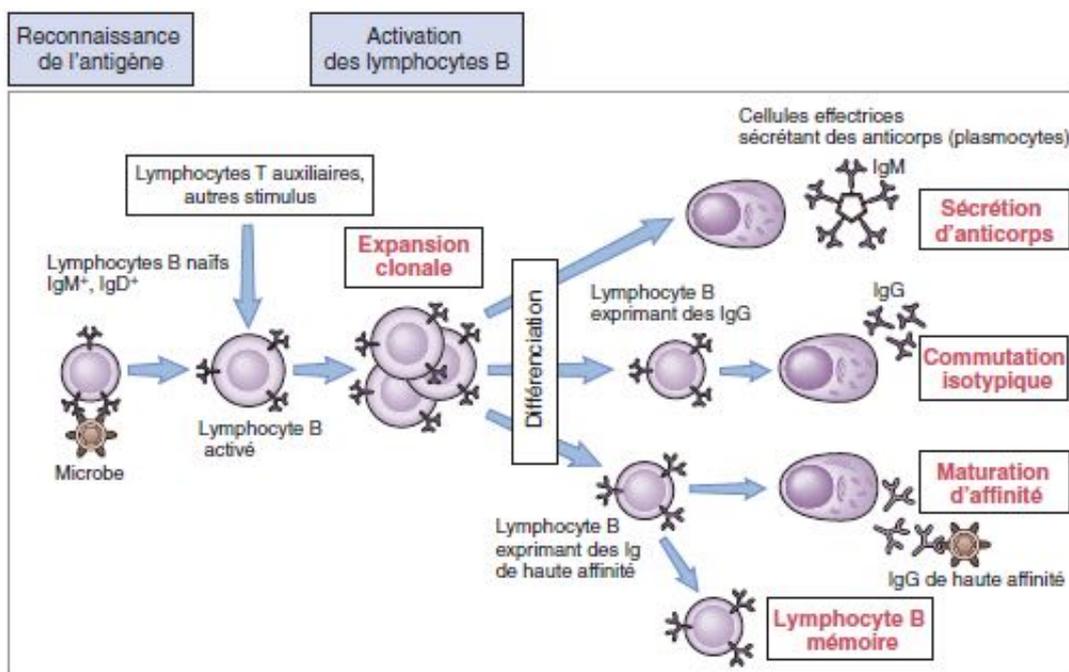


Figure 5 : Résumé de la production physiologique des immunoglobulines<sup>4</sup>

Dans le cadre de **gammopathies monoclonales**, la production d'immunoglobulines ne dépend pas de l'activation des lymphocytes B par des agents extérieurs, mais de la prolifération tumorale monoclonale d'une cellule de la lignée lymphoïde B.

## II. Données actuelles sur les gammopathies monoclonales des espèces canines et félines

Les **gammopathies monoclonales primaires** sont des tumeurs caractérisées par la présence dans le sang ou les urines d'un type d'immunoglobuline en quantité excessive.

Elles appartiennent au groupe des *Myeloma-Related Disorders* (MRD).

Ces derniers regroupent les tumeurs lymphoplasmocytaires, que sont le myélome multiple, les plasmocytomes extra-médullaires (PEM), le plasmocytome osseux isolé, la maladie de Waldenström, les leucémies plasmocytaires, et les lymphomes et leucémies lymphoïdes sécrétantes, mais également les tumeurs bénignes que sont les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI, en anglais MGUS, *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*), considérés comme des états pré-cancéreux du myélome multiple.

Ces tumeurs résultent de la prolifération clonale d'une cellule de la lignée lymphoïde B (du blaste au plasmocyte). Les cellules tumorales découlent généralement de la multiplication d'un clone cellulaire, se traduisant par la production monoclonale d'immunoglobuline, bien que des MRD bi ou polyclonaux ont déjà été décrits.<sup>7</sup>

### A. Myélome multiple

Le myélome multiple est le MRD le plus important de par sa fréquence et sa sévérité. Il s'agit d'une prolifération tumorale multicentrique d'un **clone de cellules de la lignée plasmocytaire**, résultant en une population cellulaire dite monoclonale.

Chez le Chien, comme chez l'Homme, la transformation néoplasique et la prolifération des plasmocytes sont majoritairement à **point de départ médullaire** avec dissémination extra-médullaire secondaire.<sup>8</sup>

En revanche, chez le Chat, la distinction entre myélome multiple (point de départ médullaire) et plasmocytome extra-médullaire non cutané (gammopathie abordée au paragraphe 2) est assez floue.

En effet, des cas d'infiltration majeure d'organes abdominaux (rate, foie intestin, reins et nœuds lymphatiques abdominaux) sans infiltration de la moelle osseuse hématopoïétique ont été décrits dans différentes études. La transformation tumorale primaire dans des sites extra-médullaires serait plus fréquente chez le Chat que chez le Chien et l'Homme.<sup>9,10</sup>

De plus, ces deux tumeurs ont une **évolution clinique**, ainsi que des répercussions biologiques similaires chez le Chat, faisant que beaucoup d'auteurs les considèrent comme une seule et même entité pathologique.

Les cellules tumorales produisent généralement un type ou une partie d'une immunoglobuline en quantité excessive (**paraprotéine ou protéine M**) : cela peut être l'immunoglobuline entière, peu importe la classe (A, G ou M), ou bien une partie seulement, comme les chaînes légères (maladie des chaînes légères), ou les chaînes lourdes (maladie des chaînes lourdes, 1 cas décrit chez le Chien à notre connaissance<sup>11</sup>).

Chez le Chien, c'est l'**immunoglobuline de type A**<sup>12,13,14</sup> qui est la paraprotéine la plus souvent retrouvée lors de myélome multiple (79%, n = 14<sup>12</sup> ; 71%, n = 14<sup>13</sup> ; 69%, n = 16<sup>14</sup>).

Chez le Chat en revanche, il n'y a pas de généralité, bien qu'une étude rapporte une plus grande fréquence de **MRD à IgG** (86%, n = 14).<sup>10</sup>

S'il s'agit d'une **IgM**, on parle alors de **macroglobulinémie de Waldenström**, détaillée plus loin.

Enfin, de très rares cas d'hyperproduction de chaînes légères ont été décrit chez le Chien et le Chat.<sup>15,16,17</sup>

## 1. Incidence, épidémiologie et étiologie

Le myélome multiple représente moins d'1% des tumeurs malignes **chez le Chien**, mais constitue **8% des cas de des tumeurs hématopoïétiques** dans cette espèce.<sup>18</sup>

Il touche particulièrement les vieux chiens, âgés de **8-9 ans en moyenne**. Le **Berger Allemand** constituerait une race prédisposée du fait de sa sur-représentation dans les études. Une prédisposition des **mâles** est également rapportée dans certaines études mais non vérifiée par d'autres.<sup>7, 12,13,18,19</sup>

L'incidence du myélome multiple est inconnue **chez le Chat**, il reste cependant un diagnostic rare par rapport au Chien. Il représenterait **0,9% des tumeurs malignes**, et entre moins d'1% (9 cas) et 1,9% (16 cas) des tumeurs hématopoïétiques selon des études rétrospectives.<sup>20, 21</sup>

Les cas rapportés sont composés majoritairement de vieux chats avec une **médiane d'âge entre 12 et 14 ans**. Les Chats Européens sont souvent cités.<sup>22,20</sup> Il ne semble pas exister de corrélation avec une infection concomitante par le FIV, ou le FeLV.<sup>21</sup>

L'étiologie du myélome multiple reste pour l'instant majoritairement méconnue. Prédispositions génétiques, aberrations moléculaires, ou stimulation chronique du système immunitaire sont suggérés comme des facteurs contribuant.<sup>7</sup>

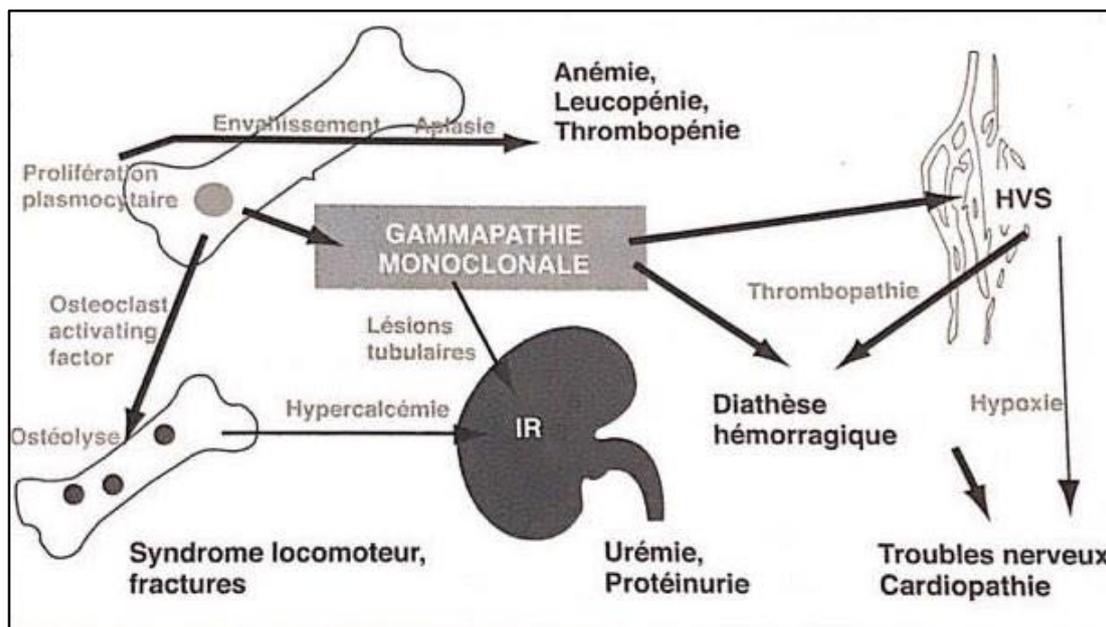
Une étude rétrospective sur 9 Chats suggère une prédisposition familiale.<sup>20</sup>

Par ailleurs, l'évolution de plasmocytomes isolés en myélome multiple a été rapportée aussi bien chez les chiens que chez les chats.<sup>23,24</sup>

## 2. Pathologie et signes cliniques du myélome multiple

La pathologie du myélome multiple s'explique par le développement de la tumeur dans la moelle osseuse hématopoïétique ou les organes extra-médullaires et par un syndrome paranéoplasique dû à la gammopathie (Figure 6). Cela se traduit par un tableau clinique varié et complexe.

Les signes cliniques apparaissent en moyenne 1 mois avant le diagnostic, cette durée pouvant s'étendre jusque 1 an.<sup>7</sup> Chez le Chat, un cas rapporte l'apparition d'une augmentation monoclonale d'une immunoglobuline 9 ans avant le début de signes cliniques.<sup>21</sup> Cela suggère l'indolence de cette maladie, avec une évolution longue et longtemps asymptomatique.



*Figure 6 : Mécanismes pathologiques du myélome multiple<sup>1</sup>*

*a) Lésions osseuses*

Les lésions osseuses sont liées à l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales (**effet local**) et à la sécrétion par ces dernières d'**osteoclast activating factor**.

Il peut s'agir de lésions ostéolytiques isolées, et/ou des ostéopénies diffuses (Figure 7). Ces lésions peuvent être à l'origine de boiteries, de douleur, et de fractures spontanées.

Un quart à deux tiers des chiens atteints de myélome multiple présentent une image radiographique d'ostéolyse en « mie de pain » ou d'ostéoporose diffuse.<sup>9,25,26</sup>

Chez le Chat, la fréquence des lésions osseuses radiographiques est très variable. Les os les plus touchés sont les os à forte activité hématopoïétique : les vertèbres, les côtes, le bassin, le crâne et les os longs (partie proximale ou distale).<sup>7</sup>



*Figure 7 : Radiographie osseuse d'un tibia de Chien atteint de myélome multiple à IgA ; présence de nombreuses lésions ostéolytiques dites « en mie de pain »<sup>27</sup>*

### b) *Syndrome d'hyperviscosité sanguine*

Les animaux atteints de myélome multiple ou autre gammopathie monoclonale peuvent également présenter un **Syndrome d'Hyperviscosité Sanguine (HVS)**.<sup>28,29</sup>

Ce dernier est la conséquence de l'augmentation de la viscosité du sang (*Tableau II*). L'importance de cette augmentation dépend du type et de la concentration de l'immunoglobuline en cause, ainsi que leur degré de polymérisation<sup>30</sup>.

Un syndrome d'hyperviscosité sanguine a plus de probabilité de survenir en cas de **myélome multiple à IgM** (poids moléculaire plus élevé et polymérisation pentamérique).

Les IgA, les plus souvent rencontrées en cas de myélome multiple sécrétant **chez le Chien**<sup>12,13,14</sup>, et normalement en dimère dans l'espèce canine, peuvent subir des polymérisations, augmentant ainsi la viscosité sanguine. En cas de production d'IgG, un HVS peut apparaître mais il est moins fréquent.<sup>1,7</sup>

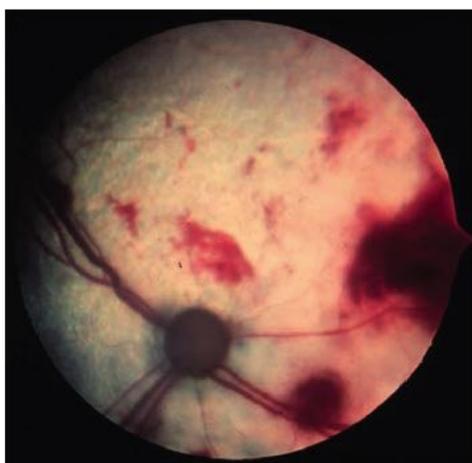
Chez l'Homme, il a été démontré que l'HVS apparaît à certaines concentrations seuil dans le sérum : à partir de 30 g/L pour les IgM, 40 g/L pour les IgG et 60 g/L pour les IgA.<sup>31</sup>

**Vingt pour cent des chiens** atteints de myélome multiple présentent un syndrome d'hyperviscosité sanguine.<sup>28,19</sup>

Chez le Chat, ce syndrome s'observe dans le cas de myélomes à IgA ou IgG<sup>29</sup> (Figure 8).

*Tableau II : Manifestations cliniques de l'hyperviscosité sanguine<sup>1,7</sup>*

<b>Coagulopathie primaire</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Epistaxis, saignements gingivaux</li><li>• Pétéchies</li></ul>
<b>Signes ophtalmologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hémorragies rétiniennes</li><li>• Vaisseaux rétinien dilatés et tortueux</li><li>• Décollement de la rétine</li></ul>
<b>Signes neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Altération du comportement</li><li>• Crises convulsives</li><li>• Coma</li></ul>
<b>Insuffisance cardiaque (liée à la surcharge cardiaque et l'hypoxie myocardique)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigabilité</li><li>• Souffle cardiaque</li></ul>



*Figure 8 : Fond d'œil d'un chat atteint de myélome multiple ; multiples hémorragies rétiniennes<sup>7</sup>*

### c) *Troubles de la coagulation*

Le myélome multiple provoque également fréquemment des troubles de la coagulation chez les animaux atteints. Des interférences des immunoglobulines avec **l'agrégation plaquettaire**, **l'hyperviscosité sanguine** et une **thrombopénie** dans le cas d'infiltration médullaire marquée sont à l'origine de ces coagulopathies.<sup>18</sup>

Une récente étude rétrospective sur une **cohorte de 156 chiens** a montré qu'en cas de myélome multiple, le risque de présenter des saignements au début des symptômes était **5,5 fois plus élevé que pour d'autres maladies**. Ils ont relevé que l'épistaxis était le signe le plus fréquent. Les autres manifestations de la coagulopathie sont des saignements gingivaux, une hématurie, des hémorragies rénales<sup>18</sup>, avec des temps de coagulation anormaux chez presque la moitié des patients canins atteints de myélome multiple.

**Un quart des chats** quant à eux présentent des saignements parmi le tableau clinique du myélome multiple.<sup>32</sup>

### d) *Insuffisance rénale et protéinurie de Bence-Jones*

Les animaux atteints présentent également souvent une **insuffisance rénale**. C'est le cas pour le tiers à la moitié des chiens malades. L'azotémie serait également fréquente chez le Chat.<sup>12,22</sup>

Son origine est souvent **multifactorielle** : dépôt d'immunoglobulines au niveau glomérulaire, protéinurie de Bence-Jones (cf infra), infiltration rénale par les cellules tumorales, conséquence de l'hypercalcémie, diminution de la perfusion rénale en cas de HVS, ou encore déshydratation et infections urinaires ascendantes.<sup>7</sup>

En situation physiologique, la production de chaînes légères et de chaînes lourdes est équilibrée. En cas de gammopathie monoclonale, on peut avoir une **protéinurie de Bence-Jones**, c'est-à-dire une **présence de chaînes légères libres dans les urines**, par excès de production.

En effet, du fait de leur faible poids moléculaire, elles sont filtrées par les glomérules. Une fois dans les urines, elles peuvent également précipiter, engendrer des lésions tubulaires, augmentant ainsi la protéinurie, et aggraver les lésions rénales.

Cette protéinurie se retrouve chez **15 à 20 % des chiens** et **40% des chats atteints de myélome multiple**.<sup>16,21</sup>

En cas de protéinurie de Bence-Jones sans pic monoclonal sur l'électrophorèse des protéines sériques, on parlera de **maladie des chaînes légères**, rare chez l'Homme, extrêmement rare chez nos animaux domestiques (5 cas décrits chez le Chien, 2 cas chez le Chat).<sup>13,14,15,16, 17,33</sup>

### e) *Hypercalcémie*

L'hypercalcémie, syndrome paranéoplasique connu, est modérément fréquent en cas de myélome multiple (**15 à 20% des chiens, 10 à 25% des chats**)<sup>34,35,36,37</sup>. Elle est due à la production de l'*osteoclast activating factor* par les cellules tumorales, provoquant une résorption osseuse. Elle peut également être exacerbée en cas d'insuffisance rénale (Tableau III).

Tableau III : Signes cliniques associés à une hypercalcémie paranéoplasique<sup>38,39,40</sup>

Chien	Chat
PUPD	Anorexie
Anorexie	Vomissements
Vomissements	± Déshydratation, azotémie
± Déshydratation, azotémie	

*f) Immunodéficience*

Du fait même de la nature du myélome multiple, une immunodéficience s'installe au fur et à mesure de la progression du cancer et est **souvent la cause du décès** des animaux atteints.

Chez l'Homme, le **taux d'infection est 15 fois plus important** chez les patients atteints. On note principalement des pneumonies ou des infections du tractus urinaire. La réponse vaccinale est également moins bonne chez les humains atteints de myélome multiple.<sup>41,42,43</sup>

Chez les animaux, de telles observations n'ont pas été faites mais une concentration faible des immunoglobulines autres que celle impliquée dans la gammopathie est souvent rapportée.<sup>44,45</sup>

*g) Cytopénies*

L'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales, les pertes sanguines liées aux éventuelles coagulopathies et l'HVS peuvent être responsables de différentes cytopénies :

Une anémie non-régénérative, normochrome et normocytaire est observée chez **50% à 65% des chiens atteints**.<sup>12,13,19</sup>

Une thrombopénie (30% Chiens) et une leucopénie (80% des Chiens) sont également décrites dans les différentes études rétrospectives.<sup>12,13,19,46</sup>

**Chez le Chat**, 60% présentent une anémie, 50% une thrombocytopénie, et 30% une neutropénie.<sup>21,20,22</sup>

Tous ces mécanismes pathologiques conduisent à un tableau clinique complexe et souvent peu spécifique. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés chez le Chien et chez le Chat dans différentes études rétrospectives sont consignés dans les tableaux IV et V.

Tableau IV : Principaux signes cliniques du Myélome Multiple chez le Chien (n = 112)<sup>7</sup>

Signes cliniques	Fréquence (%)
<b>Abattement</b>	58
<b>Anorexie/dysorexie et amaigrissement</b>	36
<b>Boiterie</b>	35
<b>Saignements</b>	28
<b>Polyuro-polydipsie (PUPD)</b>	30
<b>Anomalies ophtalmologiques</b>	32
<b>Déficits neurologiques centraux</b>	8

*Tableau V : Principaux signes cliniques du Myélome Multiple chez le Chat (n =68)<sup>7</sup>*

Signes cliniques	Fréquence (%)
<b>Abattement</b>	40-100
<b>Anorexie/dysorexie et amaigrissement</b>	33-100
<b>Pâleur des muqueuses</b>	30-100
<b>PUPD</b>	13-40
<b>Vomissements/diarrhées</b>	10-30
<b>Boiterie</b>	7-25
<b>Souffle cardiaque</b>	0-45
<b>Saignements</b>	0-40
<b>Anomalies ophtalmologiques</b>	13-33
<b>Déficits neurologiques centraux</b>	13-30

### 3. Diagnostic du myélome multiple

#### a) *Critères diagnostiques*

**Chez le Chien**, le diagnostic se fait sur l'association de différents critères établis :

- Mise en évidence d'une **infiltration plasmocytaire** (> 5 à 20% selon les études<sup>7,12,19,32</sup>) de la moelle osseuse hématopoïétique
- Présence de **lésions osseuses ostéolytiques**
- Mise en évidence **hypergammaglobulinémie monoclonale** dans le sérum ou les urines par électrophorèse.

En cas d'absence de lésion ostéolytique, le diagnostic peut tout de même être établi si une augmentation progressive de l'immunoglobuline monoclonale est prouvée, avec une infiltration de la moelle osseuse, ou si le caractère monoclonal des plasmocytes est démontré.<sup>14</sup>

**Chez le Chat**, l'infiltration médullaire est moins fréquente et moins marquée que chez le Chien, la tumeur se développant fréquemment en extra-médullaire. Le diagnostic se fait alors chez les cas présentant une **gammopathie monoclonale**, en fonction de la morphologie des plasmocytes ainsi que l'**infiltration d'organes extra-médullaires** (rate, foie, ganglions).<sup>9,10,21</sup>

Une classification des MRD félins a été proposée dans une étude rétrospective sur la base de la morphologie des cellules observées. Cette dernière est rapportée dans le tableau VI, et aurait un impact pronostique.<sup>10</sup>

*Tableau VI : Classification des MRD selon la proportion de blastes plasmocytaires<sup>10</sup>*

Classification des MRD	Proportions cytologiques associées
<b>Très différencié</b>	<15 % blastes plasmocytaires Autres : plasmocytes matures, proplasmocytes ou lymphocytes
<b>Intermédiaire</b>	15-49% blastes plasmocytaires Autres : plasmocytes matures, proplasmocytes ou lymphocytes
<b>Peu différencié</b>	>15 % blastes plasmocytaires Autres : plasmocytes matures, proplasmocytes ou lymphocytes

Une autre classification a été proposée selon différents facteurs pour distinguer les formes de MRD agressives des autres. Elle est décrite dans le Tableau VII.

*Tableau VII : Critères de classification des formes agressives de MRD chez le Chat<sup>20</sup>*

Forme de MRD	Critères
<b>Agressive</b>	Evaluation clinique et paraclinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypocalcémie</li> <li>• Hyperurémie et/ou hypercréatininémie</li> <li>• Lésions ostéolytiques avec fracture pathologique</li> <li>• Protéinurie de Bence-Jones</li> <li>• Anémie</li> </ul> Réponse au traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistance d'une hyperglobulinémie 8 semaines post-traitement</li> <li>• Peu ou pas d'amélioration clinique</li> </ul>
<b>Moins aggressive</b>	Evaluation clinique et paraclinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcémie, urémie et créatininémie normales</li> <li>• Lésions osseuses sans fracture pathologique</li> <li>• Absence de protéinurie de Bence-Jones</li> <li>• Hématocrite normale</li> </ul> Réponse au traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globulinémie normale 8 semaines post-traitement</li> </ul>

*b) Examens complémentaires*

En cas de suspicion de myélome multiple, un certain nombre d'examen complémentaires doit être réalisé afin d'établir un diagnostic de certitude (Tableau VIII).

Tableau VIII : Les examens complémentaires et leurs anomalies associées dans le myélome multiple<sup>7</sup>

Examens complémentaires	Anomalies possibles	Fréquence chez le Chien (%)	Fréquence chez le Chat (%)
<b>Numération-formule sanguine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie</li> <li>• Neutropénie</li> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Cellules tumorales leucémiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 61</li> <li>• 26</li> <li>• 39</li> <li>• 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50-80</li> <li>• 37</li> <li>• 50</li> <li>• 5-25</li> </ul>
<b>Biochimie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglobulinémie</li> <li>• Hypoalbuminémie</li> <li>• Augmentation de l'urémie (± créatininémie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99</li> <li>• 62</li> <li>• 29</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 94-98</li> <li>• 36-60</li> <li>• 22-40</li> </ul>
<b>Analyse urinaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 45</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 71-91</li> </ul>
<b>Dosage du calcium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 27</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-25</li> </ul>
<b>Examen ophtalmologique (fond d'œil)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragies rétinienes</li> <li>• Dilatation des vaisseaux</li> <li>• Décollement de la rétine</li> </ul>	32	13-33
<b>Radiographies osseuses (surtout chiens)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéolyse</li> <li>• Ostéopénie</li> </ul>	Fréquence non renseignée	Fréquence non renseignée
<b>Echographie abdominale (surtout chats)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splénomégalie ± nodules</li> <li>• Hépatomégalie (hyperéchogène)</li> <li>• Néphromégalie</li> <li>• Adénomégalie</li> </ul>	Fréquence non renseignée	Fréquence non renseignée

En cas de signes cliniques de saignement, une mesure des temps de coagulation (Temps de Quick, Temps de Céphaline Activée et Temps de Thrombine) ainsi qu'une mesure de la viscosité sanguine sont indiquées.

Une **électrophorèse des protéines** sériques plus ou moins associée à une **immunoélectrophorèse** sont recommandées suite à la détection d'une hyperglobulinémie, afin de déterminer le caractère monoclonal de l'immunoglobuline et son type.

Tester les animaux pour des **maladies infectieuses chroniques** comme la Leishmaniose ou l'Ehrlichiose permet d'écartier la piste d'une gammopathie monoclonale secondaire, et de renforcer le diagnostic.

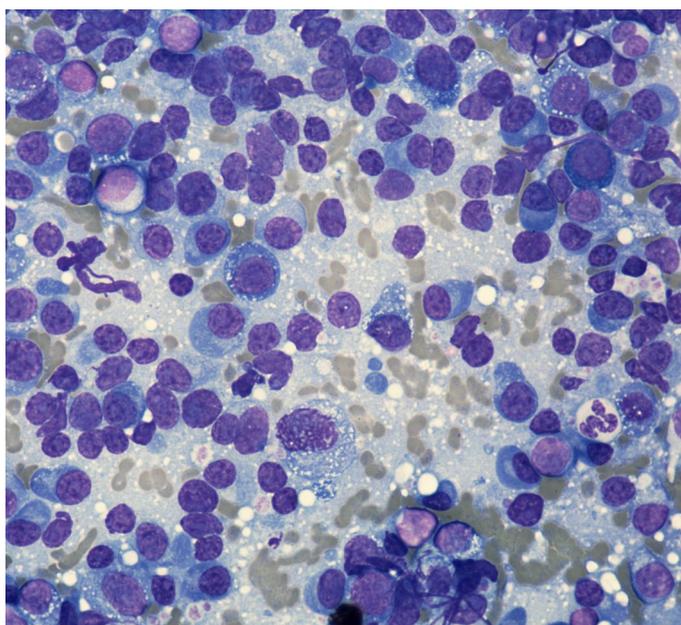
Une **électrophorèse des protéines urinaires** est recommandée en cas de protéinurie pour déterminer notamment la présence d'une albuminurie (par lésions glomérulaires suite au dépôt d'immunoglobulines) et d'une protéinurie de Bence-Jones (chaînes légères libres).

Le diagnostic de certitude est établi une fois grâce au **myélogramme**.

La moelle osseuse normale contient **moins de 5% de plasmocytes** chez le Chien et le Chat.<sup>7</sup>

Si les plasmocytes représentent **plus de 5 à 20%** de la population cellulaire de la moelle selon les études<sup>7,12,19,32</sup>, le diagnostic de myélome multiple est **définitif**. Un consensus sur le pourcentage de plasmocytes nécessaire au diagnostic chez le Chien n'a pas été trouvé dans la littérature.

Chez le **Chat**, une présence de plasmocytes **supérieure à 5 à 10%** dans la moelle osseuse associée à des **anomalies** cellulaires à la cytologie médullaire et des organes viscéraux permettent d'établir le diagnostic.<sup>10,20,21</sup> Ces anomalies cytologiques sont variables : taille cellulaire augmentée, binucléations, anomalies nucléaires et chromatiniennes, anisocytose et anisocaryose, ratio nucléocytoplasmique variable.<sup>9,21</sup> (Figure 9)



*Figure 9 : Cytoponction splénique d'un chat atteint de myélome multiple ; abondance de grands plasmocytes néoplasiques avec zone paranucléaire caractéristique qui représente l'appareil de Golgi. Crédit photo : LabOniris*

### *c) Diagnostic différentiel*

Le diagnostic différentiel du myélome multiple est à établir avec les autres gammopathies monoclonales d'origine néoplasique : leucémies et lymphomes lymphoïdes sécrétants, plasmocytomes extramédullaires ou osseux solitaires.

Il faut également écarter les gammopathies monoclonales secondaires d'origine infectieuse (Leishmaniose, Ehrlichiose).

De rares cas de *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* (MGUS) ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), gammopathies monoclonales pré-cancéreuses, ont été rapportées chez le Chien et le Chat, et font également partie du différentiel du myélome multiple.<sup>47,48,21</sup>

## 4. Traitement

### a) *Initiation du traitement*

Le traitement du myélome multiple a pour but de réduire la tumeur et ses effets secondaires systémiques.

Avant d'initier toute thérapie, il est important de compléter tous les examens complémentaires et d'avoir des valeurs de référence, afin d'assurer un diagnostic et un suivi le plus complet possible.

#### (1) Chimiothérapie

La chimiothérapie est mise en place pour réduire la tumeur.

Une diminution de la douleur osseuse est observée ainsi qu'une diminution de la quantité de protéine M, chez la majorité des Chiens<sup>7,12</sup>.

Cela permet d'offrir une qualité de vie à l'animal et d'allonger son espérance de vie. Cependant, une récurrence est à prévoir, avec un échappement au traitement instauré.

Le traitement de référence du myélome multiple se base sur un agent alkylant, **le melphalan**. Chez le Chien, il existe deux protocoles d'administration : un continu, l'historique, et un plus récent, à dose pulsée. Les détails d'administration sont détaillés dans le Tableau IX.<sup>12</sup>

Tableau IX : Posologies de melphalan dans le traitement du myélome multiple<sup>12</sup>

Protocole classique	Protocole à dose pulsée
0,1 mg/kg/j pendant 10 jours, <i>per os</i> (PO) Puis 0,05 mg/kg/j en continu, PO	7 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours, toutes les 3 semaines

Les deux protocoles présentent une **efficacité équivalente**. Le protocole à dose pulsée présente cependant l'avantage de limiter l'exposition du manipulateur aux produits et déchets organiques de chimiothérapie, en diminuant la fréquence de prise du médicament.<sup>12</sup>

Le traitement est poursuivi jusqu'à l'apparition d'une récurrence ou d'effets secondaires.

L'effet secondaire principal du melphalan est une **myélosuppression** avec thrombopénie retardée. Une numération-formule sanguine de contrôle est recommandée toutes les deux semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois. En cas de modification de cette dernière, un ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration est nécessaire.

L'efficacité du traitement peut être améliorée par l'ajout de prednisolone. Le traitement est débuté à une dose de 0,5 mg/kg/j pendant 10 jours, puis 0,5 mg/kg/j un jour sur deux pendant 60 jours.<sup>7</sup>

La majorité des chiens tolèrent bien la double thérapie.

Le **cyclophosphamide**, un autre agent alkylant, peut être utilisé seul ou en complément du melphalan sans supériorité thérapeutique reconnue par rapport à ce dernier.

Cette molécule peut cependant être intéressante car son action est plus rapide. Elle est alors utile en cas de symptômes sévères.

Le cyclophosphamide présente également un **effet thrombopénique moins marqué**, il peut donc être utilisé en substitut du melphalan quand les patients présentent une thrombopénie traitement-induite.<sup>7</sup>

Bien que l'association melphalan-prednisolone puisse être utilisée chez le Chat, son effet myélosuppresseur est plus important que chez le Chien.

De nombreux cliniciens préfèrent un protocole avec une association de cyclophosphamide (250 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux à 3 semaines, ou 25 mg/Chat, deux fois par semaine) et de prednisolone.<sup>7,22</sup> Une étude de 2015 sur 15 chats atteints de MRD a également montré que le chlorambucil constitue un traitement alternatif efficace et bien toléré en cas de toxicité au melphalan (2 mg/kg/j).<sup>22</sup>

L'espèce féline présente une **réponse modérée à la chimiothérapie**, et la plupart des réponses sont de courte durée.

Cependant, plusieurs réponses à long terme (>1 an) ont été rapportées : le traitement doit être tenté quand des clients sont motivés.<sup>22</sup>

## (2) Traitements des effets systémiques

La survie à long terme dépend de la gestion de la tumeur primaire.

Cependant, le traitement et la **gestion des effets systémiques** permet d'améliorer la survie à court terme.

### (a) Hypercalcémie

L'hypercalcémie paranéoplasique doit être traitée en cas d'augmentation importante ou de signes cliniques associés (*Tableau III*).

La valeur seuil à partir de laquelle une thérapie est recommandée est 160 mg/L de calcium total en concomitance d'une protéinémie dans les valeurs de référence (60 – 80 g/L).

Le traitement consiste en une **fluidothérapie** avec du NaCl à 0,9 % pour corriger la déshydratation et favoriser la calciurèse.

Les **bisphosphonates** peuvent être utilisées en complément pour diminuer la calcémie, car ils inhibent l'activité ostéoclastique : le pamidronate est classiquement utilisé en médecine vétérinaire, mais le zolédronate, utilisé en médecine humaine, pourrait être intéressant. En effet, son efficacité à retrouver et maintenir une calcémie normale est plus élevée, et sa néphrotoxicité est moins importante. Son utilisation sur les ostéolyses malignes des chiens a montré une bonne efficacité dans cette espèce.<sup>49,50,51,52</sup>

Cependant, la mise en place de ces traitements n'est souvent pas nécessaire. En effet, une hypercalcémie modérée est corrigée après 2 à 3 jours de traitement melphalan-prednisolone.<sup>7</sup>

### (b) Syndrome d'hyperviscosité sanguine

Le syndrome d'hyperviscosité sanguine (HVS) est également géré à long terme par le traitement de la tumeur par chimiothérapie.

Cependant, la sévérité du syndrome peut demander un traitement à court terme.

Les vétérinaires ont alors recours à la **plasmaphérèse**.<sup>53,54</sup> Cette dernière consiste à prélever du sang total, le centrifuger pour séparer les cellules du plasma, ce qui permet d'éliminer les molécules responsables du HVS, comme les immunoglobulines. Les cellules sanguines sont alors remises en suspension dans un fluide cristalloïde, et ce mélange est perfusé à l'animal.

Récemment, la plasmaphérèse à double filtration a été utilisée chez un chien atteint de myélome multiple et présentant un HVS. Cette dernière a l'avantage de permettre l'élimination des

substances à fort poids moléculaire sans avoir à utiliser de fluides cristalloïdes.<sup>55</sup> Cette technique est utilisée en médecine humaine comme alternative à la plasmaphérèse simple.<sup>56</sup>

Les troubles de la coagulation se résolvent souvent en même temps que le HVS. Cependant, en cas de thrombopénie marquée, une **transfusion** de sang frais peut être nécessaire pour apporter des facteurs de coagulation à l'animal.

#### (c) Insuffisance rénale

Selon la sévérité de l'insuffisance et de la déshydratation associée, une hospitalisation avec un plan de fluidothérapie peut être nécessaire pour relancer la diurèse.

Il est nécessaire d'éduquer les propriétaires sur l'**importance de la gestion de l'hydratation** à long terme.

Une surveillance des paramètres rénaux doit être effectuée chez les animaux atteints de myélome multiple ayant présenté une augmentation de l'urémie et/ou de la créatinémie au début des symptômes, et est recommandée pour les autres.

Une attention particulière doit également être portée aux infections urinaires, pouvant nécessiter une antibiothérapie adaptée.

#### (d) Immunosuppression

Le myélome multiple peut provoquer une immunosuppression, se traduisant par une panleucopénie à la numération-formule sanguine.

En médecine **humaine**, le **risque infectieux** des patients atteints est **7 fois plus important**, notamment les 6 premiers mois suivants le diagnostic.<sup>42</sup>

Il est donc conseillé un monitoring minutieux pour détecter au plus tôt les infections et les traiter. Il est également recommandé d'éviter les antibiotiques néphrotoxiques.

#### (e) Fractures pathologiques (spontanées)

Les fractures pathologiques sont une complication liée à l'activité ostéoclastique provoquée par les cellules tumorales et l'ostéolyse qui en résulte. Elles surviennent sans traumatisme particulier et peuvent nécessiter une stabilisation chirurgicale.

