

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

*الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية*

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

*وزارة التعليم العالي و البحث العلمي*

**ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE - ALGER**

*المدرسة الوطنية للبيطرة - الجزائر*

**Diplôme de Post Graduation Spécialisée**

**Option : Pathologie Canine**

**Responsable : Dr MH BEN-MAHDI**

**Mémoire présenté par :**

**Mr ARKOUB Med Karim (Dr vétérinaire à la DURS.DGSN)**

**Mr ACHOURI Adel ( Dr vétérinaire)**

## **Thérapeutique et diététique du chien âgé**

**Soutenu le : 08 Mars 2007**

**Devant le jury composé de :**

**Président : Dr HAFSI (Chargée de cours à l'E.N.V).**

**Examineur : Dr BENCHIKOU (Chargé de cours).**

**Promoteur : Dr BEN-MAHDI (Maître de conférence).**

**Co-promoteur : Mme GAOUAS (Chargée de cours).**

**Année universitaire 2006 – 2007.**

Médicace

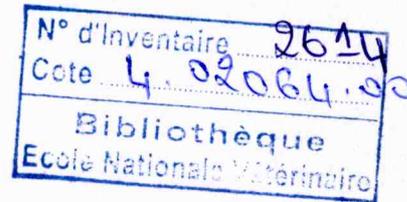
Je dédie cet ouvrage à :  
Monsieur le Directeur de l'F.N.V d'El. Ho  
pour m'avoir permis de suivre cette formation  
dans de très bonnes conditions.

Aussi, en regard : Veuillez croire  
Monsieur le Directeur à mon profond  
respect.

Sincères remerciements !

# Remerciements

---



**A Mlle BENMAHDI MH Maître de conférences**

*Qui nous a fait la joie d'accepter d'encadrer cette thèse avec toute sa gentillesse, sa disponibilité et sa compétence.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.*

**A Mme GAOUAS chargée de cours**

*Qui nous a entouré de ses conseils judicieux, avec beaucoup de disponibilité et de gentillesse, très sincères remerciements.*

**A Mme HAFSI Fella chargée de cours,**

*Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse*

*Qu'elle soit remerciée pour ses qualités humaines et professionnelles.*

**Au Docteur BENCHIKOU Toufik chargé de cours,**

*Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et du grand respect que nous lui portons.*

# **Remerciements**

---

---

*A MONSIEUR LE DIRECTEUR GENERAL DE LA SURETE NATIONALE.*

*A MONSIEUR LE DIRECTEUR DES UNITES REPUBLICAINES ET DE  
SECURETE.*

*A MONSIEUR LE DIRECTEUR DES ENSEIGNEMENTS ET DES ECOLES*

*A MONSIEUR LE DIRECTEUR DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE EL  
HARRACH*

# Remerciements

---

---

*A ma mère,*

*Que ce travail soit un bien faible hommage à ton amour infini et ton soutien sans faille tout au long de ma vie. Rien n'aurait été possible sans toi. Je t'aime.*

*A mon père,*

*Tu sais que je te dois - presque !- tout ce que je suis. Tu es pour moi et à tout jamais le meilleur papa possible. Que ce modeste travail, auquel tu as contribué, représente une part infime de ma tendresse, de mon admiration, de mon respect et de tout mon amour.*

**A MES FRANGINES**

*Merci pour tout pour m'avoir toujours soutenu.*

*A **Mohamed**, le roi de la débrouillardise, un peu mon grand frère pendant cette année d'école, grand compagnon de boom et merveilleux confident. Sûrement le plus mûr, merci pour tes conseils et ta générosité. Ce n'est que le début d'une longue amitié...*

*A **Abdellah** et sa pétillante bonne humeur. J'ai rarement rencontré quelqu'un capable de faire autant de conneries en aussi peu de temps. Toujours prêt à filer un coup de main, tu es vraiment quelqu'un sur qui on peut compter. Avec toi aussi, ce n'est que le début d'une longue amitié...*

*A **HADJIRA**, la voix la plus douce de l'ENV. Merci pour ta gentillesse, ta patience et ta générosité. J'espère que cette année nous ouvrira d'autres voies !*

*A **Adel** mon binôme, tu sais j'ai appris grâce à toi à travailler en sous marin sauf que là c'était plus tôt de l'apnée heureusement que Melle BENMAHDI était là avec les bouteilles d'oxygène merci pour cette leçon de self control.*

# Remerciements

---

*A mes Cousins Cousines Tarek Farid pour être là toujours dans les moments difficiles merci pour tout.*

*A MES AMIS KARIM, AMEL, AFAF, FOUAD, RYM, SOFIANE, HAMOU, LAMINE,*

*Et tout ceux que je n'ai pas cité, c'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui.*

*A mes collègues, au staff de la bibliothèque à Tchikou, Fouzi & Meriem merci de votre collaboration et votre gentillesse merci.*

*En fin je termine ces mots par un grand merci à MYA et AMEL deux véritables amies qui nous ont donné une leçon de respect, courage & humilité je serais votre éternel petit étudiant. Amis pour toujours.*

**ARKOUB KARIM**

# Remerciements

---

*Je remercie en premier lieu le nom de dieu le clément et miséricordieux qui par sa grâce, j'ai réalisé ce modeste travail.*

*J'adresse mes remerciements à mon promoteur **A Mille BENMAHDI MH Maître de conférences** pour avoir dirigé notre présent travail, pour ces encouragements et son sourire rassurant. Qu'elle veuille bien recevoir ici l'hommage de notre profond respect.*

*Je remercie **Mme GAOUAS Co-Promotrice** pour son aide précieuse qu'elle nous a apporté tout au long de notre travail. Je la remercie vivement pour toutes les choses qu'elles nous a apprises, ses efforts, ses précieux conseils et surtout sa gentillesse.*

*Je remercie sincèrement **Mme HAFSI Fella** chargée de cours, et **Au Docteur BENCHIKOU Toufik** chargé de cours d'avoir accepté de faire parti des membres du jury.*

# Remerciements

---

A la mémoire de tout les êtres chers qui nous ont quittés sans le prévenir, mon père et mon frère Abdellah.

A ma chère mère Qu 'elle trouve dans ce travail le témoignage de mon amour et de mon éternelle gratitude ; à toute ma famille ; mes frères, mon unique sœur et mes belles sœurs.

A mes confrères et mes amis les plus chers et tous ceux qui m'ont aidé et soutenu de proche ou de loin. Je tiens à dédier le présent document en reconnaissance de leur soutien quel qu'il soit physique ou moral.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce document, mon binôme Karim, Abdellah, Mohamed et Amel, Hadjira, Hakima, Meriem, Afaf... Je tiens aussi à remercier les responsables de l'E.N.V.

Il me serait impardonnable de ne pas exprimer ma profonde gratitude envers mes enseignants et spécialement en vers Mlle BENMAHDI MH et Mme GAOUAS qui n'ont cessé de me guider tout au long de la réalisation de ce modeste travail.

Je remercie les étudiants de **P.G.S. pathologie des carnivores** et que soit associé à ces remerciements, l'ensemble du corps enseignant de l'E.N.V.

*ACHOURI Adel*

## LISTE DES PHOTOS

<b>Photo 1:</b> Echocardiographie en mode Doppler couleurs.	33
<b>Photo 2 :</b> Insuffisance cardiaque congestive chez un caniche	34
<b>Photo 3 :</b> Urographie IV d'une chienne Labrador de 1 an présenté pour incontinence.	139
<b>Photo 4 :</b> Coupe longitudinale du rein droit.	140

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> schéma d'une coupe longitudinale de cœur et circulation sanguine.	9
<b>Figure 2 :</b> fibre musculaire cardiaques.	10
<b>Figure 3 :</b> Distribution du tissu nodal permettant la propagation du potentiel d'action cardiaque.	12
<b>Figure 4:</b> Electrocardiogrammes: représentation d'un ECG.	13
<b>Figure 5 :</b> schéma de l'insuffisance cardiaque.	14
<b>Figure 6 :</b> le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA).	26
<b>Figure 7 :</b> mode d'action des principaux diurétiques administrés en cardiologie.	31
<b>Figure 8 :</b> Le mécanisme de Frank-Starling.	41
<b>Figure 9 :</b> Site d'action des antiarythmiques de la classification de Vaughan-Williams.	47
<b>Figure 10:</b> Mode d'action des IECA.	57
<b>Figure 11 :</b> Les causes du diabète insulino-dépendant.	70
<b>Figure 12 :</b> Les deux anomalies du diabète non insulino-dépendant.	71
<b>Figure 13 :</b> Classification et approche thérapeutique du diabète non compliqué.	86
<b>Figure 14 :</b> Anatomie du rein.	100
<b>Figure 15 :</b> Morphologie du rein.	101
<b>Figure 16 :</b> Genèse de la nécrose tubulaire ischémique oligo-anurique.	111
<b>Figure 17 :</b> Pathogénie de l'oligurie dans le syndrome néphrotique.	114
<b>Figure 18 :</b> Proposition d'un mécanisme pathogénique de l'insuffisance rénale chronique.	116

<b>Tableau I :</b> Pourcentage de survie des chiens à 10 et 15 ans en fonction de leur taille	5
<b>Tableau II :</b> Age limite à partir duquel un chien est considéré comme appartenant à la population gériatrique.	5
<b>Tableau III :</b> Dominantes pathologiques en gériatrie canine.	6
<b>Tableau IV :</b> Place des diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive (classification ISACHC).	35
<b>Tableau V :</b> les principaux diurétiques en cardiologie.	36
<b>Tableau VI :</b> classification de Vaughan-Williams.	46
<b>Tableau VII :</b> Apports recommandés en sodium dans la ration d'animaux présentant une insuffisance cardiaque.	63
<b>Tableau VIII :</b> Teneur en L-carnitine des tissus frais et Teneur en L-carnitine de différents aliments.	65
<b>Tableau IX :</b> Exemples de rations ménagères complètes et équilibrées pour les chiens atteints d'insuffisance cardiaque chronique.	66
<b>Tableau X :</b> Propriétés des différents types d'insuline chez l'homme.	89
<b>Tableau XI :</b> Les fibres alimentaires sont naturellement présentes dans les aliments végétaux.	97
<b>Tableau XII :</b> Principales lésions rénales et leur modalité d'expression classique.	125

AA : Artériole Afférente.  
ACE : Angiotensin Converting Enzyme (enzyme de conversion de l'angiotensine).  
ADH : Hormone AntiDiurétique.  
AE : Artériole Efférente.  
Ag : Antigène.  
AGE-P :Advanced Glycation End Products (produits de glycation terminaux).  
ANP : Peptide Atrial Natriurétique.  
ASC : Aire Sous la Courbe.  
Cl x : Clairance plasmatique substance.  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.  
CT : Coefficient de Tamisage.  
Cx : Concentration urinaire de la substance.  
DAC : Diabète AcidoCétosique.  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire.  
DID : Diabète InsulinoDépendant.  
DNID : Diabète Non InsulinoDépendant.  
DPR :Débit Plasmatique Rénal.  
DSR: Débit Sanguin Rénal.  
EDHF: Endothélium Derived Hyperpolarizing Factor.  
EGF: Epidermal Growth Factor.  
EPO: ErythroPOiétine.  
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.  
FE : Fraction de la substance x excrétée dans l'urine.  
GF :Growth Factor.  
GH : Hormone de Croissance.  
GTTK : Gradient Transtubulaire de Potassium .  
Hb: Hémoglobine.  
HLA : Human Lymphocyte Anti gen.  
ICA : auto-anticorps sériques anti cellules d'îlots.  
ICSA: Islet Cell Superficial Antibodies.  
IECA : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.  
Ig : Immunoglobuline.  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique.

KD : KiloDaltons.

Kf : coefficient d'ultrafiltration.

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young.

NOD : Non Obese Diabetic.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : concentration plasmatique de la substance.

PAD : Pression Artérielle Diastolique.

PAH : acide hippurique et parahaminohippurique.

PAS : Pression Artérielle Systolique.

Peg : Pression capillaire glomérulaire.

PG : Prostaglandine.

PHS : Protéoglycane Heparan Sulfate.

PKC : Protéine Kinase C.

Pm : Poids moléculaire.

Ponc : Pression oncotique du plasma Posm = osmolarité du plasma.

PTH : Parathormone.

Pu : Pression hydrostatique dans l'espace de Bowman.

PUF : Pression efficace de filtration.

PUF : Pression nette d'ultrafiltration.

QA : Flux plasmatique glomérulaire.

RAA : Résistance Artériole Afférente.

RAE : Résistance Artériole Efférente.

RVR : Résistance Vasculaire Rénale Globale.

S : Surface de filtration.

SNDFG : Débit de filtration glomérulaire mesuré par néphron.

SRA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone.

TNF : Tumor Necrosis Factor.

UIV : Urographie Intra Veineuse Uosm = Osmolarité de l'urine.

VLDL : Lipoprotéines de faible densité.

<b>LISTE DES FIGURES et LISTE DES PHOTOS .....</b>	<b>I</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>II</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>III</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1. Qu'est-ce que le vieillissement ?.....	1
1.1. Théories du vieillissement .....	1
1.1.1. Théorie des erreurs catastrophiques .....	1
1.1.2. Théorie génétique .....	2
1.1.3. Théorie des radicaux libres .....	2
1.1.4. Théorie immunologique .....	3
1.2. A partir de quel âge un chien est-il considéré comme âgé ?.....	4
1.3. Dominante pathologique chez le chien âgé.....	6
<b>CHAPITRE I : INSUFFISANCE CARDIAQUE</b>	
I.1. Physiologie cardiaque .....	8
I.1.1. Anatomie et histologie cardiaque .....	8
I.1.2. Propagation du PA dans la paroi cardiaque et ECG .....	11
I.2. Insuffisance cardiaque .....	13
I.2.1. Définition .....	13
I.2.2. Les différentes formes d'insuffisance cardiaque (I.C.) .....	14
I.2.2.1. L'insuffisance cardiaque aiguë.....	15
I.2.2.2. L'insuffisance cardiaque chronique .....	15
I.2.2.2.1. L'insuffisance cardiaque gauche .....	15
I.2.2.2.2. L'insuffisance cardiaque droite .....	15
I.2.2.2.3. L'insuffisance cardiaque globale .....	16
I.2.3. Stades évolutifs .....	19
I.2.4. Etiologie .....	21
I.2.4.1. Surcharge mécanique du ventricule.....	21
I.2.4.1.1. Surcharges mécaniques de type barométrique et volumétrique .....	21
I.2.4.1.2. Surcharges mécaniques d'origine cardiaque .....	21
I.2.4.1.3. Surcharges mécaniques d'origine extracardiaque .....	22

I.2.5. La compensation cardiovasculaire.....	23
I.2.5.1. Les mécanismes intracardiaques .....	23
I.2.5.1.1. L'hypertrophie ventriculaire .....	23
I.2.5.1.2. La dilatation ventriculaire .....	24
I.2.5.2. Les mécanismes périphériques .....	24
I.2.5.2.1. Les systèmes vasoconstricteurs .....	24
I.2.6. Les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque .....	27
I.2.7. Conclusion .....	28
I.2.8. Traitement Pharmacologique De L'insuffisance Cardiaque .....	29
I.2.8.1 Les Diurétiques .....	30
I.2.8.1.1 Le mode d'action des diurétiques .....	30
I.2.8.1.2. Place des diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive .....	33
I.2.8.1.3 Utilisation pratique des diurétiques.....	34
I.2.8.2. La Classe Hétérogène Des Inotropes .....	39
I.2.8.2.1. Les différents inotropes .....	40
I.2.8.2.2. Indications des inotropes .....	44
I.2.8.3 Les Anti-Arythmiques.....	45
I.2.8.3.1 Les anti-arythmiques de classe I .....	47
I.2.8.3.2 Les anti-arythmiques de classe II .....	49
I.2.8.3.3. Les anti-arythmiques de classe III .....	50
I.2.8.3.4. Les anti-arythmiques de classe IV .....	52
I.2.8.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en thérapeutique canine .....	55
I.2.8.4.1. Mode d'action des IECA .....	56
I.2.8.4.2. IECA : L'éventail thérapeutique .....	57
I.2.8.4.3. Quand traiter ?.....	58
I.2.9. Prise en charge diététique du chien insuffisant cardiaque .....	60
I.2.9.1. Adaptations nutritionnelles chez l'insuffisant cardiaque .....	60
I.2.9.1.1. L'apport énergétique .....	60
I.2.9.1.2. L'apport protéique .....	61
I.2.9.1.3. Les minéraux (sodium, potassium) .....	61
I.2.9.1.4. La taurine .....	63

I.2.9.1.5. La L-carnitine .....	64
I.2.9.1.6. Autres apports .....	65

**CHAPITRE II : LE DIABÈTE SUCRE**

II.1. Généralités .....	68
II.1.1. Diabète de type 1 .....	68
II.1.2. Diabète de type 2 .....	68
II.1.3. Autres types de diabètes spécifiques .....	69
II.2. Physiopathologie du diabète .....	69
II.2.1. Mécanisme .....	69
II.2.1.1. Diabète de type 1 .....	69
II.2.1.2. Diabète de type 2 .....	70
II.2.1.3. Autres types de diabètes spécifiques .....	71
II.2.1.3.1. Diabètes secondaires insulino-dépendants .....	71
II.2.1.3.2. Diabètes secondaires non insulino-dépendants .....	72
II.3. Conséquences clinico-pathologiques .....	72
II.3.1. Complications métaboliques aiguës .....	73
II.3.1.1. Hypoglycémie .....	73
II.3.1.2. Coma acido-cétosique .....	74
II.3.1.3. Coma hyperosmolaire .....	74
II.3.1.4. Acidose lactique.....	75
II.3.2. Complications chroniques des diabètes .....	75
II.3.2.1. Macro-angiopathies .....	75
II.3.2.2. Micro-angiopathies .....	76
II.3.2.3.1. Neuropathies périphériques .....	76
II.3.2.3.2. Neuropathies végétatives .....	77
II.3.3. Les complications les plus fréquentes .....	77
II.3.3.1. Les complications oculaires .....	77
II.3.3.2. Les infections bactériennes .....	77
II.3.3.3. Les complications hépatiques .....	77
II.3.4. Complications plus rares .....	78

II.4. Diagnostic .....	79
II.4.1. Les données de base .....	79
II.4.1.1. Signalement du patient .....	79
II.4.1.2. Commémoratifs et Anamnèse .....	79
II.4.1.3. Examen physique .....	80
II.4.2. Examens complémentaires .....	81
II.4.2.1. Analyse d'urine .....	81
II.4.2.2. Examens sanguins .....	81
II.4.2.2.1. Hémogramme .....	81
II.4.2.2.2. Biochimie sanguine .....	81
II.4.2.2.3. Mesures biochimiques particulières .....	83
II.4.2.3. Epreuves dynamiques : Test de tolérance au glucose .....	84
II.4.2.4. Radiographie et échographie .....	84
II.4.3. Prise en charge thérapeutique .....	85
II.4.3.1. Objectifs .....	85
II.4.3.2. Stratégie .....	85
II.4.3.2.1. Détermination du type de diabète .....	87
II.4.3.2.2. Mise en évidence et traitement des affections entraînant une insulino-résistance...	87
II.4.3.2.3. Initiation du traitement .....	88
II.4.3.3. Protocole thérapeutique du diabète non compliqué .....	88
II.4.3.3.1. Choix du traitement médicamenteux .....	88
II.4.3.3.2. Conduite du traitement initial à l'insuline .....	90
II.4.3.3.3. Contrôle de la réponse à l'insuline .....	91
II.4.3.3.4. Estimation de la réponse .....	92
II.4.3.3.5. Analyse de la réponse .....	92
II.4.3.3.6. Co nt rô le du tr ai te me nt à do mi ci le .....	92
II.4.3.3.8. Réponse au traitement à l'insuline non satisfaisant .....	93
II.4.4. Prise en charge diététique .....	95
II.4.4.1. Présentation de l'aliment industriel .....	95
II.4.4.2. Composition de l'aliment .....	96

### CHAPITRE III : INSUFFISANCE RENALE

III.1. Rappels physiologiques .....	100
III.1.1. Physiologie rénale.....	100
III.1.1.2. Fonctions du rein.....	101
III.1.1.2.1. La fonction endocrine .....	101
III.1.1.2.2. La fonction exocrine .....	101
III.1.1.2.2.1. Electrolytes urinaires.....	102
III.2. Physiopathologie de l'insuffisance rénale .....	106
III.2.1. Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale .....	106
III.2.1.1. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle prérénale .....	107
III.2.1.2. Insuffisance rénale aiguë organique .....	110
III.2.1.2.1. Nécrose tubulaire aiguë .....	110
III.2.1.3. Insuffisance rénale obstructive .....	112
III.2.2. Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale chronique .....	115
III.2.2.1. Genèse de l'insuffisance rénale chronique .....	115
III.2.2.2. Physiopathogénie de la polyurie de l'insuffisance rénale chronique.....	120
III.3. Diagnostic différentiel des affections rénales .....	121
III.3.1. Apport de l'examen clinique.....	122
III.3.1.1. Prédispositions .....	122
III.3.1.2. Commémoratifs.....	122
III.3.1.3. Examen clinique .....	124
III.3.1.4. Analyse d'urine.....	128
III.3.1.4.1. Aspect macroscopique .....	128
III.3.1.4.2. Densité urinaire.....	128
III.3.1.4.3. Protéinurie.....	130
III.3.1.4.4. Glucosurie .....	131
III.3.1.4.5. Sédiment urinaire .....	132
III.3.2. Apport de l'hématologie et de la biochimie.....	132
III.3.2.1. Appréciation de la fonction rénale.....	133
III.3.2.2. Diagnostic étiologique et/ou lésionnel.....	135
III.3.2.2.1. Hémogramme .....	135
III.3.2.2.2. Biochimie sanguine .....	135
III.3.2.2.3. Recherche des antigènes et / ou anticorps spécifiques.....	137
III.3.3. Apport de l'imagerie médicale et de la biopsie .....	138
III.3.3.1. Examen Radiographique des reins.....	138

III.3.3.2. Echographie rénale.....	140
III.3.3.3. Apport de la biopsie rénale .....	141
III.4. Utilisation du médicament chez l'insuffisant rénal .....	143
III.4.1. Médicaments destinés au traitement de l'insuffisance rénale.....	143
III.4.1.1. Solutés .....	143
III.4.1.2. Diurétiques .....	146
III.4.1.2.1. Furosémide .....	146
III.4.1.2.2. Mannitol .....	149
III.4.1.2.3 Glucose hypertonique (20 p. cent) .....	149
III.4.1.2.4. Dopamine .....	150
III.4.1.3. Autres médicaments .....	150
III.4.2. Médicaments à proscrire chez l'insuffisant rénal .....	151
III.4.2.1. Antibiotiques.....	151
III.4.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) .....	152
III.4.2.3. Autres médicaments néphrotoxiques .....	153
III.5. Prise en charge diététique d'un chien insuffisant rénal .....	154
III.5.1. Principes généraux .....	154
III.5.2. Composition nutritionnelle du régime de l'insuffisant rénal .....	156
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>159</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>160</b>

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION :

L'espérance de vie des carnivores domestiques en générale et de l'espèce canine en particulier s'est significativement accrue au cours des dernières années grâce à l'amélioration des conditions de vie (niveau d'hygiène supérieur, alimentation équilibrée...) mais aussi grâce aux progrès considérables réalisés en médecine vétérinaire. Les chiens âgés demeurent toutefois prédisposés à de nombreuses affections. De plus, les exigences de la clientèle vis-à-vis de cette catégorie de chiens sont de plus en plus grandes. Il semble donc inévitable que le praticien se trouve confronté quotidiennement aux problèmes particuliers liés au vieillissement.

### 1. QU'EST-CE QUE LE VIEILLISSEMENT ?

#### 1.1. THEORIES DU VIEILLISSEMENT :

Au cours des dernières années, de nombreuses théories ont été avancées afin d'expliquer le processus inéluctable du vieillissement.

##### 1.1.1. Théorie des erreurs catastrophiques :

Cette théorie explique le vieillissement par l'accumulation d'erreurs successives au cours des phénomènes de transcription et de traduction du matériel génétique. Ces erreurs, qui sont de plus en plus fréquentes avec l'âge, seraient liées à des altérations de la structure protéique des ribosomes qui ont notamment pour fonction de reconnaître les erreurs dans la chaîne protéique (**Brace, 1981 ; Davies, 1992**)

Ces erreurs se traduisent par la synthèse de protéines anormales. L'accumulation de ces déchets métaboliques dans le cytoplasme provoquerait une baisse de l'activité de la cellule et éventuellement sa mort (**Brace, 1981**).

Selon Davies, la synthèse d'une séquence précise d'acides aminés est un mécanisme coûteux en énergie pour la cellule. Cependant, ce procédé rigoureux lui permet de rester dans un état stable et donc de ne pas vieillir. Les organismes supérieurs auraient sélectionné un processus de synthèse moins coûteux mais aussi moins fiable : les cellules vivraient ainsi plus longtemps mais au détriment de phénomènes de dégénérescence cellulaire qui provoqueraient leur mort (**Davies, 1992**).

### 1.1.2. Théorie génétique :

Cette théorie considère que les modifications liées au vieillissement sont régies par le patrimoine génétique. Le développement de l'organisme, et donc son vieillissement, seraient programmés depuis la fécondation, au cours de laquelle il y a formation d'un patrimoine génétique.

Le vieillissement serait programmé par une « horloge biologique » : des gènes particuliers, appelés gènes de longévité, comptabiliseraient certains processus répétitifs de la cellule (par exemple, les mitoses). L'expression de ces gènes serait à l'origine des altérations physiologiques rencontrées chez l'animal âgé (**Brace, 1981**).

Cette théorie est supportée par les observations faites, en 1961, par Uayflick sur des cultures *in vitro* de fibroblastes embryonnaires humains (**Banks, 1981; Brace, 1981; Treton, 1992**) : ces cellules peuvent se multiplier un nombre limité de fois (environ 50 générations). Lorsque cette limite est atteinte, on observe une diminution progressive de la vitesse de multiplication, une dégénérescence puis la mort des cellules ou apoptose.

Si la multiplication de ces fibroblastes est interrompue en les plaçant dans de l'azote liquide, tout se passe comme si la cellule était capable de se « souvenir » du nombre de mitoses déjà réalisées. Il existe donc un mécanisme intrinsèque qui limite l'activité mitotique des cellules et donc programme leur mort (**Banks, 1981; Brace, 1981; Treton, 1992**).

### 1.1.3. Théorie des radicaux libres :

Cette théorie considère que le vieillissement est lié aux effets nocifs des radicaux libres. Un radical libre est une molécule qui possède un ou plusieurs électrons impairs. La présence de cet électron, dit célibataire, rend cette molécule très réactive. Son temps de demi-vie est donc très court.

Tout organisme vivant produit des radicaux libres. La rupture homolytique d'une liaison de covalence peut être provoquée par différents mécanismes : l'absorption d'énergie électromagnétique par un agent photodynamique, la formation à partir de peroxydes organiques ou une réaction enzymatique.

Des réactions mettant en jeu des radicaux libres existent dans les conditions physiologiques. Elles jouent un grand rôle dans le fonctionnement des cellules, des organites intracellulaires et des enzymes (**Sohal & Allen, 1988**).

Des réactions incontrôlées ou anormales peuvent apparaître après formation de radicaux libres dans les conditions physiologiques lorsque les mécanismes de contrôle par les anti-oxydants sont défectueux ou se trouvent dépassés. De nombreuses molécules peuvent être la cible de réactions radicalaires. Plusieurs études montrent que les défenses anti-oxydantes se détériorent avec l'âge alors que la production de radicaux libres augmente. Ce déséquilibre serait à l'origine de l'apparition progressive des lésions rencontrées lors du vieillissement de l'organisme (**Sohal & Allen, 1988**).

#### **1.1.4. Théorie immunologique :**

Cette théorie présente le vieillissement comme une dépression progressive du système immunitaire. En effet, l'incidence des tumeurs et la sensibilité aux infections augmentent avec l'âge. Cependant, très peu de travaux sont consacrés à l'immunologie chez le chien âgé. La plupart des études menées concernent l'homme et /ou l'animal de laboratoire.

Selon Banks, la diminution des compétences immunologiques liée à l'âge est programmée génétiquement : elle est liée à l'involution progressive du thymus (impliqué dans la maturation des lymphocytes T) qui débute après la puberté (**Banks, 1981**).

La population de lymphocytes T est la population cellulaire qui subit le plus grand nombre de modifications au cours du vieillissement. La diminution du nombre de lymphocytes T (de 10 à 20 % chez l'homme âgé) est due à la baisse de leur capacité à proliférer en présence d'un mitogène, la phytohémagglutinine. Chez le chien, la réponse à la phytohémagglutinine chute après l'âge de 9 ans. Mais surtout, les fonctions lymphocytaires sont modifiées par des altérations des lymphocytes T eux-mêmes et par la prédominance de l'activité des lymphocytes T suppresseurs (**Boulouis, 1990; Chappuis & Germain, 1996**).

D'autre part, l'immunité humorale est moins affectée par le vieillissement. Le nombre de lymphocytes B reste constant mais leur capacité de prolifération diminue en l'absence de stimulations antigéniques répétées. La réaction immunitaire primaire est plus affectée que la réaction secondaire. On observe souvent chez l'animal âgé une hyperglobulinémie idiopathique. La dépression de l'immunité humorale du chien âgé semble donc due primitivement aux lymphocytes T helper et non aux lymphocytes B (**Banks, 1981 ; Boulouis, 1990 ; Chappuis & Germain, 1996**).

Des auto-anticorps apparaissent avec l'âge. Ils ne sont pas toujours associés à des pathologies. L'expression de ces clones interdits de cellules productrices d'auto-anticorps serait du au déclin de l'activité des cellules suppressives. Toutefois, les maladies auto-immunes sont classiquement écrites chez le jeune adulte (**Banks, 1981; Boulouis, 1990; Chappuis & Germain, 1996**).

Actuellement, le vieillissement est un processus physiologique qui conserve encore une grande part de mystère : aucune des théories présentées n'a permis d'expliquer en totalité les mécanismes du vieillissement chez les Mammifères. Par conséquent, celui-ci est généralement considéré comme un phénomène multifactoriel incluant les différentes hypothèses proposées.

## 1.2. A PARTIR DE QUEL AGE UN CHIEN EST-IL CONSIDERE COMME AGE ?

Bien que le vieillissement soit un phénomène très progressif et caractérisé par d'importantes variations individuelles, un chien est considéré comme âgé lorsqu'il a atteint, selon les auteurs, 50 % (**Berthier & Debraekeleer, 1996**) ou 75 à 80 % (**Morailon, 1996; Paddleford, 1989; Petit, 1991**) de son espérance de vie. Il est alors sujet à des pathologies associées à l'âge (**Hoskins & Mc Curnin, 1997**).

D'après une étude récente des cartes de tatouage des chiens décédés renvoyées par les propriétaires à la Société Centrale Canine Française (recensées entre 1983 et 1999), la durée de vie moyenne des chiens est de 10,7 ans  $\pm$  0,1 (**Saillard, 2000**). Toutefois, il existe d'importantes variations selon :

- **la race** : il n'y a pas de différence significative entre la longévité d'un chien croisé et celle d'un chien de race. Le Whippet est le chien dont la durée de vie est la plus élevée (13,1 ans). Le Grand anglo-français est le chien dont la longévité est la plus faible (5,6 ans en moyenne).
- **la taille** : en règle générale, l'espérance de vie est inversement proportionnelle à la taille du chien (tableau n°I).
- **les conditions de vie** : les chiens stérilisés ont une espérance de vie légèrement supérieure.
- **l'alimentation**: les chiens obèses ont une espérance de vie plus brève. Et le jeûne diminue la résistance de l'organisme, modifie les neurotransmetteurs du système nerveux central et donc réduit l'espérance de vie (**Brace, 1981; Goldston, 1995**).

■ **les pathologies ou les séquelles** : elles peuvent aggraver les altérations normales de sénescence affectant les grandes fonctions de l'organisme. On distingue donc le vieillissement naturel du vieillissement pathologique.

**Tableau I** : Pourcentage de survie des chiens à 10 et 15 ans en fonction de leur taille (Berthier et Debraekeleer, 1996).

	Chiens de 10 ans	Chiens de 15 ans
<b>Petites races</b>	38%	7 4%
<b>Grandes races</b>	13 %	0,1 %

La perception de la vieillesse demeure subjective. Il semble donc difficile de définir un âge limite au-delà duquel un sujet doit être considéré comme âgé. Une étude menée par l'American Animal Hospital Association en 1991 a défini le chien âgé en fonction de sa taille et de son poids (**tableau n°II**).

**Tableau II** : Age limite à partir duquel un chien est considéré comme appartenant à la population gériatrique. D'après: (Berthier & Debraekeleer, 1996; Dairin, 1996; Goldston, 1995)

<b>Format</b>	<b>POIDS</b>	<b>AGE LIMITE</b>
<b>Chien de petite taille</b>	0 à 9,5 kg	11,48 ± 1,85 ans
<b>Chien de taille moyenne</b>	9,5 à 23 kg	10,90 ± 1,56 ans
<b>Chien de grande taille</b>	23 à 40 kg	8,85 ± 1,38 ans
<b>Chien de très grande taille</b>	Plus de 40 kg	7,46 ± 1,94 ans

### 1.3. DOMINANTE PATHOLOGIQUE CHEZ LE CHIEN AGE

On dit souvent que la vieillesse n'est pas une maladie. Il est cependant admis que les fonctions organiques de l'animal qui vieillit ont tendance à se détériorer. L'animal âgé doit être considéré comme un sujet à risques. De plus, il souffre rarement d'une maladie isolée, ce qui rend le diagnostic plus difficile (**Hoskins, 1995**).

On peut classer les maladies observées chez le chien âgé de la manière suivante (**Davies, 1996**) :

- Maladies propres à la gériatrie canine,
- Maladies qui persistent chez le chien âgé,
- Maladies dont l'incidence augmente avec l'âge.

Les principales affections du chien âgé sont regroupées dans le tableau N°III.

**Tableau III** : Dominantes pathologiques en gériatrie canine (**Morailon, 1996**).

<b>PATHOLOGIE</b>	<b>FREQUENCE</b>
Cancérologie	30 %
Arthrose	24 %
Bronchite chronique	18 %
Hyperplasie prostatique	9 %
Pyomètre	6 %
Affection de l'appareil cardio-vasculaire	5 %
Diabète sucré	4,8 %
Insuffisance rénale chronique	3,2 %

Les pourcentages réservés aux insuffisances rénales chroniques et aux affections cardiovasculaires nous semblent faibles lorsque nous les confrontons à notre expérience clinique n'ayant pas accès à l'étude statistique dans son ensemble, nous pouvons nous demander dans quelle catégorie sont classés les chiens souffrant simultanément de plusieurs affections (par exemple, un chien arthrosique qui développe une insuffisance rénale).

D'autre part, l'auteur ne fait pas état des cas d'incontinence urinaire et des troubles du comportement qui sont pourtant fréquents en gériatrie canine.

On définit le vieillissement comme un ensemble de processus biologiques complexes qui affectent tous les êtres vivants après la maturité. Il comporte des modifications progressives et irréversibles au niveau des différents organes, qui conduisent à une diminution des possibilités fonctionnelles des organes et une perte des capacités de l'organisme à faire face aux agressions et exigences de son environnement.

La frontière entre l'âge adulte et la vieillesse est franchie lorsque le chien atteint 50 à 80 % de son espérance de vie. Il existe de nombreuses variations individuelles liées à la taille, aux conditions de vie, à l'alimentation et aux pathologies.

D'un point de vue médical, la vieillesse est marquée par la plus grande fréquence d'affections majeures, ce qui justifie une surveillance médicale régulière.