En médecine humaine, l'utilisation des **bisphosphonates** a montré une réduction de l'incidence et de la sévérité des complications osseuses (fractures, douleur) chez les patients atteints.<sup>57,58,59</sup> Une étude sur l'effet du zolédronate chez les Chiens a également montré une réduction de la douleur en cas d'ostéolyse néoplasique.<sup>52</sup>

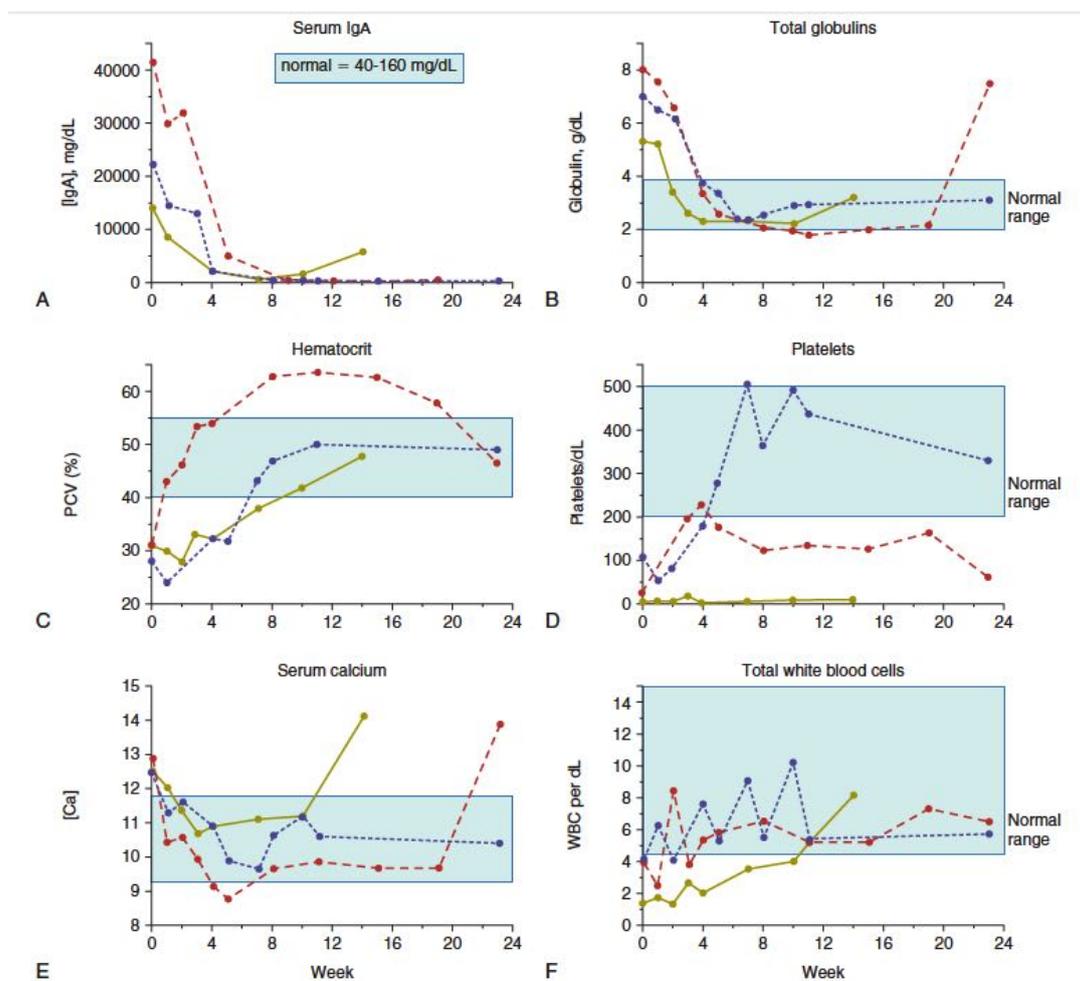
Le recours à ces molécules et leur intégration dans le plan thérapeutique des chiens et des chats présentent donc plusieurs avantages, et est donc à prendre en considération.

#### *b) Evaluation de la réponse au traitement*

L'évaluation de la réponse au traitement se fait sur différents critères (Tableau X et Figure 10).

*Tableau X : Critères à évaluer pour la réponse au traitement<sup>7</sup>*

	Chien		Chat	
Signes clinique	Douleur osseuse Abattement Anorexie	Critères subjectifs	Amélioration sous 3-4 semaines	Amélioration sous 2-4 semaines
Paramètres sanguins	Globulinémie Globulinurie NFS	Critères objectifs	Diminution/normalisation sous 3-6 semaines	Diminution/normalisation sous 8 semaines
Imagerie	Lésions ostéolytiques Masses/nodules viscéraux	Critères objectifs	Normalisation sous plusieurs mois Complète/partielle	Diminution/normalisation sous 8 semaines
Syndromes paranéoplasiques	Hypercalcémie HVS	Critères objectifs	Normalisation/amélioration avec la gestion de la tumeur	Diminution/normalisation sous 8 semaines



*Figure 10 : Évolution des paramètres clinico-pathologiques dans le temps, après initiation d'une chimiothérapie chez 3 Chiens atteints de myélome multiple à IgA. Zone bleue : valeurs usuelles. (A) IgA sérique (mg/dL) ; (B) Globulines sériques (g/dL) ; (C) Hématocrite (%) ; (D) Plaquettes/dL ; (E) Calcium total (mg/dL) ; (F) Leucocytes/dL<sup>7</sup>*

Une bonne réponse au traitement est définie par une **diminution d'au moins 50% de la protéine M** par rapport aux valeurs initiales.

Une étude récente a montré une **corrélation entre la médiane de survie et le pourcentage de diminution de la paraprotéine** chez le Chien. Cette dernière était plus élevée chez les chiens présentant une diminution de la protéine M supérieure à 90%, par rapport aux chiens présentant une diminution de moins de 25%.<sup>14</sup>

De plus, cette étude a montré que la méthode de choix pour quantifier la protéine M lors du suivi est la densitométrie, comme en médecine humaine.<sup>60</sup> En effet, la quantification par le dosage des globulines sériques, et l'immunofixation associée à l'électrophorèse des protéines sériques ne sont pas corrélées avec la médiane de survie ou les résultats cliniques.

**Ce suivi doit être effectué tous les mois** jusqu'à l'obtention d'une bonne réponse au traitement, **puis tous les 2 à 3 mois**.

Par ailleurs, un contrôle de la numération formule sanguine, et des paramètres biochimiques (urée et créatinine notamment), sont généralement à réaliser mensuellement les deux premiers mois, puis tous les 2 à 3 mois également.<sup>12,22</sup>

Un **myélogramme de suivi** peut être intéressant lors d'apparition de cytopénies pendant le traitement. Il permettrait la différenciation d'une cytopénie induite par la chimiothérapie ou par une récurrence néoplasique.

### *c) Échappement thérapeutique*

En cas d'**échappement au traitement**, et de récurrence du myélome multiple, des thérapies substitutives peuvent être essayées en **changeant d'agent alkylant**.

Les chiens répondent pour la plupart, mais ces réponses sont plus courtes que la période de rémission clinique.<sup>12,22</sup>

## 5. Pronostic du myélome multiple

Chez le Chien, le pronostic est bon tant que la tumeur est contrôlée par le traitement initial. Ce dernier permet généralement un retour à une bonne qualité de vie.

L'étude la plus récente étudiant la survie et le pronostic sous traitement en cas de myélome multiple canin a été réalisée sur **38 chiens**. Elle a montré que 86% des cas répondaient au traitement instauré (melphalan). La médiane de survie sans aggravation était de **601 jours** et la médiane de survie globale de **930 jours**. Dans cette étude, il a été observé **un taux de survie à 1 an de 81%, 55% à 2 ans, et 30% à 3 ans**.<sup>12</sup>

Une survie à long terme est donc généralement observée pour la majorité des chiens atteints, et la mise en place d'une thérapie doit être encouragée par les vétérinaires.

Différents facteurs pronostiques négatifs ont été suggérés par des études : une **protéinurie de Bence-Jones**, une **hypercalcémie**, une **lyse osseuse** importante, une **maladie rénale** et un **ratio élevé au diagnostic neutrophiles/lymphocytes**, ainsi qu'une **augmentation de la concentration sérique en chaînes légères libres**.<sup>12,14,61</sup> De nouvelles études seraient cependant nécessaires pour confirmer ou infirmer ces découvertes.

La présentation de **troubles de la coagulation** au moment de l'apparition des symptômes serait un **facteur pronostic positif**, par opposition au myélome multiple humain, où il s'agit d'une complication en phase terminale. En effet, une étude rétrospective sur 156 cas a montré que les chiens atteints de myélome multiple présentant des saignements avaient une meilleure survie à 90 jours que ceux sans saignements. En humaine, l'hypercoagulabilité, qui est associée à des risques élevés de thrombose, est une complication fréquente du myélome multiple. Les auteurs font donc l'hypothèse que les saignements, signes d'un état d'hypocoagulabilité, réduisent le risque de complications thrombo-emboliques.<sup>18</sup>

Bien que la survie à long terme soit satisfaisante, le myélome multiple reste malgré tout fatal, notamment par ses effets systémiques. Généralement, on observe une récurrence tumorale, et des signes cliniques associés. La tumeur devient résistante à la chimiothérapie et la mort survient par défaillance rénale, surinfection, ou euthanasie du fait des douleurs osseuses associées.

Chez le **Chat**, le pronostic est généralement moins bon que chez le Chien.

Dans une étude rétrospective sur 9 chats, classant les MRD selon l'agressivité de la tumeur, les animaux présentant une forme agressive (4 chats) avaient une médiane de survie de **5 jours**. Les autres chats (5 cas) avaient une médiane de survie de **387 jours**.<sup>20</sup>

Dans une autre étude rétrospective sur 16 chats, 7 chats ont été traités et avaient une survie **entre 1 et 6 mois**. 4 chats ont été euthanasiés rapidement après le diagnostic du fait d'une forte dégradation de l'état général, 4 chats ont été perdus de vue, et un chat était toujours vivant à la fin de l'étude.<sup>21</sup>

Enfin, dans l'étude la plus récente (2015) regroupant 15 chats, la médiane de survie des chats traités avec du melphalan ( $\pm$  prednisolone) était de **8 mois** (8 chats), et celle des chats traités avec du cyclophosphamide ( $\pm$  prednisolone) de **13 mois** (5 chats). La différence de survie entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative.<sup>22</sup>

Les tumeurs à cellules bien **différenciées** auraient par ailleurs un **meilleur pronostic** que celles à cellules peu différenciées (survie respective de 254 jours et de 14j).<sup>10</sup>

## B. Plasmocytomes extra-médullaires et plasmocytome osseux solitaire

Les plasmocytomes sont des tumeurs délimitées caractérisées par la prolifération de plasmocytes monoclonaux, situées dans les tissus mous, plasmocytomes extra-médullaires (PEM), ou dans l'os, appelées plasmocytomes osseux solitaires (POS).

### 1. Plasmocytomes extra-médullaires (PEM)

#### *a) Dans l'espèce canine*

Les plasmocytomes extra-médullaires chez le Chien ont été beaucoup décrits et rapportés dans la littérature vétérinaire, ce qui a permis d'établir des **localisations préférentielles**, présentées dans le tableau XI.<sup>23,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74</sup>

Tableau XI : Localisations préférentielles des PEM chez le Chien<sup>7</sup>

Localisation	Fréquence
<b>Peau</b>	86%
<b>Muqueuses buccales et labiales</b>	9%
<b>Rectum et côlon</b>	4%
<b>Autres : estomac, rate, foie, organes génitaux, œil, membrane nictitante, larynx, trachée, cavités nasales, intra-crânial</b>	1%

Les Chiens sont généralement atteints vers l'âge de **9-10 ans**. De nombreuses races sont décrites dans les cas rapportés, de façon inconstante cependant : Cocker Anglais et Américain, West Highland White Terrier, Berger Allemand, Yorkshire Terrier, Golden Retriever et Labrador Retriever.

### (1) PEM cutanés et oraux

Parmi les **PEM cutanés**, les masses se situent majoritairement au niveau de la **tête** et des **membres**.<sup>23</sup> Ce sont souvent des masses uniques, d'environ 1-2 cm de diamètre, rondes, roses et alopéciques, avec des bords bien délimités.<sup>75</sup>

Les **PEM oraux** représentent quant à eux 5% des tumeurs orales, 2% des tumeurs linguales, et 20% de tous les PEM.<sup>76</sup>

Le comportement des PEM cutanés et oraux est généralement **bénin**, et ces derniers répondent bien aux traitements locaux.

Cependant, il existe des formes plus agressives.

En effet, il existe des **formes cutanées multiples accompagnant un myélome multiple**.<sup>77,27</sup> Les chiens atteints (2 cas) présentaient de nombreuses petites masses cutanées et/ou sous-cutanées (entre 40 et 50), ainsi qu'anorexie dans les deux cas, PUPD et boiterie dans l'un et léthargie dans l'autre. Les analyses réalisées ont montré sur ces chiens lymphopénie, hypercalcémie, hyperglobulinémie et hypoalbuminémie, et pour l'un augmentation de l'urémie et de la créatininémie, ainsi qu'une anémie. L'hyperglobulinémie s'est révélée être dans les deux cas une gammopathie monoclonale à IgA. Un diagnostic de myélome multiple a été établi et les chiens ont été traités en conséquence.

Il existe également des formes cutanées multiples n'impliquant pas de myélome multiple, appelées **plasmocytose cutanée**.<sup>62,75</sup> Cette affection a également été décrite en médecine humaine.<sup>78</sup> Il s'agit de multiples tumeurs cutanées plasmocytaires (de 10 à une centaine de masses) sans dissémination systémique aux nœuds lymphatiques, moelle osseuse, foie ou rate. Ces formes sont cependant **agressives** sur le plan biologique (modification de la numération formule et des paramètres biochimiques), évoluent de façon **similaire à un myélome multiple**, et répondent aux mêmes traitements (melphalan et prednisolone). Dans ces cas, une gammopathie est rapportée de façon inconstante et est soit monoclonale, soit polyclonale.

## (2) PEM non-cutanés et non-oraux

Les PEM localisés aux **autres organes** que la peau ou la cavité buccale ont généralement un comportement plus **malin**.

En effet, les PEM gastro-intestinaux possèdent un pouvoir métastatique aux nœuds lymphatiques régionaux.<sup>68,79,80,81</sup> Un cas présente une gammopathie monoclonale.<sup>79</sup>

Ces tumeurs provoquent des symptômes digestifs non spécifiques.

### *b) Dans l'espèce féline*

Chez les chats, les PEM sont majoritairement **cutanés**, mais peuvent se localiser à d'autres organes comme chez le Chien, et touchent principalement les **vieux Chats** (9-14 ans).

Certains PEM cutanés **peuvent évoluer en MRD systémique**.

Comme vu précédemment, chez le Chat, la limite entre les différents *MRD* est assez floue, et la plupart ont une origine extra-médullaire, avec un comportement agressif et multicentrique.<sup>9,10</sup>

### *c) Diagnostic des PEM*

Le diagnostic repose principalement sur un examen **cytologique** et/ou **histologique** de la masse. En cas de populations cellulaires blastiques, des analyses immunohistochimiques doivent être effectuées pour faire un diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs à cellules rondes.<sup>82,76</sup>

Pour les plasmocytomes à comportement agressif tels que les plasmocytoses cutanées ou PEM digestifs, un **bilan d'extension** doit être réalisé pour s'assurer de l'absence de métastases. Ce dernier comprend des radiographies osseuses, une échographie abdominale, un myélogramme, un bilan sanguin complet et une électrophorèse des protéines totales.

### *d) Traitement et pronostic*

Les PEM cutanés et oraux sont généralement bénins ont un très bon pronostic suite à une exérèse chirurgicale.<sup>7</sup>

L'exception reste la plasmocytose cutanée. Le traitement chirurgical est difficilement envisageable du fait du nombre de masses, et une composante systémique peut être présente. Il est alors recommandé d'initier une chimiothérapie similaire à celle du myélome multiple.<sup>62</sup>

Pour les PEM non-cutanés, le pronostic reste **plus réservé**. Une survie sur plusieurs années est envisageable avec une chirurgie d'exérèse complétée par de la chimiothérapie en cas de métastase.

## 2. Plasmocytomes osseux solitaires

Les plasmocytomes osseux solitaires (POS) sont des **tumeurs osseuses locales plasmocytaires**.

Chez le Chien, les os les plus souvent atteints sont ceux du **squelette axial et appendiculaire**, l'arcade zygomatique, et les côtes.<sup>82</sup>

Les POS sont moins fréquents chez le Chat, avec seulement quelques cas rapportés dans la littérature.<sup>9,24</sup>

La **majorité des POS évolue en myélome multiple**. Cependant, cette évolution d'une tumeur locale à un myélome multiple systémique peut prendre plusieurs mois à années.<sup>7</sup>

Les signes cliniques dépendent principalement de la localisation de la tumeur. Les plasmocytomes osseux **appendiculaires** auront tendance à provoquer de la **douleur** et une **boiterie**, voire des fractures pathologiques, tant dis que les plasmocytomes **vertébraux** provoqueront plutôt des signes **neurologiques** du fait de la compression médullaire.<sup>82</sup>

Le **diagnostic** est, comme pour les PEM surtout **morphologique**, par cytologie ou histologie de la masse. Un bilan d'extension est nécessaire ainsi qu'une surveillance au long terme pour détecter une évolution en myélome multiple.

En médecine humaine, une évolution des critères diagnostiques a récemment été proposée. Le diagnostic se ferait sur la mise en évidence d'une unique lésion d'infiltration plasmocytaire monoclonale (par biopsie et immunohistochimie), ainsi que l'absence de lésions d'autres organes, notamment traduites par une hypercalcémie, une insuffisance rénale, ou une anémie. De plus, la moelle osseuse devrait contenir moins de 10% de plasmocytes monoclonaux.<sup>83</sup>

Le **traitement** des plasmocytomes osseux solitaires dépend de la localisation de la lésion et de ses conséquences (Tableau XII).

Tableau XII : Choix thérapeutiques selon la lésion de POS<sup>7</sup>

Lésion	Radiothérapie	Chirurgie
<b>Associée à une fracture instable</b>	X	X
<b>Associée à une compression médullaire, statut neurologique non ambulatoire</b>	X	X
<b>Fracture stable, pas d'atteinte du statut neurologique</b>	X	
<b>Inopérable</b>	X	

L'utilisation de la **radiothérapie** seule sur des lésions stables permet de soulager la douleur osseuse, et de gérer localement la tumeur. Cependant, cela n'empêche pas l'évolution vers un myélome multiple.

Les **bisphosphonates** peuvent également être utilisés en tant que thérapie palliative pour diminuer la douleur osseuse, et procurer une meilleure qualité de vie à l'animal.<sup>84</sup>

L'ajout de chimiothérapie avant l'évolution systémique de la maladie reste controversé en médecine humaine, et n'est donc pas forcément intéressante en médecine vétérinaire.<sup>85</sup> Deux Chats ont récemment été traités, l'un avec de la radiothérapie, et l'autre avec de la chimiothérapie (melphalan et prednisolone). Les deux traitements ont permis des rémissions à long terme (4 ans).<sup>86</sup>

Du fait du potentiel systémique, le **pronostic** du POS est **réservé**. Un suivi à long terme est nécessaire afin de détecter précocement une évolution systémique du cancer, et ainsi d'adapter la thérapeutique.

## C. Macroglobulinémie ou maladie de Waldenström

Aussi appelée **macroglobulinémie de Waldenström**, la maladie de Waldenström est une hémopathie lymphoïde B maligne. Elle est caractérisée par une prolifération indolente dans la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes périphériques de cellules lymphoplasmocytaires monoclonales. Cette prolifération résulte en une **production monoclonale d'IgM**.<sup>1</sup>

Cette affection est relativement méconnue en médecine vétérinaire, du fait du faible nombre de cas rapportés (5 cas chez le Chien<sup>30,19,87,88</sup>, 1 cas chez le Chat<sup>89</sup> à notre connaissance), et est toujours sujette à débat quant à sa classification parmi les hémopathies néoplasiques en médecine humaine<sup>90</sup>.

### 1. Signes cliniques

Le tableau clinique de la maladie de Waldenström est, comme pour le myélome multiple, varié : abattement, organomégalie (souvent le foie, la rate), neuropathie périphérique et syndrome d'hyperviscosité sanguine (HVS).<sup>30,19</sup>

Le **syndrome d'hyperviscosité sanguine** amène lui-même un panel d'autres symptômes tels que les saignements, l'insuffisance cardiaque et rénale, et des signes neurologiques centraux (dépression, coma).

Comme décrit dans la partie sur le myélome multiple, un HVS aura plus tendance à apparaître avec les immunoglobulines M, du fait de leur forme pentamérique, et de leur fort poids moléculaire. De plus, elles ont une capacité à se lier aux hématies, et à créer des rouleaux.

### 2. Diagnostic

Aux examens complémentaires, une hyperglobulinémie monoclonale à IgM, une protéinurie de Bence-Jones, une leucocytose ou leucopénie, et une pancytopenie sont observées.

Le diagnostic différentiel principal de la maladie de Waldenström est le **myélome multiple à IgM**, qui présente un tableau clinique et des complications liées au HVS similaires.<sup>19,91</sup> Cependant, les lésions ostéolytiques et l'hypercalcémie ne sont présentes que dans le myélome multiple à IgM.

Il est donc inutile de mettre en place une thérapie avec des bisphosphonates notamment, dans le cadre de maladie de Waldenström.<sup>92</sup>

Ainsi, la maladie de Waldenström est avant tout un **diagnostic d'exclusion** qu'on peut cependant simplifier par l'association de différents critères : gammopathie monoclonale à IgM, absence de lésions ostéolytiques et une infiltration lymphoplasmocytaire des organes lymphoïdes secondaires et/ou de la moelle osseuse hématopoïétique.<sup>30</sup>

Le diagnostic de certitude reste cependant difficile à établir, les limites entre maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique sécrétante, et lymphome malin lymphoplasmocytaire restant fines.

### 3. Traitement

Le traitement classiquement mis en place en médecine vétérinaire est une association de **chlorambucil** (0,1 mg/kg un jour sur deux, sur 20 jours, répétition mensuelle) et prednisolone. Le melphalan peut également être utilisé. Le suivi de la réponse au traitement par mesure de la viscosité sanguine est à envisager, du fait de la rapidité et du faible coût économique de la méthode.<sup>30</sup>

En médecine humaine, une révision des protocoles thérapeutiques (2009) suggère une bonne efficacité d'une thérapie mixte associant la rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre un antigène spécifique des lymphocytes B, des analogues nucléosidiques, et des agents alkylants ou cyclophosphamides.<sup>93</sup>

### 4. Pronostic

Le pronostic de la maladie de Waldenström chez les animaux de compagnie est sombre à moyen terme. La survie sous traitement est en moyenne de **11 mois**. Des cas d'évolution aigue ont été rapportés, avec une survie de 4 mois sous traitement.<sup>30</sup>

En médecine humaine, la macroglobulinémie de Waldenström est cependant associée à un meilleur pronostic que celui du myélome multiple à IgM.<sup>94</sup>

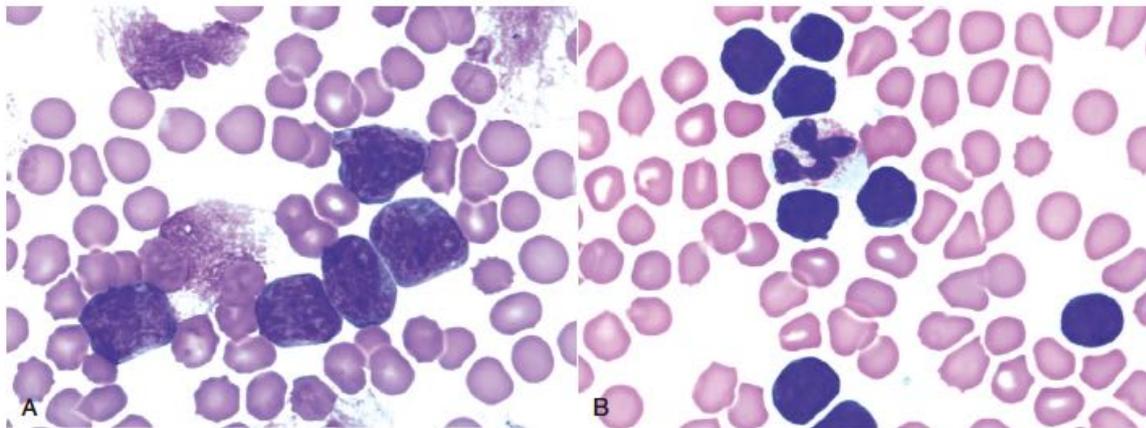
## D. Leucémies lymphoïdes et lymphomes immuno-sécrétants

### 1. Leucémies lymphoïdes B

Les leucémies lymphoïdes sont des **proliférations médullaires** primaires de cellules lymphoïdes avec envahissement secondaire du sang, fréquent mais non systématique.<sup>7</sup>

Il existe différents types de leucémies lymphoïdes, différenciés par leur évolution : les **leucémies lymphoïdes aiguës** (LLA) associées à une prolifération clonale de cellules lymphoïdes blastiques (Figure 11), d'évolution rapide (survie de 1 mois sans traitement), et les **leucémies lymphoïdes chroniques** (LLC) associées à une prolifération clonale de lymphocytes matures (Figure 11), d'évolution plus lente (survie est d'environ 1 an avec traitement, la maladie pouvant évoluer sur plusieurs années)<sup>1</sup>.

Une étude chez le Chien montre que les maladies lymphoprolifératives (maladies liées à la prolifération de cellules lymphoïdes, i.e. les lymphomes et leucémies lymphoïdes) à petites cellules matures sont associées à une **évolution clinique indolente** et une médiane de survie plus élevée.<sup>95</sup>



*Figure 11 : Sang périphérique canin (A) LLA ; grandes cellules lymphoïdes avec nucléoles visibles ; (B) LLC ; petits lymphocytes d'aspect normal<sup>7</sup>*

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux leucémies lymphoïdes chroniques, dans lesquelles des gammopathies monoclonales peuvent être observées, contrairement aux LLA, car l'évolution est trop fulgurante.

#### *a) Incidence, épidémiologie et étiologie*

L'incidence des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) n'est pas connue chez le chien, mais elles semblent plus fréquentes que les leucémies myéloïdes chroniques, et plus fréquentes que les leucémies lymphoïdes aiguës.<sup>7</sup>

Une composante génétique semble entrer en jeu dans l'étiologie des LLC, comme chez les Humains.

Une étude rétrospective sur 500 cas montre une prédisposition chez les petites races (Shi Tzu, Cocker Spaniel, Jack Russel Terrier, Teckel), et chez le Bulldog Anglais et le Pit Bull.

A contrario, des races souvent diagnostiquées avec d'autres néoplasies lymphoïdes telles que le Berger Allemand, le Golden Retriever ou le Rottweiler semblent moins prédisposés à développer une LLC dans cette étude.<sup>96</sup>

Par ailleurs, il n'y a pas de prédisposition liée au sexe de l'animal.

Les LLC sont principalement diagnostiquées chez les vieux Chiens (médiane à 10-11 ans). Cependant, chez les Bulldog Anglais, il semble que la race soit atteinte plus jeune, vers 6 ans.<sup>96</sup>

Les leucémies lymphoïdes chroniques concernent principalement les lymphocytes T (2/3), plus rarement les **lymphocytes B (1/3)**, ce qui contraste avec les LLC humaines, quasi exclusivement à lymphocytes B.<sup>97</sup>

Ce sont lors des LLC à lymphocytes B que l'on peut rencontrer des gammopathies monoclonales. Une **production monoclonale** d'immunoglobuline est rencontrée dans **50 à 68%** des cas de LLC à lymphocytes B chez le Chien. Il s'agit le plus souvent d'une production d'IgM ou d'IgA.<sup>98,96</sup>

**Chez le Chat**, les LLC paraissent encore moins fréquentes que chez le Chien. Leur classification en tant que leucémie lymphoïde est en elle-même une difficulté, du fait des ressemblances cliniques et pathologiques avec les autres *LPD*, ainsi qu'une identification cytologique complexe (différents stades ou types cellulaires impliqués).<sup>7</sup>

Les chats atteints sont généralement diagnostiqués à l'âge médian de 10-12 ans, avec un intervalle de 5 à 20 ans. Même si la corrélation avec le FeLV n'a pas été démontrée, un dépistage systématique doit tout de même être réalisé.<sup>99</sup>

#### *b) Tableau clinique*

Les leucémies lymphoïdes chroniques sont souvent **asymptomatiques**. En effet, la prolifération cellulaire dans ce type de néoplasie est très lente, et l'insuffisance médullaire est longue à s'installer. Elles sont alors fréquemment des découvertes fortuites lors de numération-formule sanguine de routine.<sup>7</sup>

Lorsque les symptômes apparaissent, ceux-ci sont généraux et non-spécifiques.

Chez le Chien, il est rapporté une léthargie, un amaigrissement et une perte d'appétit.

Chez le Chat, le symptôme le plus fréquemment décrit est la perte de poids selon une étude rétrospective de 18 cas.<sup>99</sup>

L'examen physique révèle souvent une splénomégalie, une lymphadénopathie périphérique (50% des cas dans l'étude rétrospective de Bromberek), et une hépatomégalie (25 % des cas).<sup>96</sup>

La numération formule sanguine montre une **leucocytose importante**, souvent supérieure à 30 000 cellules/ $\mu$ L. Cette valeur est cependant très variable selon les études et cas cliniques rapportés. Une **lymphocytose** persistante est présente (médiane du comptage lymphocytaire : 24 600/ $\mu$ L, avec 94% de lymphocytes B<sup>7</sup>). En revanche, une neutropénie et une thrombopénie sont peu communes. Une anémie, souvent non-régénérative, est rencontrée dans 25% des cas.<sup>96</sup>

Quelques syndromes paranéoplasiques existent dans le cas de leucémies lymphoïdes. 80% des chiens avec une leucémie lymphoïde de type B présentent une hyperglobulinémie. Cette hyperglobulinémie se révèle être une production monoclonale d'immunoglobulines dans 68% des cas (type d'immunoglobuline non précisé).<sup>98</sup> Dans une étude de 18 chiens sur les gammopathies monoclonales, un cas était une leucémie lymphoïde chronique et présentait une hyperglobulinémie à IgM.<sup>19</sup> L'hypercalcémie est en revanche moins fréquente, rencontrée dans environ 13% des cas.<sup>96,98</sup>

### *c) Diagnostic*

La suspicion de leucémie lymphoïde chronique chez le Chien se fait sur le signalement, l'épidémiologie, l'évolution chronique et les signes cliniques.

La numération formule sanguine montre une **lymphocytose marquée** pouvant aller jusqu'à  $200.10^9$  lymphocytes/L ou plus. Elle permet à elle seule d'établir le diagnostic de LLC, dès lors qu'elle dépasse le seuil de  **$100.10^9$  lymphocytes/L**.<sup>1</sup>

La morphologie des lymphocytes ainsi que la détermination de leur immunophénotype (par cytométrie en flux, les marqueurs CD21, CD45, CD79a étant considérés comme spécifiques des cellules lymphoïdes de la lignée B<sup>100,97</sup>) sont également des critères diagnostiques. En effet, chez le Chien sain, 80% des lymphocytes circulants sont des lymphocytes T, et 15% sont des lymphocytes B. En cas de morphologie anormale, ou de modification dans les proportions des populations de lymphocytes T ou B, une leucémie lymphoïde peut être suspectée.<sup>7</sup>

La réalisation du myélogramme ne révèle pas d'anomalie flagrante. La moelle osseuse est souvent riche à dominante de cellules différenciées, ce qui, en complément du reste du tableau clinique et sanguin, vient appuyer le diagnostic.<sup>1</sup>

Le diagnostic différentiel se fait avec des lymphocytoses réactionnelles en cas d'infections comme l'Ehrlichiose chronique. Cela peut être délicat en début d'évolution.<sup>1,7</sup>

Chez le **Chat**, le diagnostic se fait sur différents critères : une augmentation de lymphocytes différenciés dans le sang périphérique, petits et matures, et une moelle osseuse composée à plus de 15% de lymphocytes matures.<sup>99</sup>

### *d) Traitement*

Du fait de l'évolution chronique, la mise en place d'un traitement spécifique en début d'évolution est controversée, autant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. Chez l'Homme, un traitement est établi en cas de cytopénie(s).<sup>1</sup>

En cas de découverte fortuite, il est d'usage de ne pas instaurer de traitement, mais d'appliquer une **surveillance** régulière. Un examen clinique mensuel ou bimensuel, ainsi que des numération-formules sanguines de contrôle sont conseillés. Mis en place trop précocement, le traitement n'aura qu'une réponse tardive et différée, de 1 à 6 mois, du fait de la faible prolifération des LLC en début d'évolution.<sup>7</sup>

Un traitement est initié en cas d'anémie, de spléno- ou d'hépatomégalie, de lymphadénopathie ou encore de lymphocytose. Il n'y a pas de consensus quant au seuil de lymphocytose critique pour initier le traitement.

Chez le **Chien**, la molécule la plus efficace est le **chlorambucil** *per os* à 0,2mg/kg/j pendant 7 à 14 jours puis 0,1 mg/kg/j. La posologie est à moduler selon la réponse clinique, et la tolérance de la moelle osseuse au traitement.

Un ajout de prednisolone (1 mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines puis 0,5 mg/kg un jour sur 2) est souvent conseillé pour accroître l'efficacité du traitement.

En cas de non-réponse au traitement, l'ajout de vincristine peut être effectué, ou le chlorambucil peut être remplacé par des cyclophosphamides.<sup>7</sup>

Le traitement est seulement palliatif, les rémissions sont rares, et l'issue toujours fatale. Cependant, compte-tenu de l'évolution indolente de la maladie, une survie de 1 à 3 ans sous traitement, avec une bonne qualité de vie, est fréquente. Une étude sur les LLC canines, incluant 43 chiens, a montré l'influence de l'immunophénotype sur la survie, avec une médiane à **480 jours** pour les LLC à lymphocytes B et **930 jours** pour les LLC à lymphocytes T.<sup>100</sup>

Chez le **Chat**, on utilise également le protocole chlorambucil-prednisolone, aux doses respectives de 0,2 mg/kg/j et 1 mg/kg/j. Dans une étude rétrospective de 18 cas, 16 chats ont été traités et **90%** ont eu une **bonne réponse au traitement** avec une stabilisation sur 6 mois, durée au bout de laquelle le suivi de cas a été arrêté.<sup>99</sup>

#### *e) Pronostic*

Chez le Chien, la survie sans traitement peut être supérieure ou égale à un an. Et en cas de traitement, il y a une normalisation du nombre de lymphocytes dans 70% des cas, avec une survie moyenne d'un an.<sup>100</sup>

La survie chez le Chat avec traitement est équivalente à celle du Chien.

La gammopathie monoclonale dans ce contexte n'est pas un **facteur pronostic négatif**, contrairement à l'**anémie** et le **jeune âge** de l'animal au diagnostic.<sup>100</sup>

#### *f) Syndrome de Richter<sup>101</sup>*

Chez le Chien, la leucémie lymphoïde chronique peut être stable sur plusieurs mois à années, et **évoluer subitement** en lymphome agressif, à grands lymphocytes. En médecine humaine, cela correspond au syndrome de Richter, qui apparaît dans 2 à 20% des cas.

Sur une cohorte de **153 Chiens atteints de LLC**, 10% de chiens avec un type B ont évolué en lymphome agressif, avec lymphadénopathie, perte de poids, vomissements, toux et signes neurologiques.

Cette évolution a eu lieu dans les 2 à 16 mois après le diagnostic de LLC.

La survie médiane chez les 8 Chiens a été de **41 jours** malgré une thérapeutique agressive mise en place.<sup>101</sup>

## 2. Lymphomes immunosécétrants

Les lymphomes sont des proliférations tumorales malignes de cellules lymphoïdes dans les organes lymphoïdes secondaires. Ces tumeurs peuvent dans un second temps envahir le sang (phase leucémique), et la moelle osseuse hématopoïétique.

Bien que les lymphomes soient des cancers fréquents chez le Chien (83% des tumeurs hématopoïétiques, 7 à 14% des tumeurs canines<sup>7</sup>) et chez le Chat (61% des tumeurs hématopoïétiques, n = 400<sup>7</sup>), une gammopathie monoclonale n'apparaît que chez 6% des chiens malades (n=40<sup>102</sup>) et très rarement chez les chats (4 cas trouvés dans la littérature<sup>102,103,104</sup>).

Les cas décrits chez le Chien rapportent des gammopathies à IgA majoritairement (3 cas<sup>102,105</sup>), et un cas à IgM<sup>105</sup>.

Chez le Chat, 3 cas de lymphomes associés à une gammopathie à IgG ont été décrits<sup>103,102</sup>, et un cas à IgM<sup>104</sup>.

Au vu de la rareté des cas de lymphomes sécrétrants rapportés, de la distinction difficile des MRD chez le Chat, et de la grande variété des lymphomes, une description brève de ces tumeurs sera réalisée dans cette partie.

### *a) Description des lymphomes*

Le lymphome ne représente pas qu'une entité pathologique unique mais regroupe de nombreux types, autant chez le Chien que chez le Chat.

Chez le Chien, le lymphome peut présenter jusqu'à 12 sous-types<sup>7</sup>, nous retiendrons principalement : le lymphome ganglionnaire (multicentrique ou localisé), le lymphome digestif, et le lymphome extra-ganglionnaire.

Chez le Chat, le lymphome peut également être divisé en ces trois grands groupes selon la localisation anatomique. Il existe un lien entre le lymphome et l'infection par le virus FeLV.

Le lymphome bénéficie des stades établis et décrits dans le Tableau XIII.

Tableau XIII : Stades cliniques de lymphome chez le Chien et le Chat<sup>7</sup>

<b>Localisation anatomique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Multicentrique</b></li> <li>• <b>Gastro-intestinale</b></li> <li>• Médiastinale</li> <li>• <b>Cutanée</b></li> <li>• <b>Autres</b></li> </ul>
<b>Stades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Atteinte d'un nœud lymphatique ou d'un organe</li> <li>II. Atteinte régionale de plusieurs nœuds lymphatiques avec ou sans les amygdales</li> <li>III. Polyadénomégalie multicentrique</li> <li>IV. Atteinte hépatique et/ou splénique (± stade III)</li> <li>V. Atteinte médullaire et hématologique (± stades I-IV)</li> </ul>
<b>Sous-stades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Sans signes cliniques associés</li> <li>b. Avec signes cliniques associés</li> </ul>

Les lymphomes peuvent être également classés selon leur grade : haut ou bas, déterminé par cytologie et histologie. Les lymphomes de bas grade se caractérisent par des cellules lymphoïdes matures, différenciées, de petite taille, avec un index mitotique faible. A l'inverse, les lymphomes de haut grade se caractérisent par des cellules blastiques, de grande taille, avec un index mitotique élevé.<sup>1</sup>

Les lymphomes agressifs sont les plus fréquemment rencontrés chez les chiens, bien que des formes indolentes existent. Chez le Chat, la forme gastro-intestinale indolente est la plus fréquente.<sup>7</sup>

Le lymphome peut impliquer soit la lignée lymphoïde T, soit la lignée lymphoïde B.

#### *b) Epidémiologie et tableau clinique*

Les chiens sont généralement atteints vers l'âge médian de 6 à 9 ans. Les chats atteints sont adultes ou vieux (médiane à 9-13 ans).<sup>7</sup>

Les signes cliniques du lymphome sont très variables et dépendent principalement de la localisation de la tumeur (Tableau XIV).

*Tableau XIV : Manifestations cliniques selon localisation anatomique du lymphome<sup>1</sup>*

Localisation anatomique	Signes cliniques
<b>Forme ganglionnaire (Chien surtout)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyadénomégalie : gradient décroissant antéro-postérieur, diamètre &gt; 5 cm ; adénomégalie interne également</li> <li>• Forme localisée plus délicate à détecter (peut être un nœud lymphatique réactionnel)</li> </ul>
<b>Forme digestive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vomissements, diarrhées, méléna</li> <li>• Amaigrissement, anorexie</li> <li>• Différentiel : MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)</li> </ul>
<b>Forme médiastinale (Chat surtout)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epanchement pleural</li> <li>• Signes respiratoires : dyspnée, toux</li> </ul>

### *c) Diagnostic*

La clinique du lymphome permet avant tout de poser une suspicion. En effet, la polyadénomégalie n'est pas pathognomonique de lymphome, et peut être secondaire à un processus infectieux.

Le diagnostic de certitude s'établit sur la cytologie et/ou histologie. Ce dernier peut être appuyé par l'immunophénotypage de la population cellulaire tumorale (cytométrie en flux ou immunohistochimie) permettant de déterminer son appartenance à la lignée B ou T<sup>105</sup>. De plus, un test *PCR for antigen receptor rearrangement* PARR peut être utilisé pour tester la clonalité des cellules lymphoïdes, et ainsi renforcer le diagnostic<sup>106</sup>.

### *d) Traitement et pronostic*

Chez le Chien, de nombreux protocoles existent mais la plupart sont basés sur la combinaison CHOP, associant le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine, et la prednisolone.<sup>7</sup>

Les chiens avec un lymphomes de haut grade sous traitement ont des survies supérieures à 6 mois, mais une guérison complète est rare (<10%).<sup>7</sup>

Lors de formes indolentes, les chiens peuvent vivre des années sans traitement.

Chez le Chat, les formes indolentes peuvent être gérées avec une association de chlorambucil et de prednisolone, avec des survies de plusieurs années, parfois supérieures à 3 ans.

Lors de formes plus agressives, une chimiothérapie similaire à celle du Chien peut être mise en place, avec cependant une survie moins importante (<1 ans).<sup>7</sup>

## E. Autres gammopathies monoclonales

### 1. Maladie des chaînes légères et maladie des chaînes lourdes

La maladie des chaînes légères et la maladie des chaînes lourdes sont **décrites** chez l'Homme mais restent des entités pathologiques exceptionnelles chez les animaux domestiques. Elles résultent de la prolifération monoclonale de cellules lymphoplasmocytaires.

La maladie des chaînes lourdes se caractérise par la production de chaînes lourdes monoclonales incapables de s'associer à des chaînes légères pour former une immunoglobuline complète. La maladie peut être diagnostiquée en présence de chaînes lourdes en quantité excessive dans le sérum et les urines, sans chaînes légères, lors de prolifération lymphoïde. Cette maladie a été décrite chez un seul chien à notre connaissance, avec production de chaînes  $\alpha$ , dans un contexte de myélome multiple. Ce chien a été traité avec un protocole melphalan prednisolone pendant 11 semaines.<sup>11</sup>

La maladie des chaînes légères est quant à elle caractérisée par la production de chaînes légères libres en quantité excessive, sans augmentation de la protéinémie ou de modification du profil électrophorétique, et est associée à une protéinurie de Bence-Jones. En effet, les chaînes légères libres sont filtrées du sérum vers les urines par les reins. Elle est principalement rencontrée en cas de myélome multiple.

Du fait des valeurs protéiques sériques normales, elle peut être difficile à diagnostiquer, et est probablement sous-diagnostiquée chez le Chien. Elle a été décrite chez 5 chiens et 1 chat.<sup>107,17,19,14,108</sup>

### 2. GMSI : Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée sont des gammopathies bénignes. Elles se caractérisent par la présence d'une paraprotéine monoclonale, sans ostéolyse, infiltration médullaire, protéinurie de Bence-Jones, insuffisance rénale, anémie ou hypercalcémie.

Chez l'Homme, il s'agit le plus souvent d'un **état pré-cancéreux**, qui peut évoluer ou non en myélome multiple. Cette évolution dépend de différents facteurs qui seront détaillés dans la partie III.

Il semble exister **quelques cas** de GMSI chez le Chien (4 à notre connaissance), souvent associés à des maladies intercurrentes comme l'Ehrlichiose, ou une hyperparathyroïdisme primaire.<sup>48,47,109</sup> Deux cas ont également été rapportés chez le Chat, dont un avec une paraprotéinémie rapportée 9 ans auparavant.<sup>110,21</sup>

Les GMSI sont probablement sous-diagnostiquées chez les animaux domestiques, les paraprotéinémies n'apparaissant pas toujours lors de mesures de la protéinémie notamment. Il serait cependant intéressant de connaître leur incidence et leur implication dans l'évolution des tumeurs lymphoplasmocytaires chez le Chien et le Chat.

### III. Les gammopathies monoclonales en médecine humaine : notion de pathologie comparée

Au cours des dernières années, la médecine humaine a progressé dans sa compréhension des gammopathies monoclonales. Ces avancées ont permis d'adopter de nouvelles méthodes diagnostiques et d'affiner le pronostic des patients atteints.

#### A. Classification des gammopathies monoclonales en médecine humaine

Chez l'Homme, la classification des gammopathies monoclonales primaires est plus précise et détaillée que chez le Chien et le Chat (Tableau XV). Différentes formes de myélome sont notamment décrites : le myélome symptomatique, asymptomatique, non-sécrétant et ostéosclérotique, ainsi que l'état pré-cancéreux représenté par les GMSI.

*Tableau XV : Classification des gammopathies monoclonales en médecine humaine<sup>111</sup>*

Tumeurs plasmocytaires	GMSI : gammopathie monoclonale de signification inconnue
	Myélome multiple <ul style="list-style-type: none"><li>• Myélome multiple</li><li>• Myélome asymptomatique</li><li>• Myélome non sécrétant</li><li>• Myélome ostéosclérotique</li><li>• Leucémie plasmocytaire</li></ul>
	Plasmocytome <ul style="list-style-type: none"><li>• Osseux isolé</li><li>• Extramédullaire</li></ul>
Tumeurs lymphoïdes	Lymphome Leucémie lymphoïde Macroglobulinémie de Waldenström
Autres gammopathies	Maladie des chaînes lourdes Maladie des chaînes légères

Le tableau XVI présente les critères de différenciation des formes de myélomes multiples.

*Tableau XVI : Critères de différenciation des myélomes multiples<sup>111</sup>*

Forme de myélome	Critères
<b>GMSI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraprotéinémie &lt; 30 g/L</li> <li>• Population plasmocytaire médullaire &lt; 10%</li> <li>• Absence de CRAB</li> </ul>
<b>Myélome asymptomatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraprotéinémie &gt; 30 g/L &amp;/ou</li> <li>• Population plasmocytaire médullaire &gt; 10%</li> <li>• Absence de CRAB</li> </ul>
<b>Myélome multiple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraprotéine dans le sang ou les urines</li> <li>• Population plasmocytaire médullaire clonale &gt; 10%</li> <li>• Présence de CRAB</li> </ul>

CRAB = *Calcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesion* : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses (ostéolytiques ou ostéopéniques, fractures spontanées) ; le CRAB définit les modifications paracliniques traduisant une atteinte lésionnelle des organes par le myélome multiple.

## B. Méthodes diagnostiques actuelles et rôle du typage des immunoglobulines

Le myélome multiple étant la gammopathie monoclonale primaire la plus fréquemment citée chez l'Homme, nous nous sommes attachés à décrire les dernières avancées diagnostiques, datant de la révision des critères par le Groupe de Travail International sur le Myélome multiple en 2014.

Les auteurs ont porté une importance particulière à trouver des facteurs de risque de progression rapide d'un myélome asymptomatique à un myélome multiple, afin de mettre une chimiothérapie adaptée en place rapidement. Cette mise en place rapide permettrait de réduire les dommages organiques du myélome multiple se manifestant par le CRAB.<sup>112</sup>

Les critères établis sont regroupés dans le Tableau XVII.

Tableau XVII : Critères diagnostiques du myélome multiple établis par le Groupe de Travail International sur le Myélome multiple<sup>112</sup>

Nature du critère	Modification	Interprétation
Plasmocytes médullaires	Plasmocytose > 60% (Myélogramme, biopsie)	Diagnostic de myélome multiple, avec ou sans CRAB → Initiation thérapie
Clonalité cellulaire	Plasmocytes clonaux > 10% (Immunohistochimie, immunofluorescence, cytométrie en flux)	Diagnostic de myélome multiple
Chaînes légères libres	Chaînes légères libres > 100 mg/L Ratio CL clonales/CL autres > 100	Progression imminente en myélome multiple → Initiation thérapie
Lésions osseuses	Au moins une lésion ostéolytique (>5mm) au scanner → CRAB, même si non visible radiographiquement	Diagnostic de myélome multiple*
	IRM : 1 lésion focale ou plus	Risque de progression élevé en myélome multiple
Insuffisance rénale	Créatinine > 40% valeur haute usuelle → CRAB	Diagnostic de myélome multiple*
Paraprotéine	Pas nécessaire	Distinction myélome sécrétant / myélome non-sécrétant

\* : en association avec d'autres critères.

De nombreux critères sont déjà utilisés dans le diagnostic du myélome multiple chez les animaux de compagnie. Une démocratisation du scanner pour l'évaluation des lésions osseuses permettrait cependant un diagnostic plus précoce du myélome multiple.

### C. Pronostic des gammopathies monoclonales chez l'Homme

Les isotypes d'immunoglobulines sont toujours typés en cas de gammopathie monoclonale chez l'Homme afin d'avoir un critère diagnostique supplémentaire.

Leur valeur pronostique a par ailleurs été étudiée, notamment pour les GMSI.

En effet, les GMSI étant des états pré-cancéreux pouvant évoluer ou non en myélome multiple, de nombreux facteurs de risque de progression ont été déterminés. Les GMSI sont classées selon le type d'immunoglobuline monoclonale : GMSI à IgM, GMSI à non-IgM.

Les GMSI à **IgM** évoluent depuis des cellules lymphoplasmocytaires, et sont associés à un risque de progression en **macroglobulinémie de Waldenström**.<sup>113</sup>

Les GMSI à **non-IgM** (c'est-à-dire à IgG, IgA ou à chaînes légères) évoluent depuis des plasmocytes matures, et sont associés à un risque de progression en **myélome multiple**.<sup>113</sup>

Ainsi, le type d'Ig est associé à un risque particulier de développer un type de maladie.

De plus, l'isotype a également été associé à un risque de progression des GMSI, peu importe la maladie finale.

Une GMSI à **IgG** est considérée à **faible risque de progression**. Une GMSI à **IgM ou IgA** est considérée à **risque élevé de progression**.<sup>114</sup>

D'autres **facteurs pronostiques** sont associés à un risque élevé de progression en maladie cancéreuse : une paraprotéinémie > 15 g/L, un ratio des chaînes légères  $\lambda/\kappa$  modifié, et l'âge.<sup>113</sup> Une étude sur 13 humains a montré que l'immunosuppression des types d'immunoglobulines non-impliquées dans la gammopathie est associée à un temps de progression plus court des GMS et myélomes asymptomatiques en myélome multiple, notamment en cas de gammopathie à IgG/ $\kappa$ .<sup>3</sup>

Dans le cadre du **myélome** multiple, les myélomes à **IgG** sont les plus **fréquents** (52 %), ensuite ceux à IgA (21%). Les myélomes à IgM sont très rares (0,5%).<sup>115</sup>

Une étude sur 1202 patients a montré qu'une production monoclonale d'IgA est un facteur pronostique négatif, notamment dans le cadre de profil génétique à haut risque.

Une étude récente (2020) sur 88 patients atteints de tumeurs plasmocytaires (myélome multiple, myélome asymptomatique ou GMSI) a montré que les gammopathies à **IgA** étaient associées à une durée de vie **inférieure** par rapport aux patients souffrant de gammopathies à IgG, cette différence ne se manifestant pas lors des 5 premières années d'évolution. Cette étude a également montré que les gammopathies à IgA étaient associées à une complexité génomique plus importante.<sup>2</sup>

D'autres facteurs pronostiques négatifs ont été déterminés dans le cadre du myélome multiple : insuffisance rénale<sup>115</sup>, thrombopénie, ratio Neutrophiles/Lymphocytes élevé, et augmentation de la CRP (protéine C réactive, indicatrice d'un processus inflammatoire important)<sup>116</sup>.

Ainsi, pour les tumeurs plasmocytaires humaines, l'isotype de l'immunoglobuline permet de fournir des indications pronostiques, comme le risque d'évolution vers une forme clinique, ou le temps de survie.

Les gammopathies monoclonales primaires sont des tumeurs lymphoplasmocytaires rares et variées chez le Chien et le Chat, dont le pronostic à moyen ou long terme reste réservé, et dont le traitement dépend de la nature du cancer en cause.

Bien qu'elles soient de plus en plus documentées, aucune étude à notre connaissance n'a étudié les corrélations possibles entre la classe de l'immunoglobuline monoclonale et le pronostic chez les carnivores domestiques.

En médecine humaine, déterminer cette classe permet d'apporter des informations essentielles au clinicien comme au patient : le risque et le type de progression, ainsi que le pronostic. Le typage se révèle alors être un outil diagnostique, permettant une gestion thérapeutique adaptée et pronostique.

En médecine vétérinaire, le typage des immunoglobulines reste peu utilisé, et n'est réalisé en France que par un seul laboratoire, le LDHVet/LabOniris.

En association avec ce laboratoire, nous nous sommes demandé ce que le typage pouvait apporter dans la gestion et l'évolution des gammopathies monoclonales chez le Chien et le Chat.

Le typage nous apparaissait comme un outil intéressant dans le diagnostic (confirmation d'une gammopathie monoclonale, orientation vers un type tumoral), chez le Chien comme chez le Chat. Son potentiel intérêt pronostique pourrait également être intéressant pour les vétérinaires confrontés à ces gammopathies, afin d'avoir des discussions éclairées avec les propriétaires sur la gestion de leur animal, notamment d'un point de vue thérapeutique.

Partie II  
Etude rétrospective



## I. Matériels et méthodes

Pour cette étude, **tous les cas d'immunoélectrophorèses de chiens et de chats réalisés au LDHVet entre 2014 et 2019** ont été étudiés. Différents critères d'inclusion et d'exclusion, décrits dans les paragraphes suivants, ont été appliqués à ces cas et ont permis d'obtenir une **cohorte d'étude finale de 25 cas**.

Les méthodes utilisées pour construire cette étude sont diverses.

Une électrophorèse des protéines sériques avait été réalisée au préalable de l'immunoélectrophorèse, au LDHVet ou non, qui avait orienté le diagnostic vers une gammopathie monoclonale (pic d'aspect monoclonal dans la région des gamma ou au début de la région des beta globulines). Nous détaillerons donc brièvement le principe de l'électrophorèse des protéines sériques avant d'expliquer celui de l'immunoélectrophorèse et le protocole utilisé au LDHVet. Les différentes fractions protéiques visualisables à l'électrophorèse sont détaillées en annexe 1.

Enfin, nous exposerons les méthodes statistiques utilisées dans l'analyse des résultats.

### A. Matériel : animaux

Le laboratoire LDHVet/LabOniris d'ONIRIS, est le seul laboratoire vétérinaire français à proposer la réalisation d'immunoélectrophorèse.

Dans notre étude, les demandes d'immunoélectrophorèse strictes ont été peu fréquentes (7 cas sur 35, dans les dossiers de gammopathie monoclonale). Ces dernières ont principalement été réalisées suite à la mise en évidence d'un pic monoclonal sur le profil électrophorétique des protéines totales.

#### 1. Critères d'inclusion

Ni l'espèce ni la race n'ont été des critères de sélection des dossiers.

Dans un premier temps, tous les dossiers de chiens et de chats dont l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse ont permis le diagnostic d'une gammopathie monoclonale ont été sélectionnés. Une première cohorte a été obtenue, que nous appellerons **cohorte 1**.

Ainsi, 35 animaux dont **28 chiens et 7 chats**, ont été retenus (Figures 12 et 13).

Dans un second temps, les dossiers sélectionnés ont été étudiés afin de connaître l'origine de la gammopathie monoclonale détectée par l'immunoélectrophorèse.

Un questionnaire, décrit plus loin (cf Annexe 1), a été envoyé aux vétérinaires ayant référé les cas afin de collecter différentes données, notamment le diagnostic ou hypothèse diagnostique la plus probable, la gestion thérapeutique et le temps de survie des animaux.

Seuls les dossiers présentant un diagnostic de certitude ou une suspicion de néoplasie ont ensuite été retenus. Cela constitue **la cohorte 2**.

Au total, 25 animaux dont **19 chiens et 6 chats**, ont été inclus dans la cohorte 2 (Figures 12 et 13).

Parmi ces 25 cas, 3 cas n'ont pas bénéficié d'un suivi (2 cas sans réponse de la part des vétérinaires, 1 cas perdu de vue après diagnostic). Ils ont tout de même été inclus dans l'étude car un diagnostic de certitude avait été établi et communiqué au laboratoire.

## 2. Critères d'exclusion

Au départ de notre étude, tous les dossiers pour lesquels une immunoélectrophorèse était demandée ou intéressante (c'est-à-dire proposée par le laboratoire) ont été étudiés, soit 58 dossiers, 46 chiens et 12 chats.

7 dossiers n'ont pas reçu de réponse favorable à la réalisation d'une immunoélectrophorèse. Ces dossiers, tous des chiens, ont donc été exclus.

Les dossiers ne révélant pas de gammopathie (hypoalbuminémie sévère, hypoprotéinémie, ou très légère augmentation d'une immunoglobuline) ont été retirés de l'étude, soit 8 dossiers, 7 chiens et 1 chat.

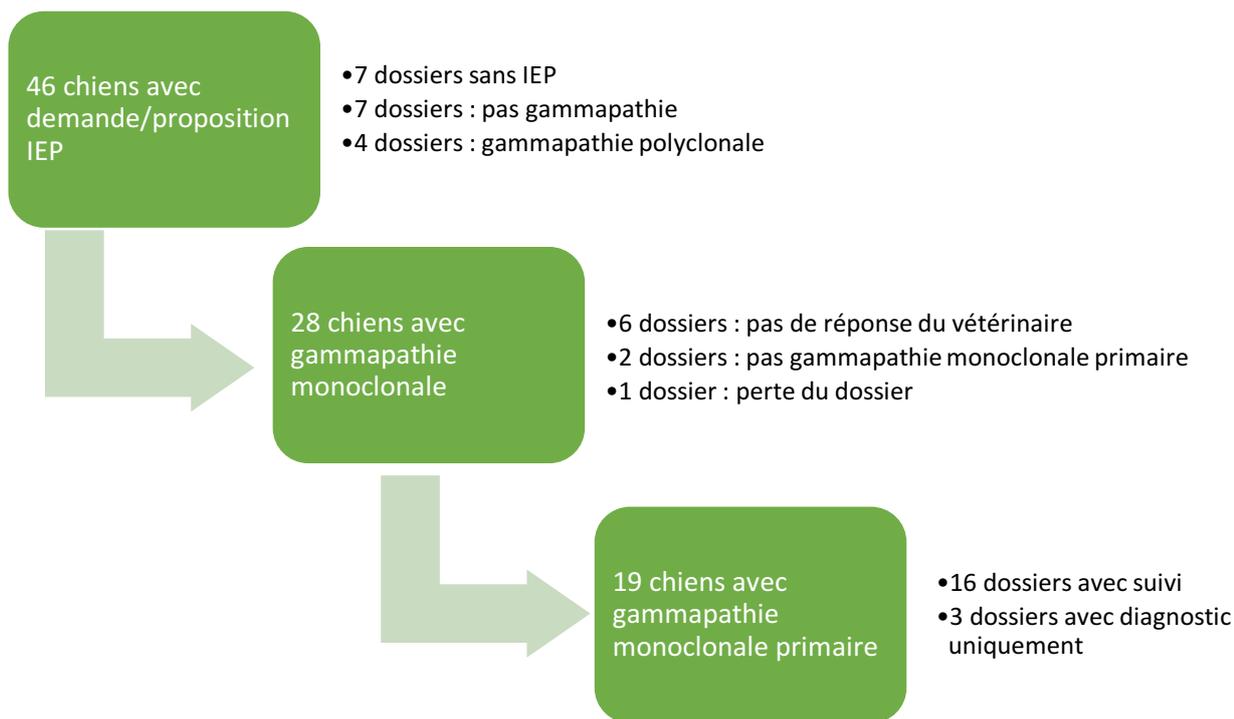
Les dossiers dont l'immunoélectrophorèse a détecté une gammopathie bi ou polyclonale n'ont pas été retenus, soit 8 dossiers, 4 chats et 4 chiens.

Les dossiers dont le questionnaire est resté sans réponse de la part du vétérinaire ne permettaient pas de connaître le suivi de l'animal, et n'ont donc pas été intégrés dans la cohorte 2, soit 5 dossiers.

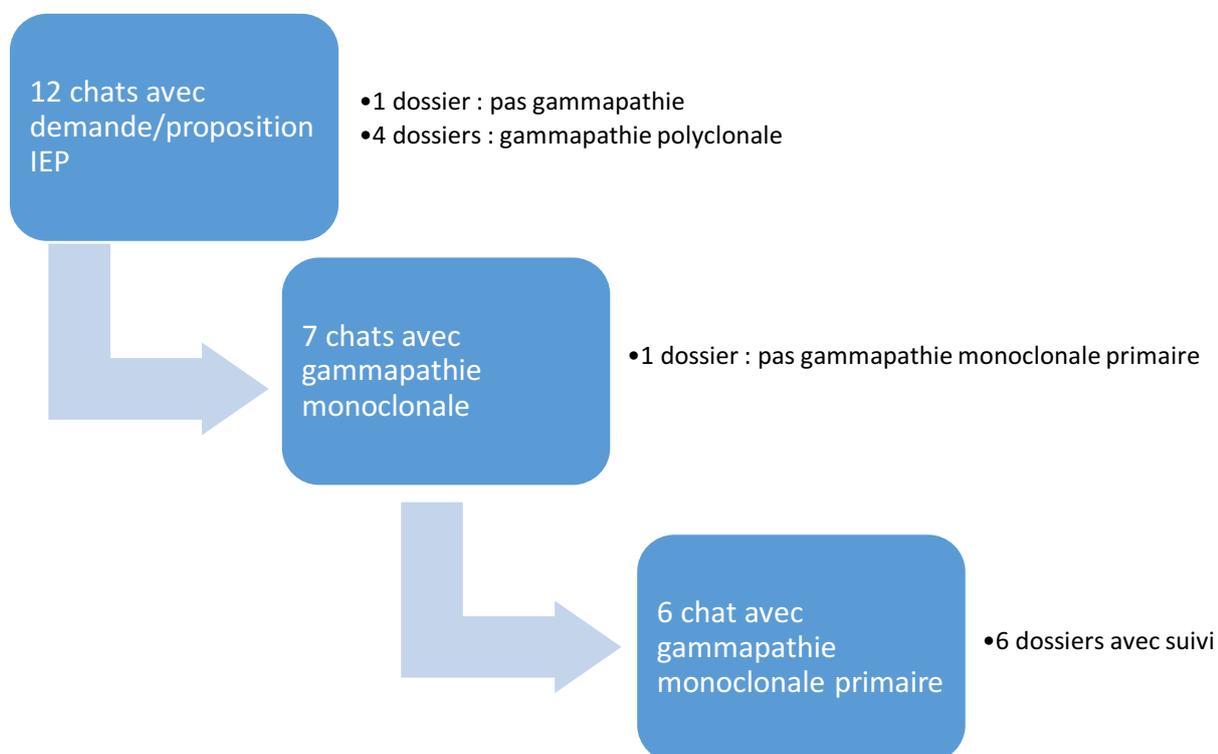
D'autres dossiers ont été exclus en fonction du diagnostic de certitude. Les gammopathies secondaires, ainsi que les diagnostics aberrants n'ont pas été retenus : cas de leishmaniose, mastocytome intestinal, une suspicion d'envenimation, processus inflammatoire à médiation immune, soit 4 dossiers.

Un dossier a été exclu car la clinique n'avait plus le dossier papier, ne permettant ni de connaître le suivi de l'animal, ni les hypothèses diagnostiques formulées par le vétérinaire.

Au total, **10 cas ont été exclus de l'étude**, à la constitution de la cohorte 2 (Figures 12 et 13).



*Figure 12 : Sélection des dossiers de chiens pour la constitution des cohortes d'étude 1 et 2 ; IEP : immunoélectrophorèse*



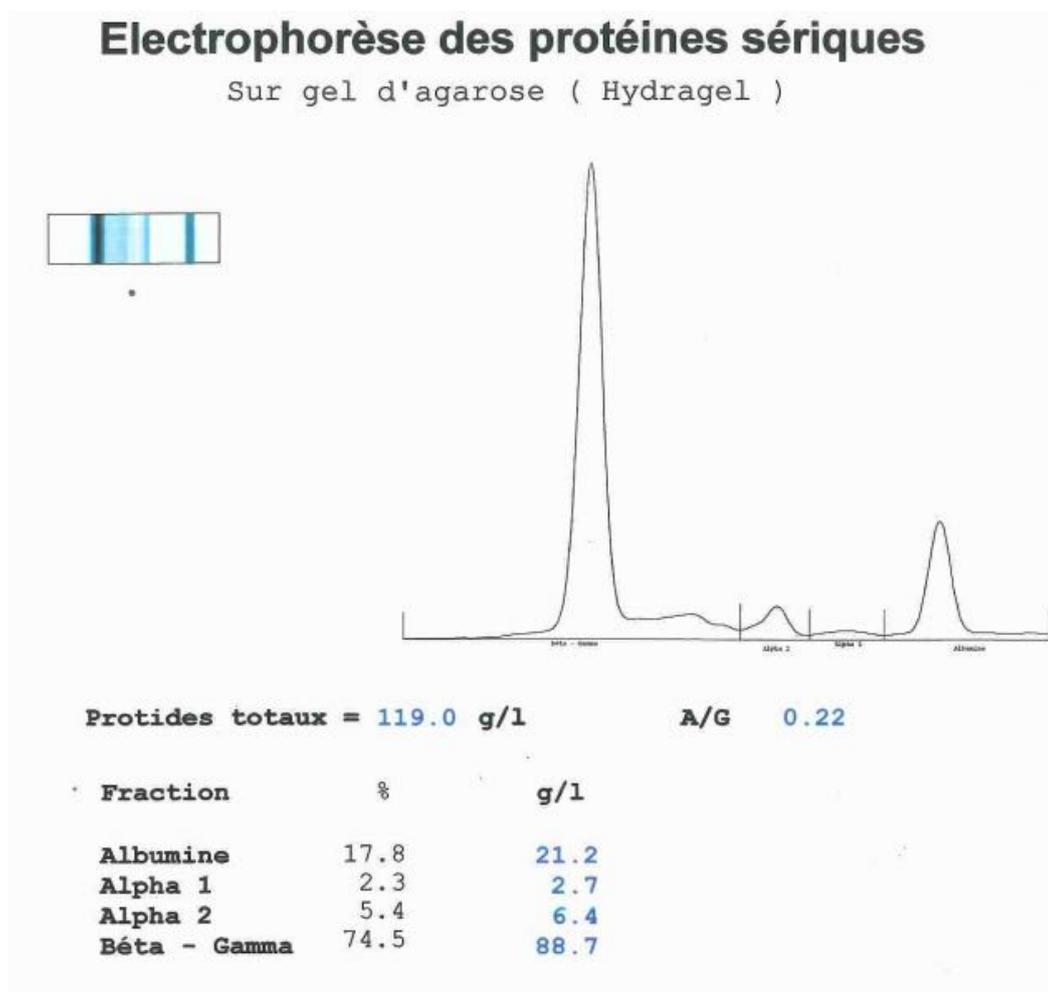
*Figure 13 : Sélection des dossiers de chats pour la constitution des cohortes d'étude 1 et 2 ; IEP : immunoélectrophorèse*

## B. Electrophorèse des protéines sériques : principe et protocole utilisé au LDHVet/LabOniris

L'électrophorèse des protéines sériques est une méthode de séparation des protéines contenues dans le sérum sur un gel (agarose ou cellulose selon les techniques) via l'application d'un champ électrique. Cette séparation dépend des différences de charges, de tailles et de structures des molécules, ainsi que de la nature du support (gel) et de l'intensité du champ électrique appliqué.<sup>117,118</sup>

À pH basique, la majorité des protéines porte une charge globalement négative. Elles migrent ainsi de la cathode (-) vers l'anode (+). Après migration, les protéines sont colorées (rouge ponceau, bleu de coomassie ou noir amide le plus souvent). L'analyse densitométrique de la coloration permet l'obtention d'une courbe, appelée électrophorégramme ou protéinogramme. L'intégration de l'aire sous la courbe pour chaque pic obtenu donne alors la quantité relative du groupe de protéines considéré, exprimée en pourcentage du total. Couplée à une mesure de protéines totales, la concentration de chaque groupe de protéines peut ainsi être obtenue.<sup>118</sup> (Figure 14)

Au LDHVet/LabOniris, l'automate utilisé est l'Hydrasys 2 Scan de chez Sebia. Cet automate réalise les électrophorèses sur gel d'agarose et utilise le colorant noir amide.



*Figure 14 : Exemple d'un tracé électrophorétique des protéines sériques d'un chien atteint de myélome multiple à IgG, réalisée au LDHVet/LabOniris*

## C. Immunoélectrophorèse<sup>119</sup> : principe et protocole utilisé au LDHVet

### 1. Principe de l'immunoélectrophorèse

L'immunoélectrophorèse est une technique de biochimie moléculaire consistant à combiner électrophorèse et immunoprécipitation dans le but d'identifier et caractériser les protéines présentes dans des mélanges biologiques complexes.

#### *a) Séparation des protéines*

La première étape de l'immunoélectrophorèse est la séparation des protéines par électrophorèse (*cf supra*).

Cette séparation, selon la charge et le poids moléculaire des protéines, est nécessaire car les échantillons à tester sont des mélanges complexes de protéines de différentes natures (*cf Annexe 1*).

Le manipulateur dépose les sérums Patient (P) et Contrôle (C) dans les puits prévus à cet effet, et met ensuite le gel dans la cuve d'électrophorèse, qui permet d'appliquer un courant électrique et donc de faire migrer les protéines.

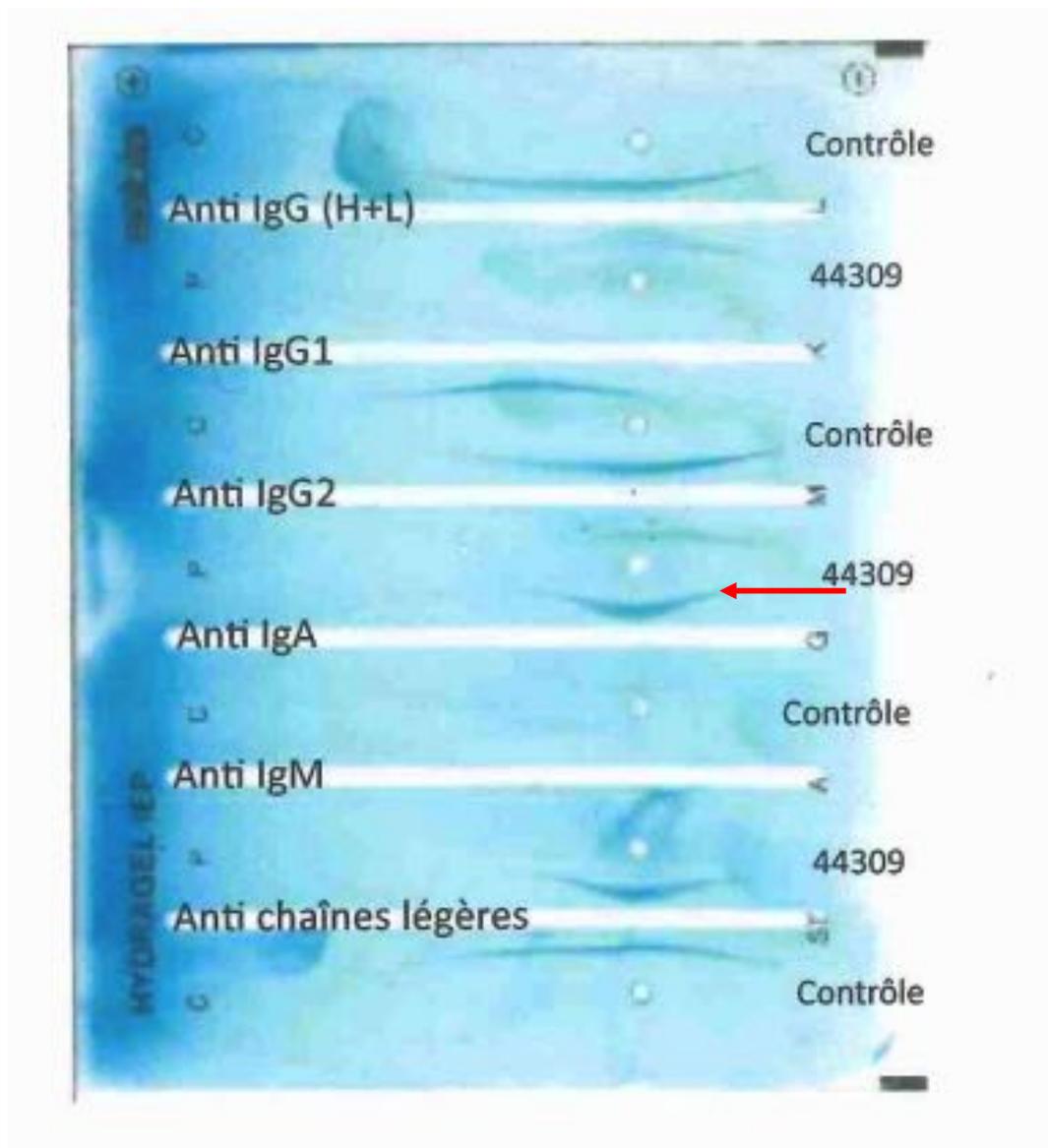
#### *b) Immunoprécipitation*

L'immunoprécipitation des protéines séparées par électrophorèse permet de révéler par une réaction immunologique spécifique les classes d'immunoglobulines présentes dans le sérum et leur quantité relative.

Le gel d'électrophorèse est incubé pendant 24 heures avec différents immuns-sérums. Ceux-ci sont composés d'anticorps anti-Immunoglobulines. Ils sont déposés dans les rigoles présentes parallèlement aux pistes de migration du sérum Patient et Contrôle.

L'incubation permet l'immunodiffusion de l'immun-sérum. Une fois que celui-ci entre en contact avec l'immunoglobuline dont il est l'anticorps, une réaction antigène-anticorps conduit à la précipitation d'un arc.

La plupart des arcs de précipitation sont visibles à l'œil nu à ce stade, mais une coloration est toujours effectuée, afin d'augmenter la détection des arcs et leur conservation dans le temps (Figure 15). Celle-ci est généralement le noir amide, une coloration communément utilisée pour les protéines.



*Figure 15 : Immunoélectrophorèse d'un chien atteint de myélome multiple à IgA, réalisée au LDHVet. Ce chien avait également des chaînes légères libres en quantité augmentée.*

*c) Interprétation des résultats*

La comparaison de la forme, de l'intensité de coloration et de la position des arcs entre le sérum Patient et le sérum Contrôle permet d'identifier et caractériser les différentes immunoglobulines.

Un arc plus épais, plus long, plus coloré, avec une courbure plus marquée et/ou plus proche de la rigole révèle une concentration anormalement élevée de la classe d'immunoglobuline caractérisée par l'anticorps précipitant (Figure 16).