Diabète, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale sont les pathologies majeures chez le chien âgé, très souvent associées. Ce mémoire a pour objectifs l'étude de la physiopathologie de ces trois pathologies récurrentes, de proposer une démarche diagnostique adaptée ainsi que les mesures diététiques et les stratégies thérapeutiques les plus appropriées à chaque pathologie.

# CHAPITRE I

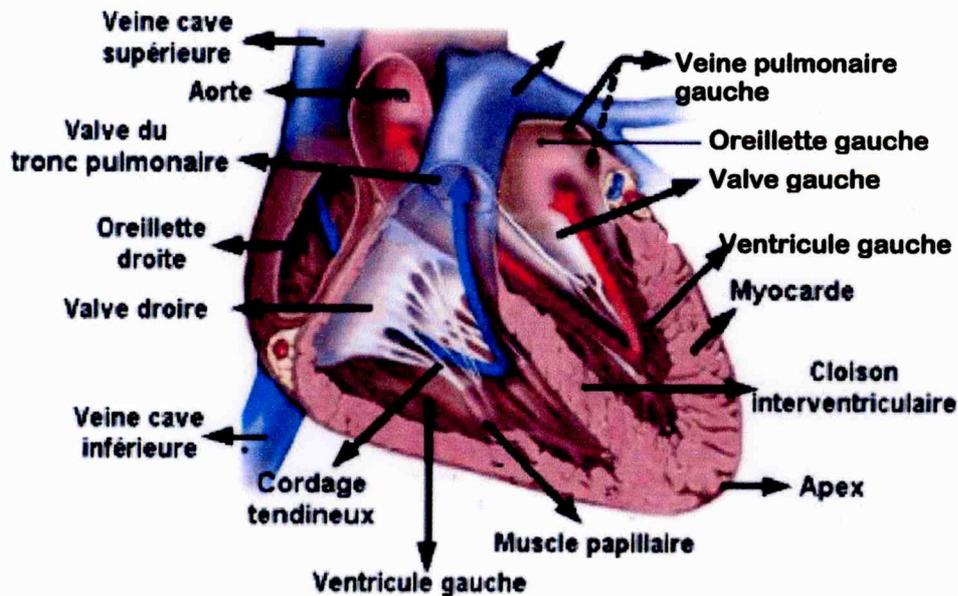
## I. INSUFFISANCE CARDIAQUE

*Par souci de clarté, nous ferons un bref rappel sur la physiologie cardiaque avant d'aborder les mécanismes physiopathologiques proprement dits de l'insuffisance cardiaque.*

### I.1. Physiologie cardiaque :

#### I.1.1. Anatomie et histologie cardiaque :

Le cœur est un organe contractile permettant d'assurer un flux sanguin permanent dans l'ensemble de l'organisme. Il renferme quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules. L'oreillette et le ventricule droits s'emplissent de sang veineux, non oxygéné tandis que la partie gauche du cœur contient du sang oxygéné. L'oxygénation du sang se fait au niveau des capillaires du poumon par la petite circulation débutant par l'artère pulmonaire émanant du ventricule droit et se terminant par la veine pulmonaire débouchant dans l'oreillette gauche. A ce niveau le sang passe alors dans le ventricule gauche et le sang résiduel est éjecté dans le ventricule par contraction de l'oreillette. La contraction du ventricule va ensuite permettre d'éjecter le sang dans l'aorte qui, par ses ramifications, va drainer tous les organes et tissus de l'organisme. Après passage par les capillaires, le sang désoxygéné et chargé en déchets métaboliques va circuler via le réseau veineux jusqu'à l'oreillette droite dans laquelle débouchent les veines caves. Le sang passe alors dans le ventricule droit et repart dans la petite circulation **(voir figure 1)**.



**Figure 1 :** schéma d'une coupe longitudinale de cœur et circulation sanguine ([www.cegeprimouski.qc.ca](http://www.cegeprimouski.qc.ca)).

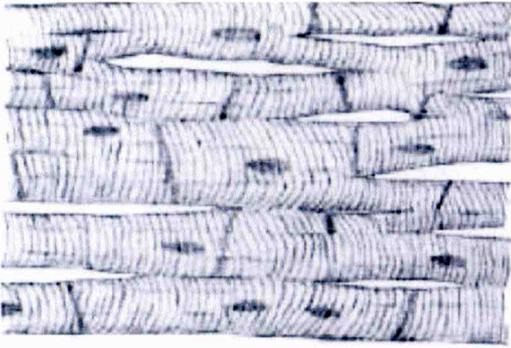
Les deux oreillettes se contractent simultanément de même que les deux ventricules. On parle de systole (auriculaire et ventriculaire) lors de la contraction des parois et de diastole lors du relâchement. La systole auriculaire se produit pendant la diastole ventriculaire. Un système de valves permet un flux unidirectionnel.

La paroi du cœur se décompose en plusieurs couches séparées par une fine épaisseur de tissu conjonctif : l'endocarde, couche fine composée de cellules endothéliales, le myocarde, épais, composé principalement de cellules contractiles et le péricarde (constitué d'un feuillet séreux viscéral appelé épicarde, d'un feuillet séreux pariétal séparé du premier par un liquide séreux et d'un feuillet fibreux rattaché au feuillet séreux pariétal). Le myocarde se décompose lui-même en 3 couches (endomyocarde, mid-myocarde et épimyocarde) ayant des caractéristiques électrophysiologiques différentes que nous aborderons plus loin.

Les cellules constituant le myocarde sont principalement les cardiomyocytes, des cellules contractiles extrêmement différenciées et structurées, se caractérisant par une striation transversale (**figure 2A**).

**A**

**Disque intercalaire**



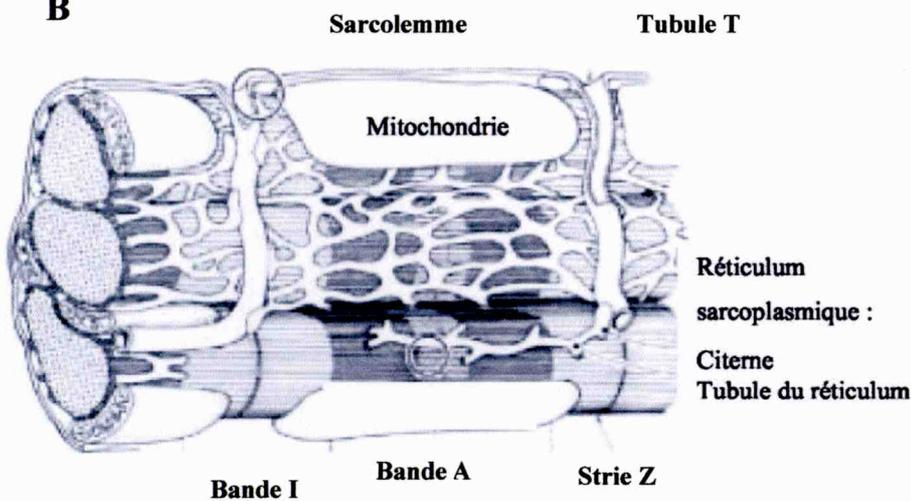
**Figure 2** : fibre musculaire cardiaques.

**A** : au niveau tissulaire

**B** : au niveau cellulaire.

(Site.ifrance.com)

**B**



Les cellules conductrices se distinguent des cellules contractiles par cette absence de striation. Elles sont présentes, au sein du myocarde, dans le tissu nodal qui constitue un faisceau de conduction de l'influx électrique permettant la contraction des cellules contractiles.

Les myofibrilles sont les constituants majeurs des cardiomyocytes et sont à l'origine de la contraction de ces cellules. Elles ont la forme de cylindres parallèles allongés dans le sens de la cellule et sont constituées de filaments fins (formés principalement d'actine) et épais (constitués de myosines) qui s'organisent en sarcomères. Ces derniers sont séparés par les stries Z reliant les extrémités des filaments fins de deux sarcomères contigus. Ce sont ces stries qui donnent cet aspect particulier aux cellules musculaires.

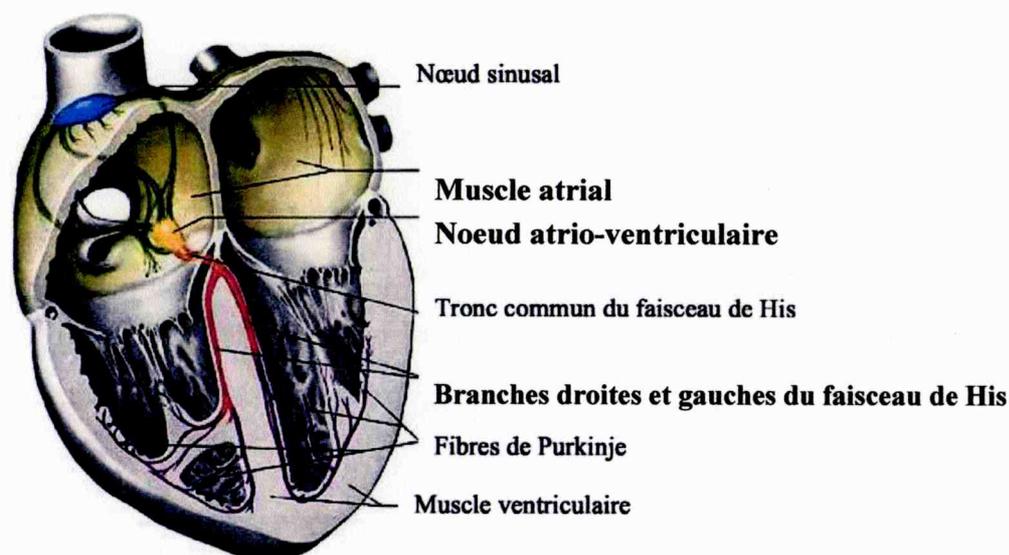
La séparation de deux cellules au niveau tissulaire est marquée par les stries scalariformes (ou disque intercalaire) où l'on trouve des jonctions de type adhérens, de type gap ou des desmosomes permettant le couplage électrophysiologique entre deux cellules.

L'interaction des deux types de filaments permettant la contraction cellulaire est dépendante du calcium et de l'ATP. De nombreuses mitochondries à proximité des myofibrilles permettent de fournir l'énergie nécessaire sous forme d'ATP. L'apport du calcium au niveau des sarcomères se fait par entrée du calcium du milieu extra-cellulaire dans la cellule et par libération du calcium du réticulum sarcoplasmique (ou réticulum endoplasmique). Les canaux calciques, protéines membranaires que l'on retrouve au niveau de la membrane plasmique (ou sarcolemme) et de la membrane du réticulum sarcoplasmique (RS), permettent l'entrée de calcium dans le cytoplasme (ou sarcoplasme) de la cellule. Ces canaux sont voltage-dépendants, c'est-à-dire que leur ouverture dépend du potentiel de la membrane. Ce potentiel de membrane est de -80 mV au repos, ce qui signifie que la cellule est chargée négativement du côté intracellulaire et positivement du côté extra-cellulaire. Lorsque la cellule est dépolarisée, le potentiel de membrane peut atteindre +40 mV. Nous reparlerons de ces phénomènes plus loin. Des invaginations du sarcolemme appelées tubules T s'intercalent avec des citernes du RS au niveau des sarcomères (**figure 2B**). Une dépolarisation de la membrane plasmique va donc provoquer l'ouverture des canaux calciques localisés dans la membrane des tubules T puis l'ouverture de ceux localisés dans la membrane du RS et sensibles à l'augmentation intra-cellulaire de calcium, entraînant ainsi une augmentation en calcium suffisante pour permettre la contraction.

### I.1.2. Propagation du PA dans la paroi cardiaque et ECG :

La succession des variations de potentiel permettant la dépolarisation de la membrane plasmique, l'ouverture des canaux calciques et finalement le retour à un potentiel de repos est appelée potentiel d'action (PA). Le PA se propage de cellule en cellule via les jonctions intercellulaires présentes au niveau des stries scalariformes et permet ainsi la contraction coordonnée de toutes les cellules myocardiques. Il prend naissance dans les cellules cardionectrices du noeud sinusal dans la paroi de l'oreillette droite (figure 3). Ces cellules possèdent une activité électrique spontanée. La dépolarisation créée au niveau des oreillettes par les cellules du noeud sinusal arrive au niveau du noeud auriculo-ventriculaire (ou noeud atrio-ventriculaire, NAV) puis se propage alors à l'ensemble du myocarde des ventricules par le faisceau de His et les fibres de Purkinje (**figure 3**).

Au niveau du NAV, la conduction est ralentie, permettant ainsi aux oreillettes de se contracter avant les ventricules, comme décrit précédemment. Le NAV possède donc un rôle de frein.

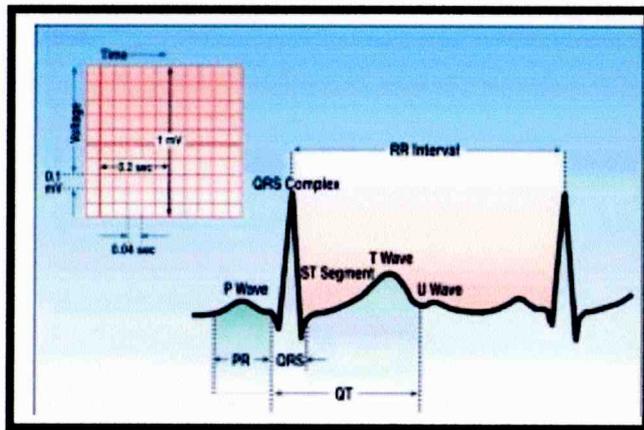


**Figure 3 :** Distribution du tissu nodal permettant la propagation du potentiel d'action cardiaque. (<http://www.besancon-cardio.net>).

Le cheminement de ce potentiel d'action au travers de la paroi cardiaque crée une activité électrique visualisable sur un électrocardiogramme (ECG, figure 4). L'ECG est enregistré en disposant des électrodes à différents endroits sur le corps : 3 au niveau des membres (antérieurs droit et gauche et postérieur gauche, une 4<sup>ème</sup> peut être placée au niveau du membre postérieur droit comme référence neutre) permettant une visualisation de l'activité électrique dans un plan frontal et 6 précordiales permettant une visualisation dans un plan transversal (ou horizontal pour l'homme).

Les ondes sont schématisées sur la **figure 4**. La première est l'onde P et correspond à la dépolarisation des oreillettes. Le complexe QRS qui suit reflète la dépolarisation des ventricules associée à la repolarisation des oreillettes alors que le segment ST et l'onde T reflètent la repolarisation ventriculaire.

Physiologiquement, la fréquence à laquelle se succède cet ensemble d'ondes (ou fréquence cardiaque) est imposée par la fréquence de dépolarisation des cellules cardionectrices du nœud sinusal, on parle de rythme sinusal. Si les cellules du nœud sinusal sont déficientes, ce sont celles du nœud auriculo-ventriculaire qui imposeront leur rythme à l'ensemble du cœur (fréquence inférieure à celle des cellules du nœud sinusal).



**Figure4:** Electrocardiogrammes: représentation d'un ECG (Medlib.med.utah)

## **I.2. Insuffisance cardiaque :**

### **I.2.1. Définition :**

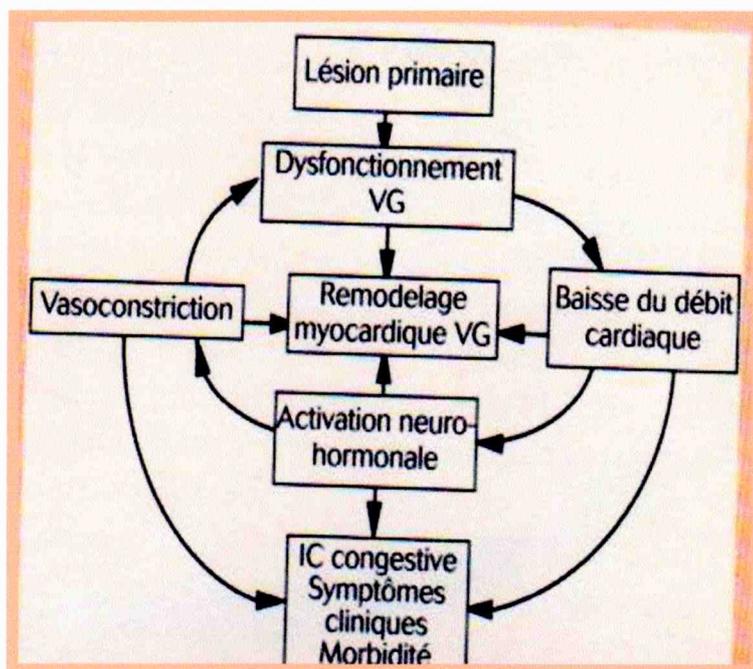
L'insuffisance cardiaque peut se définir comme l'incapacité du cœur à fournir un débit adapté aux besoins de l'organisme. Mais ce terme désigne en fait une entité clinique caractérisée par une dyspnée d'effort et/ou de décubitus et/ou un syndrome de bas débit.

C'est est la voie finale commune de nombreuses pathologies cardiaques, et les étiologies sont donc multiples. On peut tenter de les classer en plusieurs types. Il est bien évident que plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans les insuffisances cardiaques compliquant une pathologie (cardiopathie ischémique par exemple).

Le premier signe clinique de l'insuffisance cardiaque est la diminution de la tolérance fonctionnelle, c'est à dire l'incapacité pour le patient de faire un effort important. Or il est maintenant bien établi que la tolérance fonctionnelle des patients dépend peu du degré d'altération de la fonction ventriculaire.

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une diminution du débit cardiaque au repos ou à l'effort dans la plupart des cas. Mais dans certaines formes particulières, le débit cardiaque est en fait normal ou élevé. Ceci résulte de modifications extra cardiaques qui exigent une élévation du débit cardiaque à laquelle le coeur ne peut faire face. Par exemple dans une anémie la concentration du transporteur d'oxygène (Hb) est diminuée: le débit cardiaque doit augmenter pour apporter la même quantité d'oxygène en périphérie. Il se peut que le coeur ne puisse faire face à cette demande accrue, si bien que la pression télé-diastolique s'élève et apparaissent des signes congestifs.