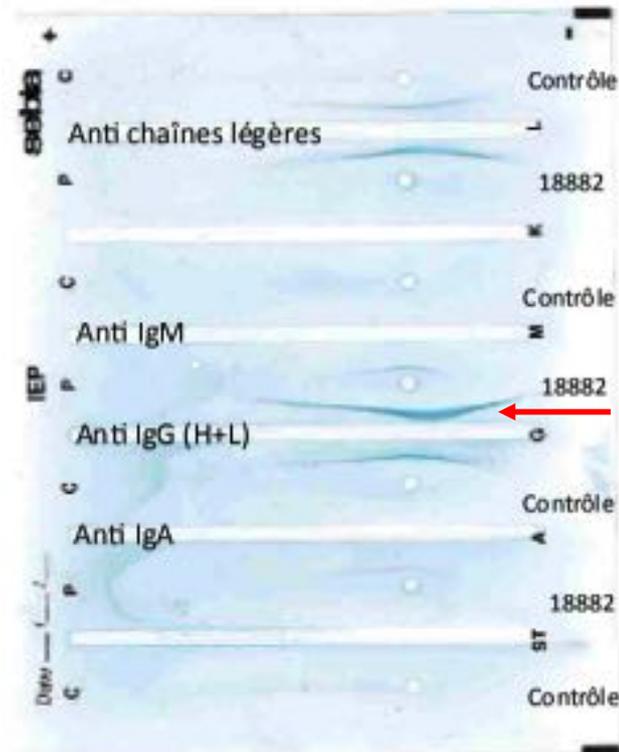


Figure 16 : Immunoélectrophorèse d'un chat atteint de myélome multiple à IgG, réalisée au LDHVet. Ce chat avait également des chaînes légères libres en quantité augmentée.

En revanche, un arc plus fin, plus court et/ou précipitant plus loin de la rigole montre une diminution de la classe d'immunoglobuline (Figure 17).

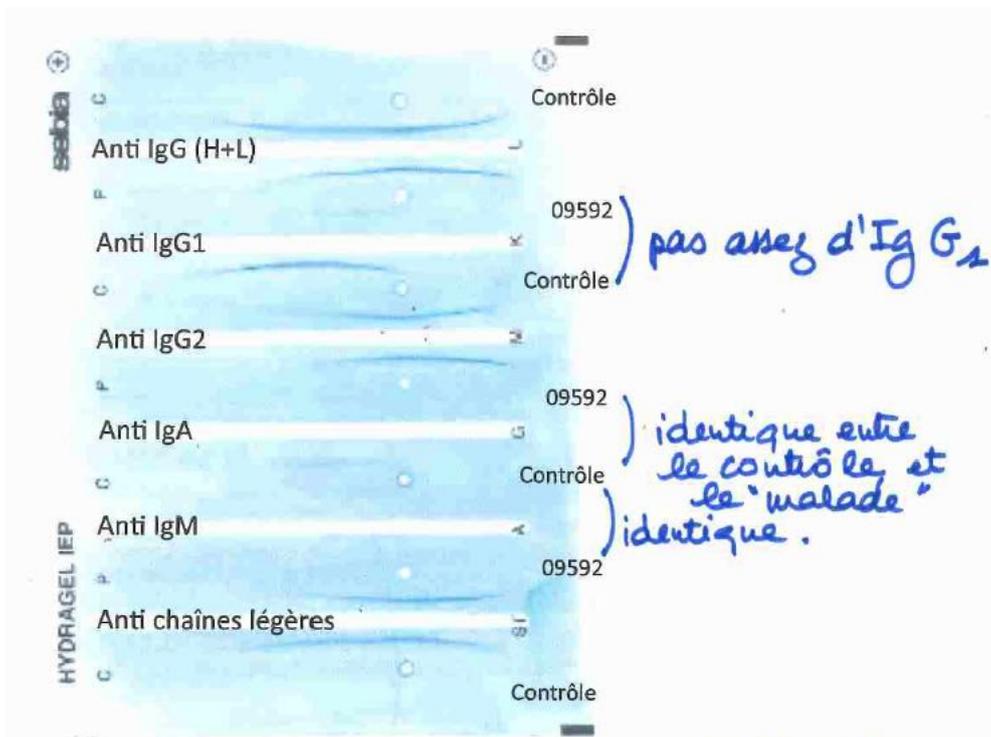


Figure 17 : Immunoélectrophorèse d'un chien atteint d'hyperthermie d'origine indéterminée, réalisée au LDHVet. Ce chien présente une hypoglobulinémie à IgG1.

## 2. Immunoélectrophorèse : protocole utilisé au laboratoire LDHVet

Le kit utilisé au laboratoire LDHVet est le test HYDRAGEL IEP® du laboratoire SEBIA. Ce dernier est commercialisé pour la détection de gammopathies humaines.

La séparation des protéines se fait sur gel d'agarose en tampon alcalin (pH = 8,5).

Au LDHVet, les antisérums utilisés sont spécifiques de l'espèce étudiée (Chien et Chat) (Tableaux XVIII et XIX):

- Antisérums polyvalent total : permet de contrôler la migration correcte des deux sérums
- Antisérums anti-chaînes lourdes  $\gamma$  pour révéler les IgG  
En humaine, une distinction est effectuée entre IgG1 et IgG2, ce qui est également le cas pour le Chien, mais pas pour le Chat.
- Antisérums anti-chaînes lourdes  $\alpha$  pour révéler les IgA
- Antisérums anti-chaînes lourdes  $\mu$  pour révéler les IgM
- Antisérums anti-chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$  pour révéler les chaînes légères (libres ou liées)

Le kit ne permet pas de faire la distinction entre la présence de chaînes  $\kappa$  ou  $\lambda$ , il permet seulement de conclure à la présence ou non de chaînes légères.

Le colorant utilisé dans ce kit est le noir amide.

*Tableau XVIII : Sérum de référence et anticorps anti-immunoglobulines utilisés chez le Chien lors d'immunoélectrophorèse au LDHVet/LabONiris*

Anticorps	Référence	Espèce de production	Type
<b>Anti-IgA</b>	Dog IgA Antibody – A40-104A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Anti-IgM</b>	Dog IgM Antibody – A40-116A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Anti-IgG1</b>	Dog IgG1 Antibody – A40-120A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Anti-IgG2</b>	Cat IgG2 Antibody – A40-121A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Mouton	Polyclonal
<b>Anti-IgG heavy and light chain</b>	Dog IgG-heavy and light chain Antibody – A40-123A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Anti-light chain</b>	Dog Light chain Antibody – A40-124A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Sérum de référence</b>	Dog Serum Reference –RS10-105 (Bethyl <sup>ND</sup> )	-	-

Tableau XIX : Sérum de référence et anticorps anti-immunoglobulines utilisés chez le Chat lors d'immunoélectrophorèse au LDHVet/LabONiris

Anticorps	Référence	Espèce de production	Type
<b>Anti-IgA</b>	Cat IgA Antibody – A20-101A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Anti-IgM</b>	Cat IgM Antibody – A20-100A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Anti-IgG heavy and light chain</b>	Cat IgG-heavy and light chain Antibody – A20-120A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Anti-light chain</b>	Cat Light chain Antibody – A20-121A (Bethyl <sup>ND</sup> )	Chèvre	Polyclonal
<b>Sérum de référence</b>	Cat Serum Reference –RS10-106 (Bethyl <sup>ND</sup> )	-	-

#### D. Collecte des informations

Un questionnaire *Google Forms* a été envoyé aux vétérinaires responsables des cas afin de faire un suivi de l'évolution des patients. Au besoin, certains ont été contactés par téléphone pour répondre aux questions ou compléter les réponses.

Ce questionnaire avait pour but de collecter différentes données : le temps de survie de l'animal après le diagnostic de gammopathie monoclonale, la cause du décès, le diagnostic de certitude si ce dernier a pu être établi, et quel type de traitement a été mis en place (molécule, posologie, durée, efficacité). Il a également été demandé aux vétérinaires leur avis sur l'intérêt du typage des immunoglobulines par immunoélectrophorèse (cf Annexe 2).

#### E. Méthode statistique des données recueillies

Les données des cohortes 1 et 2 ont été structurées en une base de données à l'aide du logiciel Excel 2017 de Microsoft Office, permettant également l'obtention de différentes représentations graphiques. Les résultats quantitatifs sont rendus en médiane et intervalle [minimum – maximum].

Les données de la cohorte 2 ont ensuite été analysées statistiquement grâce au logiciel Medcalc Statistical Software version 13.

L'ensemble des données ne suivant pas une loi normale selon le test de Kolmogorov-Smirnov et l'évaluation graphique des données et résidus en régression logistique, des tests statistiques non paramétriques ont été utilisés.

L'indépendance des variables catégorielles a été déterminée à l'aide du test Chi-deux ou test exact de Fisher quand les conditions n'étaient pas remplies (effectif attendu < 5). Un **test exact de Fisher** a été utilisé pour comparer les variables de réponse qualitatives nominales (deux groupes) à un facteur d'étude qualitatif à deux groupes indépendants. En cas de variable de réponse qualitative à plus de 2 groupes, un **test de Khi-Deux** est effectué.

Un **test de Wilcoxon Mann-Whitney** a été utilisé pour comparer les variables de réponse quantitatives avec un facteur d'étude qualitatif à deux groupes indépendants.

Enfin, un **test de Kruskal-Wallis** a été utilisé pour comparer les variables de réponse quantitatives avec un facteur d'étude qualitatif à plus de deux groupes indépendants.

Une **analyse de survie globale** a été réalisée : la durée de survie globale de l'animal est exprimée en jours. Pour les animaux vivants à la fin du suivi, elle correspond au temps écoulé entre la date du diagnostic biologique de la gammopathie par immunoélectrophorèse et la date de dernier contact. Pour les animaux décédés, elle correspond au temps écoulé entre la date du diagnostic biologique de la gammopathie par immunoélectrophorèse et la date du décès de l'animal. Une donnée censurée en survie globale (pas d'événement) correspond à un animal vivant à la fin du suivi. Une donnée non censurée en survie globale correspond au décès de l'animal, quelle qu'en soit la cause.

L'influence des différents facteurs étudiés sur la survie globale a été réalisée à l'aide de la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier. Le test du Log-Rank permet de définir des facteurs pronostiques influençant significativement la survie des animaux. La régression de Cox, modèle à risque proportionnel, ci-après abrégée « modèle de Cox » (*Cox proportional hazards regression model*) a été utilisée pour révéler quelles covariables pouvaient expliquer de façon indépendante la survie sans progression, la survie spécifique ou la survie globale. Pour introduire les covariables dans le modèle et pour ne pas passer à côté de l'une d'entre elles, toutes les variables dont le seuil de significativité était  $p < 0.20$  en analyse de survie univariée ont été retenues. Une analyse « pas à pas descendante » a été ensuite réalisée : toutes les variables significatives ( $p < 0.2$ ) sont initialement intégrées au modèle puis à chaque pas, une variable est éliminée du modèle pour conserver uniquement les covariables associées significativement au pronostic de façon indépendante lors du dernier pas. Le modèle de Cox initial et significatif (quand il existe) est présenté pour chaque facteur.

Les résultats des tests statistiques utilisés sont considérés comme statistiquement significatifs au risque de 5% ( $p < 0,05$ ).

Dans le cadre du modèle de survie, nous considérerons l'influence d'un paramètre sur la survie significative au risque de 20% ( $p < 0,2$ ).

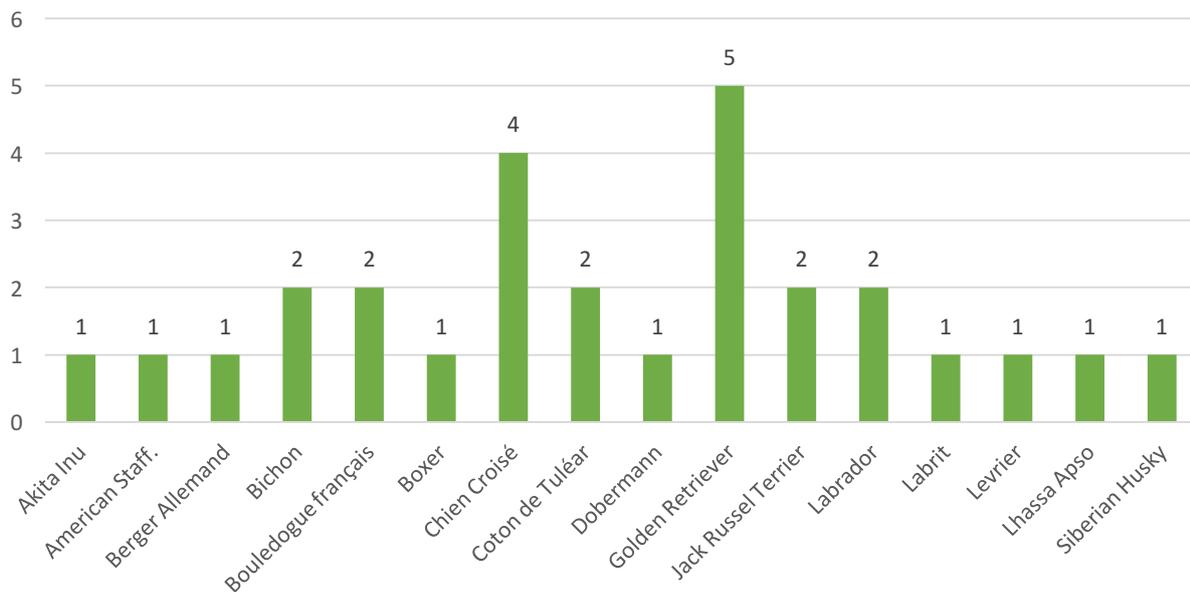
## II. Résultats

### A. Etude descriptive de la cohorte 1 : gammopathies monoclonales

La cohorte 1 totalise 35 cas de gammopathies monoclonales, dont 28 chiens (80%) et 7 chats (20%).

Parmi les races canines composant la cohorte 1, **les Golden Retriever et apparentés** (Labrador et croisés) représentent 9 chiens, soit 32% de la cohorte 1 canine (Figure 18).

Dans l'espèce féline, les 7 chats de la cohorte 1 sont tous des **chats européens**.



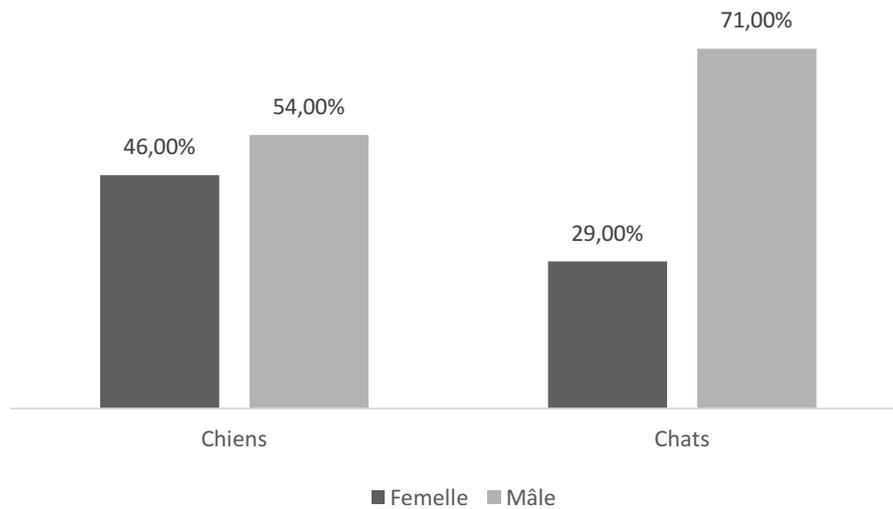
*Figure 18 : Distribution des chiens de la cohorte 1 selon la race (n=28)*

#### 1. Sexe ratio des animaux de la cohorte 1

Au sein de la cohorte 1, une **prédominance des mâles** semble exister chez les chiens et les chats (Figure 19), avec un sexe-ratio de 1,15 chez les chiens et de 2,5 chez les chats.

Chez les chiens, les mâles sont majoritairement des animaux entiers (67%) tandis que les femelles sont majoritairement stérilisées (85%).

Chez les chats, tous les animaux sont stérilisés peu importe leur sexe.



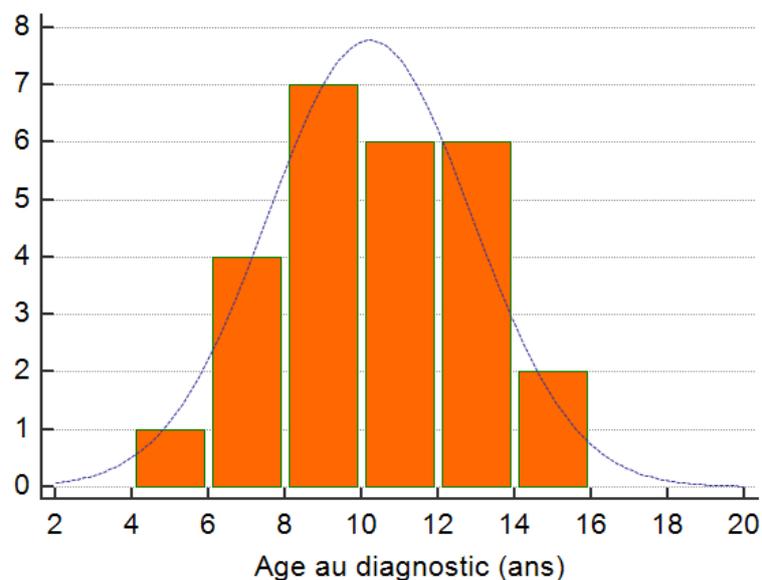
*Figure 19 : Répartition des sexes au sein des chiens (n=28) et des chats (n=7) de la cohorte 1*

a) *Âge des animaux au diagnostic*

L'âge au diagnostic est défini dans notre étude comme l'âge des animaux lors de la réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques et de l'immunoélectrophorèse, qui ont permis d'établir le diagnostic de gammopathie monoclonale, sans en connaître la cause (primaire ou secondaire).

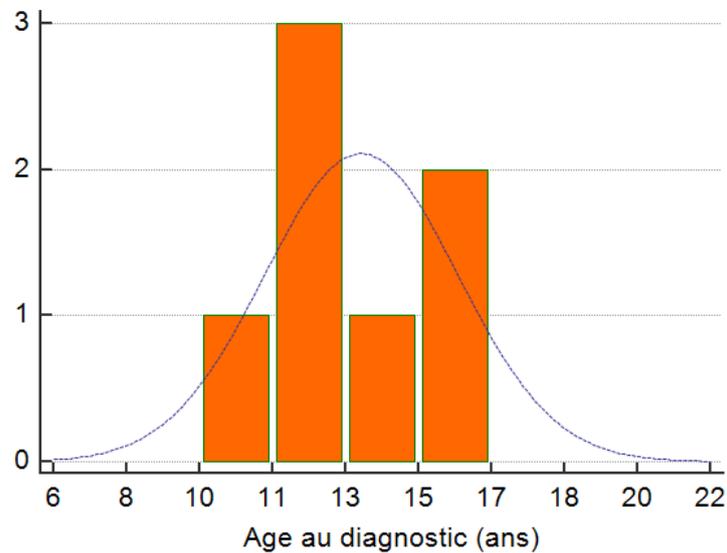
Dans la cohorte 1, l'âge n'était pas renseigné pour deux chiens, tandis qu'il est connu pour tous les chats.

La majorité des chiens ont été diagnostiqués entre 8 et 14 ans, avec une **médiane à 10 ans**. Le **plus jeune** chien avait **4 ans 9 mois** et le **plus vieux 14 ans** (Figure 20).



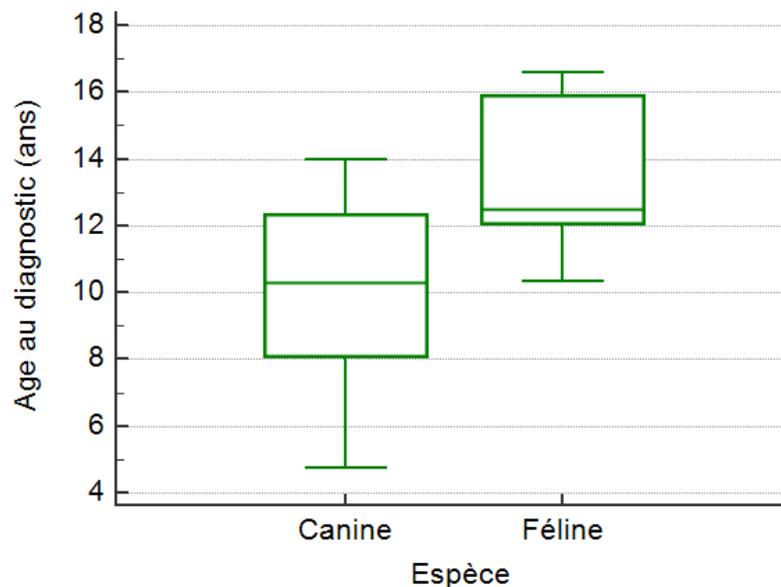
*Figure 20 : Distribution de l'âge au diagnostic chez les Chiens de la cohorte 1 (n = 26)*

Pour les chats, la répartition est plus hétérogène, probablement compte tenu du nombre assez faible de cas ( $n = 7$ ). Cependant, tous les cas concernent des vieux chats, avec un **minimum à 10 ans**, un **maximum à 17 ans** et une **médiane de 12 ans et 6 mois** (Figure 21).



*Figure 21 : Distribution de l'âge au diagnostic chez les Chats de la cohorte 1 ( $n = 7$ )*

En comparaison, les **chats sont diagnostiqués plus tardivement** que les chiens (test de Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,01$ ) (Figure 22).



*Figure 22 : Comparaison de l'âge au diagnostic chez les chiens ( $n=26$ ) et les chats ( $n=7$ ) de la cohorte 1*

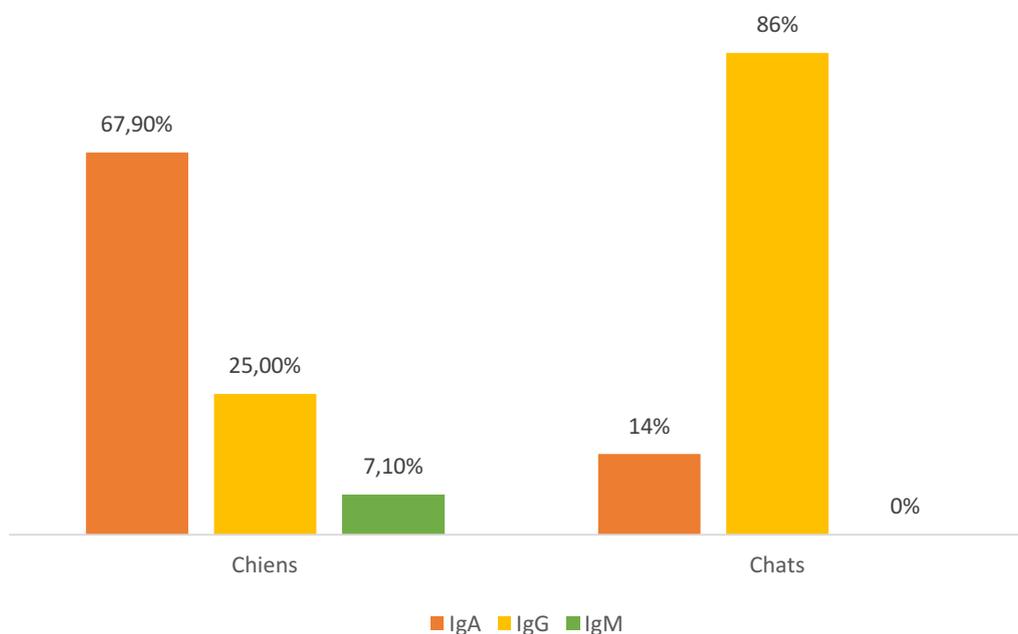
## b) Type d'immunoglobulines

Le type d'immunoglobuline détecté par immunoelectrophorese a été reporté pour chaque cas de la cohorte 1.

Ainsi, les gammopathies monoclonales des **chiens** sont majoritairement à **IgA (67,9 %, n = 28)**, parfois des IgG (25%, n=28), et seulement deux cas à IgM. Quant aux **chats**, les cas sont très majoritairement des gammopathies monoclonales à **IgG (86%, n = 7)**. (Figure 23)

Cependant, le faible nombre de cas ne permet pas de conclure à une tendance statistique (Khi-Deux,  $p > 0,05$ , conditions non respectées).

Une présence augmentée de **chaînes légères libres** est révélée sur l'immunoelectrophorese chez **64% des chiens**, et **57% des chats** de la cohorte. Cette dernière est rencontrée plus fréquemment dans les cas de gammopathies à IgA, mais cette prédominance n'est pas vérifiée statistiquement et est biaisée par le nombre de cas très supérieur de gammopathies à IgA (Khi-Deux,  $p > 0,05$ , conditions non respectées).



*Figure 23 : Proportions des types d'immunoglobulines chez les chiens et les chats de la cohorte 1 (n = 35)*

## 2. Etude de la cohorte 2 : gammopathies monoclonales primaires avec suivi

La cohorte 2 est composée des animaux (19 chiens et 6 chats) atteints de gammopathie monoclonale pour lesquels un suivi a été obtenu.

De nombreux vétérinaires n'ont pu établir de diagnostic définitif, n'émettant que des suspicions diagnostiques. De plus, deux dossiers n'ont pas un suivi complet car les chiens ont été perdus de vue, mais ayant un diagnostic de certitude, il a tout de même été décidé de les intégrer à la cohorte 2 (données censurées dans l'analyse de survie).

Parmi les dossiers exclus se trouvent des gammopathies monoclonales secondaires (processus réactionnel à médiation immune, Leishmaniose), des dossiers sans aucune donnée de suivi (ni diagnostic, ni devenir de l'animal, c'est-à-dire perdu de vue dès le diagnostic), ou des dossiers dont les signes cliniques ne sont pas cohérents ou se surajoutent à la gammopathie monoclonale primaire, compliquant le diagnostic et biaisant le suivi (cas d'un mastocytome chez un chat, cas d'une envenimation chez un chien).

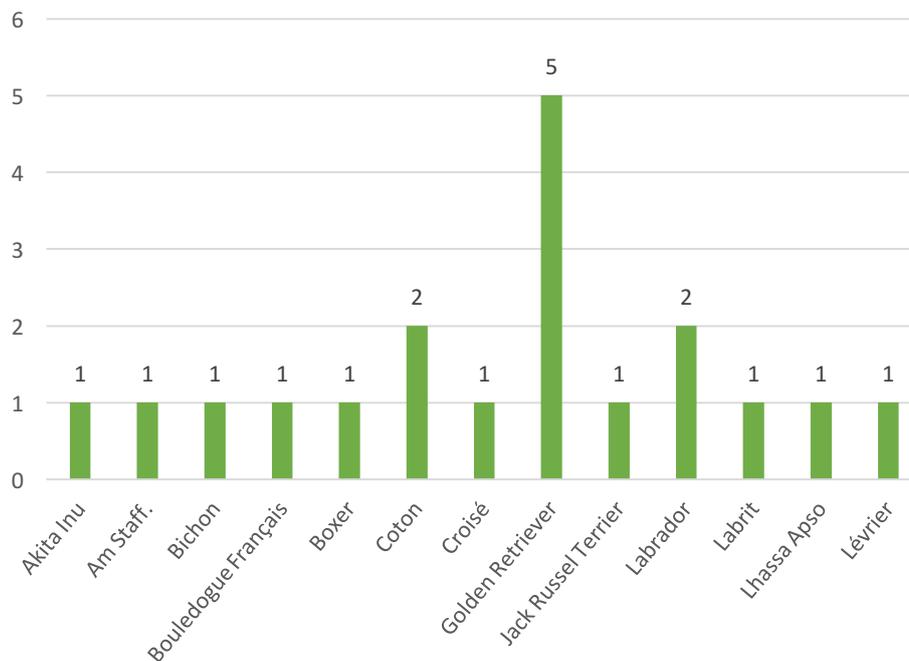
**25 dossiers** ont ainsi été retenus parmi ceux de la cohorte 1.

#### a) Description épidémiologique de la cohorte 2

Tout comme dans la cohorte 1, le nombre de chiens est plus important que celui de chats, avec **19 chiens et 6 chats**.

Les **Golden Retriever et apparentés** restent le type racial le plus représenté au sein de la cohorte canine, avec 7 chiens sur 19, soit 37% (Figure 24).

Les chats sont tous de race **Européenne**.



*Figure 24 : Distribution des chiens de la cohorte 2 selon la race (n=19)*

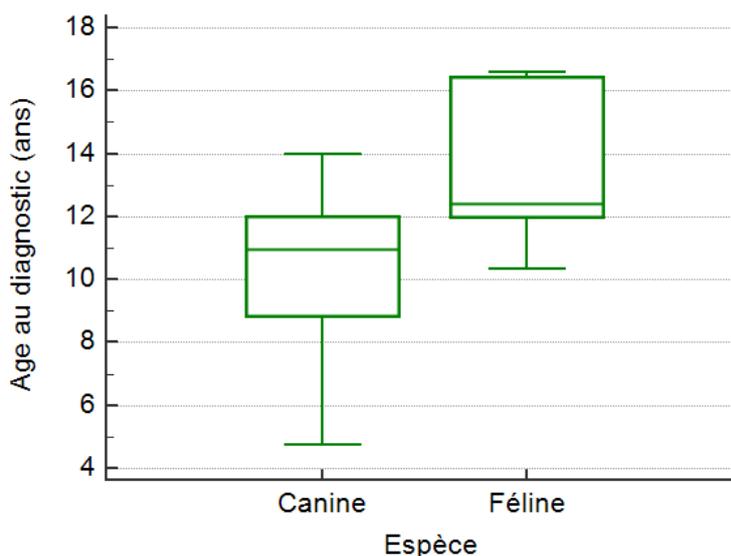
#### (1) Age des animaux au diagnostic

Au sein de la cohorte 2, le diagnostic est établi généralement chez des **animaux âgés**.

Chez les **chiens**, la médiane est de **10 ans et 11 mois** (4 ans 9 mois – 14 ans). Deux Chiens font exception, avec des diagnostics établis avant 7 ans. De plus, l'âge au diagnostic d'un chien est non renseigné.

Chez les **chats**, la médiane de l'âge au diagnostic est de **12 ans et 5 mois** (10 ans 4 mois – 16 ans 7 mois).

Comme pour la cohorte 1, les chats ont été **diagnostiqués à un âge plus avancé** que les chiens (Figure 25).



*Figure 25 : Comparaison de l'âge au diagnostic chez les Chiens (n=18) et les Chats (n=6) de la cohorte 2*

## (2) Sexes des animaux de la cohorte 2

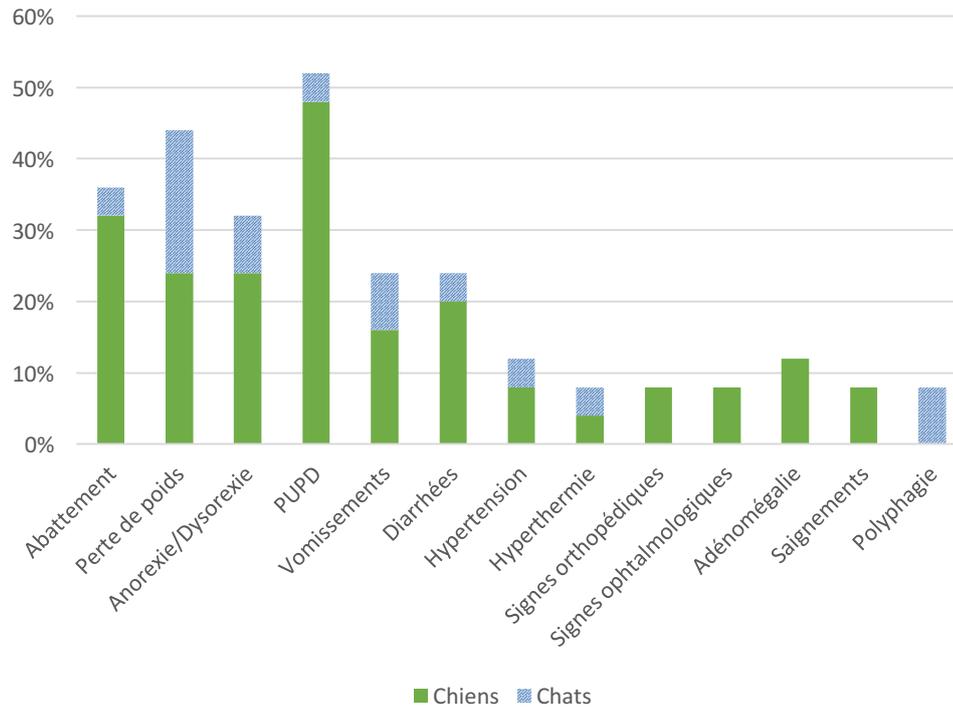
Parmi la cohorte 2, la **même prédominance** est retrouvée que parmi la cohorte 1 : 58% des chiens (n=) et 83% (n=) des chats sont des mâles.

Chez les chiens, les femelles sont également majoritairement stérilisées (75%), à l'inverse des mâles (36%).

### *b) Description des signes cliniques présentés par les animaux de la cohorte 2*

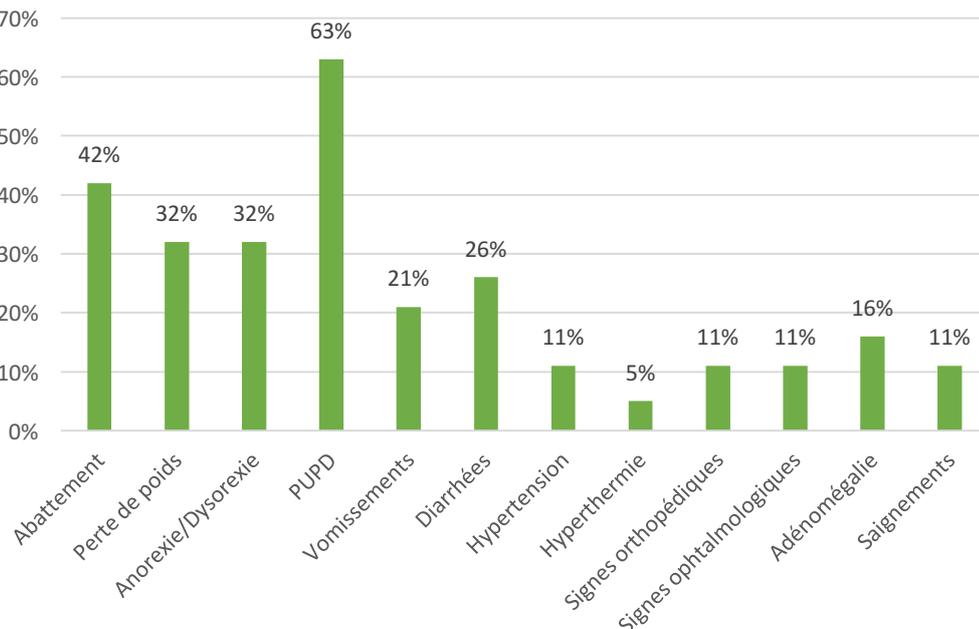
Au sein de la cohorte 2, les **symptômes les plus fréquents** en cas de gammopathie monoclonale, toutes espèces confondues, sont également des symptômes **peu spécifiques** comme la **perte de poids** (44%, n=25), **l'abattement** (36%, n = 25,) et **l'anorexie/dysorexie** (32%, n=25). Les signes digestifs, diarrhées et/ou vomissements, sont fréquents dans une moindre mesure (n = 25, 24% respectivement) (Figure 26).

La polyuro-polydipsie (PUPD) est le signe clinique le plus fréquemment rencontré chez le Chien (63%, n = 19,), ce qui fait de lui le symptôme le plus retrouvé dans la cohorte 2 (52%, n=25), bien qu'il soit très peu rencontré chez le Chat (17%, n=6). (Figure 26)



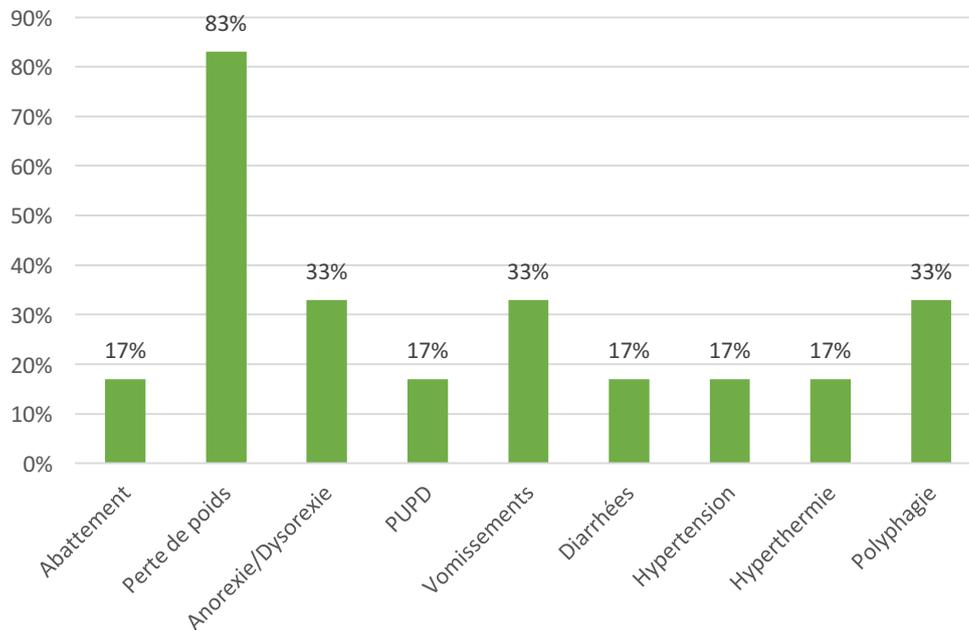
*Figure 26 : Symptômes les plus fréquents des gammopathies monoclonales de la cohorte 2 (n = 25)*

Le panel de signes cliniques observés chez les **chiens** est plus large que chez les chats, avec notamment des **signes orthopédiques** (boiteries, dorsalgies et crises algiques), et de l'**hypertension artérielle**, systématiquement associée à des signes ophtalmologiques (dilatation des vaisseaux rétiniens, hémorragies rétiniennes). Les **saignements** sont rapportés chez 2 chiens (épistaxis, méléna, saignements buccaux). (Figure 27)



*Figure 27 : Signes cliniques les plus fréquents chez les Chiens de la cohorte 2 (n = 19)*

Chez le **Chat**, les signes cliniques sont principalement **généraux**. La polyphagie est mentionnée dans deux dossiers, contrastant avec la perte de poids concomitante rapportée. Cette association de signes cliniques n'est pas retrouvée chez le Chien (Figure 28).