Mais il n'est pas nécessaire d'élever les résistances périphériques pour maintenir la pression artérielle, et on n'observe pas les signes témoignant d'une vasoconstriction périphérique (extrémités froides...) (figure 5).



**Figure 5** : schéma de l'insuffisance cardiaque. (Hägström et al., 1996).

### I.2.2. Les différentes formes d'insuffisance cardiaque (I.C.) :

On distingue les insuffisances cardiaques aiguë et chronique, ainsi que les insuffisances cardiaques gauche et droite, leur association conduisant à l'insuffisance cardiaque globale.

### **I.2.2.1. L'insuffisance cardiaque aiguë :**

L'insuffisance cardiaque aiguë se caractérise par la soudaineté de son apparition. Elle peut être :

- Congestive, comme dans la défaillance brutale du ventricule gauche avec oedème aigu du poumon
- Non congestive, par chute brutale du débit cardiaque et défaut d'irrigation tissulaire comme dans le choc hémorragique (**Collet, 1980**).

### **I.2.2.2. L'insuffisance cardiaque chronique :**

L'insuffisance cardiaque chronique est souvent nommée insuffisance cardiaque congestive. Sa symptomatologie est l'expression d'une stase veino-capillaire donc d'une congestion passive : une accumulation de sang en amont du cœur défaillant entraîne des signes cliniques et radiographiques d'oedème systémique, surtout pulmonaire chez le chien (**Collet, 1980 ; Martin, 1996**). C'est la forme d'insuffisance cardiaque prépondérante chez le chien.

#### **I.2.2.2.1. L'insuffisance cardiaque gauche :**

Dans la plupart des cas, l'insuffisance cardiaque gauche est le résultat d'une insuffisance valvulaire mitrale. Il s'agit d'une incontinence de l'appareil mitral qui entraîne une régurgitation systolique de sang du ventricule dans l'oreillette gauche. Des études montrent que 58 % des chiens de plus de neuf ans en sont atteints. On peut également rencontrer une insuffisance cardiaque gauche lors d'un rétrécissement mitral, qui correspond à une diminution du calibre de l'orifice mitral, parfois d'origine rhumatismale, faisant obstacle à la vidange de l'oreillette gauche (**Chetboul, 1994**).

#### **I.2.2.2.2. L'insuffisance cardiaque droite :**

L'insuffisance cardiaque droite peut être primitive : cardiomyopathie droite, valvulopathie tricuspide ou pulmonaire. Mais le plus souvent, elle est secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire précapillaire (maladies pulmonaires) ou post-capillaire (insuffisance cardiaque gauche), réalisant dans ce dernier cas un tableau d'insuffisance cardiaque globale (**Cohen-Sohal et al., 1997**).

### ❖ Signes d'insuffisance cardiaque droite :

L'insuffisance cardiaque pure n'entraîne pas de signes pulmonaires, puisque les signes de congestion se développent en amont du ventricule droit. Mais la première cause d'insuffisance cardiaque droite est l'insuffisance cardiaque gauche, et, habituellement, lorsque les signes d'insuffisance cardiaque droite se développent, les signes pulmonaires diminuent. Ceci reflète :

- L'incapacité du ventricule droit à augmenter son débit et donc à se comporter différemment du ventricule gauche.
- le développement d'anomalies vasculaires pulmonaires qui transforment l'hypertension pulmonaire post-capillaire en hypertension artérielle pulmonaire précapillaire, et prévient l'augmentation excessive de la pression veineuse pulmonaire.

Les signes propres à l'insuffisance cardiaque droite sont l'hépatomégalie douloureuse d'effort, ressentie comme une ceinture trop serrée, surtout si l'insuffisance cardiaque droite est brutale. Les autres signes congestifs droits digestifs sont anorexie, nausée, sensation de plénitude gastrique, constipation.

Il est évident que la baisse de débit du coeur droit entraîne une diminution de débit du coeur gauche et que les signes de bas débit peuvent se retrouver lors des sténoses pulmonaires par exemple.

### I.2.2.2.3. L'insuffisance cardiaque globale :

L'insuffisance cardiaque peut être droite ou gauche, les deux cavités du coeur représentant des entités anatomiques et fonctionnelles distinctes. Cependant, la défaillance d'une partie se répercute tôt ou tard sur l'autre pour aboutir à une insuffisance cardiaque globale (Collet, 1980).

### ❖ Signes fonctionnels :

- **Dyspnée :**

La dyspnée est d'abord d'effort. La forme la plus sévère de dyspnée est l'oedème aigu pulmonaire. La limitation fonctionnelle qui résulte de la dyspnée peut être appréciée cliniquement, notamment à l'aide la classification de la New York Heart Association.

On peut tenter de l'apprécier plus objectivement à l'aide d'une épreuve d'effort avec si possible mesure des gaz expirés ce qui permet la détermination de la consommation maximale atteinte lors d'un effort, et donne ainsi un chiffre objectif et reproductible.

A part l'œdème aigu pulmonaire ou OAP. C'est une insuffisance cardiaque aiguë, survenant sur fond d'insuffisance cardiaque chronique ou non, qui entraîne un œdème alvéolaire important avec dyspnée majeure de repos. A l'examen, le diagnostic est évident le plus souvent: le chien est polypnéique, angoissé, parfois cyanosé. A l'auscultation on retrouve des râles crépitants et sous crépitants, bilatéraux, qui progressent en "marée montante". Il s'agit d'une véritable urgence médicale.

#### ❖ Signes cliniques :

Signes d'hyperactivité sympathique. L'activation du système sympathique entraîne une tachycardie sinusale, et une vasoconstriction périphérique, responsable d'extrémités froides, pâles, avec éventuellement une cyanose distale.

#### • Signes pulmonaires :

Les râles crépitants traduisent un œdème alvéolaire; ce sont de fins crépitants, entendus uniquement lors de l'inspiration, et souvent en fin d'inspiration, qui prédomine aux bases (où apparaît d'abord l'œdème du fait de la loi de la pesanteur). Ils s'accompagnent d'une sub-matité à la percussion.

L'œdème interstitiel peut entraîner l'apparition de sibilants (traduisant l'œdème de la paroi bronchique), souvent chez des patients ayant un passé pulmonaire, et qu'il faut savoir rattacher à l'insuffisance cardiaque et non à un asthme. Enfin peut se développer un œdème pleural dans le cadre d'une anasarque.

- **Signes d'hypertension veineuse systémique :**

La distension des veines jugulaires est le signe le plus simple, et donne une indication sur la pression moyenne de l'oreillette droite.

Le reflux hépato-jugulaire est la distension des veines jugulaires persistant en inspiration, lors de la compression ferme et prolongée (15 secondes) du foie, ou mieux la compression abdominale par la main à plat afin d'éviter une apnée liée à l'hépatalgie, alors que le malade est en position semi-assise. Elle témoigne de l'engorgement hépatique et de l'incapacité pour le ventricule droit d'augmenter son débit en proportion de l'augmentation du retour veineux produit par la compression hépatique.

L'hépatomégalie de l'insuffisance cardiaque survient habituellement avant que les œdèmes périphériques ne se développent. Elle est sensible à la pression, à bord inférieur moussu, et sa compression entraîne un reflux hépato-jugulaire.

- **Autres signes :**

*Fatigue et faiblesse* seraient les témoins du bas débit périphérique, et correspondraient aux signes de l'insuffisance cardiaque antérograde. Ils sont plus nets à l'effort et sont bien sûr très peu spécifiques de l'insuffisance cardiaque. L'effort qui les produit est quantifié de la même façon que l'effort qui entraîne la dyspnée.

*Signes urinaires:* au début de l'installation de l'insuffisance cardiaque, la perfusion rénale qui est abaissée dans la journée est normalisée pendant la nuit, lorsque le retour veineux est restauré par la position couchée. Cela entraîne une reprise de la diurèse responsable d'une nocturie. L'oligurie est un signe témoignant de la diminution du débit rénal, conséquence de la diminution du débit cardiaque, et se voit tardivement.

Les signes de bas débit cérébral avec confusion, désorientation, perte de la mémoire se voient habituellement lors des insuffisances cardiaques évoluées.

- **Signes cardiaques :**

La cardiomégalie, quand elle est présente entraîne une déviation du choc de pointe en bas et à gauche.

L'auscultation cardiaque retrouve habituellement, outre la tachycardie, un galop. Le B3, qui correspond à la phase de remplissage rapide ventriculaire, témoigne d'une dilatation ventriculaire gauche avec augmentation de la pression télé diastolique, et peut être favorisé par une insuffisance mitrale. Lors de la tachycardie, si un B4 est associé (contemporain de la systole auriculaire et témoin d'une altération de la compliance ventriculaire gauche), il peut être difficile de reconnaître le B3 du B4, et on parle alors de galop de sommation. Le B2 pulmonaire peut être augmenté en cas d'hypertension artérielle pulmonaire. Il existe souvent au cours des cardiopathies dilatées une insuffisance mitrale fonctionnelle, liée à la diminution de la zone de coaptation entre les 2 valves mitrales du fait de la dilatation ventriculaire gauche sans allongement des cordages valvulaires. De même on peut retrouver une insuffisance tricuspidiennne (souffle systolique xiphoïdien qui augmente à l'inspiration: signe de Carvalho) en cas d'insuffisance cardiaque droite.

Autres signes peuvent également être présents, une fièvre modérée (<38°), liée à la vasoconstriction cutanée qui limite la déperdition calorifique, un amaigrissement qui peut aller jusqu'à la cachexie et qui se retrouve surtout dans les formes terminales, de même que la respiration de Cheynes Stockes.

### **I.2.3. Stades évolutifs :**

Les cardiopathies ne provoquent pas d'emblée une diminution du débit sanguin. Pendant une période plus ou moins longue, l'organisme est capable, grâce à des phénomènes compensateurs, de maintenir le débit cardiaque malgré la maladie sous-jacente (**Bodson-Freiche & Pelletier, 1994**).

Traditionnellement, et par analogie avec la cardiologie humaine (en référence à la NYHA New York Heart Association), on distingue 4 stades d'évolution symptomatique de l'insuffisance cardiaque :

**Stade 1 :** aucun symptôme.

**Stade 2 :** symptômes apparaissant uniquement lors d'efforts intenses ou prolongés.

**Stade 3 :** symptômes apparaissant même en cas d'efforts modérés.

**Stade 4 :** symptômes existant au repos (**Pouchelon, 1994, 1995**).

Cependant, il convient d'adapter ce découpage à la médecine canine, pour laquelle la différence entre les stades 2 et 3 est subjective. Un découpage en 3 stades est alors préconisé. En accord avec l'ISACH (International Small Animal Cardiac Health Council), le système de classification des insuffisances cardiaques est défini comme suit (**Pouchelon et al., 1999**):

**Classe I** : patient asymptomatique : la maladie cardiaque n'est associée à aucun signe clinique. La maladie cardiaque est détectable (arythmie, murmure cardiaque, élargissement de la chambre cardiaque), mais le patient ne manifeste aucun signe clinique d'insuffisance cardiaque. Cet état peut être subdivisé en :

**Classe IA** : les signes d'insuffisance cardiaque sont présents, mais il n'y a pas de signes de compensation, telle une hypertrophie ventriculaire

**Classe IB** : les signes d'insuffisance cardiaque sont présents et les signes de compensation sont détectables par des examens radiographique ou échocardiographique.

**Classe II** : insuffisance cardiaque modérée. Des signes d'insuffisance cardiaque sont présents au repos ou lors d'un exercice modéré et affectent la qualité de vie du patient. Les signes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque regroupent une intolérance à l'exercice, de la toux, une tachypnée, une détresse respiratoire modérée (dyspnée), ainsi que de l'ascite modérée. Un traitement à domicile est souvent indiqué à ce stade.

**Classe III** : insuffisance cardiaque avancée. Des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive avancée sont flagrants chez le patient. Ces signes peuvent comprendre une détresse respiratoire (dyspnée), de l'ascite marquée et une profonde intolérance à l'exercice. La mort ou une débilité sont fréquentes si aucun traitement n'est mis en place. Ce stade peut être subdivisé en deux catégories :

**Classe IIIA** : des soins ambulatoires sont possibles.

**Classe IIIB** : l'hospitalisation est nécessaire (choc cardiogénique, œdème pulmonaire mortel ou large épanchement pleural).

Il existe de nombreuses cardiopathies responsables d'insuffisances cardiaques, le déficit fonctionnel pouvant être lié à une surcharge mécanique ou à une atteinte du myocarde lui-même.

## **I.2.4. Etiologie :**

### **I.2.4.1. Surcharge mécanique du ventricule :**

#### **I.2.4.1.1. Surcharges mécaniques de type barométrique et volumétrique :**

La surcharge volumétrique correspond à une augmentation de la pré-charge. C'est le cas des insuffisances valvulaires mitrale ou tricuspide, liées à une fermeture incomplète des valves et s'accompagnant de régurgitation. Tout se passe comme si le ventricule, pour continuer à envoyer suffisamment de sang, alors qu'une partie repart en sens inverse, augmentait son volume de remplissage.

La surcharge barométrique est due à une augmentation de la post-charge. C'est le cas notamment des sténoses aortique et pulmonaire qui correspondent à un orifice valvulaire trop étroit : tout se passe comme si le ventricule augmentait sa force musculaire pour pousser le sang à travers l'orifice trop étroit, assurant ainsi un débit maintenu. L'hypertension artérielle et la dirofilariose sont également à l'origine de surcharge barométrique (**Cohen-Solal et al., 1997 : Delaughter et al., 1999**)

#### **I.2.4.1.2. Surcharges mécaniques d'origine cardiaque :**

##### **a. Cardiopathies congénitales :**

Chez les carnivores domestiques, on considère qu'un individu sur cent est atteint d'une cardiopathie congénitale. Elles se caractérisent par leur grande diversité, puisque près d'une centaine est dénombrée dans les espèces canine et féline.

On distingue notamment :

- les malformations valvulaires, dont la sténose pulmonaire est la plus fréquente, sa prévalence dans l'espèce canine étant de 1 pour 1000
- les shunts, extracardiaques ou intracardiaques
- les anomalies péricardiques (**Chetboul, 1994**)

### b. Affections valvulaires acquises :

Les affections valvulaires constituent l'essentiel de la pathologie cardiovasculaire du chien adulte : elles représentent plus de 75 % des affections cardiaques chez le chien (**Chetboul, 1994**).

On peut distinguer les valvulopathies organiques des valvulopathies fonctionnelles.

*Les valvulopathies organiques* se caractérisent par des modifications anatomiques primitives des valvules, empêchant ainsi leur fonctionnement normal d'ouverture et de fermeture. Elles correspondent à des lésions anatomiques des valvules dues à des phénomènes inflammatoires (endocardite) ou le plus souvent dégénératifs (endocardiose). Elles génèrent, dans la plupart des cas, des insuffisances de fermeture.

*Les valvulopathies fonctionnelles* sont, par définition, secondaires à une cardiopathie préexistante avec hypertrophie et dilatation ventriculaires. Ces dernières ont pour conséquence de modifier plus particulièrement de dilater, l'anneau valvulaire (**Chetboul, 1994**).

### c. Autres causes d'insuffisance cardiaque liées à un obstacle :

Il peut s'agir :

- de tumeurs cardiaques,
- d'affections parasitaires cardiaques telle la dirofilariose,
- d'affections péricardiques (péricardite, épanchement péricardique),

#### I.2.4.1.3. Surcharges mécaniques d'origine extracardiaque :

Les causes systémiques d'altération du système cardio-vasculaire sont multiples. Parmi les plus fréquentes, on compte :

- l'hypertension artérielle ;
- les dysendocrinies, telle l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, l'hypercorticisme et l'acromégalie ;
- les troubles ioniques de type hyperkaliémie, hypokaliémie, hypercalcémie et hypocalcémie ;
- les affections pulmonaires à retentissement cardiaque (**Chetboul, 1994; Opie, 1986**).

## I.2.5. La compensation cardiovasculaire :

Il faut distinguer les mécanismes intracardiaques des mécanismes périphériques.

### I.2.5.1. Les mécanismes intracardiaques :

Les modifications du cœur au cours de l'insuffisance cardiaque sont nombreuses et participent au mécanisme de l'hypertrophie qualifiée parfois de compensatrice. Les deux phénomènes de dilatation et d'hypertrophie cardiaques coexistant dans la plupart des cas, l'on parle souvent « d'hypertrophie - dilatation » cardiaque.

#### I.2.5.1.1. L'hypertrophie ventriculaire :

L'hypertrophie ventriculaire est essentiellement une adaptation à la surcharge barométrique. On observe une augmentation de la masse cardiaque par épaissement des parois ventriculaires, ce qui permet un accroissement du travail systolique sans augmentation de la tension pariétale (**Pouchelon, 1995**). En effet, c'est l'augmentation du volume, et parfois du nombre, de chaque fibre cardiaque qui permet une contraction plus efficace (**Collet, 1980**).

Cette adaptation cellulaire se met en place grâce à un signal détecteur d'une surcharge mécanique : l'étirement membranaire. Celui-ci est transmis au génome qui répond par l'induction de l'expression de différents gènes, correspondant à l'expression d'un nouveau programme, le seul disponible étant le programme fœtal (**Pouchelon, 1996**). Il en résulte une production d'un muscle cardiaque différent du myocarde normal, avec une constitution protéique et des propriétés contractiles modifiées (**Pouchelon, 1995**).

Cette adaptation est bénéfique aux échelons cellulaire et cardiaque dans un premier temps, mais devient insuffisante à long terme car elle impose au cœur une consommation accrue d'oxygène pour un même travail, d'où une ischémie des territoires hypertrophiés et une chute du débit (**Collet, 1980**). En plus des modifications myocytaires, on observe des modifications au niveau du collagène cardiaque. On peut noter l'apparition d'un phénomène de fibrose, qui va profondément altérer les caractéristiques du remplissage ventriculaire (**Pouchelon, 1996**).

### I.2.5.1.2. La dilatation ventriculaire :

La dilatation cardiaque se rencontre essentiellement lors des surcharges volumétriques. Elle correspond à l'augmentation du diamètre des cavités du cœur grâce à une augmentation de la longueur des fibres myocardiques, ce qui va permettre une contraction plus énergique et un accroissement du volume d'éjection systolique (**Collet, 1980**). L'effet compensateur de la dilatation cardiaque découle directement de la régulation hétérométrique de Franck et Starling.

Cette adaptation possède des limites car l'augmentation consécutive de la tension pariétale accroît les besoins métaboliques et l'étirement perd de son efficacité s'il est trop important. Le cœur dilaté doit donc dépenser plus d'énergie pour aboutir au même débit sanguin que le cœur sain (**Collet, 1980**).

### I.2.5.2. Les mécanismes périphériques :

Divers systèmes de régulation interviennent au niveau de l'organisme afin de compenser les nouvelles contraintes imposées au cœur.

#### I.2.5.2.1. Les systèmes vasoconstricteurs :

##### ❖ Le système sympathique :

##### • Activation du système :

L'insuffisance du cœur à assurer un débit suffisant face aux demandes de l'organisme entraînerait une hypotension artérielle ( $Pression = Débit \times Résistances$ ) si les résistances restaient fixes. Mais la diminution de la pression moyenne et de la pression pulsée est détectée par les barorécepteurs carotidiens, qui inhibent moins le centre sympathique vasomoteur central. Le système sympathique est donc activé, ce qui se traduit par une action inotrope positive, chronotrope positive et vasoconstrictrice périphérique. Les barorécepteurs semblent de plus altérés pendant l'insuffisance cardiaque, si bien que l'inhibition du système sympathique en est encore diminuée.

- **Conséquences de l'activation chronique :**

En réponse à cette activation, va se produire une vasoconstriction systémique générale, prédominant dans les territoires rénal, splanchnique et cutané. Ceci permet certes un maintien de la pression artérielle, mais augmente le travail que doit fournir le ventricule gauche. Ainsi est initié un cercle vicieux qu'il va falloir rompre (d'où l'importance des vasodilatateurs).

L'organisme semble se protéger de cette activation au long cours en diminuant le nombre des récepteurs sympathiques (surtout  $\alpha$ -1 cardiaques) et diminuant l'effet de la stimulation des récepteurs en altérant la voie de la G protéine.

L'activation du système sympathique joue également un rôle dans la progression de la dilatation ventriculaire gauche : elle favorise l'hypertrophie myocytaire, augmente la dépense énergétique du myocarde ce qui risque de favoriser une ischémie sous-endocardique et va de ce fait aggraver encore la fonction systolique.

- ❖ **Le système rénine-angiotensine-aldostérone :**

L'activation du sympathique entraîne une vasoconstriction préférentielle du territoire rénal, qui s'ajoute à la légère baisse de la pression artérielle systémique pour activer le système rénine angiotensine. L'angiotensine potentialise l'action du sympathique et entraîne une réabsorption du sodium tubulaire qui augmente la volémie réelle. Le système rénine-angiotensine aldostérone est très fortement activé par les diurétiques, largement utilisés dans cette pathologie. L'angiotensine favorise également l'hypertrophie myocardique.

En dehors du système rénine angiotensine aldostérone classique, hormonal, il a été montré plus récemment que l'angiotensine II pouvait être formée localement au niveau de différents tissus (dont le myocarde) et que la formation locale d'angiotensine pouvait jouer un rôle important notamment dans l'apparition d'une fibrose myocardique

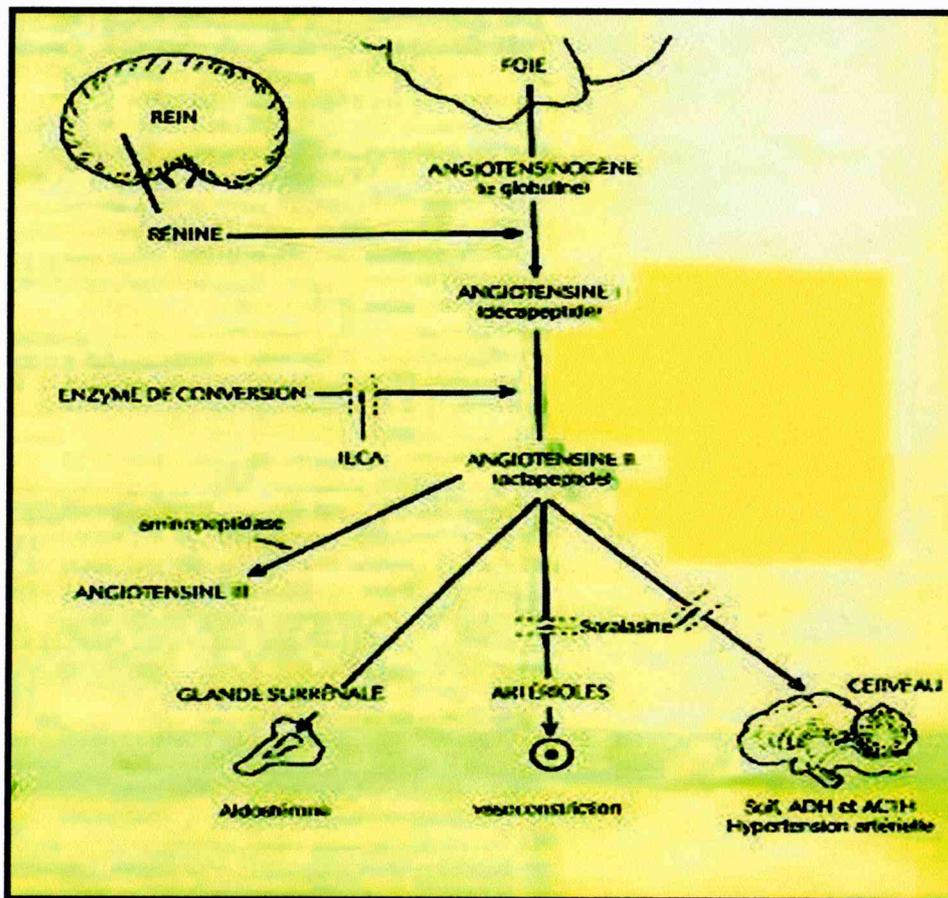


Figure 6 : le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA). (Häggström et al., 1996).

❖ **Autres systèmes vasoconstricteurs :**

D'autres systèmes vasoconstricteurs sont activés au cours de l'insuffisance cardiaque, notamment le système des endothélines. Ces molécules secrétées notamment par les cellules endothéliales, constituent une cible thérapeutique prometteuse.

• **Les systèmes vasodilatateurs :**

– **Le facteur atrial natriurétique (FAN ou ANP des anglo-saxons) :**

En réponse à la distension des oreillettes (conséquence de l'augmentation de pression en amont de la cavité ventriculaire insuffisante) est secrété le FAN. Lorsque l'insuffisance cardiaque progresse il est même secrété par les ventricules, mais son action est diminuée chez les patients en insuffisance cardiaque, comme l'est l'action du système sympathique.

Un autre facteur natriurétique, *le BNP (Brain Natriuretic Peptide)*, initialement isolé dans le cerveau d'où son nom, est augmenté en cas d'altération de la fonction systolique cardiaque, en proportion de l'augmentation des pressions de remplissage. Son dosage pourrait devenir un test biologique pour confirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

– **Les prostaglandines :**

L'action combinée du bas débit, de l'activation du système sympathique et du système rénine angiotensine diminue la perfusion rénale. Ceci entraîne une synthèse accrue de prostaglandines qui limitent la vasoconstriction du territoire rénal et par là le risque d'insuffisance rénale. Attention donc à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans cette pathologie.

Il faut noter que l'enzyme de conversion de l'angiotensine dégrade les kinines. Le blocage de cette enzyme va donc augmenter le taux de kinines (l'action des IEC s'explique en partie par ce mécanisme).

**I.2.6. Les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque :**

Le pronostic des patients en insuffisance cardiaque dépend de plusieurs facteurs qui sont par ordre d'importance décroissante :

- 1) la fraction d'éjection ventriculaire gauche (qui reflète le degré d'altération de la fonction systolique et de dilatation ventriculaire gauche) ;
- 2) la tolérance fonctionnelle appréciée si possible par une mesure de la consommation en oxygène au cours d'un effort ;
- 3) le rapport cardio-thoracique, qui reflète le degré de dilatation des cavités gauches mais aussi des cavités droites, ou mieux actuellement le diamètre ventriculaire gauche à l'échocardiographie ;

4) la présence de troubles du rythme sur le Holter. 50 % des décès des patients en insuffisance cardiaque par dysfonction systolique sont rapportés à une "mort subite", dont une bonne partie est probablement « rythmologique ». Il ne faut pas en déduire néanmoins que le traitement des troubles du rythme est toujours bénéfiques, car les anti-arythmiques ont plus fait la preuve de leur action délétère que de leur effet bénéfique. A l'exception de la cordarone, ils ont en effet une action inotrope négative et ils augmentent la mortalité des patients en insuffisance cardiaque.

### **I.2.7. Conclusion :**

Les origines de l'insuffisance cardiaque sont très nombreuses, regroupant des phénomènes très différents comme les surcharges mécaniques, de type barométrique ou volumétrique, et les atteintes de la fibre myocardique.

Chez le chien, l'insuffisance cardiaque a deux causes majeures : l'endocardiose mitrale tout d'abord et la cardiomyopathie dilatée dans une moindre mesure.

Mais quelle qu'en soit l'étiologie, la symptomatologie demeure homogène, montrant ainsi que l'insuffisance cardiaque n'est pas qu'une « affaire de cœur », mais plutôt un syndrome avec de multiples implications systémiques. En effet, en l'absence de mécanismes adaptatifs, la décompensation de cette insuffisance cardiaque serait immédiate.

Mais heureusement, l'organisme arrive à compenser dans un premier temps en faisant intervenir, notamment, de nombreux systèmes régulateurs dont le plus important est le Système Rénine-AngiotensineAldostérone (SRAA) (**Le Bobbinc & Piette, 1993**).

### I.2.8. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

Le traitement de l'insuffisance cardiaque est très différent suivant qu'il s'agit d'une insuffisance cardiaque aiguë (où il importe surtout de passer le cap), ou d'une insuffisance cardiaque chronique (où il faut tenter de ralentir l'évolution des phénomènes qui sont responsables de l'auto-aggravation de la maladie). Par ailleurs, nous allons distinguer les dysfonctions systoliques (diminution de la force de contraction ou inotropisme du ventricule gauche des dysfonctions diastoliques (trouble du remplissage du ventricule gauche), même si l'association des deux est la plus fréquente.

- Insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.
- Insuffisance cardiaque aiguë (œdème aigu pulmonaire, OAP).

Le but est le retour à l'état d'avant la décompensation quand cela est possible. Il faut donc traiter la cause de décompensation, c'est à dire réduire une fibrillation auriculaire, traiter une poussée hypertensive, une surcharge sodée, reprendre un traitement interrompu, traiter une endocardite, une infection pulmonaire, une ischémie myocardique...

Le deuxième volet du traitement est le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque aiguë (oxygénothérapie, correction de l'hypoxie par O<sub>2</sub> nasal gros débit...).

Le traitement au long cours de l'insuffisance cardiaque repose sur l'administration de diurétiques, de vasodilatateurs et d'inotropes.

**Les diurétiques** constituent la base de la thérapeutique, notamment chez les animaux atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Plusieurs familles, dont les modes d'action diffèrent, sont disponibles et permettent de moduler le traitement et d'éviter les effets secondaires.

**Les vasodilatateurs**, parmi lesquels les **IECA** (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les **dérivés nitrés**, contribuent, sous certaines conditions, à améliorer la qualité et la durée de vie des animaux traités.

**Les propriétés inotropes** positives de la digoxine et du pimobendane interviennent également de façon significative dans la gestion à long terme de l'insuffisance cardiaque.

### I.2.8.1 LES DIURÉTIQUES :

Les diurétiques ne sont indiqués que lorsque la cardiopathie se traduit cliniquement par un phénomène congestif. Ils doivent toujours être associés à des vasodilatateurs.

Un diurétique est un médicament qui permet d'augmenter le volume urinaire. Même si l'eau ingérée constitue le meilleur diurétique, il existe des circonstances pour lesquelles le praticien cherche à éliminer l'eau en excès dans les cavités ou dans les tissus. Les diurétiques trouvent donc leur place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, au cours de laquelle se développent des œdèmes (pulmonaires ou sous-cutanés) ou des épanchements (pleural et/ou abdominal). De par leur mode d'action et les effets qu'ils entraînent, ils ne sont pas dénués d'effets délétères. Il convient donc de les utiliser avec précaution.

#### I.2.8.1.1 Le mode d'action des diurétiques :

Seuls les salidiurétiques trouvent une indication en cardiologie. Ils diminuent la réabsorption de sodium à différents niveaux du néphron, ce qui augmente le volume urinaire (**voir figure 7**). L'urine devient plus riche en ions sodium (osmolarité augmentée) et la réabsorption passive de l'eau au niveau des différents segments (tube contourné proximal et distal, branche descendante de l'anse de Henlé, tube collecteur) est diminuée (**Lefèvre & Braun, 2001**). Deux types de diurétiques sont intéressants en cardiologie : les diurétiques kaliurétiques et les diurétiques épargneurs du potassium (diurétiques anti-kaliurétiques).



• **Les diurétiques thiazidiques** (par exemple, l'hydrochlorothiazide « Esidrex ») sont sécrétés activement dans le tube contourné proximal. Ils agissent sur la partie haute de la branche descendante de l'anse de Henlé et sur la partie proximale du tube contourné distal : ils inhibent le transport électro-neutre  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ . Ces diurétiques sont capables d'augmenter la concentration en sodium de l'urine de 5 % et de favoriser en outre la sécrétion de potassium (diurétique kaliurétique). La réabsorption passive de l'eau au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur est diminuée, car l'osmolarité de l'urine est augmentée. Le volume urinaire s'accroît. Néanmoins, ces diurétiques possèdent une action beaucoup moins marquée que le furosémide et leur efficacité est d'autant plus faible qu'il existe un bas débit rénal (ce qui est le cas lors de défaillance cardiaque sévère) (Cotard, 1993 ; Kittelson, 1998 ; Rousselot & Labadie, 1990).

#### ❖ **Les diurétiques épargneurs de potassium :**

En cardiologie, les diurétiques épargneurs de potassium les plus utilisés sont les antagonistes de l'aldostérone « spironolactone » (Cotard, 1993 ; Kittelson, 1998 ; Le Bobinnec & Piette, 1993). Ils agissent par compétition avec l'aldostérone, hormone qui permet la réabsorption active du sodium au niveau du tube contourné distal. Leur action est d'autant plus marquée que le taux plasmatique en aldostérone est élevé (ce qui est le cas lors d'insuffisance cardiaque congestive).

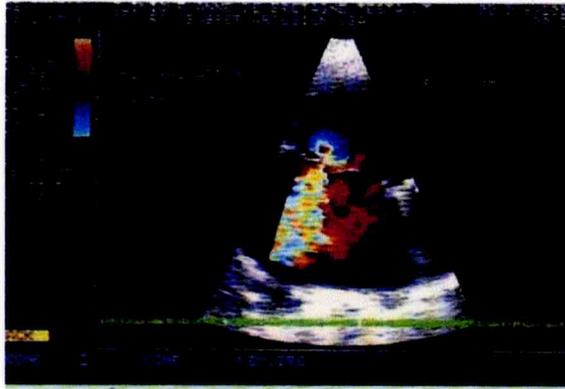
Ces diurétiques antagonistes de l'aldostérone entraînent également une diminution de l'excrétion du potassium et des ions  $\text{H}^+$  (d'où leur nom de diurétiques anti-kaliurétiques).

Chez le chien sain, les antagonistes de l'aldostérone augmentent la fraction de sodium excrétée au niveau du tube contourné distal de seulement 2 %. Ils n'ont donc pas une action diurétique très puissante. Ils sont utilisés lors d'insuffisance cardiaque congestive débutante, durant laquelle leur effet anti-aldostérone (lutte contre la rétention hydrosodée) est d'avantage recherché que leur pouvoir diurétique. Lors d'insuffisance cardiaque congestive grave (stade III), qui nécessite la prescription de fortes doses de furosémide, leur action anti-kaliurétique est mise à profit.

Les spironolactones possèdent en outre des propriétés protectrices du myocarde (effets antifibrosants) qui s'additionnent à leurs actions anti-aldostérone, diurétique et antikaliurétique (Sisson & Kittelson, 1999).

### I.2.8.1.2. Place des diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive :

Quelle que soit la cardiopathie en cause, elle peut aboutir à une insuffisance cardiaque congestive, au cours de laquelle le cœur devient inapte à répondre aux besoins hémodynamiques de l'organisme (diminution du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire) (**photo 1**). Lors d'insuffisance cardiaque congestive, une augmentation de la pré-charge et de la post-charge se produit sous l'action de mécanismes neuro-endocriniens compensateurs complexes (**Pouchelon, 1995**). Cette hausse de la pré-charge et de la post-charge aboutit inéluctablement à la formation d'œdèmes et d'épanchements. Les diurétiques agissent sur la pré-charge en raison de l'hypovolémie qu'ils engendrent.



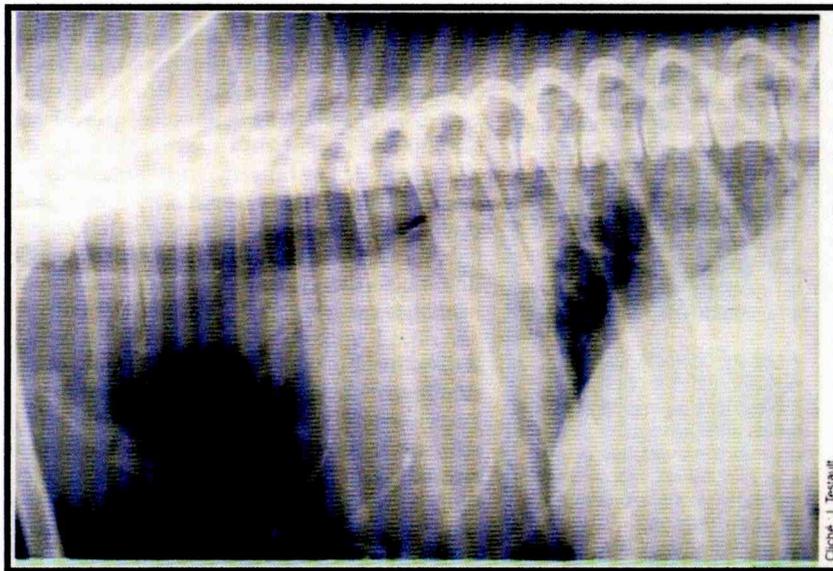
**Photo 1:** Echocardiographie en mode Doppler couleurs : flux régurgitant mitral de haute vitesse (*aliasing*) secondaire à une **endocardiose décompensée**. (**Kittelson, 1998**).