*Figure 28 : Symptômes les plus fréquents chez les Chats de la cohorte 2 (n = 6)*

La **durée d'évolution** des symptômes était renseignée pour 11 Chiens et 3 Chats.

Chez les **chiens**, la durée d'évolution s'étend de 15 jours à 12 mois, avec une médiane à **1 mois**.

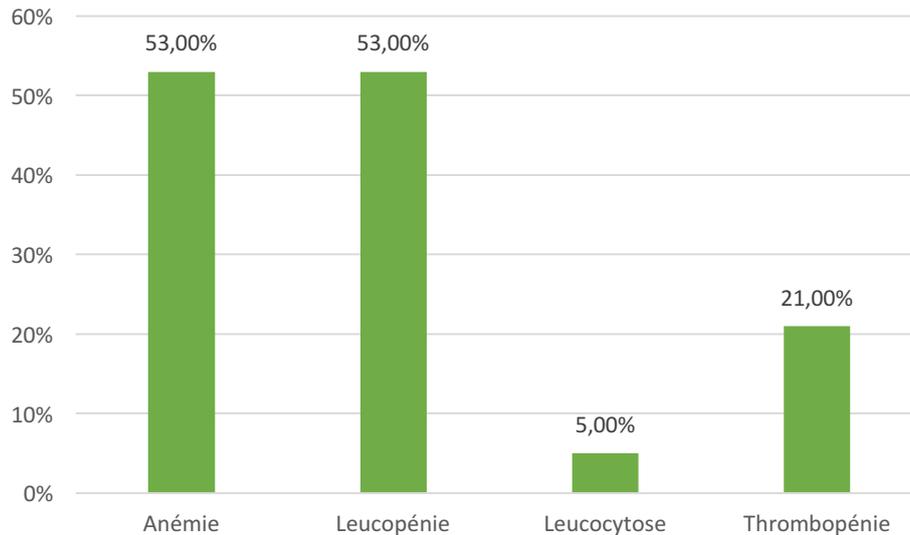
Chez les **chats**, cette durée s'étend de 2 à 24 mois avec une médiane à **6 mois**.

### *c) Modifications hématologiques et biochimiques les plus courantes*

Les données hématologiques sont disponibles pour **11 chiens et un seul chat**.

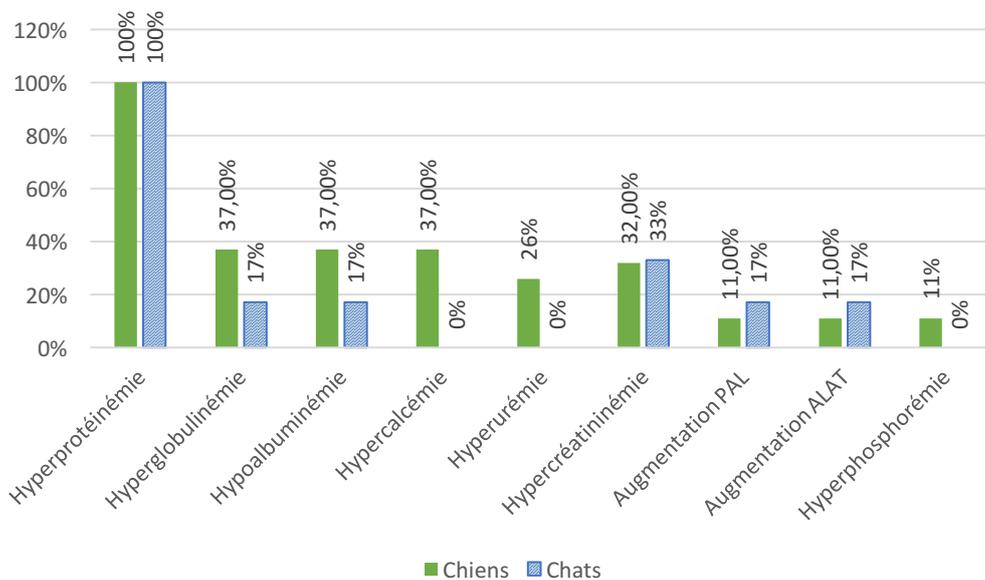
Ce dernier présentait une leucocytose, sans autre précision.

Les chiens présentent quant à eux, une **anémie** ou une **leucopénie**, ou l'association des deux dans **32%** des cas (n=19). La **thrombopénie**, présente dans **21%** des cas (n=19), est toujours associée à une autre anomalie de la numération formule sanguine : association avec l'anémie systématique, association à l'anémie et la leucopénie dans 50% des cas de thrombopénie (Figure 29).



*Figure 29 : Modifications hématologiques chez les chiens de la cohorte 2 (n = 19)*

Une hyperprotéïnémie est présente chez tous les animaux, avec un rapport albumine/globulines diminué. Aucune particularité biochimique n'est notée selon l'espèce, même si aucun des chats étudiés ne présentaient d'hypercalcémie, d'hyperphosphatémie ou d'hyperurémie. (Figure 30)



*Figure 30 : Modifications biochimiques chez les Chiens (n = 19) et les Chats (n = 6) de la cohorte*

2

Pour de nombreux cas (n=20/25), une électrophorèse des protéines sériques a été réalisée avant l'immunoélectrophorèse. Cette dernière a permis de fournir les valeurs des différentes fractions protéiques, et de mettre en évidence la présence d'un pic monoclonal dans les régions des gamma globulines. La concentration en protéines totales (PT, en g/L), en albumine (en g/L), et le rapport Albumine/Globulines (Alb/Glob) ont été consignés.

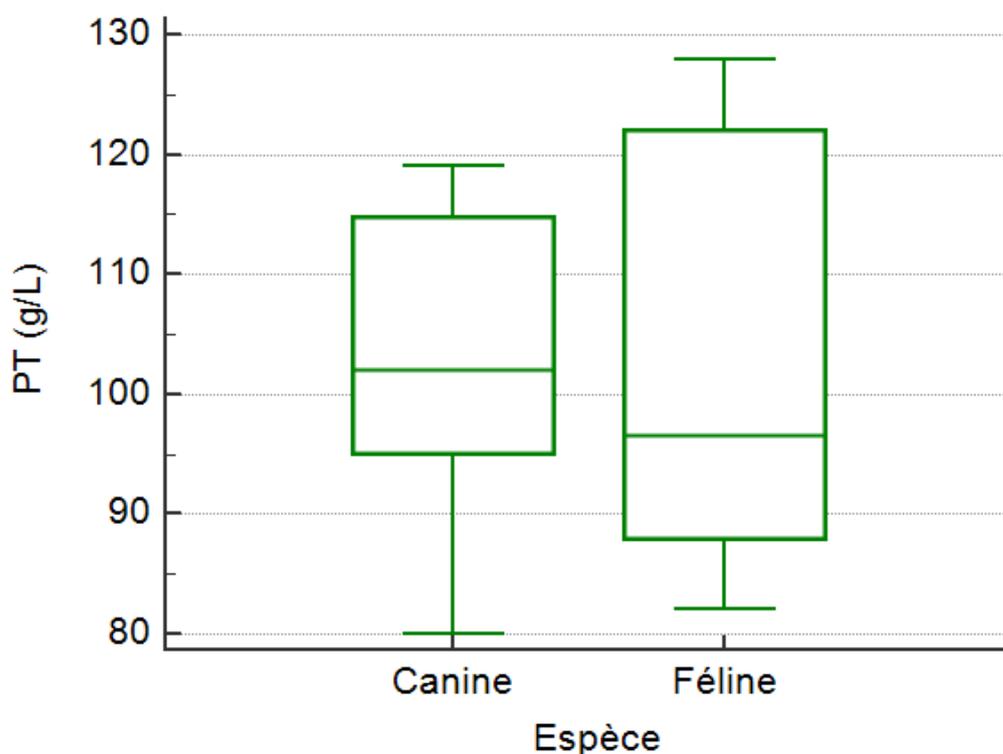
L'intervalle de référence des protéines totales sériques d'un animal sain varie entre 60 et 80 g/L. Celui de l'albumine entre 27 et 40 g/L. Enfin, la valeur des globulines doit être inférieure ou égale à celle de l'albumine, donc le rapport Alb/Glob doit être supérieur ou égal à 1.

Dans cette étude, la sévérité de l'hyperprotéïnémie liée à la gammopathie monoclonale est très variable d'un animal à l'autre (Figure 31).

Chez les chiens, elle s'étend de 80 g/L à 119 g/L avec une médiane à 102 g/L.

Chez les chats, l'étendue des valeurs de l'hyperprotéïnémie est plus large avec un minimum à 82 g/L et un maximum à 128 g/L. La médiane est de 96,5 g/L.

L'hyperprotéïnémie n'est pas statistiquement différente selon l'espèce (test de Mann-Whitney,  $p=0,78$ ).

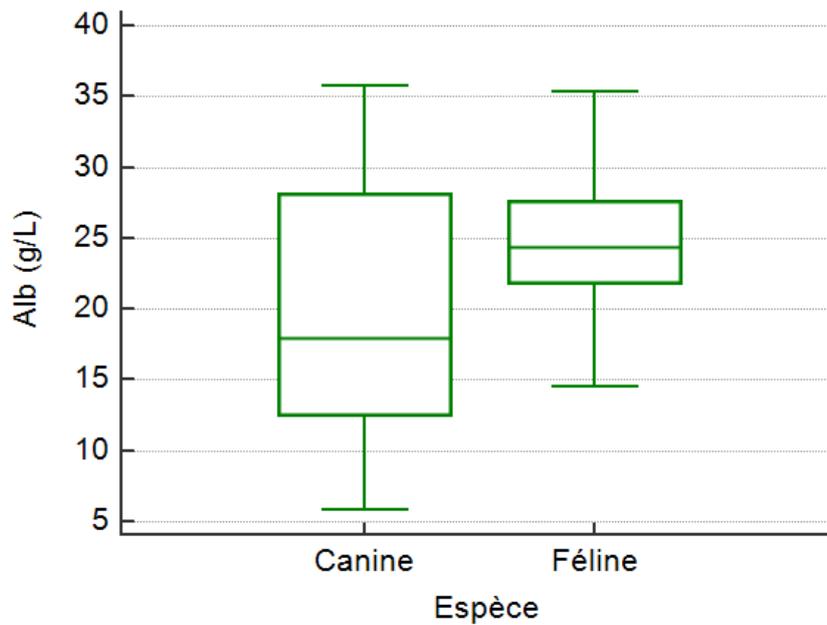


*Figure 31 : Protéïnémie (g/L) chez les chiens (n = 19) et les chats (n = 6) de la cohorte 2*

L'albuminémie varie chez les Chats de 14,5 g/L à 35,3 g/L avec une médiane est de 24,4 g/L. 4 chats sont en hypoalbuminémie.

Pour l'espèce canine en revanche, une hypoalbuminémie est plus fréquemment observée (74%, n=19). L'albuminémie varie de 5,8 à 35,8 g/L avec une médiane à 17,9 g/L (Figure X).

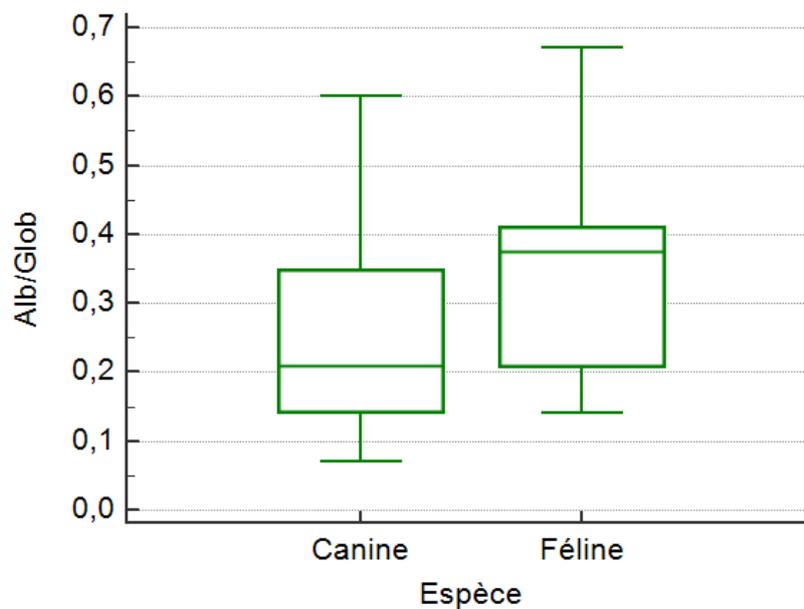
Aucune différence significative (test de Mann-Whitney,  $p = 0,33$ ) n'est observée entre les chiens et les chats concernant l'albuminémie (Figure 32).



*Figure 32 : Concentration en albumine (g/L) chez les Chiens (n = 19) et les Chats (n = 6) de la cohorte 2*

Le rapport Albumine/Globulines est abaissé chez tous les animaux, signant bien l'augmentation des globulines sériques, et se traduisant par un pic monoclonal sur le tracé électrophorétique. Il semblerait cependant que celui des chats soit moins effondré que celui des chiens, ce qui est cohérent avec une hypoalbuminémie moins importante. Cependant, cette tendance n'est pas vérifiée statistiquement par un test de Mann-Whitney ( $p = 0,19 > 0,05$ ).

La médiane pour l'espèce féline est de 0,38, avec une étendue entre 0,14 et 0,67, tandis que pour l'espèce canine, la médiane est de 0,21, avec des valeurs comprises entre 0,07 et 0,6 (Figure 33).



*Figure 33 : Rapport Albumine/Globulines chez les chiens (n = 19) et les chats (n = 6) de la cohorte 2*

Enfin, la concentration en immunoglobuline monoclonale est très variable, autant chez le Chien que chez le Chat (Figure 34).

Chez le Chien, elle s'étend de 36,0 à 92,6 g/L avec une médiane à 60,3 g/L.

Chez le Chat, elle s'étend de 28,7 – 89,8 g/L avec une médiane à 56,6 g/L.

Un test de Mann-Whitney ne montre pas de différence significative de concentration entre les espèces ( $p=0,57$ ).

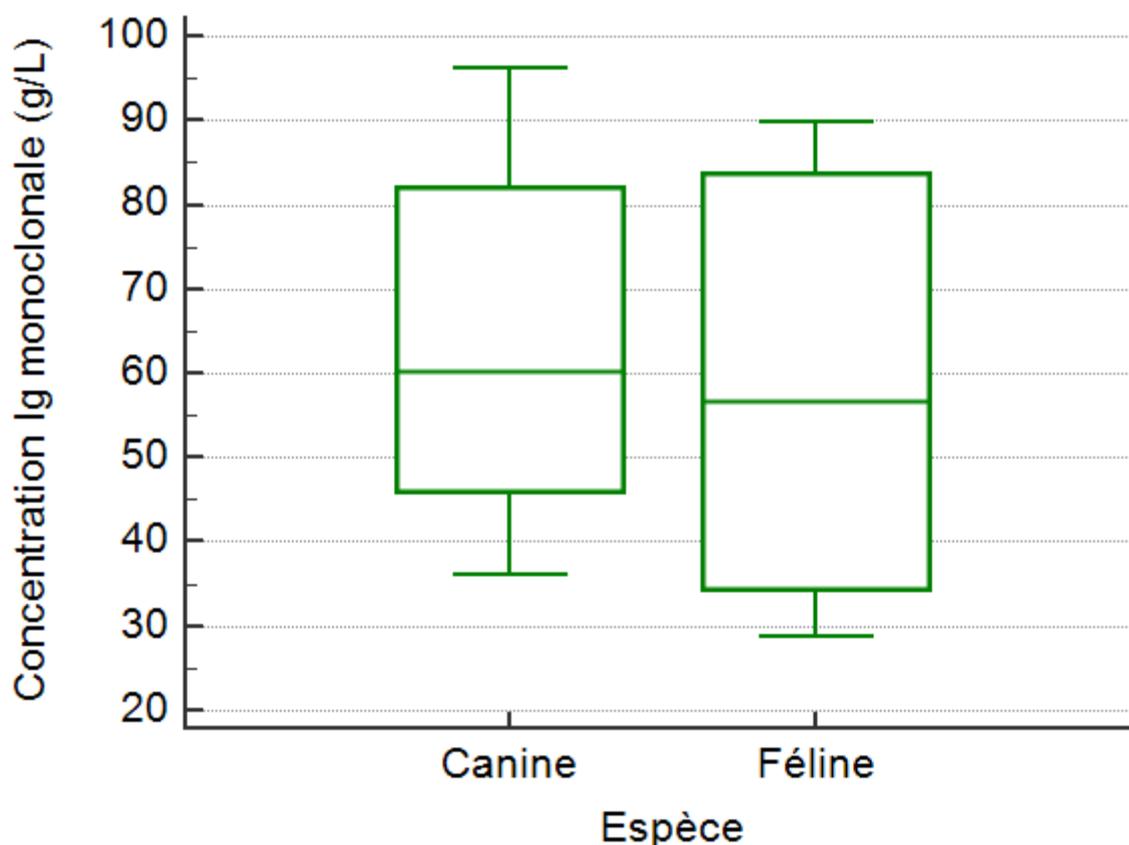


Figure 34 : Concentration en immunoglobuline monoclonale (g/L) chez les chiens (n = 19) et les chats (n = 6) de la cohorte 2

Par ailleurs, des analyses urinaires ont été réalisées sur différents animaux. Cinq Chiens de la cohorte présentaient une protéinurie sans qu'une électrophorèse des protéines n'ait été réalisée. Un test de Fisher a été mené, ne montrant pas de corrélation statistique entre la présence d'une protéinurie et l'augmentation des paramètres rénaux, bien que 3 des 5 chiens présentant une protéinurie présentaient également une augmentation de la créatininémie ( $p = 0,26$  pour la créatininémie,  $p = 0,57$  pour l'urée).

#### d) Imagerie

Différents examens d'imagerie ont été réalisés sur les animaux de la cohorte 2 : radiographies osseuses et échographie abdominale (7 chiens et 1 chat).

Un chien présentait de multiples lésions ostéolytiques sur les os appendiculaires et de nombreuses vertèbres.

Une échographie abdominale a été réalisée sur 7 chiens, montrant une splénomégalie dans 57% des cas. Un cas présentait une atteinte rénale (néphrite et lithiases) et un cas présentait une adénomégalie mésentérique. Ce dernier avait une suspicion de leucémie/lymphome. Chez les chats, une seule échographie a été réalisée montrant une adénomégalie mésentérique. Une suspicion de leucémie/lymphome avait été émise pour ce dernier.

#### e) Types d'immunoglobuline

Comme pour la cohorte 1, **les gammopathies monoclonales les plus fréquentes chez les chiens suivis sont des gammopathies à IgA** (79%, n=19). Trois chiens souffraient d'une gammopathie monoclonale à IgG. Il n'y a qu'un cas avec une gammopathie à IgM. Chez les chats, les gammopathies à IgG sont prédominantes (83%, n=6) (Figure 35).

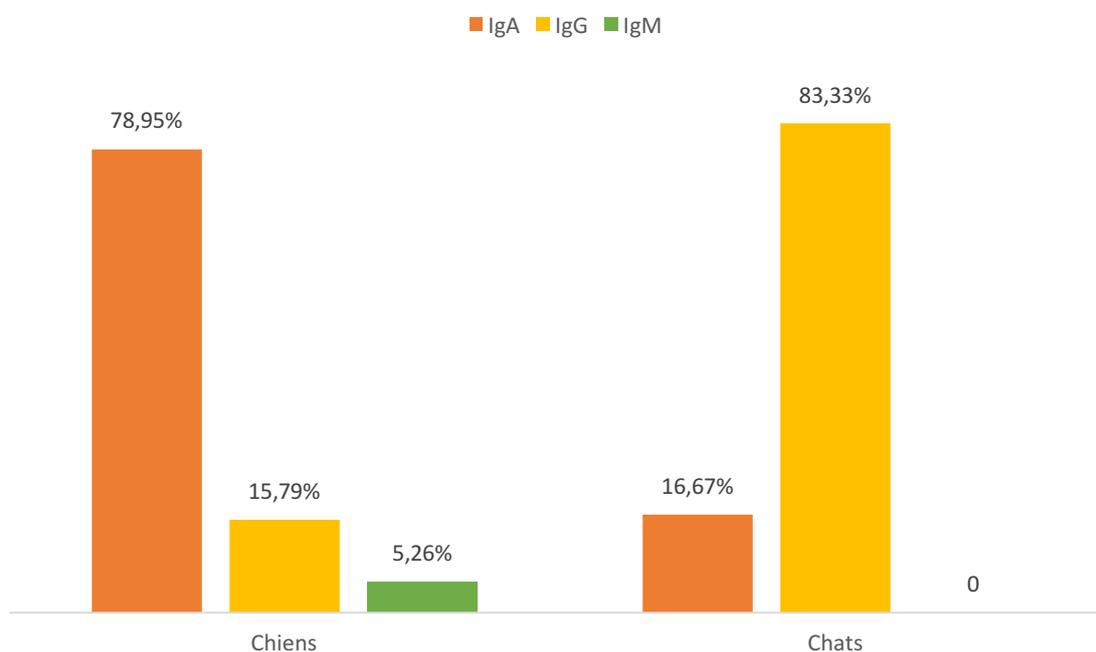


Figure 35 : Proportions des types d'immunoglobulines chez les chiens (n = 19) et les chats (n = 6) de la cohorte 2

La **prédominance des gammopathies monoclonales à IgA chez les chiens et à IgG chez les chats** est statistiquement significative (test de Fisher,  $p = 0,04$ ). Cependant, compte tenu de la faible taille des échantillons, ces résultats sont à moduler, et peuvent être considérés comme non significatifs.

#### f) Les diagnostics de gammopathies monoclonales

Les gammopathies monoclonales primaires sont principalement le myélome multiple, les plasmocytomes et la leucémie lymphoïde, plus rarement la maladie de Waldenström. Il a donc été demandé dans le questionnaire envoyé aux vétérinaires référents de préciser le diagnostic de certitude, ou la suspicion clinique la plus forte.

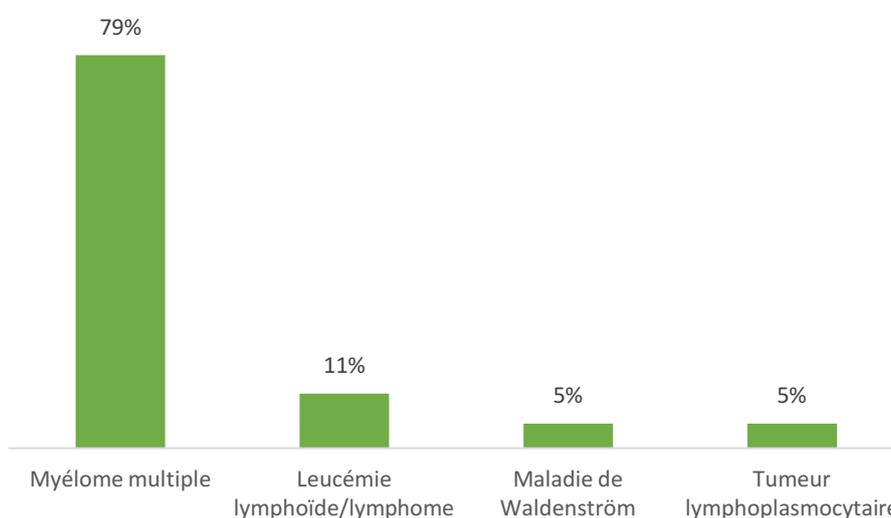
Certains vétérinaires n'ont pu investiguer (dégradation trop rapide de l'animal, volonté du propriétaire), et n'ont pu établir d'autre suspicion que celle de tumeur (lympho)plasmocytaire. C'est le cas de deux dossiers, un chien et un chat.

D'autres se sont basés sur les résultats de l'immunoélectrophorèse pour formuler l'hypothèse diagnostique la plus probable, par exemple suspicion de myélome multiple en cas de mise en évidence de gammopathie monoclonale à IgA chez le Chien.

Enfin, certains vétérinaires ont pu pousser plus loin les examens complémentaires, en réalisant notamment des myélogrammes. Ce dernier, associés aux autres données cliniques et paracliniques, leur a permis d'établir un diagnostic de certitude (plasmocytose médullaire > 10 à 20%).

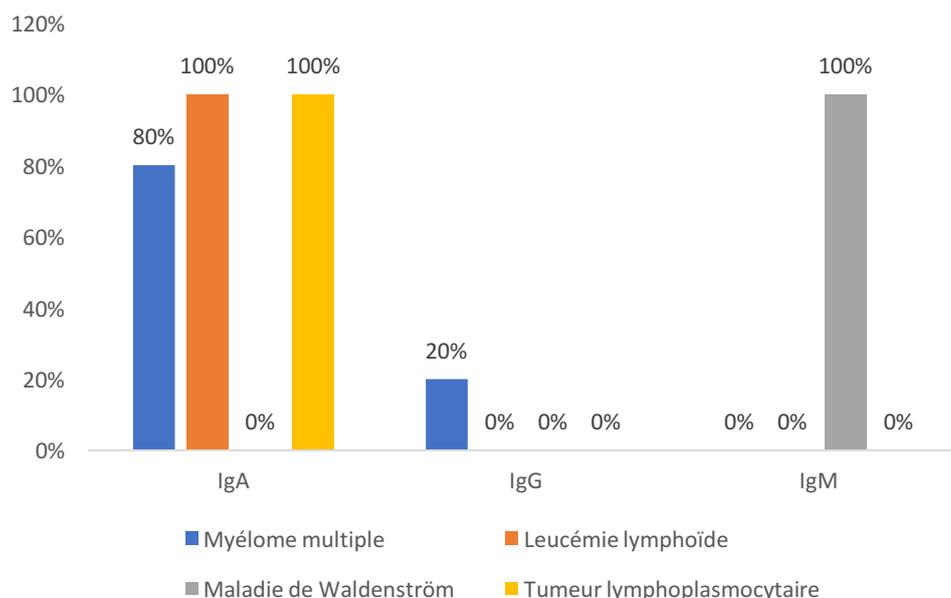
Nous étudierons donc les résultats sous deux angles : les suspicions et diagnostics de certitude associés que nous appellerons « diagnostics globaux », et les diagnostics de certitude seuls. Cette démarche permet d'avoir un échantillon plus grand pour dégager des tendances dans le premier cas, et d'avoir un échantillon considéré comme « certain », à effectif plus restreint, dans le second cas.

Dans l'espèce **canine**, le diagnostic du **myélome multiple** est le **plus fréquent** (79%, n=19), et est constitué à 53% de suspicions. Le second est celui de leucémie lymphoïde/lymphome (11%, n=19), avec un pourcentage de suspicion de 50%. Enfin, la maladie de Waldenström, qui ne regroupe qu'un seul cas, est un diagnostic de certitude (Figure 36).



*Figure 36 : Diagnostics (de certitude et suspecté) des chiens (n=19) de la cohorte 2*

Les **gammopathies canines** de la cohorte 2 sont, comme pour la cohorte 1, principalement à **IgA** (78%, n=19), et notamment le myélome multiple, qui représente le diagnostic le plus fréquent (79%, n=19) (Figure 37). Ainsi, nous pouvons dire que le **myélome multiple** est principalement une **gammopathie à IgA**. Un test de Khi-Deux confirme cette relation ( $p = 0,003$ ), mais n'est pas fiable, les conditions de validité du test n'étant pas vérifiées (effectifs trop faibles dans certaines catégories). De plus, cette corrélation est largement influencée par le fait que les vétérinaires ont posés des suspicions de myélome multiple à cause du typage A, sans pouvoir confirmer le diagnostic par la suite.



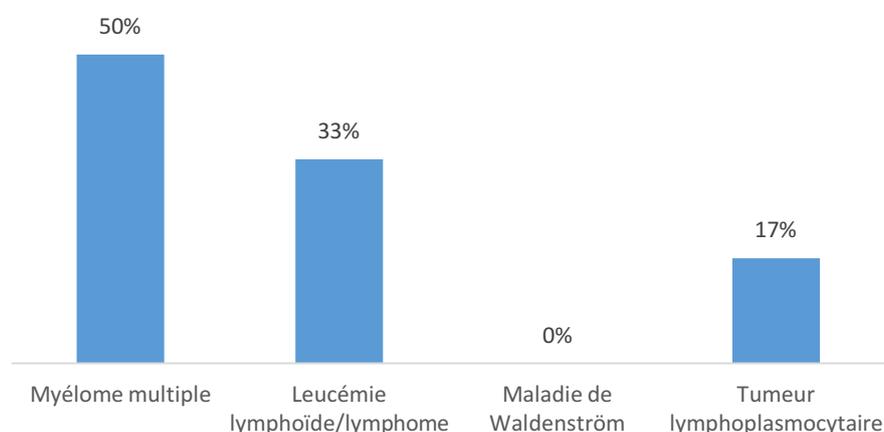
*Figure 37 : Proportions des différentes gammopathies monoclonales en fonction du type d'immunoglobuline chez les chiens (n=19) de la cohorte 2*

Des diagnostics de certitude ont été établis sur **9 Chiens**. En effet, les myélogrammes (2 réalisés à LabOniris, 7 en laboratoires extérieurs) ont soit montré une infiltration médullaire à plasmocytes > 10%, soit une infiltration médullaire à cellules lymphoplasmocytaires atypiques (>10%). Combiné à la preuve du caractère monoclonal de la gammopathie, le myélogramme permet de conclure à un myélome multiple dans la première situation. Dans la seconde, le diagnostic s'est établi sur la classe de l'immunoglobuline. L'infiltration médullaire lymphoplasmocytaire atypique associée à une gammopathie monoclonale à IgM a permis de conclure à une maladie de Waldenström.

Ainsi, 7 chiens ont été diagnostiqués d'un myélome multiple, 1 chien d'une leucémie lymphoïde chronique, à IgA, et 1 chien d'une maladie de Waldenström.

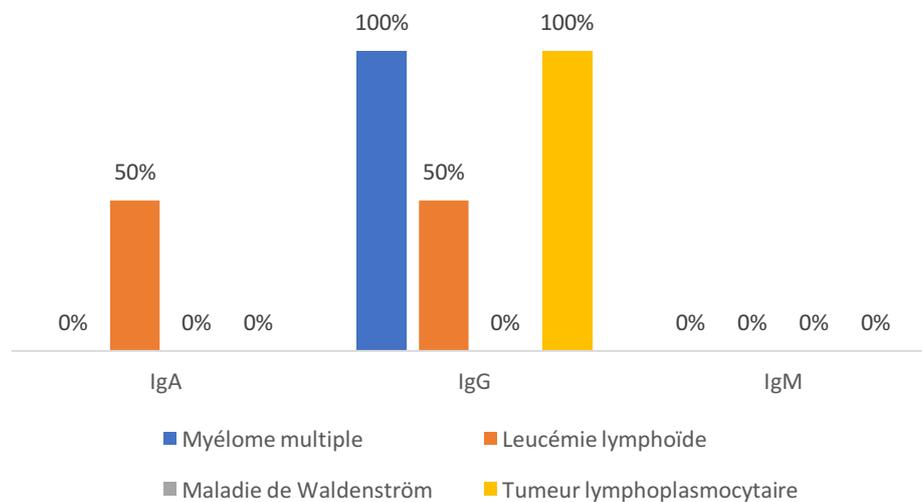
Parmi les cas de **myélome multiple**, **75%** sont des myélobomes à **IgA** (n=7), 25% sont à IgG.

Dans l'espèce **féline**, le **myélome multiple** constitue également le diagnostic **majoritaire** (50%, n=6), mais est constitué à 66% de suspicions. Quant aux cas de leucémies lymphoïdes, ils sont constitués uniquement de suspicions (Figure 38).



*Figure 38 : Diagnostics (de certitude et suspectés) des chats (n=6) de la cohorte 2*

Chez les **chats**, la majorité des gammopathies sont à **IgG** (83%, n=6), notamment le myélome multiple, diagnostic le plus fréquent.



*Figure 39 : Proportions des différentes gammopathies monoclonales en fonction du type d'immunoglobuline chez les chats (n=6) de la cohorte 2*

Le **diagnostic de certitude** n'a pu être établi que pour **un seul chat** : un myélome multiple à IgG.

#### *g) Gestion thérapeutique mise en place par les vétérinaires*

Différentes stratégies thérapeutiques ont été établies par les vétérinaires pour les animaux de la cohorte 2. Ces stratégies dépendaient du souhait des propriétaires et du diagnostic.

Le premier niveau de la gestion thérapeutique est de **mettre en place un traitement ou non**. Dans 36% des cas (n=22, chiens et chats confondus), aucun traitement n'a été mis en place, principalement par souhait des propriétaires.

Le second niveau est le **choix entre un traitement palliatif et une chimiothérapie**.

Le traitement palliatif administré est la prednisolone (doses non précisées), dans 27% des cas (n=22).

Le choix de la chimiothérapie dépendait du diagnostic et a été mis en place dans 36% des cas (n=22) : melphalan ± prednisolone pour le myélome multiple, chlorambucil avec cyclophosphamide et prednisolone pour la maladie de Waldenström. Les suspicions de leucémie lymphoïde/lymphome ont été gérés seulement par un traitement palliatif.

Un chien a reçu une thérapie complète pour le myélome multiple : melphalan, prednisolone, bisphosphonates, bénazépril.

Un chat a échappé au traitement au melphalan et a été traité secondairement avec du cyclophosphamide.

Un test de Kruskal-Wallis montre qu'il n'y a pas de relation statistique entre la mise en place d'un traitement palliatif, d'une chimiothérapie ou l'absence de traitement avec l'âge au diagnostic (p=0,07).

Chez les **chiens**, la **chimiothérapie** a permis une **stabilisation** de l'animal dans 5 cas sur 7, et une **rémission clinique** de 3 ans et 11 mois avant échappement au traitement dans 1 cas. La

corticothérapie seule a permis la stabilisation d'un cas sur 4, et n'a pas présenté d'efficacité dans un autre cas. Les deux autres cas n'étaient pas renseignés.

Chez les **chats**, le seul cas où une chimiothérapie a été mis en place a présenté une **dégradation** malgré le traitement. L'efficacité de la corticothérapie seule n'a pas été précisée sur les 2 cas traités.

#### *h) Durée de survie globale des animaux et influence de différents paramètres*

Lors du recueil des données de suivi, il a été demandé aux vétérinaires la date de décès de l'animal. Cela a permis de calculer l'**OST** (*Overall Survival Time*) ou survie globale, qui représente le temps entre le diagnostic et le décès, peu importe la cause.

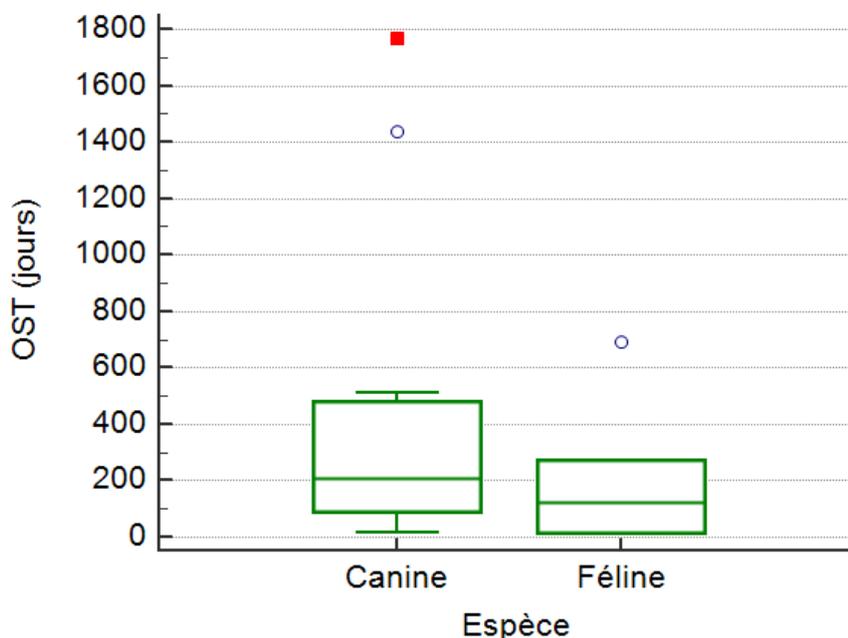
Cet indice n'a pas été calculé pour les animaux dont le suivi n'était pas connu (3 chiens).

Les autres types de survie (spécifique et sans progression) n'ont pas été calculés par manque de données.

**Chez les chiens**, la durée de survie globale s'étend de 15 jours et 1572 jours, avec une médiane à **210 jours** (Figure 40).

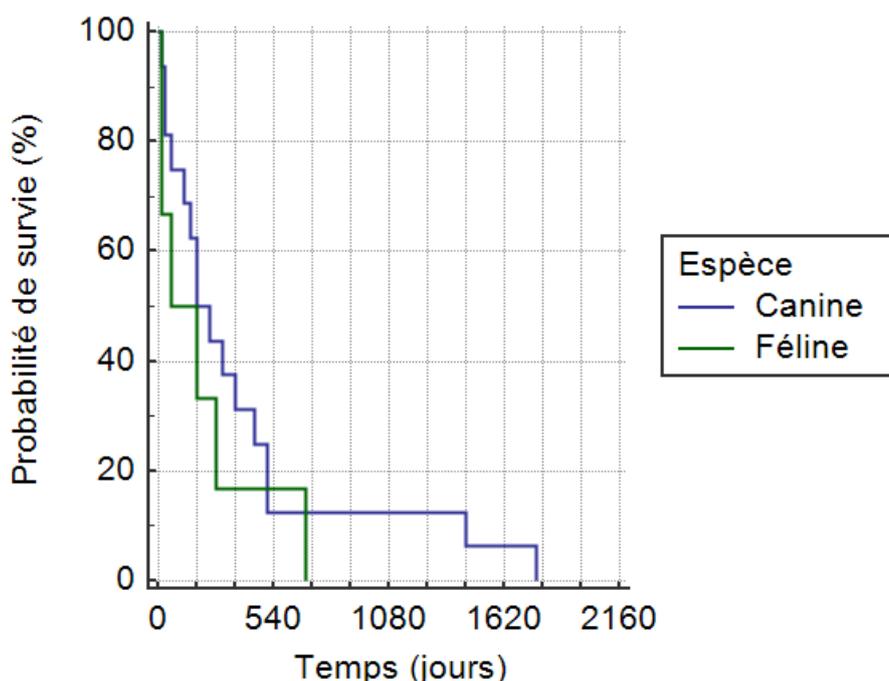
**Chez les chats**, elle prend des valeurs entre 15 jours et 690 jours, avec une **médiane à 120 jours** (Figure 40).

Chez tous les animaux étudiés, la **cause de la mort** semble être liée à la **gammopathie monoclonale**, même si l'information n'a pu être vérifiée pour tous les cas. L'**euthanasie** est majoritaire, représentant 86% des décès chez les chiens (n=19), et 67% chez les chats (n=6).



*Figure 40 : Temps de survie globale en jours chez les chiens (n = 16) et les chats (n=6) de la cohorte 2*

A priori, l'**espérance de vie des chats** atteints est **moins longue** que celle des chiens. Pour vérifier cette corrélation, un modèle de Kaplan-Meier a été appliqué, et un test de Logrank a été effectué entre les deux courbes de survie. La relation entre espèce et survie n'est **pas significative** (p=0,37). (Figure 41)



*Figure 41 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de l'espèce (n=22)*

Le pourcentage de survie à 1 et 2 ans a été reporté dans le Tableau XX. La survie des chats reste, même si non vérifiée statistiquement, plus courte que chez le Chien.

*Tableau XX : Survie à 1 et 2 ans au sein de la cohorte 2 selon l'espèce*

	Survie à 1 an	Survie à 2 ans
<b>Chiens (n=16)</b>	37,5%	12,5%
<b>Chats (n=6)</b>	16,7%	0%

Des courbes de survie selon le modèle de Kaplan-Meier ont été réalisées pour étudier **l'influence de l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale sur la survie des animaux.**

Chez les chiens, la médiane de survie associée à l'IgA est de 180 jours (15-1770 jours). Celle associée à l'IgG est de 240 jours (180-300 jours). La survie associée à l'IgM est de 510 jours. (Figure X)

Il semblerait que la **survie soit meilleure** à long terme avec des gammopathies à **IgA**. En revanche, sur les 5 premiers mois, la probabilité de survie diminue de moitié dans la population étudiée, ce qui n'arrive qu'à 10 mois pour les gammopathies à IgG. Une meilleure survie à court terme serait donc observée avec une gammopathie à IgG (Figure 42)

Cependant, le test du Logrank ne montre **pas de corrélation statistique significative entre le type d'immunoglobuline et la survie** ( $p=0,76$ ). En effet, le nombre de cas autres que IgA est insuffisant pour obtenir une tendance statistique. Les pourcentages de survie à 1 et 2 ans en fonction de l'isotype de l'immunoglobuline sont indiqués dans le tableau XXI, suggérant également que la survie des gammopathies des IgA est plus importante pour les gammopathies à IgA.

*Tableau XXI : Survie à 1 et 2 ans selon le type d'immunoglobuline chez les chiens de la cohorte 2*

	Survie à 1 an	Survie à 2 ans
<b>IgA (n=13)</b>	38,5%	12,5%
<b>IgG (n =2)</b>	0%	0%
<b>IgM (n=1)</b>	100%	

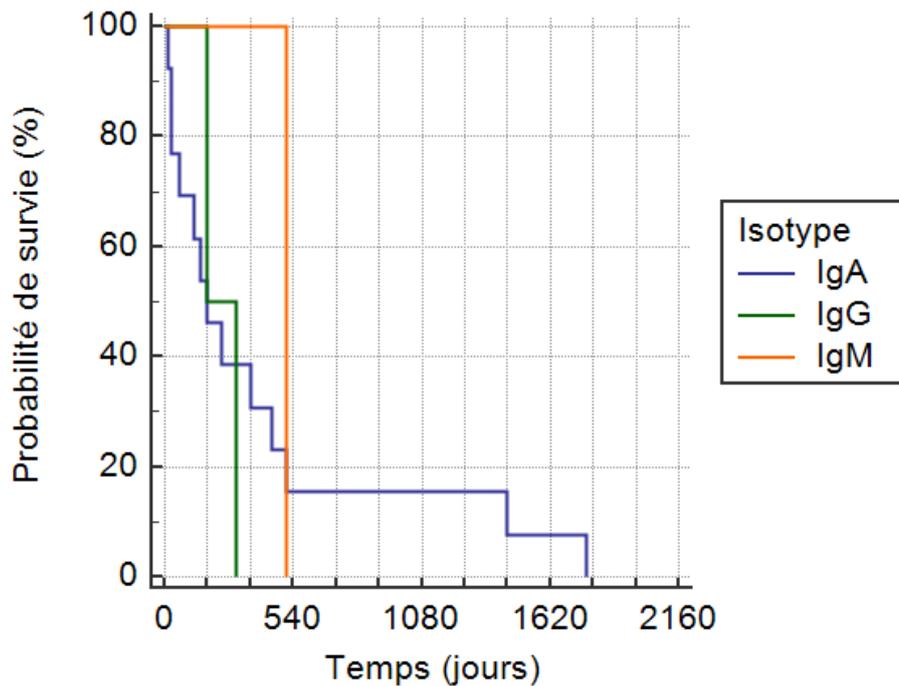


Figure 42 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction du type d'immunoglobuline chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)

L'influence du type d'immunoglobuline sécrétée lors de myélome multiple sur la survie a été étudiée, le myélome multiple étant la maladie pour laquelle nous disposons de plus de cas chez les chiens. La médiane de survie associée au **myélome multiple à IgA** est de 240 jours (30-510 jours), tandis que celle associée au myélome multiple à IgG est de 180 jours (180-300 jours). (Figure 43)

Le même type de tracé que précédemment est observé, avec une **survie à long terme** apparemment **meilleure** pour le myélome multiple à IgA. Cette tendance n'est cependant pas vérifiée statistiquement (p = 0,62).

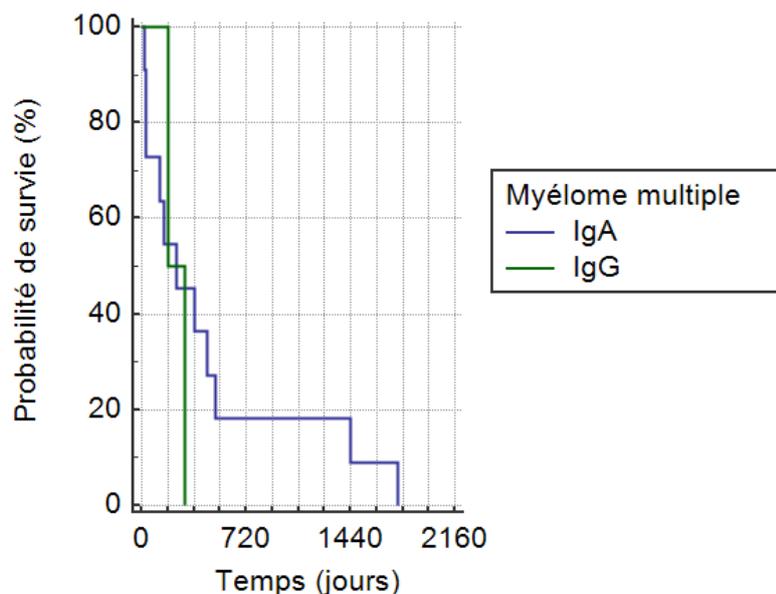
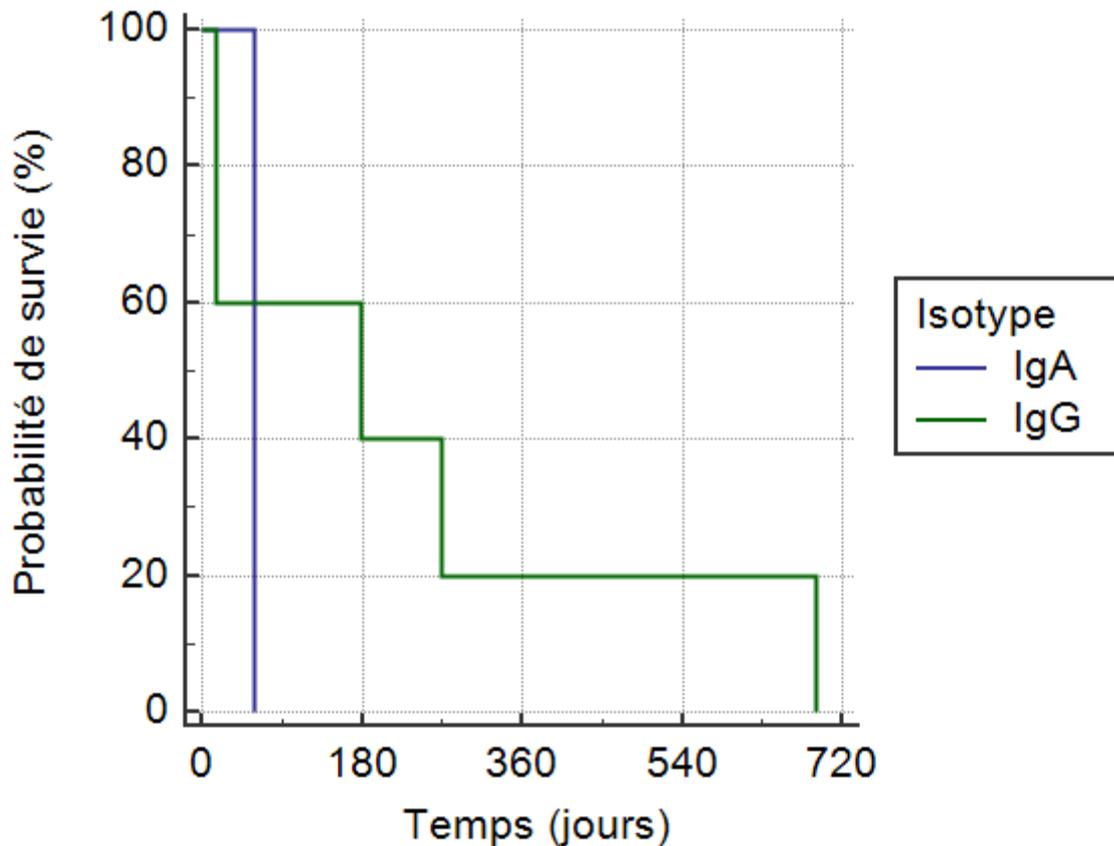


Figure 43 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction du type d'immunoglobuline lors de myélome multiple chez les chiens de la cohorte 2 (n=13)

Chez les chats, il n'existe **qu'un cas non IgG** : la durée de vie du chat souffrant de gammopathie à IgA est de 60 jours, la médiane de survie associée à l'**IgG** est de **180 jours (15-690 jours)** (Figure 44). Il semblerait ainsi que, chez les chats, les gammopathies à **IgG** soient associées à une **meilleure survie**, ce qui ne peut pas être confirmé statistiquement du fait de l'unique cas non-IgG.



*Figure 44 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction du type d'immunoglobuline chez les chats de la cohorte 2 (n = 6)*

Les pourcentages de survie à 1 et 2 ans des chats en fonction de l'isotype de l'immunoglobuline sont indiqués dans le Tableau XXII, avec une survie à 1 an atteinte que par un cas de gammopathie à IgG. Aucun chat n'a survécu 2 ans après le diagnostic.

*Tableau XXII : Survie à 1 et 2 ans selon le type d'immunoglobuline chez les chats de la cohorte 2*

	Survie à 1 an	Survie à 2 ans
<b>IgA (n=1)</b>	0%	0%
<b>IgG (n=5)</b>	20%	0%

Différents facteurs (signes cliniques, modifications hématologiques ou biochimiques, concentration de l'Ig monoclonale, la présence de chaînes légères, le diagnostic global et la mise en place d'un traitement) ont été testés pour connaître leur influence sur la survie globale. Les résultats sont consignés dans le Tableau XXII (seules les courbes de Kaplan-Meier associées à des résultats significatifs sont figurées par les figures 45 à X).

*Tableau XXIII : Kaplan-Meyer avec test de Logrank sur différents paramètres pouvant influencer la survie ; \* :  $p < 0,2$  ; \*\* :  $p < 0,05$  ; † :  $n=1$ , non représentatif*

Paramètre à tester	p-value chez les chiens	p-value chez les chats	Interprétation
Âge au diagnostic (en années)	0,28	0,21	Pas de corrélation statistique
Abattement (oui/non)	0,38	0,16 †	Pas de corrélation statistique
Perte de poids (oui/non)	<b>0,07*</b>	0,13 †	Corrélation chez le Chien et le Chat*
Anorexie/dysorexie (oui/non)	<b>0,02**</b>	<b>0,14*</b>	Corrélation chez le Chien et le Chat
PUPD (oui/non)	<b>0,2*</b>	0,13 †	Corrélation chez le Chien et le Chat*
Durée d'évolution des symptômes (jours)	0,99	0,23	Pas de corrélation statistique
Augmentation créatinine (oui/non, seuil 12mg/L)	0,47	0,34	Pas de corrélation statistique
Augmentation urée (oui/non, seuil 0,5 g/L)	0,9	-	Pas de corrélation statistique
Hypercalcémie (oui/non)	0,42	-	Pas de corrélation statistique
Anémie (oui/non, seuil Hb chien 120 g/L)	0,38	-	Pas de corrélation statistique
Leucopénie (oui/non, seuil 6000/mm <sup>3</sup> chien et 5000/mm <sup>3</sup> chat)	0,34	-	Pas de corrélation statistique
Leucocytose (oui/non, seuil 16000/mm <sup>3</sup> chien et 19500/mm <sup>3</sup> chat)	0,31	0,13 †	Corrélation chez le Chat*
Thrombopénie (oui/non, seuil 200 000/mm <sup>3</sup> chien et chat)	0,43	-	Pas de corrélation statistique
Protéïnémie sérique (g/L)	<b>0,13*</b>	0,49	Corrélation chez le Chien
Sévérité hyperprotéïnémie (oui/non, seuil 100 g/L)	<b>0,03**</b>	0,52	Corrélation chez le Chien
Albuminémie (g/L)	0,39	0,26	Pas de corrélation statistique
Hypoalbuminémie (oui/non, seuil 27 g/L)	<b>0,18*</b>	<b>0,14*</b>	Corrélation chez le Chien et le Chat
Rapport Alb/Glob	0,66	0,47	Pas de corrélation statistique
Concentration de l'Ig monoclonale (g/L)	<b>0,14*</b>	0,52	Corrélation chez le Chien
Chaînes légères associées (oui/non)	0,92	<b>0,14*</b>	Corrélation chez le Chat

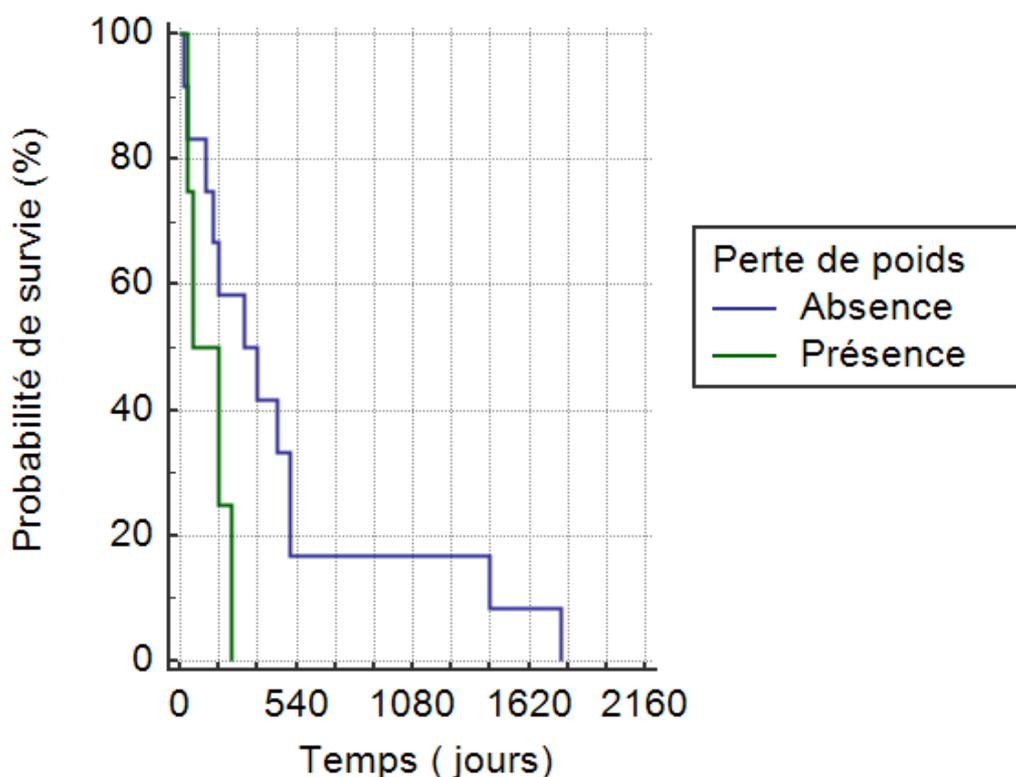
Diagnostic (myélome multiple versus leucémie/lymphome)	0,32	<b>0,03**</b>	Corrélation chez le Chat
Traitement (oui/non)	<b>0,01**</b>	0,99	Corrélation chez le Chien

Chez le Chien, **3 paramètres** sont significativement associés à la survie globale ( $p < 0,05$ ) : la présence ou non d'anorexie ou de dysorexie, l'importance de l'hyperprotéinémie et le recours à un traitement ou non. (Figures 46,48 et 51)

D'autres facteurs semblent jouer un **rôle** ( $p < 0,2$ ) : la perte de poids, la PUPD, la protéinémie, la présence ou non d'une hypoalbuminémie et la concentration de l'Ig monoclonale ont une influence sur la survie. (Figures 45, 47, 49 et 50)

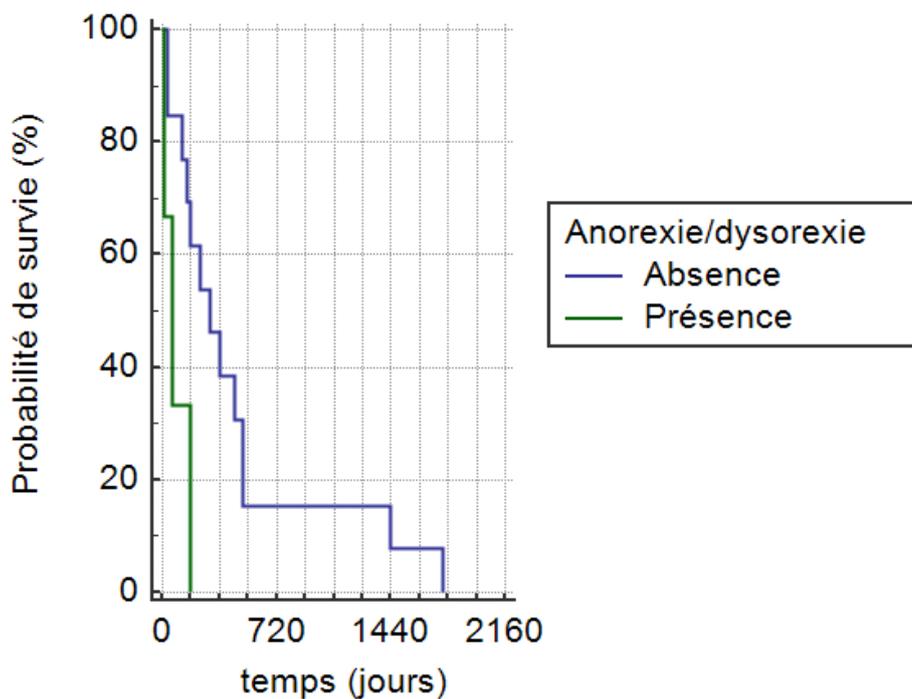
La présence d'une **perte de poids**, d'**anorexie/dysorexie** et de **PUPD** est associée à une influence négative sur la survie (Figures 45 à 47)

La médiane de survie en présence d'une perte de poids est de 60 jours (30-240j) et en absence de perte de poids est de 300 jours (15-1770j). La p-value associée est de 0,08 (LogRank Test).



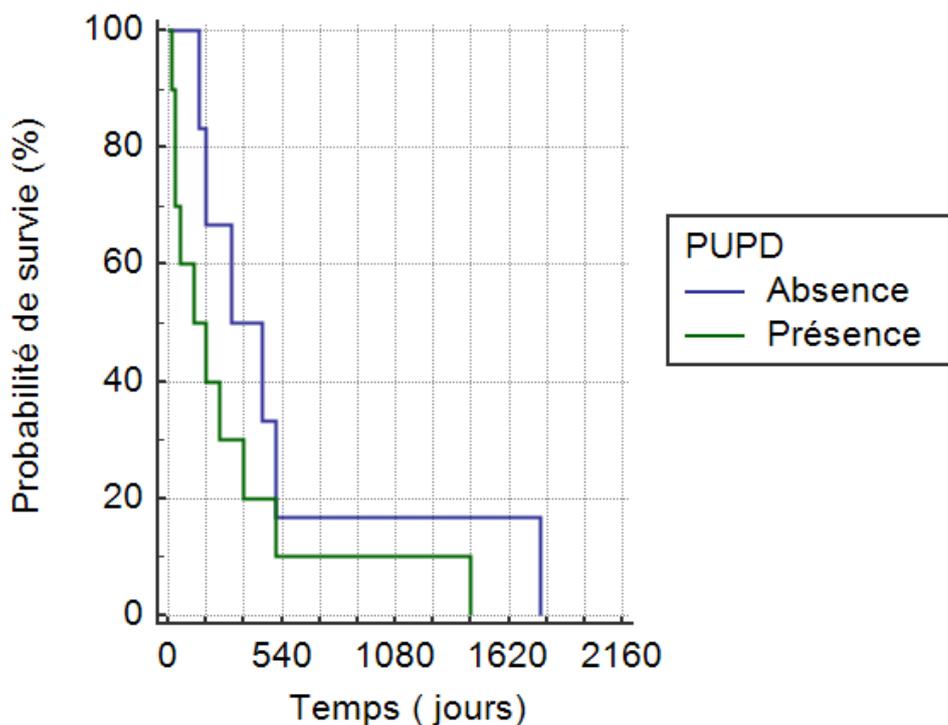
*Figure 45 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la présence d'une perte de poids chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)*

La médiane de survie en présence d'anorexie/dysorexie est de 60 jours (30-240j) et en absence d'anorexie/dysorexie est de 300 jours (15-1770j). La p-value associée est de 0,08 (LogRank Test).



*Figure 46 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la présence d'anorexie chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)*

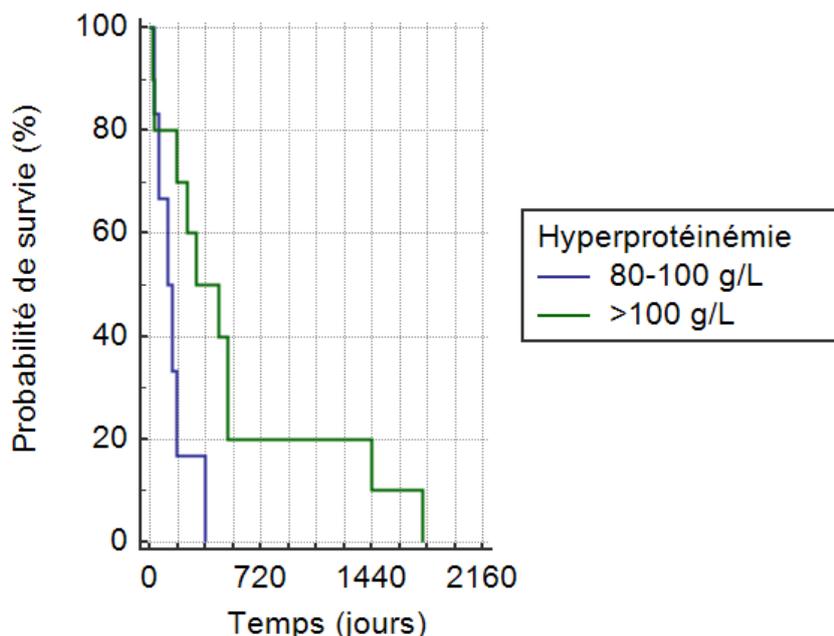
La médiane de survie en présence de PUPD est de 120 jours (15-1440j) et en absence de PUPD est de 300 jours (150-1770j). La p-value associée est de 0,2 (LogRank Test).



*Figure 47 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la présence de PUPD chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)*

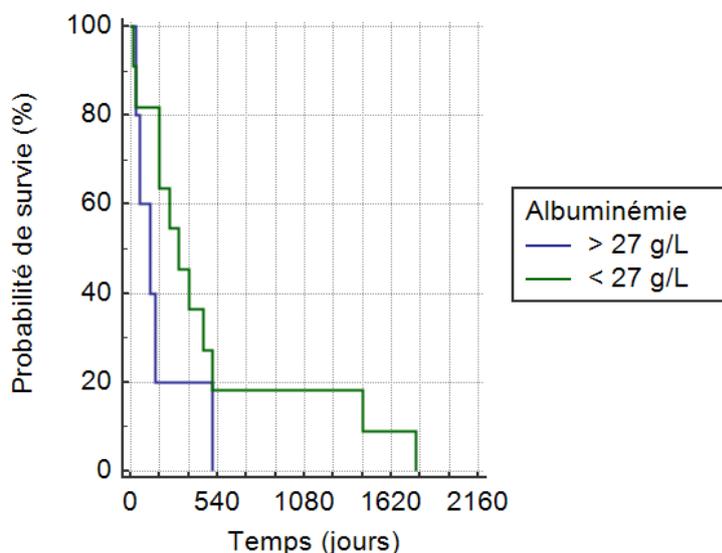
Parmi les paramètres paracliniques, la présence d'une **hyperprotéinémie sévère** (>100g/L) ainsi que la présence d'une **hypoalbuminémie** ont une influence positive sur la survie. (Figures 48 et 49).

La médiane de survie pour une hyperprotéinémie supérieure à 100 g/L est de 300 jours (15-1770j) et pour une hyperprotéinémie inférieure à 100 g/L est de 120 jours (30-360j). La p-value associée est de 0,03 (LogRank Test).



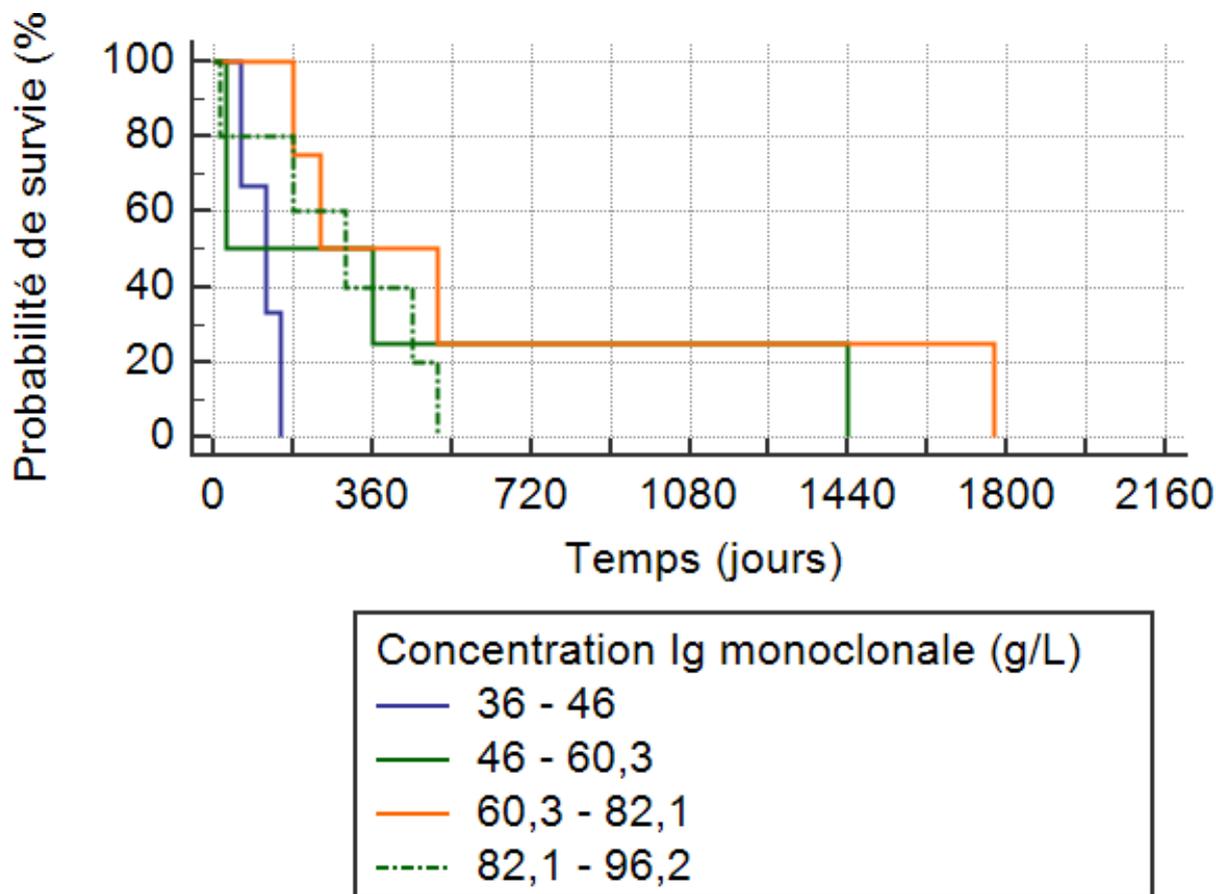
*Figure 48 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de l'importance de l'hyperprotéinémie chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)*

La médiane de survie en présence d'hypoalbuminémie est de 300 jours (15-1440j) et en absence d'hypoalbuminémie est de 120 jours (30-510j). La p-value associée est de 0,18 (LogRank Test).



*Figure 49 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la présence d'hypoalbuminémie chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)*

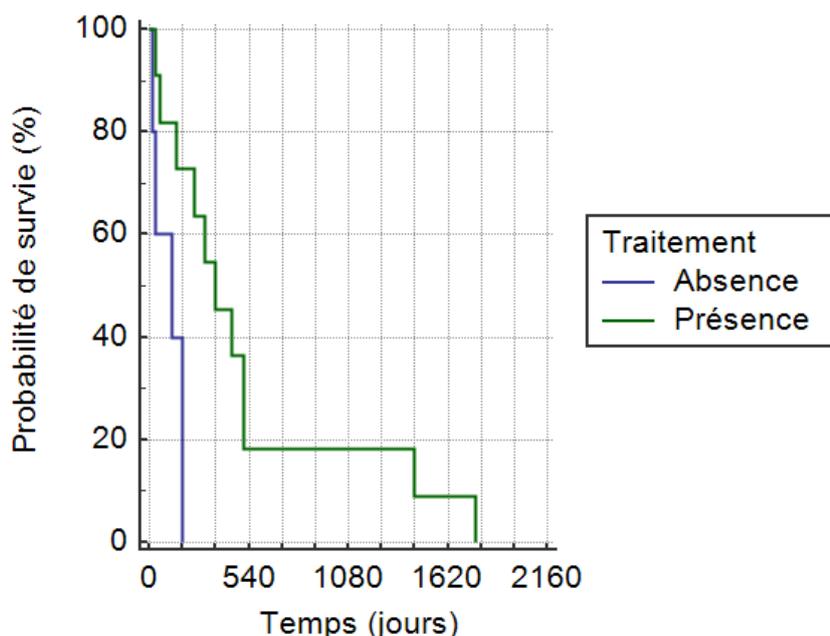
La **concentration** de l'**immunoglobuline** monoclonale a une influence sur la survie (Figure 50). En effet, une concentration **faible** (entre 36 et 46 g/L) ou **élevée** (entre 82,1 et 96,2 g/L) est associée à une survie **moins importante** que pour une concentration modérée (entre 46 et 82 g/L). La p-value associée est de 0,14 (LogRank Test).



*Figure 50 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la concentration de l'immunoglobuline monoclonale chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)*

La **mise en place d'un traitement** (chimiothérapie ou corticoïdes) a une influence **positive** sur la **survie**, avec une médiane de survie de 360 jours tous traitements confondus (30-1770j). La médiane de survie sans traitement est de 120 jours (15-180j). La p-value associée est de 0,01 (LogRank Test). (Figure 51)

Une survie plus importante est également observée avec la chimiothérapie, avec une médiane de survie à 450 jours (30-1770j), par rapport à une corticothérapie, avec une médiane de survie à 240 jours (60-510j). Cependant, le choix du traitement n'est pas statistiquement significatif en tant que facteur pronostique (LogRank Test, p = 0,29).

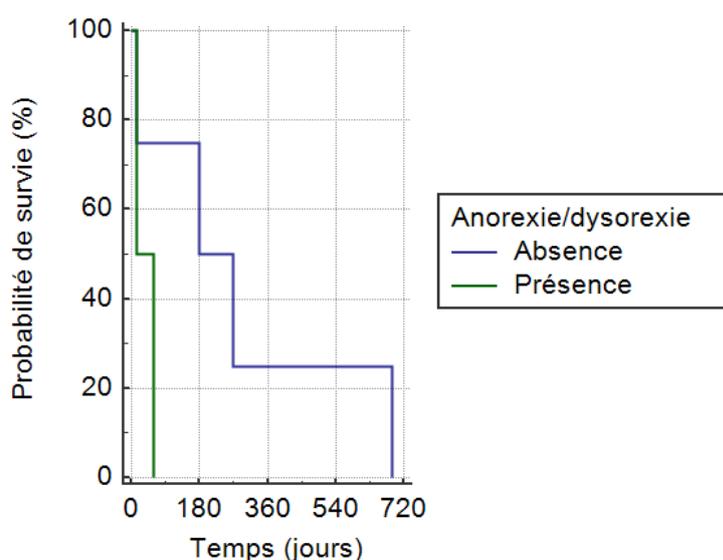


*Figure 51 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la mise en place d'un traitement chez les chiens de la cohorte 2 (n = 16)*

Chez le Chat, seul le **diagnostic** a un impact significatif sur la survie ( $p < 0,05$ ). La présence ou non d'un abattement, d'une anorexie/dysorexie, d'une perte de poids, d'une PUPD, d'une leucocytose, d'une hypoalbuminémie et la présence ou non de chaînes légères semblent jouer un rôle dans la survie ( $p < 0,2$ ).

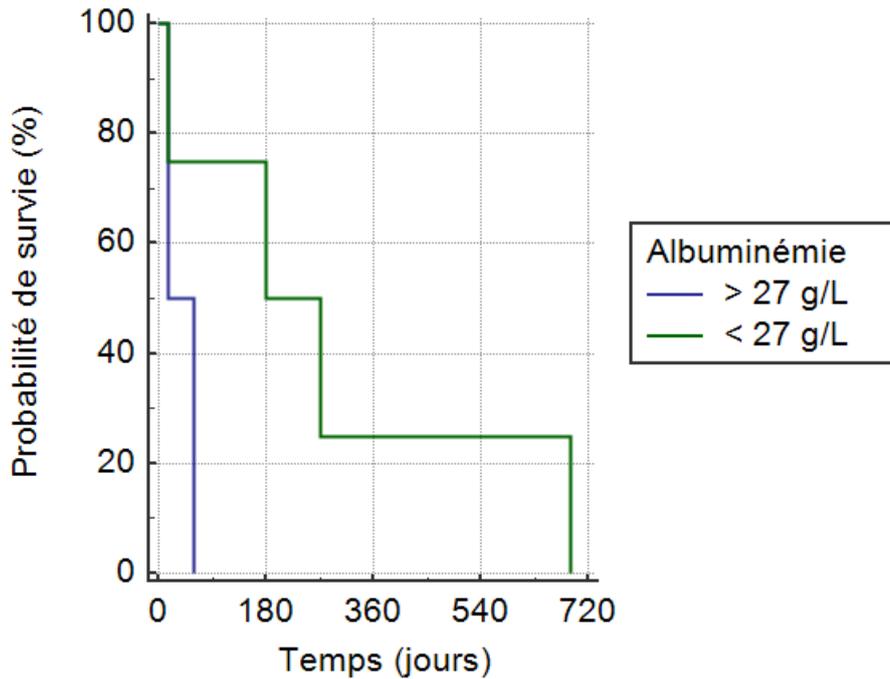
Les courbes de Kaplan-Meier pour les facteurs présence ou non d'abattement, de perte de poids, de PUPD, de leucocytose ne sont pas figurées, ces résultats n'étant pas représentatifs car un seul chat présentait le facteur.

La présence d'**anorexie/dysorexie** est associée à une survie plus **courte** (Figure 52).