Cependant, la baisse de la pré-charge créée par les diurétiques est perçue par l'organisme comme une menace de diminution de la perfusion tissulaire. Immédiatement, les systèmes vasoconstricteurs (système rénine-angiotensine-aldostérone...) sont mis en jeu pour rétablir la pression intra-vasculaire, ce qui aboutit de nouveau à une augmentation de la pré-charge et de la post-charge. Un cercle vicieux s'installe alors. L'administration des diurétiques dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque congestive ne peut donc se faire seule. Les diurétiques doivent être obligatoirement associés à d'autres classes thérapeutiques qui s'opposent aux mécanismes vasoconstricteurs. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont classiquement prescrits en association avec les diurétiques chez le chien (**Le Bobinnec & Piette, 1993**).

Lors de troubles de rythme majeurs mal supportés (troubles de l'excitabilité supra-ventriculaire ou ventriculaire), il est possible d'associer les diurétiques à des anti-arythmiques (digoxine, méxilétine, aprindine...). L'hypokaliémie engendrée par les diurétiques kaliurétiques sensibilise toutefois le myocarde ventriculaire à l'action des digitaliques (augmentation de la concentration cellulaire myocardique en digoxine) : même avec une posologie normale en digitaliques, une intoxication peut être observée (apparition d'extra-systoles ventriculaires, d'une "cupule digitalique" sur l'électrocardiogramme, d'une bradycardie), ce qui justifie la réalisation d'un électrocardiogramme de contrôle une semaine après l'instauration du traitement.

### **I.2.8.1.3 Utilisation pratique des diurétiques**

Quels que soit la classe à laquelle ils appartiennent, les diurétiques sont largement utilisés en pratique courante (**Photo 2**).



**Photo 2** : Insuffisance cardiaque congestive chez un caniche. Cardiomégalie globale et présence d'un oedème périhilaire qui justifie la mise en place d'une thérapeutique à base de diurétiques. (**Testault, 2002**).

Deux grandes règles doivent être respectées en cardiologie (Pouchelon, 1995 ; Rousselot & Labadie, 1990).

Les diurétiques ne sont indiqués que lorsque la cardiopathie se traduit cliniquement par un phénomène congestif : œdème pulmonaire lors d'insuffisance cardiaque congestive gauche, épanchement pleural et/ou abdominal, œdème des parties déclives en cas d'insuffisance cardiaque congestive droite.

Les diurétiques doivent toujours être associés à des vasodilatateurs. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont largement employés dans cette indication pour lutter contre la stimulation du système rénine-angiotensine (liée à l'insuffisance cardiaque elle-même et à la mise en place d'un traitement diurétique).

Une fois ces règles respectées, plusieurs questions se posent lors de la mise en place du traitement de l'insuffisance cardiaque congestive : quel diurétique utiliser, à quelle dose, quels sont les principaux effets délétères à rechercher, comment effectuer le suivi ? (Tableau IV).

**Tableau IV :** Place des diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive (classification ISACHC).

Stade clinique	Diurétiques utilisés	Associations
Stade I : pas de symptôme	Aucun	IECA <sup>2</sup>
Stade II : symptômes à l'effort	Spironolactone <sup>1</sup> ou éventuellement furosémide à la dose minimale efficace	IECA Digoxine <sup>1</sup> en cas de troubles du rythme supraventriculaires Anti-arythmiques ventriculaires (mexilétine <sup>1</sup> ) Pimobendane
Stade III : symptômes au repos	Spironolactone et furosémide à la dose minimale efficace	IECA +/- Digoxine <sup>1</sup> +/- anti-arythmiques Pimobendane
Œdème aigu du poumon (traitement d'urgence)	Furosémide à forte dose	Dérivés nitrés <sup>1</sup> Oxygénothérapie

<sup>2</sup> : Médicament à usage humain.

<sup>1</sup> : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

❖ **Gestion au long cours de l'insuffisance cardiaque congestive :**

Deux types de diurétiques peuvent être administrés: les diurétiques de l'anse et les diurétiques anti-aldostérone (**Tableau V**).

**Tableau V:** les principaux diurétiques en cardiologie.

Principe actif	Classification	Nom déposé	Posologie
Furosémide	Kaliurétique de l'anse	Furozénol®	Dose minimale efficace inférieure à 4 mg/kg/j
Hydrochlorothiazide <sup>1</sup>	Kaliurétique de l'anse	Esidrex® <sup>1</sup>	5mg/kg/j
Spironolactone <sup>1</sup>	Antikaliurétique	Aldactone®	2 à 4 mg/kg/j
Spironolactone <sup>1</sup> + altizide <sup>1</sup>	Antikaliurétique + Kaliurétique	Aldactazine®	1 cp/20 kg/j

<sup>1</sup> : médicament à usage humain.

• **L'insuffisance cardiaque de stade II :**

Lors d'une insuffisance cardiaque de stade II (classification ISACHC), l'action diurétique des spironolactones est suffisante.

*La spironolactone* est administrée à la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour; mais ne doit pas être prescrite chez des chiens insuffisants rénaux. Le suivi de la prescription, qui l'associe un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), comprend un dosage de la kaliémie (quatre jours après l'instauration du traitement) afin d'éliminer une hyperkaliémie iatrogène (les IECA sont eux-mêmes hyperkaliémiants). En pratique vétérinaire courante, contrairement à la médecine humaine, l'hyperkaliémie est rarement rencontrée.

L'**aldactazine** association d'altizide (kaliurétique) et de spironolactone (diurétique épargneur de potassium), particulièrement utilisée chez l'homme, est de plus en plus souvent prescrite chez le chien. Ce médicament développe une action diurétique intéressante, car il minore les risques de modification de la kaliémie. Son effet anti-aldostérone chez le chien cardiaque qui présente un hyperaldostéronisme est parfaitement indiqué.

Le **furosémide** peut être prescrit en première intention, mais il convient d'administrer de faibles doses : 1 à 2 mg/kg/j en une ou deux prises en dehors des repas pour favoriser son absorption au niveau du tube digestif. A ces posologies, les risques d'hypokaliémie chez le chien sont mineurs et la supplémentation potassique est le plus souvent inutile.

Un contrôle de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie doit être effectué une semaine après la mise en place du traitement. La diminution de la volémie créée par l'utilisation du diurétique peut en effet entraîner une baisse de la perfusion rénale et se traduire par une insuffisance rénale pré-rénale, qui évolue ensuite vers une insuffisance rénale organique. Si une augmentation de l'urémie est constatée, les doses de furosémide sont réduites (recherche de la dose minimale efficace).

- **Insuffisance cardiaque de stade III :**

Lors d'insuffisance cardiaque de stade III, les diurétiques anti-aldostérone sont insuffisants. Ils sont alors associés au furosémide à faible dose (2 mg/kg/j en dehors des repas).

Si un traitement au furosémide a été préalablement instauré, la posologie du furosémide peut être augmentée, au maximum jusqu'à 4 mg/kg/j. Lorsque l'état clinique de l'animal n'est pas satisfaisant avec cette posologie, les spironolactones sont associées en raison de leur triple action, diurétique, épargneur de potassium et anti-aldostérone.

Un contrôle sanguin avec un dosage de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie est réalisé quatre jours plus tard. Dès que les signes d'insuffisance cardiaque congestive gauche sont contrôlés, le praticien recherche la dose minimale efficace en furosémide.

### ❖ Gestion d'un œdème aigu du poumon d'origine cardiogénique :

Le furosémide administré par voie intraveineuse présente une action rapide (inférieure à cinq minutes), mais relativement brève (inférieure à trois heures). Son administration répétée dans le cadre de l'urgence se justifie donc pleinement (Sisson, 2000).

A forte dose, le furosémide, outre son effet au niveau de l'anse de Henlé, bloque la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné proximal et diminue la perméabilité à l'eau du tube collecteur.

Chez le chien, lors d'œdème pulmonaire sévère, le furosémide est administré par voie intraveineuse à la posologie maximale de 8 à 10 mg/kg toutes les deux heures. Ces fortes doses sont poursuivies jusqu'à la restauration de la fonction respiratoire, puis diminuées (2 à 4 mg/kg toutes les douze heures par voie orale). Il est rare de devoir compenser la perte potassique ou hydrique par la mise en place d'une thérapeutique liquidienne, car l'animal s'abreuve et se réalimente rapidement.

Le furosémide, utilisé dans le cadre du traitement d'urgence de l'insuffisance cardiaque congestive, est toujours associé à des vasodilatateurs puissants (dérivés nitrés) et à une oxygénothérapie (cage à oxygène pour les animaux de petit format, sonde nasale à oxygène pour les chiens de race de grande taille). Une fois l'urgence gérée, les molécules qui peuvent être utilisées en association avec le furosémide sont choisies selon la maladie cardiaque causale (endocardiose mitrale, cardiomyopathie dilatée, cardiopathie congénitale décompensée...).

Dès l'amélioration des symptômes de l'insuffisance cardiaque, l'administration des diurétiques est suspendue ou espacée au profit du traitement de la maladie cardiaque causale (inhibiteurs calciques ou bêtabloquants dans le cadre de l'évolution d'une cardiomyopathie hypertrophique).

### ❖ Les contre-indications des diurétiques :

Les diurétiques sont indiqués lors d'insuffisance cardiaque congestive, quelle que soit la cardiopathie initiale mais il existe une exception. L'administration des diurétiques est ainsi formellement contre-indiquée lors d'épanchement péricardique avec tamponnade. Cette dernière se traduit cliniquement par une insuffisance cardiaque congestive droite. Le diagnostic différentiel doit être rigoureux avant la mise en place du traitement diurétique (réalisation d'une échocardiographie, qui constitue l'examen complémentaire le plus sensible pour la mise en évidence d'un épanchement péricardique).

Lors de tamponnade, les diurétiques entraînent une diminution de la pré-charge et aggravent la pression exercée par l'épanchement péricardique sur les cavités cardiaques. Un véritable collapsus cardiovasculaire s'installe, qui précède de peu la mort de l'animal.

Les diurétiques constituent une classe thérapeutique incontournable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. Une meilleure connaissance de leur mode d'action permet leur utilisation raisonnée et un suivi optimisé de l'animal cardiopathe. Le furosémide, diurétique omniprésent il y a quelques années, est largement supplanté par les anti-aldostérones dans le traitement des insuffisances cardiaques congestives modérées. Le meilleur emploi des IECA et d'autres classes thérapeutiques (inhibiteurs des phosphodiésterases, inhibiteurs calciques, bêtabloquants...) permet de retarder considérablement la prescription des diurétiques, ennemis du rein et acteurs de la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

### **I.2.8.2 LA CLASSE HÉTÉROGÈNE DES INOTROPES :**

Les inotropes ont pour la plupart des effets secondaires non négligeables, mais ils restent incontournables dans les situations de bas débit cardiaque et lors de cardiomyopathie dilatée chez un chien de race de grande taille.

Le cœur est une pompe dont l'activité est décrite par son débit, le débit cardiaque, produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique ( $D = F \times Vs$ ). Les inotropes sont des substances capables d'améliorer l'efficacité contractile du myocarde, avec comme conséquence principale l'augmentation de  $Vs$ . L'intérêt de cette classe pharmacologique apparaît ainsi clairement : lors de bas débit cardiaque, les inotropes sont les seules molécules qui permettent de restaurer un débit tissulaire suffisant pour couvrir les besoins. Malgré cet avantage, les inotropes ont des indications restreintes et bien ciblées, pour plusieurs raisons :

- Les situations de bas débit cardiaque ne dominent pas les affections cardiovasculaires ;
- L'effet inotrope s'accompagne, pour certaines molécules, d'une modification d'autres paramètres de la fonction cardiaque, notamment d'une action chronotrope ou bathmotrope, à l'origine d'effets indésirables majeurs.

### I.2.8.2.1 Les différents inotropes :

La contractilité myocardique dépend directement :

- de la quantité de calcium disponible au contact des myofibrilles ;
- de son aptitude à activer la troponine C ;
- de l'activité ATPasique de la myosine.

La restauration des propriétés ATPasiques de la myosine n'est actuellement pas possible pharmacologiquement. Les deux autres mécanismes offrent en revanche des possibilités thérapeutiques :

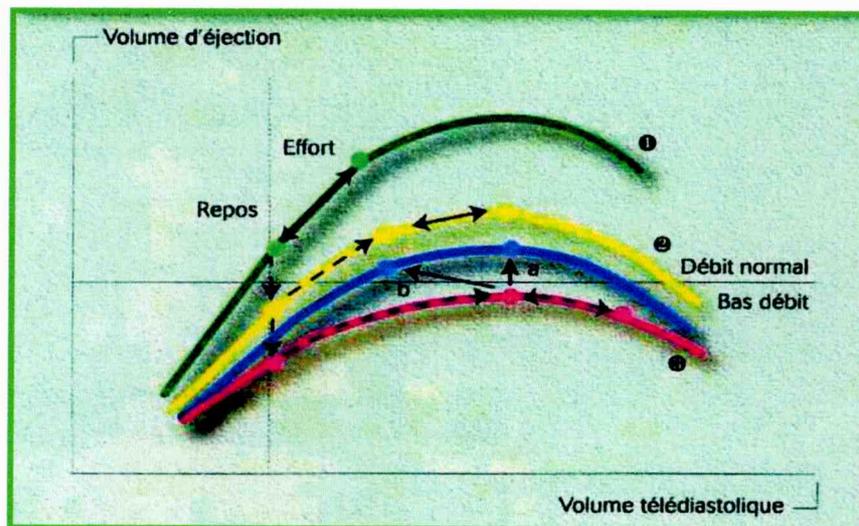
- les digitaliques, les amines sympathomimétiques et les inhibiteurs des phosphodiesterases augmentent la quantité de calcium cytoplasmique ;
- les "calcium-sensibiliseurs" favorisent l'activation de la troponine C.

#### ❖ Les digitaliques :

Les digitaliques sont des hétérosides qui doivent leur nom à la plante dont ils sont extraits, la digitale. Deux d'entre eux sont employés en médecine vétérinaire : la digoxine (Digoxine Nativelle) et la digitoxine (Digitaline Nativelle), principale composante de la digitaline (qui est un mélange d'au moins trois hétérosides). La biodisponibilité de leurs formes orales est moyenne (**Watson et al., 1995**). Ils se fixent modérément aux protéines plasmatiques, ont une affinité marquée pour les cellules myocardiques et s'éliminent en grande partie par voie urinaire. Cette élimination est très variable selon les individus : la demi-vie de la digoxine est comprise entre vingt et cinquante heures. Elle peut ainsi s'accumuler lors de traitement prolongé, ce qui impose une surveillance en début de traitement. La digitoxine", plus liposoluble, est mieux résorbée dans le tube digestif. Cependant, elle se fixe aussi beaucoup mieux dans les cardiomyocytes, si bien que la mise en place du traitement est plus difficile et plus risquée. La surveillance doit en outre être plus attentive lors d'insuffisance rénale, car la demi-vie peut augmenter de plusieurs jours.

Les digitaliques ne sont pas de véritables inotropes. Ils agissent en diastole, en bloquant la pompe à sodium (**Lyon et al., 1995**). Le sodium n'est plus rejeté à l'extérieur de la cellule, et une partie est échangée contre du calcium par l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^+$ . La concentration calcique diastolique est donc accrue dans le cytoplasme, si bien que la relaxation myocardique est limitée.

Les digitaliques sont donc avant tout des tonotropes positifs, ce qui constitue tout leur intérêt. En cas de bas débit cardiaque, en diminuant la dilatation cavitaire, la digoxine permet une augmentation passive de l'éjection systolique par le mécanisme de Frank-Starling. (**Figure 8**).



**Figure 8** : Le mécanisme de Frank-Starling. (Gogny, 2002).

**1** Courbe d'un cœur sain. L'effort provoque une augmentation du retour veineux, qui induit automatiquement un accroissement de l'éjection systolique.

**2** Atteinte cardiaque entraînant une chute de débit, compensée par une augmentation de la précharge et une légère dilatation cavitaire. Le débit de repos est maintenu, un effort modéré reste possible.

**3** Insuffisance cardiaque : malgré les mécanismes compensateurs, la dilatation cavitaire ne parvient pas à assurer un débit suffisant. Elle est telle qu'à l'effort, le débit s'effondre davantage encore.

**a** : action d'un inotrope pur : le débit est restauré, mais l'augmentation de la précharge persiste et la consommation d'oxygène est augmentée.

**b** : action d'un tonotrope : la précharge diminue et restaure l'éjection sans augmentation de la consommation d'oxygène.

Il s'agit donc d'un effet inotrope indirect, associé à une réduction de la pré-charge, qui n'impose pas un surcroît de consommation d'oxygène. La restauration du débit cardiaque réactive les barocepteurs et le système cardiomodérateur.

Un ralentissement cardiaque (effet chronotrope négatif) et une diminution de la vitesse de conduction atrio-ventriculaire (effet dromotrope négatif) surviennent. Ces deux actions sont irremplaçables dès l'instant qu'une tachy-arythmie est installée. Le blocage de la pompe sodique entraîne toutefois une instabilité électrique membranaire. Cet effet bathmotrope positif expose le ventricule à des troubles du rythme, de l'extrasystole sporadique à la fibrillation mortelle. Il s'agit du principal facteur limitant de l'emploi des digitaliques, ce qui leur confère un indice thérapeutique très faible et impose un suivi électrocardiographique des animaux traités.