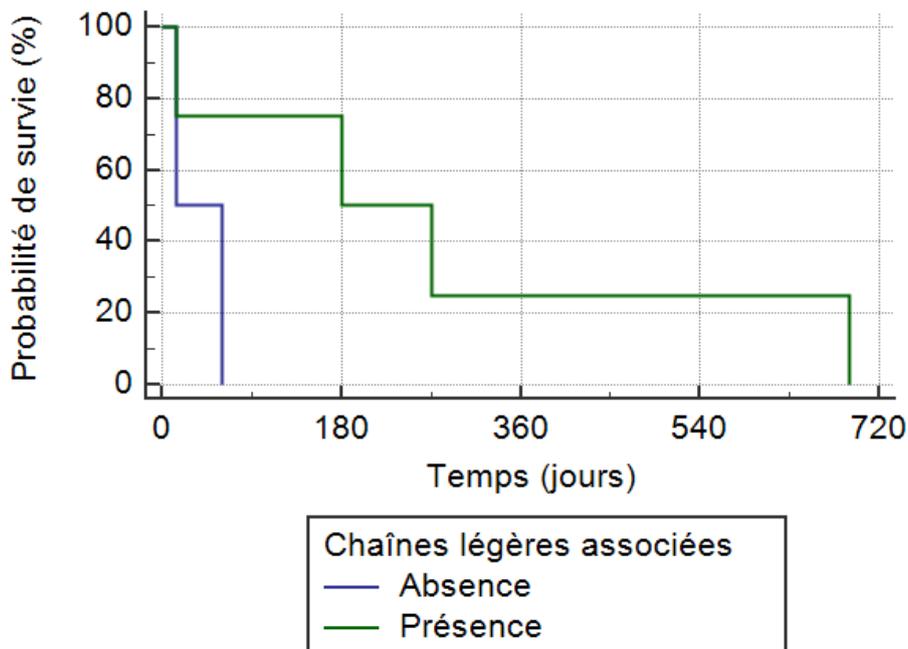
*Figure 52 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la présence d'anorexie chez les chats de la cohorte 2 (n = 6)*

La présence d'**hypoalbuminémie** est, comme chez le Chien, associée à une survie **plus longue** des chats (Figure 54).



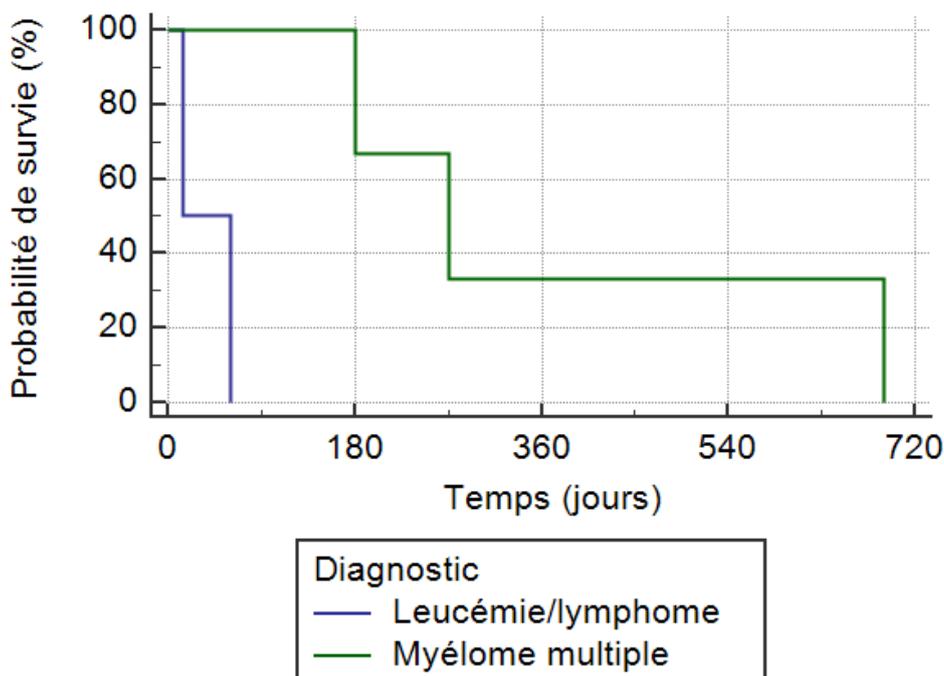
*Figure 53 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la présence d'hypoalbuminémie chez les chats de la cohorte 2 (n = 6)*

La présence de **chaînes légères** libres sur l'immunoélectrophorèse a une influence positive sur la survie des chats atteints de gammopathies monoclonales (Figure 55).



*Figure 54 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie en fonction de la présence de chaînes légères associées chez les chats de la cohorte 2 (n = 6)*

Enfin, le diagnostic de **leucémie/lymphome** (suspensions uniquement chez les chats) est associé à une survie **inférieure** à celle du myélome multiple.



Des **modèles de Cox** ont été appliqués aux covariables significantes, pour les chiens et pour les chats, afin de déterminer l'influence indépendante de ces facteurs sur la survie. Un seuil de p-value à 0,2 a été appliqué, et une analyse pas à pas a permis de ne retenir que les covariables significatives.

Ainsi, pour les chiens, les covariables sélectionnées étaient : présence/absence d'anorexie/dysorexie, d'une perte de poids, de PUPD, d'hypoalbuminémie, présence d'une hyperprotéinémie supérieure à 100 g/L, concentration en immunoglobuline monoclonale, mise en place de traitement ou non.

Le modèle significatif retenu contient 2 covariables : **présence d'une hyperprotéinémie supérieure à 100 g/L et mise en place de traitement ou non** (p-value du modèle = 0,02). La présence d'une hyperprotéinémie supérieure à 100 g/L et la mise en place d'un traitement (peu importe le traitement, chimiothérapie ou corticoïdes) augmentent significativement la survie des chiens atteints de gammopathies monoclonales (HR = 0,38, IC 95 [0,11-1,39] ; p = 0,14 et HR = 0,24 IC95 [0,06-1,05]; p=0,06, respectivement).

Le modèle de cox appliqué aux facteurs prédictifs des chats (présence/absence d'anorexie/dysorexie, d'hypoalbuminémie, diagnostic de leucémie/lymphome vs myélome multiple) n'a pas retenu de covariables significatives.

#### *i) Avis des vétérinaires*

A la fin du questionnaire, l'avis des vétérinaires sur l'intérêt du typage des immunoglobulines a été demandé. 77% des réponses étaient « sans avis », probablement du fait que les questionnaires étaient parfois remplis par des assistantes vétérinaires, ou des vétérinaires n'ayant pas suivi le cas.

### 3. Résumé des résultats importants de l'étude

Les différents grands résultats de l'étude sont regroupés dans cette partie, qu'ils soient statistiquement significatifs ou non. Les résultats significatifs seront accompagnés d'une astérisque\*.

- 1) La majorité des animaux inclus dans cette étude atteints de gammopathies monoclonales sont de l'espèce canine.
- 2) Les chats sont diagnostiqués plus tardivement que les chiens\*.
- 3) Les gammopathies monoclonales chez les chiens sont majoritairement à IgA, et celles des chats à IgG (\* dans la cohorte 2).
- 4) Les signes cliniques présentés par les animaux étaient peu spécifiques.
- 5) Les chiens présentent fréquemment une anémie et/ou une leucopénie.
- 6) Le myélome multiple est le diagnostic majoritaire. Ce dernier est majoritairement à IgA chez le Chien\* et à IgG chez le Chat.
- 7) L'espérance de vie des chats atteints est inférieure à celle des chiens malades (médiane : 120j vs 210j).
- 8) Différents facteurs pronostiques ont été mis en évidence (Tableau XXIV).

*Tableau XXIV : Facteurs pronostiques chez les chiens et chats de la cohorte 2 ; + : facteur positif sur la survie, - : facteur négatif sur la survie ; \* : significatif dans le modèle de Cox*

Facteur pronostique	Chien	Chat
Anorexie/dysorexie	-	-
Perte de poids	-	
PUPD	-	
Hyperprotéïnémie sévère (>100g/L)	+* Survie augmentée par 0,38	
Hypoalbuminémie	+	+
Concentration immunoglobuline monoclonale faible ou élevée	-	
Présence de chaînes légères libres		+
Diagnostic		- En cas de leucémie/lymphome
Mise en place d'un traitement	+* Survie augmentée par 0,24	

### III. Discussion

#### A. Limites de l'étude

##### 1. Constitution des cohortes

Notre étude a été réalisée *a posteriori* sur des cas diagnostiqués au LDHVet/Laboniris entre 2014 et 2019, et a permis d'obtenir des résultats pour 25 cas, 19 chiens et 7 chats.

Cette taille d'échantillon n'est pas suffisante pour obtenir des corrélations statistiques significatives, notamment pour les chats. De plus, la disproportion d'effectifs entre chiens et chats rend toute comparaison entre les deux espèces difficile.

Enfin, la prédominance de gammopathies monoclonales à IgA chez les chiens, et à IgG chez les chats a limité la comparaison pronostique entre les différentes classes d'immunoglobulines. En effet, le très faible effectif des autres classes ne permet pas d'étudier de manière statistique la réelle influence du type d'immunoglobuline.

Nous noterons que pour 4 dossiers dont l'électrophorèse des protéines sériques a révélé un pic d'aspect monoclonal, l'immunoélectrophorèse n'a pas été réalisée (échantillon détérioré, pas de retour de la part du vétérinaire). Ces dossiers ont donc été exclus, la gammopathie monoclonale n'ayant pas été confirmée, ni l'immunoglobuline typée, ce qui constitue une perte de données non négligeable compte tenu de la faible incidence des gammopathies monoclonales tumorales.

Ainsi, le faible effectif des différentes cohortes, et la diversité limitée des cas constituent la principale limite de cette étude rétrospective.

##### 2. Recueil des données et aspect rétrospectif de l'étude

Le recueil des données sur les dossiers de gammopathies monoclonales a été réalisée de deux façons.

En amont, les données ont été collectées via la fiche de renseignement du LDHVet Laboniris (cf Annexe 3). Elle permet de collecter le signalement de l'animal, les signes cliniques et résultats d'examen complémentaires déjà entrepris, ainsi que les traitements et les hypothèses diagnostiques.

Cependant, de nombreuses feuilles n'étaient pas complètes (âge manquant, pas de signe clinique noté etc), ce qui constitue une première perte de données.

En aval, les données de suivi ont été recueillies via un *Google Forms* (cf Annexe 2), complété par des appels téléphoniques au besoin.

Un des problèmes majeurs auquel nous avons été confrontés est la perte de dossier de l'animal, du fait de l'ancienneté des dossiers (changement de logiciel ou d'établissement, dossiers papiers etc).

Un autre biais est que le *Google Forms* n'a pas toujours été rempli par le vétérinaire qui a suivi le cas (vétérinaire parti de la structure, ou à la retraite ; *Google Forms* rempli par les assistantes vétérinaires qui ouvrent les mails de la clinique). Les données collectées sont alors directement liées à la précision des données archivées dans le dossier de la clinique, ce qui peut constituer une source de perte d'informations.

Enfin, l'aspect rétrospectif de l'étude limite dans la précision des données. En effet, peu de valeurs numériques étaient fournies, et peu d'examen de suivi ont été entrepris par la suite. Un recrutement actif avec un suivi gratuit dans le cadre d'une étude pourrait être intéressant afin de récolter plus de données, avec une homogénéisation des méthodes, évitant ainsi les biais et permettant le calcul d'autres paramètres de survie comme la survie spécifique et la survie sans progression.

## B. Avantages et inconvénients de l'immunoélectrophorèse

Dans le cadre de cette étude, nous avons pu identifier que l'immunoélectrophorèse présente divers avantages dans le cadre du diagnostic des gammopathies monoclonales.

C'est une méthode semi-quantitative qui permet de détecter une hyperglobulinémie. Elle confirme ainsi la nature des protéines des pics observés lors des électrophorèses des protéines sériques.

C'est également une méthode qualitative qui permet d'identifier le type d'immunoglobuline impliquée dans la gammopathie.

En médecine humaine, les antisérums utilisés sont généralement dirigés contre les chaînes lourdes des IgM, IgG et IgA, ainsi que les chaînes légères  $\kappa$  et  $\lambda$ . Le typage des chaînes légères uniquement leur permet fréquemment de poser une suspicion de tumeur à cellules B ou à plasmocytes, et de distinguer une gammopathie monoclonale et polyclonale, voire de distinguer des gammopathies monoclonales loupées à l'électrophorèse des protéines totales.<sup>120,121</sup>

C'est également une méthode facile et économique, qui permet de tester de nombreux fluides organiques tant que les anticorps de précipitation sont disponibles dans l'espèce étudiée.

Les inconvénients de l'immunoélectrophorèse sont de différentes natures.

Tout d'abord, la technique demande de nombreuses manipulations, et demande du temps avant l'obtention des résultats (minimum 24 heures d'incubation pour l'immunodiffusion).

De plus, elle nécessite du sérum frais. Avec des délais d'envoi longs et une chaîne du froid parfois brisée, l'examen peut conduire à des erreurs de diagnostic ou à une absence, du fait de l'altération de l'échantillon.

Enfin, l'immunoélectrophorèse manque de sensibilité pour détecter de faibles concentrations de protéines monoclonales, ou lors de polymérisation d'IgM ou d'IgA.

Ainsi, en médecine humaine, on lui préfère l'immunofixation qui permet de détecter en quelques heures même de gammopathies monoclonales à faible concentration. Cette technique est ressemblante à l'immunoélectrophorèse dans le sens où elle utilise la séparation électrophorétique des protéines sériques. La différence réside dans le fait de déposer directement les anti-immunoglobulines sur le gel, ce qui provoque une réaction de précipitation, et forme des bandes sur le gel. Cette technique permet de s'affranchir du temps de diffusion des immunoglobulines dans le gel, et permet également de détecter une quantité plus faible d'immunoglobuline, pouvant passer inaperçue à l'électrophorèse des protéines sériques ou à l'immunoélectrophorèse ( $< 1 \text{ g/L}$ ).<sup>122</sup>

## C. Résultats

### 1. Epidémiologie des cohortes

Dans notre étude, les chiens constituent l'espèce majoritaire dans les cohortes 1 et 2, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. En effet, les gammopathies monoclonales primaires (myélome, leucémie, lymphome) ont une incidence plus élevée chez l'espèce canine que féline.<sup>7, 18, 20, 21</sup>

Les **Golden Retrievers et apparentés** sont le type racial dominant dans cette étude alors que la littérature montre une sur-représentation du Berger Allemand dans les *case reports* de myélome mutlitple.<sup>7,12,13</sup> Les Golden Retrievers et les Labradors étant des races familiales fréquentes en France, les retrouver en plus grand nombre dans nos cohortes ne traduit pas une prédisposition aux gammopathies monoclonales.

Les chats de l'étude sont quant à eux tous **européens**, ce qui est cohérent avec la littérature.<sup>20,22</sup>

Les animaux inclus dans l'étude sont majoritairement des **mâles**. Cette prédominance a été relevée dans certaines études mais n'est pas une donnée constante dans la littérature.<sup>7,12,13,18,19</sup> La répartition **mâles entiers/femelles stérilisées** s'explique principalement par une tendance de convenance, avec des mâles laissés généralement entiers, et des femelles stérilisées pour éviter les chaleurs.

**Les chiens** de l'étude ont été diagnostiqués vers **l'âge de 10-11 ans**, ce qui est un légèrement plus vieux que ce qui est décrit dans la littérature pour le myélome multiple (8-9 ans), mais cohérent avec les tumeurs lymphoïdes.<sup>7,19,96</sup> Ces variations peuvent s'expliquer par l'effectif limité de l'échantillon, mais restent minimes, et cohérentes avec un diagnostic effectué chez de vieux animaux, avec des maladies indolentes.

**Pour les chats**, l'âge au diagnostic est identique aux descriptions de la littérature (entre 12 et 14 ans en moyenne).<sup>20,21,22</sup>

En comparaison, les chats sont diagnostiqués plus tardivement que les chiens. Cette observation peut s'expliquer par l'espérance de vie supérieure de l'espèce féline, avec des maladies de ce fait plus tardives.

Le typage des immunoglobulines a révélé une **prédominance des gammopathies à IgA chez les chiens**, et à **IgG chez les chats**. Cette répartition est la même que celle retrouvée dans la littérature pour le myélome multiple. Cette maladie étant la plus diagnostiquée dans l'étude, la répartition des classes d'immunoglobulines est donc cohérente.

### 2. Tableau clinique

Le tableau clinique présenté par les animaux de la cohorte 2 est peu spécifique, tout comme la présentation clinique des *MRD*.

Les **chiens** de l'étude présentent **les mêmes signes cliniques fréquemment rencontrés** chez les chiens atteints de myélome multiple, récapitulés dans le Tableau IV. La fréquence de la PUPD est plus élevée dans notre étude (30% dans la littérature<sup>7</sup>), ce qui est probablement lié au faible échantillonnage.

De même, les **chats** ont des signes cliniques similaires à ceux décrits dans la littérature et résumés dans le Tableau V.

Dans notre étude, **les signes cliniques semblent évoluer plus longtemps chez les chats que chez les chiens**, ce qui n'est pas fréquent dans la littérature<sup>7</sup>. En effet, les gammopathies monoclonales évoluent de façon indolente chez les chiens, sur une longue période, et une dégradation progressive de l'animal alors que chez les chats, la maladie évolue à très bas bruit, avec une dégradation souvent plus rapide de l'état de l'animal.

Les anomalies biochimiques sanguines sont cohérentes avec celles décrites dans la littérature : hyperprotéïnémie, hypoalbuminémie, augmentation des paramètres rénaux et protéinurie.

**L'hypercalcémie** est cependant plus fréquente dans notre étude que dans les données sur le myélome multiple (37% vs 15 à 20%)<sup>34,35,36</sup>, ce qui pourrait expliquer la fréquence de la PUPD chez les chiens de la cohorte 2.

Il est regrettable qu'une mesure des temps de coagulation et de la viscosité sanguine n'est pas été faite pour les cas présentant des saignements. De même, une électrophorèse des urines en cas de protéinurie aurait permis de discriminer une protéinurie de Bence-Jones.

Une **anémie** est présente chez **50% des chiens**, ce qui est en accord avec la littérature<sup>12,13,19</sup>. En revanche, les chiens de notre étude présentent moins de thrombopénie ou de leucopénie que les cas de la littérature (30% et 80% rapportés)<sup>12,13,19,46</sup>. N'ayant que rarement les valeurs fournies par les automates des vétérinaires, nous ne pouvons conclure sur la représentativité de cette observation.

Les **examens d'imagerie** ont permis de montrer de nombreuses lésions ostéolytiques chez un chien, compatible avec son diagnostic de myélome. Il est étonnant que des lésions n'aient été rapportées que dans un seul cas, un quart à deux tiers des chiens avec un myélome multiple en présentent selon la littérature **9 24 25**. Des scanners corps entiers, comme en médecine humaine, auraient probablement permis une détection plus fréquente de ces lésions.

A l'échographie, la présence d'adénomégalie mésentérique était compatible avec la suspicion de leucémie/lymphome posée. La splénomégalie est quant à elle une découverte échographique fréquente en cas de myélome multiple, leucémie lymphoïde et lymphome multicentrique.

### 3. Diagnostic

Le diagnostic majoritaire dans cette étude était le myélome multiple pour les chiens et les chats, ce qui est cohérent avec les incidences des gammopathies décrites dans la littérature (myélome > leucémie/lymphome sécrétant > macroglobulinémie de Waldenström).

Un biais peut être émis vis-à-vis de ce résultat : les diagnostics de certitude établis par ponction de moelle osseuse ou biopsies ont principalement été réalisés en laboratoire extérieur, seulement deux ont été traités au laboratoire LabOniris, ce qui ne nous permet pas d'être critique quant aux résultats de ces examens.

Chez les chiens, le myélome multiple était **majoritairement à IgA** ce qui est cohérent avec la littérature<sup>12,13,14</sup>. Cependant, ce résultat est à interpréter avec méfiance car il est biaisé par le fait que les suspicions diagnostiques de myélome multiple ont souvent été émises suite à la mise en

évidence d'une immunoglobuline monoclonale A, et non par la clinique ou des modifications comme le CRAB par exemple.

Chez les chats, les gammopathies étaient majoritairement à **IgG**, tout comme dans la littérature<sup>10</sup>. Cependant, un manque d'échantillons à IgA ne permet pas d'être critique quant à ce résultat.

Malgré un manque de représentativité du fait du faible échantillonnage, le typage des immunoglobulines apparaît dans notre étude comme un outil diagnostique intéressant pour le vétérinaire.

En effet, chez le Chien et le Chat, il permet de confirmer la gammopathie monoclonale. Cela permet, dans un contexte clinique cohérent, de fournir un argument au vétérinaire pour la réalisation de ponctions ou biopsies afin de déterminer la nature de la population cellulaire et ainsi mettre en place un traitement adapté.

Pour le Chien, le typage d'immunoglobuline monoclonale permet d'orienter le diagnostic et d'établir une forte suspicion : myélome multiple en cas d'IgA et macroglobulinémie de Waldenström en cas d'IgM. Cela fournit un argument pour proposer des examens complémentaires plus poussés, afin d'obtenir un diagnostic de certitude, ou de proposer une démarche thérapeutique adaptée (melphalan en cas de myélome, chlorambucil en cas de macroglobulinémie). Si une réponse clinique est favorable, un diagnostic peut être établi, et un suivi adapté mis en place. Le typage présente ainsi un intérêt pour les propriétaires motivés par une thérapie mais dont les moyens ne permettent pas forcément d'entreprendre l'ensemble des examens nécessaires.

#### 4. Pronostic et données de survie

Dans notre étude, la médiane de survie globale était de **210 jours chez les chiens** et de **120 jours chez les chats**.

**Chez les chiens**, la médiane de survie globale **avec traitement** était de **360 jours**, sans effet du type de traitement (chimiothérapie ou palliatif).

Dans la littérature, on rapporte des survies globales de 910 jours sous protocole melphalan-prednisolone<sup>12</sup>. La différence observée entre notre étude et la littérature peut s'expliquer par un faible échantillonnage, une posologie peut-être non adaptée ou une mauvaise observance du traitement (un vétérinaire rapporte que la propriétaire a pris la décision d'arrêter le traitement après la stabilisation de l'animal).

**Chez les chats**, la médiane de survie globale sans traitement était de 15 jours et celle avec traitement de 180 jours. Malgré une grande différence des valeurs, les analyses statistiques n'ont pas conclu à une différence statistiquement significative, probablement du fait du faible échantillonnage. Dans la littérature, des survies de 8 à 13 mois sont rapportées sous traitement<sup>22</sup>, ce qui est modérément plus élevé que dans notre étude.

Il est regrettable de ne pas avoir plus de données sur l'évolution de l'animal, qui auraient permis de déterminer la survie spécifique ainsi que la survie sans progression de la gammopathie.

Le typage des immunoglobulines dans notre étude n'apparaît pas comme un facteur pronostic statistiquement significatif, bien que les gammopathies à IgA semblent être de meilleur pronostic chez le Chien, et celles à IgG chez le Chat. Un manque de diversité dans les échantillons ne permet

pas de conclure sur l'utilité du typage des immunoglobulines dans l'établissement d'un pronostic, contrairement à ce qui a été montré en médecine humaine.

Différents facteurs pronostiques significatifs ont été mis en évidence dans notre étude :

- Négatifs : anorexie, perte de poids, PUPD chez le chien, diagnostic de leucémie/lymphome et présence de chaînes légères chez le chat
- Positifs : hyperprotéinémie sévère, hypoalbuminémie, concentration intermédiaire en immunoglobuline monoclonale, mise en place d'un traitement

La mise en place d'un traitement, quel qu'il soit (chimiothérapie ou corticoïdes), améliore significativement la survie globale chez les chiens de cette étude. Cet impact significatif se retrouve aussi dans l'analyse multivariée, mettant en évidence que ce facteur est significatif et indépendant. Toutefois, quand les facteurs pronostiques négatifs apparaissent logiques dans l'évolution et le pronostic de la maladie, certains facteurs positifs sont quant à eux étonnants (mis à part la mise en place d'un traitement), et contre-intuitifs. Ces résultats sont probablement liés au faible échantillonnage de notre étude.

En effet, il serait plus attendu qu'une hyperprotéinémie sévère et une hypoalbuminémie soient des facteurs pronostiques négatifs. Nous pouvons cependant penser que le diagnostic se fait plus précocement chez ces animaux : une clinique suggestive associée à des anomalies marquées de ces paramètres pourrait faciliter la demande d'une électrophorèse des protéines sériques, et un tableau clinique évocateur associé à un profil protéique fortement modifié amènerait à une forte suspicion diagnostique, et peut-être une mise en place d'un traitement plus précoce.

De même, un pronostic moins bon serait attendu avec l'augmentation de la concentration en immunoglobuline monoclonale.

Dans la littérature vétérinaire, les facteurs pronostiques du myélome multiple proposés sont :

- Négatifs : hypercalcémie, protéinurie de Bence-Jones, lésions ostéolytiques, augmentation de la concentration sérique en chaînes légères libres, insuffisance rénale et augmentation du ratio neutrophiles/lymphocytes<sup>12,14,61</sup>
- Positifs : saignements lors de la première présentation<sup>18</sup>

Dans notre étude, l'hypercalcémie n'est pas révélée comme facteur pronostique significatif (LogRank,  $p=0,43$ ), de même que l'insuffisance rénale, ni la présence de lésions ostéolytiques, retrouvées uniquement chez un seul cas.

La présence de chaînes légères libres est retrouvée comme un facteur négatif chez le Chat, ce qui vient en complément des données suggérées par une étude de survie réalisée chez le Chien<sup>14</sup>. Un échantillon de plus grande taille serait cependant nécessaire pour vérifier la valeur prédictive de ce facteur.

Nous ne disposions pas que très rarement des valeurs numériques de la numération formule sanguine. Ainsi, nous n'avons pas pu vérifier l'existence du ratio neutrophiles/lymphocytes comme facteur pronostique.

Enfin, les saignements n'avaient pas de valeur prédictive dans notre étude ( $p=0,92$ ).

## D. Perspectives

Notre étude sur l'intérêt du typage des immunoglobulines dans le cadre des gammopathies monoclonales est une étude préliminaire.

Il serait intéressant de poursuivre le recrutement des cas pour vérifier les tendances qui apparaissent mais qui ne sont pas statistiquement significatives : un meilleur pronostic en cas de gammopathie à IgA chez le Chien et à IgG chez le Chat.

Un suivi plus poussé des animaux serait profitable, notamment avec des électrophorèses des protéines sériques de contrôle, afin d'avoir une cinétique de l'immunoglobuline monoclonale, et d'évaluer l'efficacité des traitements.

Un recrutement actif au sein d'une structure sur les critères des GMSI humaines serait également intéressant pour évaluer l'incidence de ces gammopathies au sein des carnivores domestiques, et de mettre en évidence les facteurs de risque de progression vers un processus cancéreux. Les animaux présentant une hyperprotéinémie ou une modification du rapport albumine/globulines pourraient bénéficier d'une électrophorèse des protéines sériques et d'une immunoélectrophorèse afin de détecter l'éventuelle présence d'une paraprotéine. En cas de détection d'une immunoglobuline monoclonale, un bilan complet pourrait être proposé : scanner corps entier pour détecter des lésions osseuses et myélogramme avec immunophénotypage des cellules tumorales.

## Conclusion

---

Les gammopathies monoclonales primaires sont des tumeurs rares, que ce soit dans l'espèce canine ou féline. Bien qu'elles soient de plus en plus documentées, le recul sur ces maladies reste encore limité en médecine vétérinaire, notamment du fait du faible nombre de cas décrits.

Cependant, il existe des similitudes entre les gammopathies monoclonales de l'Homme et du Chien, ces dernières étant plus connues et plus documentées.

Notamment, il a été montré que la classe d'immunoglobuline impliquée dans la gammopathie avait une influence sur l'évolution de la maladie, mais également sur le pronostic à long terme.

Cette thèse avait pour but d'évaluer l'intérêt du typage des immunoglobulines dans le diagnostic et le pronostic des gammopathies monoclonales, à travers l'étude rétrospective d'immunoélectrophorèses réalisées au laboratoire LDHVet/LabOniris entre 2014 et 2019.

35 cas ont ainsi été sélectionnés sur la base d'un diagnostic de gammopathie monoclonale établi avec une électrophorèse des protéines sériques couplée à une immunoélectrophorèse.

Un questionnaire de suivi a été ensuite fourni aux vétérinaires référents des cas, et 25 réponses ont été obtenues, ce qui a permis de réaliser une étude rétrospective sur 19 Chiens et 6 Chats.

Le signalement et le tableau clinique des animaux sélectionnés est cohérent avec les données de la littérature.

Les immunoélectrophorèses réalisées ont permis de confirmer le caractère monoclonal des gammopathies révélées par l'électrophorèse des protéines sériques, et constituent ainsi une première étape diagnostique. Elles ont permis de confirmer la fréquence des gammopathies monoclonales à IgA chez le Chien et à IgG chez le Chat, comme ce qui est décrit dans la littérature.

L'étude du diagnostic, du temps de survie globale ainsi que de traitements mis en place, en fonction de la classe d'immunoglobuline montre ainsi que le typage des immunoglobulines permet d'établir une suspicion de tumeur plasmocytaire, voire un diagnostic de certitude, selon la classe d'immunoglobuline détectée.

Les vétérinaires ont ainsi pu orienter leurs examens complémentaires, et adapter leur thérapeutique. En revanche, le temps de survie des animaux n'est pas statistiquement corrélé à la classe d'immunoglobuline dans cette étude, le nombre restreint d'animaux inclus et suivis pouvant être incriminé dans cette absence de résultat significatif. Ainsi, il n'a pas été montré d'influence du type d'immunoglobuline sur le pronostic, contrairement à ce qui est décrit en médecine humaine.

Ainsi, le typage des immunoglobulines apparaît comme un examen complémentaire nécessaire au diagnostic. Sa plus-value dans l'évaluation du pronostic et la prise en charge des gammopathies monoclonales chez le Chien et chez le Chat n'a pu être montrée.

Il serait intéressant de poursuivre le recrutement de cas, dans le but d'obtenir un échantillon suffisant et statistiquement significatif en augmentant notamment la diversité des cas étudiés, que ce soit dans la classe d'immunoglobuline typée ou le genre de gammopathie monoclonale.

### Annexe 1 : Fractions électrophorétiques des protéines sériques et interprétation

Le tracé électrophorétique peut être séparé en deux segments : L'albumine et les globulines, regroupant les  $\alpha$ -globulines 1 et 2, les  $\beta$ -globulines et les  $\gamma$ -globulines. Toute interprétation d'une électrophorèse doit passer par l'évaluation du rapport Albumine/Globulines. Lorsqu'il est dans la norme, c'est-à-dire supérieur ou égal à 1, le tracé est le plus souvent normal et l'intérêt de l'électrophorèse est discutable. A l'inverse, lorsqu'il est anormal, l'électrophorèse peut être indiquée. Les causes de variations de l'albumine et des globulines sont détaillées dans les paragraphes suivants.

#### 1. Albumine

Synthétisée au niveau du foie par 10 à 35% des hépatocytes<sup>123</sup>, l'albumine est la plus abondante des protéines plasmatiques. Sa synthèse est régulée par l'interleukine 1 (Il-1) et d'autres cytokines.<sup>124</sup> C'est une protéine de grande taille moléculaire (69 kDa) portant une charge négative importante.<sup>125</sup> C'est elle qui migre le plus loin sur le gel d'électrophorèse.

Du fait de sa grande taille et de sa forte concentration plasmatique, l'albumine joue un rôle essentiel dans le maintien de la pression oncotique. En effet, elle compte pour 75% du pouvoir oncotique des constituant du sang.<sup>124</sup> Toute baisse de sa concentration entraîne un risque d'hypotension, d'œdème ou d'épanchements.<sup>125</sup>

La seconde fonction principale de l'albumine est le transport de toutes les molécules hydrophobes (acide gras libres, acides biliaires, histamines, certains ions, stéroïdes...) empêchant notamment leur fuite rénale, et permettant leur transport et leur utilisation tissulaire.

Une diminution de l'albumine s'observe principalement lors de maladie inflammatoire chronique, de pertes protéiques digestives ou rénales (syndrome néphrotique), de cirrhose hépatique, de pertes sanguines, de parasitisme, ou de malnutrition.<sup>125,123</sup>

#### 2. Globulines

##### a) *Les $\alpha$ -globulines*

Les  $\alpha$ -globulines sont toutes synthétisées par le foie<sup>123</sup>, et regroupent 2 sous types.

Les  $\alpha$ 1-globulines regroupent l' $\alpha$ 1-lipoprotéine, l'orosomucoïde (ou  $\alpha$ 1-glycoprotéine acide), la globuline liant la thyroxine, l' $\alpha$  1-antithrombine III et l' $\alpha$ 1-antitrypsine. Les fonctions assurées par ces différentes molécules sont diverses, notamment anti-inflammatoire, de transport et anticoagulant.<sup>126</sup> La diminution de la fraction  $\alpha$ 1 oriente vers une cirrhose hépatique ou un syndrome néphrotique, tandis qu'une augmentation évoque un syndrome inflammatoire.<sup>123</sup>

Les  $\alpha$ 2-globuline sont composées de l'haptoglobine, l' $\alpha$ 2-lipoprotéine, la transcortine, l' $\alpha$ 2-macroglobuline et de la céruléoplasmine. De la même façon, les rôles de ces molécules sont divers, comme le transport de l'insuline, de certains lipides ou de cuivre, ou encore un rôle anti-inflammatoire.<sup>126</sup> La fraction  $\alpha$ 2 diminue lors de cirrhose hépatique, mais à l'inverse de la fraction

$\alpha_1$ , elle augmente lors de syndrome néphrotique et lors de syndrome inflammatoire, d'hépatite aigüe ou de néphrite aigüe.<sup>123,123</sup>

#### *b) Les $\beta$ -globulines*

Les  $\beta$ -globulines sont majoritairement synthétisées au niveau du foie, mais une partie de leur production est assurée par les plasmocytes.<sup>123</sup>

Elles regroupent des protéines de l'inflammation (Protéine C réactive, complément), des immunoglobulines (notamment des IgA et des IgM), et des lipoprotéines (Very low density Lipoprotein et low density Lipoprotein).

Les fonctions assurées par les  $\beta$ -globulines sont donc des fonctions de transport, et de l'immunité humorale.<sup>127</sup> La fraction  $\beta$  est augmentée lors d'hépatite aigüe ou de syndrome néphrotique. Lors de cirrhose hépatique, un pont entre les pics  $\beta$  et  $\gamma$  peut être observé.<sup>123</sup>

#### *c) Les $\gamma$ -globulines*

Les  $\gamma$ -globulines sont des protéines de poids moléculaire élevé (en moyenne 156kDa)<sup>125</sup>, et regroupent différentes immunoglobulines dont les plus importantes sont les IgA, E et D<sup>123</sup>. Ainsi, les  $\gamma$ -globulines sont synthétisées par les cellules plasmocytaires, en réponse à une stimulation antigénique.

L'interprétation d'une augmentation des  $\gamma$ -globulines doit se faire en fonction de l'aspect du pic.

Un pic évoque une gammopathie polyclonale, soit une production de différents types d'immunoglobulines. La cause étiologique peut être une inflammation, une infection ou une stimulation chronique du système immunitaire (ex : dermatite atopique, pyodermite superficielle).<sup>125,123</sup>

Un pic étroit évoque quant à lui une paraprotéïnémie, production tumorale d'immunoglobulines. Il peut y avoir deux pics étroits, traduisant une gammopathie biclonale ou polymérisation d'un clone d'immunoglobuline (ex : dimérisation d'IgA sous deux formes différentes). Les principales entités retrouvées dans ces gammopathies sont le myélome multiple, la macroglobulinémie de Waldenström, les leucémies lymphoïdes ou lymphomes B ou encore des maladies non tumorales, telles que l'Ehrlichiose, la Leishmaniose ou une maladie auto-immune.<sup>125,123</sup>

## Annexe 2 : Questionnaire Google Forms : suivi sur les gammopathies monoclonales

Questionnaire sur le suivi de gammopathies monoclonales

### Questionnaire sur le suivi de gammopathies monoclonales

Étudiante à Oniris, je vous contacte dans le cadre de ma thèse d'exercice vétérinaire que je réalise au LDHVet sur les gammopathies monoclonales chez le Chien et le Chat. Ces maladies étant peu investiguées en médecine vétérinaire, nous cherchons à déterminer l'intérêt du typage des immunoglobulines (IgG, IgA ou IgM) pour le diagnostic, le pronostic, et la gestion thérapeutique des patients atteints, comme cela est décrit en médecine humaine.

Pour cela, j'aurais besoin d'éléments précis sur le devenir des animaux ayant eu un diagnostic de gammopathie monoclonale au LDHVet entre 2014 et 2019. C'est la raison pour laquelle nous vous sollicitons pour répondre à un court questionnaire.

En vous remerciant par avance pour votre précieuse participation sans laquelle tous nos travaux de recherche clinique ne pourraient aboutir.

Cordialement,  
Valentine Kuehn, étudiante vétérinaire- 5ème année à Oniris, Ecole Vétérinaire Nationale de Nantes.

P.S. : la collecte d'adresse e-mail est réalisée afin que les questionnaires soient "nominatifs", et me permettre de vous recontacter au besoin. Elles ne seront pas utilisées en dehors de ma thèse, et ne seront pas divulguées dans le travail final.

**\*Obligatoire**

1. Adresse e-mail \*

---

2. L'animal est \*

*Une seule réponse possible.*

- Vivant    *Passer à la question 7*
- Décédé    *Passer à la question 3*
- Perdu de vue    *Passer à la question 7*

*Passer à la question 7*

Animal décédé

3. Date du décès \*

Exemple : 7 janvier 2019

4. Cause du décès \*

Une seule réponse possible.