Sur un cœur dont le débit est normal, l'effet tonotrope de la digoxine entraîne un déplacement vers la gauche sur la courbe de Frank-Starling, donc un effet inotrope négatif et une baisse de l'éjection, avec les mêmes risques concernant les troubles de l'excitabilité.

C'est la raison pour laquelle la digoxine est réservée aux situations d'insuffisance cardiaque congestive tachycardisantes, ou associées à une fibrillation atriale.

Parmi les effets indésirables liés au traitement digitalique, nausées et vomissements peuvent apparaître précocement, avant l'instauration de troubles du rythme graves. Ils peuvent ainsi représenter un signal d'alerte intéressant.

#### ❖ Les bêta-sympathomimétiques :

Les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques reproduisent les effets cardiostimulants du système orthosympathique et de la noradrénaline. Les récepteurs  $\beta_1$  sont couplés à l'adénylcyclase. Leur mise en jeu induit une augmentation de la concentration cellulaire d'AMPc. Ce sont donc bien des inotropes positifs.

Toutefois, toutes les autres composantes de l'activité cardiaque sont également stimulées : une tachycardie (effet chronotrope positif) et une augmentation de la conduction atrioventriculaire (effet dromotrope positif) et de l'excitabilité cellulaire (effet bathmotrope positif) sont observées.

Ces actions majorent la consommation myocardique d'oxygène, limitent la perfusion coronarienne, et favorisent l'apparition de troubles du rythme. Parmi l'ensemble des  $\beta$ -sympathomimétiques, la dobutamine (Dobutrex) est la molécule la plus intéressante, car; davantage que les autres, elle est sélective des récepteurs  $\beta$ -1 cardiaques et son action chronotrope positive est plus limitée. Malgré cela, elle n'est administrée que ponctuellement, en perfusion intraveineuse (en raison d'une demi-vie très courte, de l'ordre de quelques minutes), pour augmenter le débit d'un cœur en bon état, par exemple en anesthésiologie. Elle n'est pas utilisable en traitement chronique.

Les bêtabloquants représentent actuellement une voie de recherche intéressante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

#### ❖ Les inhibiteurs des phosphodiesterases :

Les phosphodiesterases (PDE) sont les enzymes responsables de la dégradation de l'AMPc en 5'AMP inactif. Les inhibiteurs des phosphodiesterases (IPDE), par exemple la théophylline, provoquent donc une augmentation du pool intracellulaire d'AMPc. Tout comme les sympathomimétiques, ils ont un effet inotrope positif, accompagné d'un risque de tachycardie et de troubles du rythme, en raison des effets chronotrope et bathmotrope positifs. Dans le muscle lisse, l'AMPc favorise la relaxation par phosphorylation de la kinase de la chaîne légère de la myosine. Les IPDE sont donc vasodilatateurs. La combinaison des effets inotrope et vasodilatateur a abouti au néologisme malheureux d'inodilatateur, qui étymologiquement signifie "qui dilate l'éjection".

Les inhibiteurs non sélectifs des PDE ont des effets trop larges et une action tachycardisante trop marquée pour être utilisables en cardiologie. Un espoir est né de la possibilité d'inhiber sélectivement les isoformes III des PDE, plus spécifiquement rencontrées dans la cellule myocardique. En outre, les IPDE III semblent exercer un effet chronotrope positif moins marqué. Malheureusement, certaines de ces substances, comme l'amrinone (Inocor), semblent augmenter le risque de mort subite d'origine cardiaque et ne sont pas employées actuellement. D'autres, telle l'énoximone (Perfane), ont une demi-vie brève et ne sont actuellement administrées qu'en milieu hospitalier.

### ❖ Les "calcium-sensibiliseurs" :

La recherche sur les IPDE a abouti à la découverte des calcium-sensibiliseurs. Commercialisé en médecine vétérinaire, le pimobendane (Vetmedin) est un inhibiteur des phosphodiésterases de classe III.

Cependant, à faible dose, il exerce un autre mécanisme d'action encore mal élucidé : à concentration calcique intracellulaire égale, il augmente la contractilité en améliorant la sensibilité de la troponine à l'ion calcium. Il permet ainsi un meilleur rendement contractile, sans augmenter le pool calcique cellulaire ni la consommation d'oxygène (**Pagel & Hettrick, 1996**).

Lors d'atteinte cardiaque, cet effet inotrope positif, associé à l'action vasodilatatrice, permet une amélioration des paramètres hémodynamiques, sans inhibition de la formation d'angiotensine II, donc sans risque d'hypoperfusion rénale lors d'épisodes de bas débit. Le pimobendane conserve toutefois une action chronotrope positive, indésirable, dont l'impact nécessite encore d'être évalué dans des études de survie comparatives chez des chiens atteints respectivement d'endocardiose mitrale et de cardiomyopathie dilatée (**Watson et al., 1995**).

Le pimobendane est mal résorbé par voie orale : il est recommandé de l'administrer en dehors des repas pour améliorer sa biodisponibilité (qui atteint alors 60 à 65 %) (**Nautrup et al., 1998**). Il est fortement fixé aux protéines plasmatiques, mais sa distribution est intracellulaire, large et homogène. Après la transformation hépatique en son métabolite actif, il est éliminé principalement par voie biliaire. Sa demi-vie chez le chien est de l'ordre de 2,5 heures : deux prises quotidiennes sont nécessaires pour couvrir le nyctémère. Comme le médicament agit très rapidement après la prise orale (30 min à 1 h), il peut éventuellement constituer un traitement d'urgence, notamment lors d'une cardiopathie décompensée.

#### **I.2.8.2.2 Indications des inotropes :**

Un traitement inotrope peut être envisagé lors de dépression myocardique transitoire et non lésionnelle, par exemple lors d'une anesthésie, afin de maintenir un débit cardiaque et une pression artérielle suffisants. Les sympathomimétiques sont alors administrés, surtout la dobutamine avec laquelle le risque de tachycardie et de troubles du rythme est plus limité. En perfusion, la dose employée varie de 1 à 10 µg/kg/min.

Les cardiopathies accompagnées d'une perte nette de la contractilité ne dominent pas la pathologie cardiaque chronique des carnivores (**Le Bobinnec, 1998**). Les cardiomyopathies dilatées, chez les chiens de races de grande taille, sont les seules affections pour lesquelles un traitement inotrope *stricto sensu* apporte un bénéfice réel (**Boswood, 1999 ; Jacobs 1996 ; Minors & O' Grady, 1998**).

La digoxine ou le pimobendane peuvent être utilisés comme tel. Il est bien établi, en revanche, que l'insuffisance mitrale ne s'accompagne d'un déficit contractile que tardivement au cours de son évolution. En conséquence, l'association d'un inotrope au traitement doit être pesée en termes de rapports risques/bénéfices. La digoxine reste largement employée, mais pour des raisons qui n'ont rien à voir avec son faible effet inotrope : elle est de plus en plus administrée à faible dose, pour ses effets chronotrope et dromotrope négatifs. A des doses aussi basses que 5 µg/kg, la digoxine semble capable de stabiliser les oreillettes et le risque toxique est diminué (**Manohar & Smetzer, 1992; Fujii, 2000**).

Le pimobendane a également été proposé dans le traitement des insuffisances mitrales, avec un résultat comparable à celui des traitements vasodilatateurs classiques. Ses propres propriétés vasodilatatrices interviennent alors surtout (**Vandaele, 2001**).

Les inotropes forment une classe pharmacologique hétérogène, avec pour la plupart des effets secondaires non négligeables : leurs indications et leurs conditions d'emploi sont donc bien ciblées. Ils restent toutefois incontournables dans ces conditions, car ils sont les seuls à pouvoir rendre au cœur sa fonction de pompe lorsqu'elle ne permet plus de couvrir les besoins tissulaires.

### **I.2.8.3 Les Anti-Arythmiques :**

La classe thérapeutique des anti-arythmiques regroupe un nombre croissant de molécules, développées pour la cardiologie humaine réparties en quatre classes selon leur mode d'action.

La plupart des anti-arythmiques sont des molécules qui, par leurs effets sur le potentiel d'action des cellules myocardiques, et plus précisément sur le potentiel transmembranaire, permettent d'empêcher l'initiation ou le maintien d'une arythmie. La classe thérapeutique des anti-arythmiques regroupe un nombre croissant de molécules, développées pour la cardiologie humaine. Les anti-arythmiques ont été classés en quatre groupes par Vaughan-Williams (**Tableau VI**), selon leurs effets électrophysiologiques sur le potentiel d'action des cellules myocardiques.

Tableau VI : classification de Vaughan-Williams. (Collet, 2001).

Classe I	Classe Ia	Quinidine dysopyramide
	Classe Ib	Lidocaïne Mexilétine Aprindine
	Classe Ic	Flécaïnide Propafénone Cibenzoline
Classe II	Propranolol Aténolol Métoprolol Esmolol Pindolol	
Classe III	Amiodarone Sotalol	
Classe IV	Diltiazem Vérapamil Amlodipine	

Cette classification présente toutefois plusieurs inconvénients :

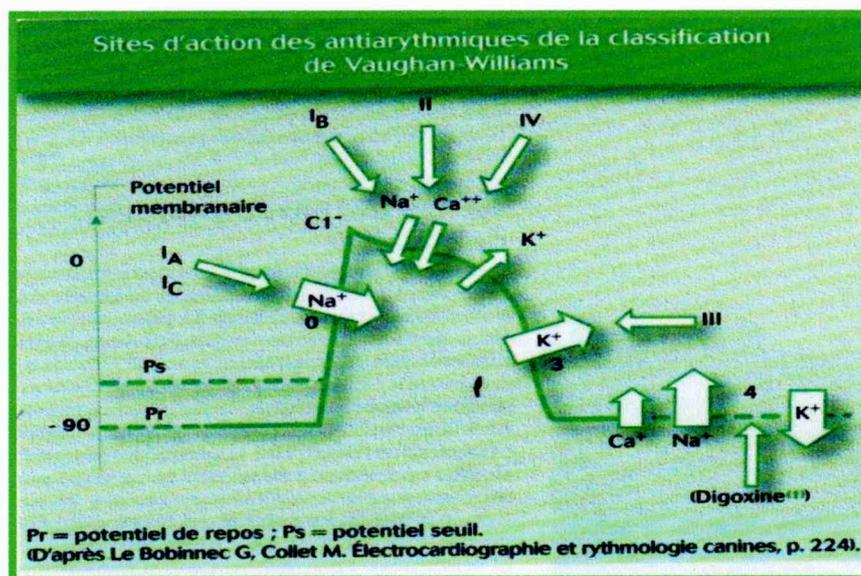
- elle est incomplète puisqu'elle ignore la digoxine"
- elle est simpliste, car elle ne prend pas en compte les actions "mixtes" de certaines molécules (l'amiodarone, molécule de classe III, possède en fait certaines propriétés des classes I, II, III et IV) ;
- elle est théorique, car elle est fondée sur l'étude in vitro des différentes molécules sur des cellules myocardiques isolées.

Elle reste néanmoins largement utilisée.

### I.2.8.3.1 Les anti-arythmiques de classe I :

Les anti-arythmiques de classe I, parfois qualifiés de "stabilisateurs de membranes", ont pour effet principal de réduire les flux sodiques trans-membranaires pendant la phase 0 du potentiel d'action en bloquant les canaux sodiques rapides. Ils réduisent ainsi la vitesse de conduction. (Figure 9).

Dans cette parties nous étudierons en detail quelques medicaments qui sont commercialisés et disponibles sur le marcher les autres molecules sont regroupées dans le tableau.



**Figure 9 :** Site d'action des antiarythmiques de la classification de Vaughan-Williams. (Wright, 2000).

#### ❖ La lidocaïne (sous-classe Ib) :

Comme toutes les molécules de la sous-classe Ib, la lidocaïne (Mesocaine 0,5 % ou 1 % , en ampoules de 5 ml, Xylocard 5 % , en flacons de 20 ml) diminue la pente de la phase 0 du potentiel d'action et l'automatisme ventriculaire (Rousselot, 1993 ; Strickland , 1998 ; Ettinger et al.,2000 ; Moïse , 2000).Aux doses thérapeutiques, elle n'abaisse pas de façon significative la contractilité

- **Pharmacocinétique**

La lidocaïne, liposoluble et faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 %), possède un large volume de distribution. Administrée par voie orale, elle est rapidement dégradée par l'effet de premier passage hépatique en métabolites toxiques. En pratique, elle ne peut donc être administrée que par voie veineuse. Le taux plasmatique efficace varie de 2 à 4 µg/ml.

- **Effets secondaires :**

Les rares troubles neurologiques qui surviennent suite à l'administration de lidocaïne régressent le plus souvent spontanément quelques minutes après l'arrêt de l'injection. Dans le cas contraire, ils sont facilement contrôlés par l'administration intraveineuse de diazépam (Valium®).

- **Indications, contre-indications :**

La lidocaïne constitue le traitement d'urgence des troubles graves du rythme ventriculaire (extrasystoles fréquentes et/ou polymorphes, tachycardie ventriculaire). Son usage est contre-indiqué lors de brady-arythmies (bradycardies, blocs) et en présence d'une hyperkaliémie marquée.

- **Posologie :**

Chez le chien, un bolus de 2 à 4 mg/kg est administré par voie intraveineuse lente (2 à 5 minutes) toutes les 10 minutes, jusqu'à la correction du trouble du rythme, sans dépasser la dose totale de 8 mg/kg.

- ❖ **La méxilétine (sous-classe Ib) :**

- **Pharmacocinétique :**

Bien absorbée par voie intestinale, la méxilétine (Mexitil 200 mg en gélules, Mexitif solution injectable par voie intraveineuse, 25 mg/ml) est éliminée par voie urinaire. Son temps de demi-vie varie avec le pH urinaire (4 à 7 heures) (Collet & Le Bobinnec, 2001; Moïse, 2000 ; Strickland, 1998).

- **Effets secondaires :**

Les effets secondaires, rares chez le chien, sont de type digestif (vomissements, anorexie) ou neurologiques (convulsions, tremblements).

- **Indications, contre-indications :**

La mexilétine très proche de la lidocaïne, permet le traitement ambulatoire des troubles ventriculaires graves. Les contre-indications sont les mêmes que celles évoquées pour la lidocaïne.

- **Posologie :**

La mexilétine est administrée par voie orale à raison de 5 à 10 mg/kg matin et soir chez le chien. La posologie de la forme injectable par voie veineuse n'est pas connue chez le chien.

- ❖ **L'aprimidine (sous-classe Ib) :**

L'aprimidine (Fiboran 50 mg) possède des propriétés voisines de celles de la mexilétine (Collet , 2001; Rousselot , 1993). Sa courte durée d'action la destine au traitement d'urgence des troubles ventriculaires graves (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires).

La posologie de base est de 3 à 5 mg/kg en deux prises chez le chien.

### **I.2.8.3.2 Les anti-arythmiques de classe II :**

Les  $\beta$ -bloquants antagonisent les effets électrophysiologiques arythmogènes des catécholamines libérées au cours de la stimulation  $\beta$ -adrénergique. Ils abaissent la pente de la phase 4 du potentiel d'action en favorisant la sortie du potassium et diminuent le courant calcique entrant à la phase 2 (Collet & Le Bobinnec, 2001; Ettinger & Le Bobinnec 2000 ; Rousselot 1993 ; Wright, 2000).

Le propranolol (Avlocardyl 40 mg en comprimés, Avlocardyl LP 160 mg en gélules, Avlocardyl en solution injectable par voie intra-veineuse à 1 mg/ml, Hémipralon LP 80 mg en gélules) est un  $\beta$ -bloquant non sélectif qui agit simultanément sur les récepteurs  $\beta$ -1 et  $\beta$ -2 et dont les propriétés sont d'être inotrope-négatif, chronotrope négatif, dromotrope négatif, tonotrope négatif, bathmotrope négatif et lusitrope-positif.

#### ❖ Pharmacocinétique :

Le propranolol liposoluble possède un large volume de distribution. L'absorption intestinale de la forme orale est élevée. Elle est retardée par la prise simultanée de nourriture.

Le taux de fixation aux protéines de transport plasmatiques est élevé (95 %), ce qui signifie que le taux plasmatique de propranolol peut être fortement majoré par l'administration simultanée d'un traitement qui possède la même affinité pour les protéines plasmatiques. La demi-vie varie entre 3 et 6 heures.

#### ❖ Effets secondaires :

Les effets secondaires classiquement décrits résultent de l'effet  $\beta_2$ -bloquant : asthénie, anorexie, vomissements, diarrhée, broncho-constriction, hypoglycémie.

Le propranolol peut également induire l'apparition de bradycardies sinusales et de blocs atrio-ventriculaires.

#### ❖ Indications, contre-indications :

Les  $\beta$ -bloquants en général et le propranolol en particulier sont indiqués dans le traitement des tachycardies supra-ventriculaires. L'usage du propranolol est proscrit en présence de blocs atrio-ventriculaires, de bradycardies, lorsque l'inotropisme est effondré (cardiomyopathies dilatées) et chez les individus qui présentent des spasmes bronchiques.

#### ❖ Posologie :

L'administration de la forme injectable par voie intraveineuse est à proscrire car elle induit l'apparition d'hypotensions sévères.

Chez le chien, le propranolol est administré par voie orale à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg toutes les 8 heures, par voie veineuse lente à la posologie de 0,01 à 1 mg/kg sans dépasser 5 mg.

#### **I.2.8.3.3. Les anti-arythmiques de classe III :**

La classe III regroupe des molécules qui ont pour effet principal d'allonger la durée du potentiel d'action et celle de la période réfractaire, par action sur les canaux potassiques des phases 3 et 4 (Collet & Le Bobinnec 2001; Ettinger & Le Bobinnec, 2000 ; Rousselot 1993 ; Strickland, 1998).