- Mort naturelle    Passer à la question 5
- Euthanasie    Passer à la question 6

Mort naturelle

5. Mort naturelle \*

Une seule réponse possible.

- liée à la gammopathie
- sans lien avec la gammopathie

Passer à la question 7

Euthanasie

6. Cause de l'euthanasie \*

Une seule réponse possible.

- liée à la gammopathie (raisons médicales)
- liée à la gammopathie (raisons financières)
- sans rapport avec la gammopathie
- Autre : \_\_\_\_\_

Passer à la question 7

Diagnostic de certitude

7. Un diagnostic de certitude a-t-il été établi ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Myélome multiple
- Lymphome/leucémie lymphoïde
- Tumeur plasmocytaire
- Aucun
- Autre : \_\_\_\_\_

*Passer à la question 8*

#### Examens complémentaires post-diagnostic

8. Avez-vous réalisé d'autres examens complémentaires suite à l'électrophorèse et/ou immunoélectrophorèse ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui *Passer à la question 9*
- Non *Passer à la question 12*

#### Examens réalisés

9. Quels examens avez-vous réalisés ? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Radiographie
- Echographie
- Myélogramme
- Analyses sanguines
- Aucun
- Autre :  \_\_\_\_\_

10. Quels en sont les résultats ? \*

---

---

---

---

---

11. Fiche de résultats à importer

Fichiers envoyés :

*Passer à la question 12*

**Thérapeutique**

12. Un traitement a-t-il été mis en place ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui *Passer à la question 13*

Non *Passer à la question 18*

*Passer à la question 13*

**Thérapeutique**

13. Molécule(s) \*

---

14. Posologie \*

---

15. Durée \*

---

16. Efficacité \*

*Une seule réponse possible.*

- Amélioration
- Stabilisation
- Dégradation
- Autre : \_\_\_\_\_

17. Commentaires sur le traitement mis en place

\_\_\_\_\_

*Passer à la question 19*

Refus de thérapeutique

18. Pourquoi ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Décision du propriétaire (raisons financières, émotionnelles etc.)
- Pronostic trop sombre
- Autre : \_\_\_\_\_

*Passer à la question 19*

Avis personnel

19. Pour vous, le typage des immunoglobulines est-il intéressant dans le cadre des gammopathies monoclonales? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Oui (pour le diagnostic)
- Oui (pour le pronostic)
- Oui (pour la gestion thérapeutique)
- Non (pour le diagnostic)
- Non (pour le pronostic)
- Non (pour la gestion thérapeutique)
- Sans avis

20. Pourquoi ?

---

21. Avez-vous des remarques à faire ?

---

---

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

# Annexe 3 : Fiche d'envoi d'échantillon au LDHvet LabOniris



## ANALYSES BIOCHIMIE- ENDOCRINOLOGIE-HÉMATOLOGIE

TOUTES ESPÈCES, hors équidés

ID LABO



Merci de cocher les analyses demandées au verso.

### VÉTÉRINAIRE

e-mail :

Tel :

### PROPRIÉTAIRE

Nom Prénom :

Adresse :

Code postal :

Ville :

e-mail :

### ANIMAL

Nom :  Chien  Chat  Autre :  Race :

Date de naissance :  Sexe : M  F  Stérilisé(e)  Date des dernières chaleurs :  Ident. :

Poids :  Kg Maigre  En état  Embonpoint  Obèse

Alimentation : Ménagère  Industrielle  Précisez (Gamme, diététique,...) :

### PRELEVEMENT

Date :  Dossier suivi :  Référence précédente :

Diagnostic  ou Contrôle de traitement  - traitement administré (nom, posologie) :

- efficacité du traitement : très satisfaisant  satisfaisant  partiel  nul

Protocole : sans stimulation  stimulation à l'ACTH  stimulation à l'hCG  Temps : T0  T0+  h T0+  h

Nature : sérum (S)  plasma hépariné (PH)  plasma EDTA (PE)  plasma citraté (PC)  sang total EDTA  urine  lame

### SIGNES CLINIQUES

Date d'apparition :

#### Généraux :

Poids : Prise  Perte  Stable   
 Polyphagie  Anorexie  Dysorexie   
 Polyuro-polydipsie   
 Fatigabilité  Abattement   
 Distension abdominale  Douleur abdominale   
 Ascite   
 Laxité ligamentaire  Plantigradie   
 Troubles cardiaques   
  
 Autres

#### Cutanés :

Dépilations  bilatérales  symétriques   
 Peau : fine  sèche  épaisse  séborrhée   
 Pigmentation :   
 Aspect du poil :   
 Calcinose  Comédons  Prurit   
 Pyodermite  Atopie

#### Digestifs :

Vomissements : aigus  chroniques   
 Diarrhée : aigue  chronique   
 Selles : volume augmenté   
 décolorées  méléna  sang en nature   
 stéatorrhée  mucus  aliments non digérés   
 Défécation urgente  Ténésme  Flatulences   
 Parasites/Coprocopie

#### Nerveux :



Cliquer sur la localisation des lésions

#### Gonadiques (mâle) :

Testicules : hypertrophie  atrophie  asymétrie   
 Monorchidie  Cryptorchidie

#### Gonadiques (femelle) :

Date stérilisation :  OV  OVH   
 Galactorrhée  Permanente   
 Rémanence ovarienne  Anœstrus   
 Si frottis vaginal, phase de cycle :

#### Comportementaux :

Exploration : augmentée  diminuée   
 Léchage intensif  Coprophagie   
 Malpropreté : urinaire  fécale   
 Anxiété  Destructrions  Peurs   
 Agressivité

#### Examens complémentaires :

### SIGNES BIOLOGIQUES

Cf. Résultats joints  ou :

Urée :  Créat :  PAL :  ALAT :  GGT :  CHOL :  TRIG :

PT :  ALB :  Ca :  P :  NH3+ :  Na+ :  K+ :  Cl- :

GLY :  AMYLASE :  LIPASE :  c/fPL :

Numération formule : RAS  ou anomalies  :

Analyse d'urine : d.u. :  sang  glucose  céto  prot  leuco  autres

### GLYCEMIES

Repas à T0  ou T0+  h

T0 :  h =  g/L

T1 :  h =  g/L

T2 :  h =  g/L

T3 :  h =  g/L

T4 :  h =  g/L

T5 :  h =  g/L

### TRAITEMENT EN COURS OU ENTREPRIS AVANT LES PRELEVEMENTS (molécules, date, dose, durée)

### SUSPICION/HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES

T :	RESERVE LABORATOIRE	RGLT :	
NC	CORT :	TLI :	E2 :
L	T4 :	FOL :	PG :
H	TSH :	B12 :	PROL :

LDHVet

: nature du prélèvement (S=sérum, PH=plasma hépariné, PE = plasma EDTA) /  : délai d'acheminement (48h ou 24h)

Exploration thyroïdienne ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> T4 libre (2 tubes) ?		chien 37 €
<input type="checkbox"/> T4 libre (1 tube)		chat 28 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH (2 tubes) ?		49 €
<input type="checkbox"/> TSH canine (1 tube)		35 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH canine + Ac antithyroglobuline (2 tubes) ?		85 €
<input type="checkbox"/> TSH canine + Ac antithyroglobuline (1 tube)		61 €
<input type="checkbox"/> Ac antithyroglobuline (1 tube)		36 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + créat + ALAT (1 tube)		38 €

Exploration corticosurrénalienne ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Cortisol (2 tubes) ?		36 €
<input type="checkbox"/> Cortisol (3 tubes) ?		50 €
<input type="checkbox"/> RCCU (1 urine)		36 €
<input type="checkbox"/> Aldostérone (2 tubes) ?		42 €
<input type="checkbox"/> Cortisol + Aldostérone (2 tubes) ?		55 €
<input type="checkbox"/> Androstènedione + 17OH-PG (2 tubes) ?		56 €
<input type="checkbox"/> Estradiol (1 tube)		39 €
<input type="checkbox"/> Cortisol + Androstènedione + 17OH-PG + Estradiol (1 tube)		62 €
<input type="checkbox"/> Cortisol + Andro + 17OH-PG + Estradiol + PG (2 tubes) ?		82 €

ACTH ?	<input type="checkbox"/> PE	Envoi 24h
<input type="checkbox"/> ACTH (1 tube)		39 €
<input type="checkbox"/> ACTH + Cortisol + Aldostérone (1 tube)		84 €

Exploration mixte ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> T4 libre + Cortisol (2 tubes) ?		48 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH + Cortisol (2 tubes) ?		61 €

Troubles du comportement ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Prolactine (1 tube)		39 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + Prolactine (2 tubes) ?		56 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH canine + Prolactine (2 tubes) ?		63 €

Exploration somatotrope ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> IGF1 (1 tube)		44 €

Exploration de l'obésité ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> T4 totale + TSH canine + IGF1 + Insuline + Prolactine + Leptine (2 tubes). Précisez les glycémies ?		83 €

Malassimilation maldigestion ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> TLI canin - Vit B12 - Folates (1 tube)		50 €
<input type="checkbox"/> Vit B12 - Folates (1 tube)		41 €

Exploration du pancréas ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Insuline (1 tube). Précisez la glycémie		36 €
<input type="checkbox"/> Insuline (2 à 5 tubes). Précisez les glycémies ?		43 €
<input type="checkbox"/> Insuline (6 à 9 tubes). Précisez les glycémies ?		61 €
<input type="checkbox"/> Fructosamines (1 tube). Précisez la protéinémie		22 €
<input type="checkbox"/> Fructosamines + Protéines totales (1 tube)		27 €
<input type="checkbox"/> fpLi ou cPLi : test rapide semi-quantitatif (1 tube)		20 €

Perturbations phosphocalciques ?	<input type="checkbox"/> PE +/- S ou PH	Envoi 24h
<input type="checkbox"/> PTH (1 tube) <input type="checkbox"/> PE		65 €
<input type="checkbox"/> PTH (1 tube) <input type="checkbox"/> PE + Ca + P + Protéines Totales + Albumine + PAL <input type="checkbox"/> S ou PH		80 €

Explorations gonadiques ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Suspicion de rémanence ovarienne		68 €
<input type="checkbox"/> Troubles de la cyclicité/fertilité (forfait 8 PS)		98 €
<input type="checkbox"/> Troubles de la cyclicité/fertilité + Prolactine (forfait 8 PS)		115 €
<input type="checkbox"/> Hypogonadisme mâle (2 tubes) ?		58 €
<input type="checkbox"/> Suspicion de tumeur testiculaire (2 tubes) ?		62 €
<input type="checkbox"/> CPSE (1 tube)		26 €
<input type="checkbox"/> Statut gonadique ♂ : AMH + testostérone (1 tube)		68 €
<input type="checkbox"/> Statut gonadique ♀ : AMH + progestérone (1 tube)		68 €

Biochimie ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Acides biliaires (2 tubes) ?		37 €
<input type="checkbox"/> Acides biliaires + électrophorèse des protéines (2 tubes) ?		55 €

Electrophorèses ?	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Electrophorèse des protéines sériques (1 tube)		26 €
<input type="checkbox"/> Electrophorèses des protéines sériques et urinaires		50 €
<input type="checkbox"/> Immunoélectrophorèse des protéines sériques (1 tube)		80 €
<input type="checkbox"/> Electrophorèse des lipoprotéines sériques (1 tube)		50 €

Barbitalmie ?	<input type="checkbox"/> S ou PH	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Phénobarbital		36 €
<input type="checkbox"/> Phénobarbital + Acides biliaires (2 tubes) ?		55 €

Exploration urinaire	<input type="checkbox"/> Urine	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> Identification calculs urinaires		34 €
<input type="checkbox"/> RPCU		12 €
<input type="checkbox"/> Electrophorèse des protéines urinaires		35 €

Hématologie Mammifères ?	<input type="checkbox"/> Sang total EDTA et 2 frottis (non fixés, non colorés) si NFS	<input type="checkbox"/> Envoi 24h
<input type="checkbox"/> NFS (frottis sanguin compris)		41 €
<input type="checkbox"/> Lecture frottis sanguin (joindre NFS concomitante)		35 €
<input type="checkbox"/> Test de Coombs direct (Chien, Chat)		32 €
<input type="checkbox"/> Lecture myélogramme max 8 étalements + 2 frottis sanguins (non fixés, non colorés) et résultats NFS concomitants		70 €

Autres espèces : cf site Internet

Bilans Chien/Chat ?	<input type="checkbox"/> S ou PH + Sang total EDTA et 2 frottis (non fixés, non colorés) si NFS + Urine si RPCU	Envoi 24h
<input type="checkbox"/> Bilan d'orientation (NFS + urée/créat/PT/Alb/ALAT/PAL)		60 €
<input type="checkbox"/> Exploration rénale (NFS + urée/créat/PT/Alb/Ca/P + RPCU)		65 €
<input type="checkbox"/> Exploration hépatique (PT/Alb/ALAT/PAL/CHOL + ac. biliaires)		60 €
<input type="checkbox"/> Exploration PUPD (NFS + urée/créat/PT/Alb/ALAT/PAL/CHOL/TRIGL/Ca/P + RPCU)		100 €
<input type="checkbox"/> Exploration diarrhée Chien (NFS + PT/Alb + TLI/Folates/Vit B12)		80 €
<input type="checkbox"/> Exploration diarrhée chat (NFS + PT/Alb + Folates/Vit B12 + T4 libre si chat de plus de 8 ans)		80 €

Hémostase ?	<input type="checkbox"/> P citraté + Sang total EDTA et 2 frottis (non fixés, non colorés) si NFS	Envoi 24h
<input type="checkbox"/> Temps de Quick		12 €
<input type="checkbox"/> Temps de Céphaline Activée		12 €
<input type="checkbox"/> Temps de Thrombine		12 €
<input type="checkbox"/> Fibrinogène		8 €
<input type="checkbox"/> Bilan hémostase TQ - TCA - TT - Fibrinogène		34 €
<input type="checkbox"/> Bilan hémostase + NFS		60 €

Anticorps anti-nucléaires	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> Envoi 48h
<input type="checkbox"/> ACAN (1 tube)		30 €

**MONTANT TOTAL DU REGLEMENT** (+ 7€ en cas d'utilisation d'une enveloppe pré-affranchie  ) :

**Règlement**  Chèque à l'ordre de Laboniris  CB en ligne/chèque/virement à réception de la facture

**Facturation/justificatif**  Clinique vétérinaire  Propriétaire de l'animal

Les résultats d'analyse ne sont transmis qu'à réception du règlement.

## Bibliographie

---

1. Chabanne L. *Immunologie clinique du chien et du chat*. Vol 1. 1st ed. Masson ; Elsevier; 2006.
2. Habermehl GK, Nakashima MO, Cotta CV. IgA plasma cell neoplasms are characterized by poorer long-term survival and increased genomic complexity compared to IgG neoplasms. *Ann Diagn Pathol*. 2020.
3. Magnano L, Fernández de Larrea C, Elena M, et al. Prognostic Impact of Serum Heavy/Light Chain Pairs in Patients With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Myeloma: Long-Term Results From a Single Institution. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Masson PL, Baker DL, Abbas AK. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* ; 2020.
5. Day MJ, Schultz RD. *Veterinary Immunology: Principles and Practice*. 2. ed. CRC Press; 2014.
6. Arun SS, Breuer W, Hermanns W. Immunohistochemical examination of light-chain expression (lambda/kappa ratio) in canine, feline, equine, bovine and porcine plasma cells. *Zentralbl Veterinarmed A*. 1996.
7. Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. *Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology*. Sixth. Elsevier Inc; 2019.
8. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process. *Blood*. 1998.
9. Mellor PJ, Haugland S, Murphy S, et al. Myeloma-related disorders in cats commonly present as extramedullary neoplasms in contrast to myeloma in human patients: 24 cases with clinical follow-up. *J Vet Intern Med*. 2006.
10. Mellor PJ, Haugland S, Smith KC, et al. Histopathologic, Immunohistochemical, and Cytologic Analysis of Feline Myeloma-Related Disorders: Further Evidence for Primary Extramedullary Development in the Cat. *Veterinary Pathology*. Publié en ligne le 1 mars 2008.
11. Hoenig M. Multiple myeloma associated with the heavy chains of immunoglobulin A in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1987.
12. Fernández R, Chon E. Comparison of two melphalan protocols and evaluation of outcome and prognostic factors in multiple myeloma in dogs. *J Vet Intern Med*. 2018.
13. Thamm DH, Vail DM, Kurzman ID, et al. GS-9219/VDC-1101--a prodrug of the acyclic nucleotide PMEG has antitumor activity in spontaneous canine multiple myeloma. *BMC Vet Res*. 2014.
14. Moore AR, Harris A, Jeffries C, Avery PR, Vickery K. Retrospective evaluation of the use of the International Myeloma Working Group response criteria in dogs with secretory multiple myeloma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2020.
15. Yamada O, Tamura K, Yagihara H, et al. Light-chain multiple myeloma in a cat. *J Vet Diagn Invest*. 2007.
16. Cowgill ES, Neel JA, Ruslander D. Light-Chain Myeloma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004.
17. Hurvitz AI, Kehoe JM, Capra JD, Prata R. Bence Jones proteinemia and proteinuria in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1971.
18. Caldin M, Campigli M, Zoia A, et al. Bleeding diathesis in canine multiple myeloma and prognostic implications: A cohort study in 156 dogs. *Research in Veterinary Science*. 2019.

19. Giraudel J, Pagès J-P, Guelfi J-F. Monoclonal Gammopathies in the Dog: A Retrospective Study of 18 Cases (1986–1999) and Literature Review. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2002.
20. Hanna F. Multiple myelomas in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2005.
21. Patel R, Caceres A, French A, McManus P. Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. *Vet Clin Pathol*. 2005.
22. Cannon CM, Knudson C, Borgatti A. Clinical Signs, Treatment, and Outcome in Cats with Myeloma-Related Disorder Receiving Systemic Therapy. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2015.
23. Ehrensing G, Craig LE. Intravascular neoplastic cells in canine cutaneous plasmacytomas. *J Vet Diagn Invest*. 2018.
24. Radhakrishnan A, Risbon RE, Patel RT, Ruiz B, Clifford CA. Progression of a solitary, malignant cutaneous plasma-cell tumour to multiple myeloma in a cat. *Vet Comp Oncol*. 2004.
25. Multiple myeloma in a 9-year-old Labrador: Radiology perspective. DVM 360. Consulté le 20 novembre 2020. <https://www.dvm360.com/view/multiple-myeloma-9-year-old-labrador-radiology-perspective>
26. Sung S, Lim S, Oh H, Kim K, Choi Y, Lee K. Atypical radiographic features of multiple myeloma in a dog: a case report. *Veterinarni Medicina*. 2017.
27. Fukumoto S, Hanazono K, Kawasaki N, et al. Anaplastic atypical myeloma with extensive cutaneous involvement in a dog. *J Vet Med Sci*. 2012.
28. Lippi I, Perondi F, Ross SJ, Marchetti V, Lubas G, Guidi G. Double filtration plasmapheresis in a dog with multiple myeloma and hyperviscosity syndrome. *Open Vet J*. 2015.
29. Boyle TE, Holowaychuk MK, Adams AK, Marks SL. Treatment of three cats with hyperviscosity syndrome and congestive heart failure using plasmapheresis. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2011.
30. Gentilini F, Calzolari C, Buonacucina A, Di Tommaso M, Militerno G, Bergamini P. Different biological behaviour of Waldenström Macroglobulinemia in two dogs. *Veterinary and comparative oncology*. 2005.
31. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*. 2003.
32. Mellor P. Plasma Cell Disorders. *August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7*. 2016.
33. Harris R, Donaghy D, Moore A. Detection of Serum and Urine Free Light Chains In Veterinary Patients. Consulté le 2 janvier 2021. [https://cdn.ymaws.com/www.acvp.org/resource/resmgr/meetings\\_&\\_events/2019/2019\\_acvp\\_and\\_asvcp\\_final\\_ab.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.acvp.org/resource/resmgr/meetings_&_events/2019/2019_acvp_and_asvcp_final_ab.pdf)
34. Kohart NA, Elshafae SM, Breitbach JT, Rosol TJ. Animal Models of Cancer-Associated Hypercalcemia. *Vet Sci*. 2017.
35. Daniels E, Sakakeeny C. Hypercalcemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Emergent Treatment. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2015.
36. Messinger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized hypercalcemia in dogs: a retrospective study of 109 cases (1998-2003). *J Vet Intern Med*. 2009.
37. Savary KC, Price GS, Vaden SL. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J Vet Intern Med*. 2000.
38. Schenck P, Chew D, Nagode L, Rosol T. Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. Publié en ligne le 31 décembre 2006.

39. Bergman PJ. Paraneoplastic Hypercalcemia. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2012.
40. Sakals S, Peta HGR, Fernandez NJ, Allen AL. Determining the cause of hypercalcemia in a dog. *Can Vet J*. 2006.
41. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *British Journal of Haematology*. 2015.
42. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015.
43. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005.
44. Geigy C, Riond B, Bley CR, Grest P, Kircher P, Lutz H. Multiple myeloma in a dog with multiple concurrent infectious diseases and persistent polyclonal gammopathy. *Veterinary Clinical Pathology*. 2013.
45. Quorllo BA, Balakrishnan N, Cannon CZ, Maggi RG, Breitschwerdt EB. Co-infection with *Anaplasma platys*, *Bartonella henselae*, *Bartonella koehlerae* and "Candidatus *Mycoplasma haemominutum*" in a cat diagnosed with splenic plasmacytosis and multiple myeloma. *J Feline Med Surg*. 2014.
46. An overview of multiple myeloma in dogs and cats. DVM 360. Consulté en ligne le 20 novembre, 2020. <https://www.dvm360.com/view/overview-multiple-myeloma-dogs-and-cats>
47. Seelig DM, Perry JA, Avery AC, Avery PR. Monoclonal gammopathy without hyperglobulinemia in 2 dogs with IgA secretory neoplasms. *Vet Clin Pathol*. 2010.
48. Ng S, Lim S, Daub A, Saini SS, Kaushik AK. Benign monoclonal gammopathy in a dog exhibiting a low antibody titer to *Ehrlichia canis*. *J Clin Immunology and Immunopathology Research*. 2010.
49. Milner RJ, Farese J, Henry CJ, Selting K, Fan TM, de Lorimier L-P. Bisphosphonates and cancer. *J Vet Intern Med*. 2004.
50. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001.
51. Suva LJ, Cooper A, Watts AE, Ebetino FH, Price J, Gaddy D. Bisphosphonates in veterinary medicine: The new horizon for use. *Bone*. 2021.
52. Fan TM, Lorimier LPD, Garrett LD, Lacoste HI. The Bone Biologic Effects of Zoledronate in Healthy Dogs and Dogs with Malignant Osteolysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
53. Kopecny L, Palm CA, Naylor S, Kirby J, Cowgill LD. Application of therapeutic plasma exchange in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2020.
54. Boyle T, Holowaychuk M, Adams A, Marks S. Treatment of Three Cats with Hyperviscosity Syndrome and Congestive Heart Failure Using Plasmapheresis. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2011.
55. Lippi I, Perondi F, Ross SJ, Marchetti V, Lubas G, Guidi G. Double filtration plasmapheresis in a dog with multiple myeloma and hyperviscosity syndrome. *Open Vet J*. 2015.
56. Lyu R-K, Chen W-H, Hsieh S-T. Plasma Exchange Versus Double Filtration Plasmapheresis in the Treatment of Guillain-Barré Syndrome. *Therapeutic Apheresis*. 2002.

57. Lee OL, Horvath N, Lee C, et al. Bisphosphonate guidelines for treatment and prevention of myeloma bone disease. *Internal Medicine Journal*. 2017.
58. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.
59. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018.
60. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016.
61. Matus RE, Leifer CE, MacEwen EG, Hurvitz AI. Prognostic factors for multiple myeloma in the dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1986.
62. Boostrom BO, Moore AS, DeRegis CJ, Robat C, Freeman K, Thamm DH. Canine Cutaneous Plasmacytosis: 21 Cases (2005–2015). *J Vet Intern Med*. 2017.
63. Cangul IT, Wijnen M, Van Garderen E, van den Ingh TSG a. M. Clinico-pathological aspects of canine cutaneous and mucocutaneous plasmacytomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2002.
64. Culp WTN, Ehrhart N, Withrow SJ, et al. Results of surgical excision and evaluation of factors associated with survival time in dogs with lingual neoplasia: 97 cases (1995-2008). *J Am Vet Med Assoc*. 2013.
65. Wright ZM, Rogers KS, Mansell J. Survival Data for Canine Oral Extramedullary Plasmacytomas: A Retrospective Analysis (1996–2006). *J Am Anim Hosp Assoc*. 2008.
66. Mikiewicz M, Otrocka-Domagala I, Paździor-Czapula K, Gesek M. Morphology and immunoreactivity of canine and feline extramedullary plasmacytomas. *Pol J Vet Sci*. 2016.
67. Aoki M, Kim T, Shimada T, Kuwamura M, Yamate J, Ohashi F. A primary hepatic plasma cell tumor in a dog. *J Vet Med Sci*. 2004.
68. Witham AI, French AF, Hill KE. Extramedullary laryngeal plasmacytoma in a dog. *N Z Vet J*. 2012.
69. Perlmann E, Dagli MLZ, Martins MC, Siqueira SAC, Barros PSM. Extramedullary plasmacytoma of the third eyelid gland in a dog. *Vet Ophthalmol*. 2009.
70. Sykes SE, Byfield V, Sullivan L, Bender SJ, Moore PF, Sánchez MD. Feline Respiratory Extramedullary Plasmacytoma with Lymph Node Metastasis and Intrahistiocytic Amyloid. *J Comp Pathol*. 2017.
71. Schöniger S, Bridger N, Allenspach K, Mantis P, Rest J, Steeves E. Sinonasal plasmacytoma in a cat. *J Vet Diagn Invest*. 2007;19(5):573-577. doi:10.1177/104063870701900521
72. Hayes AM, Gregory SP, Murphy S, McConnell JF, Patterson-Kane JC. Solitary extramedullary plasmacytoma of the canine larynx. *J Small Anim Pract*. 2007.
73. Wettre AJV, Linder KE, Suter SE, Olby NJ. Solitary Intracerebral Plasmacytoma in a Dog: Microscopic, Immunohistochemical, and Molecular Features: *Veterinary Pathology*. Publié en ligne le 9 mai 2009.
74. Choi YK, Lee JY, Kim DY, et al. Uterine extramedullary plasmacytoma in a dog. *Vet Rec*. 2004.
75. Lee J, Lee JK, Kim J, Choi US, Seo K won. Multiple cutaneous plasmacytosis with multilobated (clover-leaf shaped) nuclei cells in a dog. *Veterinary Medicine and Science*. 2020.
76. Stilwell JM, Rissi DR. Immunohistochemical Labeling of Multiple Myeloma Oncogene 1/Interferon Regulatory Factor 4 (MUM1/IRF-4) in Canine Cutaneous Histiocytoma. *Vet Pathol*.

2018.

77. Mayer MN, Kerr ME, Grier CK, MacDonald VS. Immunoglobulin A multiple myeloma with cutaneous involvement in a dog. *Can Vet J*. 2008.
78. Honda R, Cerroni L, Tanikawa A, Ebihara T, Amagai M, Ishiko A. Cutaneous plasmacytosis: report of 6 cases with or without systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2013.
79. Atherton MJ, Vazquez-Sanmartin S, Sharpe S, Waugh EM, Morris JS. A metastatic secretory gastric plasmacytoma with aberrant CD3 expression in a dog. *Vet Clin Pathol*. 2017.
80. Bellezza E, Bianchini E, Pettinelli S, Angeli G, Leonardi L. Intestinal plasmacytoma causing colocolic double intussusception in an adult dog: Images in Small Animal Practice. *Journal of Small Animal Practice*. 2016.
81. Trevor PB, Saunders GK, Waldron DR, Leib MS. Metastatic extramedullary plasmacytoma of the colon and rectum in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1993.
82. Alcoverro E, Sánchez-Masián D, Ricci E, Schiborra F, Morris J, Finotello R. Cranial solitary osseous plasmacytoma and subjacent amyloid deposition in a dog. *Clinical Case Reports*. 2020.
83. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019.
84. Zama T, Befu M, Namba H, Namba S, Edamura K. The Use of Zoledronic Acid for Solitary Osseous Plasmacytoma in a Dog. *Japanese Journal of Veterinary Anesthesia & Surgery*. 2016.
85. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018.
86. Mellor PJ, Polton GA, Brearley M, et al. Solitary plasmacytoma of bone in two successfully treated cats. *J Feline Med Surg*. 2007.
87. Jaillardon L, Fournel-Fleury C. Waldenström's macroglobulinemia in a dog with a bleeding diathesis. *Vet Clin Pathol*. 2011.
88. Webb JL, Steinberg H, Stein TJ, Friedrichs Kr. What is your diagnosis? Pleural effusion in a dog with hypertension. *Vet Clin Pathol*. 2012.
89. Yamada T, Ogura A, Inoue J, et al. A case of feline macroglobulinemia. *Nihon Juigaku Zasshi*. 1983.
90. Kraus MD. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia: one disease or three? *Am J Clin Pathol*. 2001.
91. Alexanian R, Weber D, Liu F. Differential Diagnosis of Monoclonal Gammopathies. *Arch Pathol Lab Med*. 1999.
92. Annibali O, Petrucci MT, Del Bianco P, et al. IgM multiple myeloma: report of four cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006.
93. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastiris E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009.
94. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010.
95. Williams MJ, Avery AC, Lana SE, Hillers KR, Bachand AM, Avery PR. Canine lymphoproliferative disease characterized by lymphocytosis: immunophenotypic markers of prognosis. *J Vet Intern Med*. 2008.
96. Bromberek JL, Rout ED, Agnew MR, Yoshimoto J, Morley PS, Avery AC. Breed Distribution and Clinical Characteristics of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia in Dogs. *J Vet Intern Med*. 2016.

97. Adam F, Villiers E, Watson S, Coyne K, Blackwood L. Clinical pathological and epidemiological assessment of morphologically and immunologically confirmed canine leukaemia. *Vet Comp Oncol*. 2009.
98. Workman HC, Vernau W. Chronic lymphocytic leukemia in dogs and cats: the veterinary perspective. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2003.
99. Campbell MW, Hess PR, Williams LE. Chronic lymphocytic leukaemia in the cat: 18 cases (2000-2010). *Vet Comp Oncol*. 2013.
100. Comazzi S, Gelain ME, Martini V, et al. Immunophenotype predicts survival time in dogs with chronic lymphocytic leukemia. *J Vet Intern Med*. 2011.
101. Comazzi S, Martini V, Riondato F, et al. Chronic lymphocytic leukemia transformation into high-grade lymphoma: a description of Richter's syndrome in eight dogs. *Vet Comp Oncol*. 2017.
102. Gregory MacEwen E, Hurvitz AI. Diagnosis and Management of Monoclonal Gammopathies. *Veterinary Clinics of North America*. 1977.
103. Dust A, Norris AM, Valli VEO. Cutaneous Lymphosarcoma with IgG Monoclonal Gammopathy, Serum Hyperviscosity and Hypercalcemia in a Cat. *Can Vet J*. 1982.
104. Williams DA, Goldschmidt MH. Hyperviscosity syndrome with IgM monoclonal gammopathy and hepatic plasmacytoid lymphosarcoma in a cat. *Journal of Small Animal Practice*. 1982.
105. Seelig DM, Perry JA, Zaks K, Avery AC, Avery PR. Monoclonal immunoglobulin protein production in two dogs with secretory B-cell lymphoma with mott cell differentiation. *J Am Vet Med Assoc*. 2011.
106. Waugh EM, Gallagher A, Haining H, et al. Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies. *Vet Immunol Immunopathol*. 2016.
107. Cowgill ES, Neel JA, Ruslander D. Light-chain myeloma in a dog. *J Vet Intern Med*. 2004.
108. Yamada O, Tamura K, Yagihara H, et al. Light-Chain Multiple Myeloma in a Cat. *J VET Diagn Invest*. 2007.
109. Benchekroun G, Desmyter A, Hidalgo A, et al. Primary Hyperparathyroidism and Monoclonal Gammopathy in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009.
110. Cervone M. Concomitant multiple myeloma and probable pheochromocytoma in a cat. *JFMS Open Rep*. 2017.
111. Mollee P. Current Trends in the Diagnosis, Therapy and Monitoring of the Monoclonal Gammopathies. *Clin Biochem Rev*. 2009.
112. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014.
113. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018.
114. Bundy K. MGUS: Risk of Progression to Multiple Myeloma Can Change Over Time. Cancer Therapy Advisor. Published August 22, 2019. Consulté en ligne le 5 janvier 2021. <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/multiple-myeloma/multiple-myeloma-monoclonal-mgus-risk-of-progression-changes-time/>
115. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy JD, Crowley J, Barlogie B. Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols. *Br J Haematol*. 2009.
116. Kim DS, Yu ES, Kang K-W, et al. Myeloma prognostic index at diagnosis might be a

- prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Korean J Intern Med.* 2017.
117. Lender T, Delavault R, Le Moigne A. *Dictionnaire de biologie.* Presses universitaires de France; 1994.
118. Moore AR, Avery PR. Protein characterization using electrophoresis and immunofixation; a case-based review of dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology.* 2019.
119. Csako G. Immunoelectrophoresis: A Method with Many Faces. *Methods Mol Biol.* 2019.
120. Smith J, Raines G, Schneider H-G. A comparison between high resolution serum protein electrophoresis and screening immunofixation for the detection of monoclonal gammopathies in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2018.
121. Jenner W, Klingberg S, Tate JR, Wilgen U, Ungerer JPJ, Pretorius CJ. Combined light chain immunofixation to detect monoclonal gammopathy: a comparison to standard electrophoresis in serum and urine. *Clin Chem Lab Med.* 2014.
122. Csako G. Immunofixation electrophoresis for identification of proteins and specific antibodies. *Methods Mol Biol.* 2012.
123. Schelcher F, Braun J-P, Guelfi J-F. L'électrophorèse des protéines sériques : principes d'interprétation chez le chien, le chat, le cheval. *Revue de médecine vétérinaire.* 1996.
124. Jain NC. *Essentials of Veterinary Hematology.* Lea & Febiger; 1993.
125. McGrotty Y, Knottenbelt C. Significance of plasma protein abnormalities in dogs and cats. *In Practice.* 2002.
126. Corrigan R. Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology, 2nd edition. *Can Vet J.* 2011.
127. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss M. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* Academic Press/Elsevier; 2008.



Vu : **L'enseignant Rapporteur**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,  
Agroalimentaire et de l'Alimentation  
Oniris

**Dr Laetitia Jaillardon**



Vu : **La Directrice Générale**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,  
Agroalimentaire et de l'Alimentation  
Oniris

Laurence Deflesselle

*Pour la Directrice générale  
et par délégation  
Karine Rolland*

*Ullend*  
**Oniris**  
ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉRAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION  
SANTÉ ET ALIMENTATION AU CŒUR DE LA VIE

**SERVICES DES FORMATIONS  
VÉTÉRINAIRES-MASTERS**

Site de la Chantrerie

CS 40765 - 44307 Nantes Cedex 3  
Tél : 33 (0) 2 40 68 76 15 ou 76 14  
Fax + 33 (0) 2 40 68 78 78

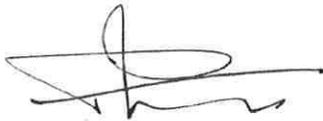
Nantes, le

22/01/2021

Vu :

**Le Président de la Thèse**

Professeur P. LUSTENBERGER



Vu :

Le Doyen de la Faculté de  
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET



**Vu et permis d'imprimer**

NOM : KOEHN  
Prénom : Valentine





# **INTÉRÊT DU TYPAGE DES IMMUNOGLOBULINES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE PRONOSTIC DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES PRIMAIRES CANINES ET FÉLINES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 25 CAS.**

## **RESUME**

Les gammopathies monoclonales primaires sont des tumeurs lymphoplasmocytaires rares chez le Chien et le Chat, définies par la présence d'immunoglobuline monoclonale (entière ou en partie) dans le sang ou les urines associées à une prolifération clonale de cellules lymphoplasmocytaires (plasmocytes dans le cadre du myélome multiple, cellules lymphoïdes B dans le cadre de leucémie ou lymphome immunosécrétants). Chez l'Homme, l'isotype ou classe d'immunoglobulines a été associé à une valeur pronostique dans le cadre du myélome multiple, ce qui n'a pas été rapporté en médecine vétérinaire. Une étude rétrospective sur 25 cas typés au laboratoire LDHVet/LabOniris a été réalisée, avec pour objectif de déterminer l'intérêt diagnostique et pronostic du typage des immunoglobulines chez le Chien et le Chat atteints de ces tumeurs. Nous avons ainsi montré un intérêt diagnostique du typage des immunoglobulines, qui permet par la suite une gestion thérapeutique adaptée. Cependant, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale ne s'est pas révélée statistiquement prédictive de la survie des animaux. Il serait intéressant de poursuivre cette étude préliminaire dans le domaine des gammopathies monoclonales canines et félines, afin de s'affranchir du faible échantillonnage et d'obtenir des résultats statistiquement significatifs.

## **MOTS CLES**

- GAMMAPATHIE MONOCLONALE
- IMMUNOGLOBULINE
- TUMEUR
- IMMUNOELECTROPHORESE
- MYELOME
- DIAGNOSTIC
- PRONOSTIC
- ETUDE RETROSPECTIVE
- CHIEN
- CHAT

JURY Président : Monsieur le Professeur LUSTENBERGER

Rapporteur : Madame JAILLARDON, Maître de conférences

Assesseur : Madame NGUYEN, Maître de conférences

Auteur : KUEHN Valentine

45 rue Duplex, 44100 Nantes

Imprimeur : Copies Express, 157 Avenue Patton 49100 Angers