**❖ Pharmacocinétique :**

L'amiodarone (Corbionax 200 mg en comprimés, Cordarone 200 mg en comprimés, Cordarone en solution injectable par voie intraveineuse à 50 mg/ml) est une base faible liposoluble qui possède un large volume de distribution et une demi-vie longue (3 semaines). La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte après quatre mois et demi.

L'affinité pour le tissu myocardique est très forte puisque les concentrations tissulaires myocardiques sont quatre-vingt-dix fois supérieures aux taux plasmatiques.

**❖ Effets secondaires :**

Les effets secondaires, bien documentés en médecine humaine, mais non décrits chez le chien sont variés : fibroses pulmonaires, photosensibilisations, atteintes cornéennes, hypothyroïdies. Des hépatopathies peuvent survenir; chez le chien comme chez l'homme.

**❖ Indications, contre-indications :**

L'amiodarone est indiquée pour le traitement des tachycardies supraventriculaires. Des résultats significatifs sont obtenus dans le traitement des fibrillations "rebelles" par l'association amiodarone & digoxine, ainsi que dans celui des tachycardies par faisceau accessoire. L'amiodarone est également prescrite par certains auteurs pour le traitement des extrasystoles ventriculaires, avec des résultats inconstants.

L'administration de l'amiodarone est contre-indiquée lors d'hypothyroïdie, de bradycardie et lorsque l'inotropisme est effondré.

**❖ Posologie :**

Seule la forme orale est utilisable sans danger chez le chien, la posologie est de 5 à 10 mg/kg une fois par jour pendant 5 mois, puis de 5 à 10 mg/kg une fois par semaine.

#### I.2.8.3.4. Les anti-arythmiques de classe IV :

Dans la classe IV figurent des molécules également appelées « inhibiteurs calciques », dont l'action porte sur le courant calcique lent pendant la phase 2 du potentiel d'action.

##### ❖ Le diltiazem :

Le diltiazem (Bitildiem LP 90 mg et 120 mg en comprimés, Diltiazem LP 90 mg, 120 mg et 300 mg en gélules, Diltiazem 60 mg en comprimés) est le plus utilisé des inhibiteurs calciques pour ses propriétés anti-arythmiques et le moins inotrope-négatif de tous.

Il est également chronotrope-négatif, bathmotrope-négatif et lusitrope-positif (**Strickland, 1998 ; Wright, 2000**). Il possède peu d'effets vasculaires hypotenseurs, contrairement à d'autres molécules de la même famille (nifédipine, amlodipine).

##### • Pharmacocinétique :

L'absorption intestinale de la forme orale est satisfaisante.

Le volume de distribution est élevé, car la molécule est fortement lipophile. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 70 %. L'élimination dépend du métabolisme hépatique.

##### • Effets secondaires :

Les effets secondaires rares sont des bradyarythmies, qui surviennent le plus souvent après l'administration de la forme injectable.

##### • Indications, contre-indications :

L'administration du diltiazem est indiquée pour le traitement des tachy-arythmies supraventriculaires (tachycardies sinusales ou auriculaires, fibrillation auriculaire).

Le diltiazem peut être associé à la digoxine dont la posologie est alors diminuée de 50 %, pour le traitement des fibrillations auriculaires lors d'échec de la monothérapie.

##### • Posologie :

La forme orale est administrée chez le chien à raison de 0,5 à 1,5 mg/kg toutes les 8 heures.

## ❖ La digoxine :

Oubliée par la classification de Vaughan-Williams, car son mode d'action est différent de celui des autres anti-arythmiques, la digoxine (Digoxine native 0,25 mg en comprimés, 5 µg/10, 1 ml soluté buvable, Hémigoxine native 0,125 mg en comprimés) présente cependant un intérêt majeur en cardiologie vétérinaire (Collet & Le Bobinnec 2001; Ettinger & Le Bobinnec, 2000 ; Rousselot, 1993 ; Wright, 2000).

Les effets anti-arythmiques de la digoxine résultent essentiellement de ses effets parasympathomimétiques sur le nœud sinusal, le nœud auriculoventriculaire et le myocarde. Elle diminue l'automatisme sinusal, ralentit la conduction nodale et allonge la période réfractaire nodale.

Il s'agit de la seule molécule, parmi celles évoquées jusqu'ici, qui ne présente pas d'effet inotrope-négatif (le fait qu'elle puisse avoir un effet inotrope-positif est controversé).

Elle présente également des propriétés chronotrope-négatif, dromotrope-négatif, bathmotrope-positif et tonotrope-positif.

### • Pharmacocinétique :

L'absorption intestinale de la forme orale présentée en comprimés est de 60 %.

L'absorption de la forme en soluté buvable est meilleure puisqu'elle approche 75 %, mais l'administration est délicate chez l'animal, car l'excipient contient de l'alcool.

L'absorption intestinale est diminuée par l'administration simultanée de kaolin ou de métoprolol.

Après l'absorption, 27 % de la molécule se trouvent liés à l'albumine.

Chez le chien, la demi-vie est comprise entre 23 et 39 heures. Le taux sérique d'équilibre, théoriquement atteint après 5 fois la demi-vie, est obtenu en 5 à 7 jours. 15% de la molécule est métabolisée par le foie, le reste est éliminé dans les urines. Il convient donc de réduire la posologie chez le chien insuffisant rénal et de réévaluer régulièrement le taux sérique par mesure de la digoxinémie.

La digoxine<sup>®</sup> possède une forte affinité pour le muscle squelettique. Lorsque la masse musculaire diminue, le taux sérique augmente. La posologie doit donc être réduite chez les animaux cachectiques.

La digoxine<sup>®</sup> étant peu lipophile, le calcul de la posologie adaptée à l'animal obèse prend en compte le poids maigre.

La digoxine<sup>®</sup> est mal distribuée dans le liquide d'ascite : chez les animaux qui présentent une ascite, il convient de réduire la posologie de 10 à 30 % selon le volume du liquide.

L'administration simultanée de certains antiarythmiques (amiodarone<sup>®</sup>, diltiazem<sup>®</sup>) majore le taux sérique de digoxine<sup>®</sup> et oblige à réduire la posologie de cette dernière.

Le taux sérique efficace est compris entre 1 et 2 ng/ml (toxicité au-delà de 2,5 ng/ml). La mesure de la digoxinémie est effectuée sur un échantillon de sang prélevé sur tube sec 6 à 8 heures après la dernière prise orale. Certains chiens tolèrent très bien des taux sériques supérieurs à 2,5 ng/ml, tandis que d'autres présentent des signes d'intoxication pour des taux inférieurs.

- **Effets secondaires :**

Les signes digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) surviennent le plus précocement. Avant l'instauration d'un traitement symptomatique (anti-vomitifs, anti-spasmodiques), ils imposent de mesurer la digoxinémie et de réduire la posologie. Les signes de toxicité cardiaque sont polymorphes (BAVI, BAV, ESV isolées, bigéminées, trigéminées).

L'hypokaliémie ( $K < 4\text{mEq/l}$ ), ainsi que l'existence de cellules myocardiques lésées potentialisent les effets cardiotoxiques de la digoxine.

L'apparition de troubles du rythme impose l'arrêt du traitement. Lorsque les troubles ventriculaires persistent, ils sont réduits à l'aide d'administrations de lidocaïne.

- **Indications contre-indications :**

La digoxine est indiquée pour le traitement des tachycardies supra-ventriculaires (tachycardies sinusale et fonctionnelle, fibrillation atriale). Dans cette indication, elle peut être prescrite en monothérapie ou associée à d'autres anti-arythmiques (diltiazem<sup>®</sup>, amiodarone<sup>®</sup> propranolol).

La prescription de digoxine est contre-indiquée en présence de troubles du rythme ventriculaire graves (ESV fréquentes, tachycardie ventriculaire) ou de blocs (BAV, BSA).

- **Posologie :**

La posologie de base chez le chien est de 0,005 à 0,010 mg/kg matin et soir. Les auteurs anglo-saxons préconisent d'administrer 0,25 mg/m chez les animaux qui pèsent plus de 20 kg.

Un consensus se dégage actuellement en faveur d'une réduction de la posologie (0,005 mg/kg matin et soir pour un chien de taille moyenne), qui préserve les effets anti-arythmiques de la digoxine" en diminuant l'incidence des effets toxiques, mais qui reste variable selon les individus (plus le chien est grand, plus la dose par kg est faible).

En conclusion, malgré les progrès de la pharmacologie des anti-arythmiques et quelles que soient les perspectives prometteuses offertes par les molécules de la classe III, qui sont en cours d'évaluation chez le chien (amiodarone, sotalol), le traitement d'une arythmie reste un challenge thérapeutique.

Dans ce contexte, il importe de rappeler trois règles fondamentales:

- Préférer un traitement étiologique à un traitement anti-arythmique ;
- Ne traiter que des arythmies qui ont de réelles conséquences cliniques ;
- Décider du choix thérapeutique selon la cardiopathie sous-jacente.
- L'avenir est peut-être moins dans les progrès de la pharmacologie que dans la recherche sur les mécanismes intra-cellulaires responsables de l'apparition des arythmies (**Collet & Le Bobinnec, 2001**).

#### **I.2.8.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en thérapeutique canine :**

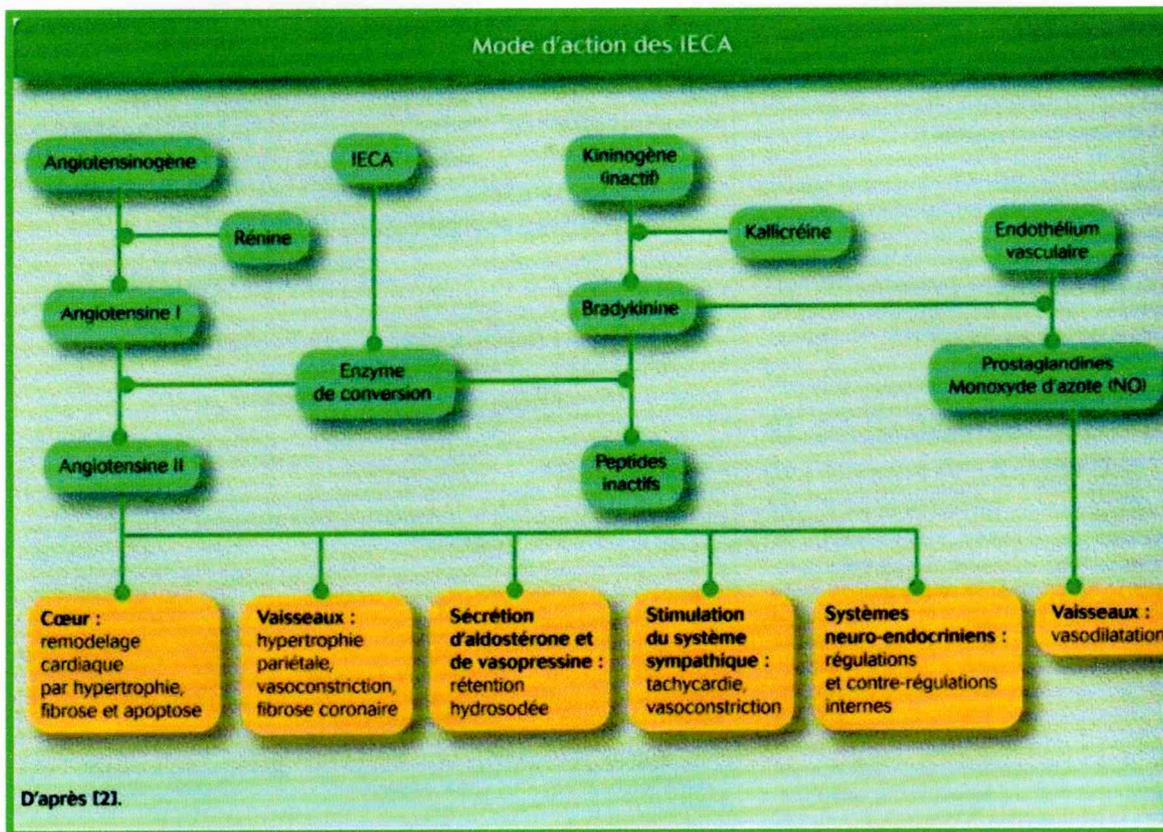
L'introduction au début des années 90 des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en médecine vétérinaire doit être considérée comme un événement dans l'histoire de la cardiologie et dans une certaine mesure, de la science vétérinaire en général. Pendant les 30 à 40 années qui les avaient précédés, l'arsenal thérapeutique utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque du chien n'avait pas notablement évolué, alors que les IECA se sont imposés en seulement quelques années.

Le traitement type actuel de l'insuffisance cardiaque symptomatique du chien comprend comme nous l'avons cité plus haut : un diurétique, en général le furosémide, un IECA et la digoxine, désigné sous le nom de protocole FAD®. Les IECA sont issus d'une meilleure compréhension des systèmes neuro-endocriniens, ce qui a modifié le schéma de l'insuffisance cardiaque en vigueur et mené au concept de « cardioprotection » contre une exposition prolongée et néfaste à certains facteurs neuro-endocriniens.

#### I.2.8.4.1. Mode d'action des IECA :

Les IECA se fixent sur le même site de l'enzyme de conversion que l'angiotensine I et bloquent efficacement son activité, c'est à dire la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. L'efficacité relative d'un IECA dépend de son affinité pour le site d'action (**Swaan et al, 1995**). Les effets des IECA résultant de la suppression de l'action de l'angiotensine II comprennent une vasodilatation artérielle et veineuse et une réduction du taux plasmatique d'aldostérone (**Kittleson , 2000**). En fait, ce dernier peut être l'effet majeur, car la diminution de la stimulation de la sécrétion d'aldostérone augmente l'excrétion hydro-sodée et réduit l'apparition d'œdème. Il faut noter que le traitement par les IECA ne bloque pas complètement la sécrétion d'aldostérone. La plupart des IECA actuellement disponibles, plus ou moins indépendamment de la dose, inhibent environ 75 à 85 % de l'activité de l'enzyme de conversion circulante (**Hamlin & Nakayama, 1998, Haggstrom et al, 1996**) (**figure 10**). Les 15 à 25 % d'activité résiduelle peuvent contribuer à la formation d'angiotensine II (et d'aldostérone). Ce phénomène est particulièrement marqué en présence d'un stimulus puissant tel qu'un traitement diurétique ou une insuffisance cardiaque concomitante (**Haggstrom et al, 1996**). L'activité résiduelle de l'enzyme de conversion a été associée à une augmentation du substrat disponible, c'est à dire d'angiotensine I et à des voies alternatives de formation de l'angiotensine II, telles que des enzymes autres que l'ECA capables de synthétiser l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I.

Les propriétés vasodilatatrices des IECA ne sont pas aussi puissantes que celles d'autres types de vasodilatateurs comme l'hydralazine. Cette dernière peut diminuer jusqu'à 50 % la résistance vasculaire systémique alors que les IECA ne peuvent en général la réduire que de 20 à 30 % (**Kittleson, 2000**). Ceci peut expliquer la faible incidence de l'hypotension comme effet indésirable dans le traitement par les IECA. De fait, la fréquence globale de leurs effets secondaires indésirables est faible (**The IMPROVE Study Group 1995; Kvart et al., 2002**). La vasodilatation est généralement évidente après la première administration, alors que l'augmentation de l'excrétion hydro-sodée devient cliniquement significative au bout de plusieurs jours. Il en résulte que les IECA, utilisés seuls, ne sont pas des médicaments efficaces en cas d'urgence, car la plupart des chiens atteints d'insuffisance cardiaque aiguë souffrent d'œdème pulmonaire.



**Figure 10: Mode d'action des IECA. (Bomassi, 2001).**

#### **I.2.8.4.2. IECA : L'éventail thérapeutique :**

Il existe actuellement quatre IECA différents autorisés en usage vétérinaire dans plusieurs pays européens, l'énalapril, le benazépril, le ramipril et l'imidapril. Ces médicaments diffèrent surtout par leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

En médecine vétérinaire, l'énalapril associé au traitement de l'insuffisance cardiaque, a montré une diminution de la sévérité des signes cliniques, selon la classification NYHA modifiée, associée à une meilleure qualité de vie en cas d'endocardiose mitrale et de cardiomyopathie dilatée (CMD) (10). Dans cette étude, on a constaté l'amélioration d'un plus grand nombre de paramètres cliniques chez les chiens à CMD qu'en cas de régurgitation mitrale.

Il a été mis en évidence avec l'énalapril et le benazépril une réduction des échecs thérapeutiques, échecs menant à la mort, à l'euthanasie ou à une aggravation des signes d'insuffisance cardiaque, chez des chiens à insuffisance mitrale déjà traités pour insuffisance cardiaque (The BENCH Study Group 1999, Ettinger et al., 1998).

La situation est moins claire en cas de CMD. Bien que le traitement par les IECA semble aussi bénéfique que chez les chiens à insuffisance mitrale, aucune étude n'a encore pu montrer que les IECA prolongent la vie de ces chiens à CMD (**The BENCH Study Group 1999, Ettinger et al 1998**). Cet échec peut être lié au nombre relativement faible de chiens à CMD enrôlés dans ces essais.

La documentation clinique sur le ramipril est encore peu abondante en médecine vétérinaire. Le seul essai multicentrique publié n'a pas été mené en double aveugle, ce qui signifie que l'attribution du traitement ou du placebo était connue (**Sent et al., 2000**). Cet essai a porté sur 66 chiens atteints de CMD (n = 41) ou d'insuffisance mitrale (n = 19), avec un suivi moyen de deux ans et demi pour les chiens à CMD et d'un an et demi pour les chiens à insuffisance mitrale. Un essai multicentrique en double aveugle, contrôlé contre placebo, a été cité mais n'a pas été publié dans une revue professionnelle. La documentation clinique sur l'imidapril n'est pas actuellement disponible.

#### **1.2.8.4.3. Quand traiter ?**

La question essentielle est celle du stade auquel le traitement par les IECA doit être institué. Il n'existe pas à ce jour de preuve valable pour justifier d'un quelconque traitement administré à un patient atteint de CMD ou d'endocardiose mitrale asymptomatiques, possédant un effet préventif sur le développement et l'aggravation des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou améliorant la survie. Pour répondre à cette question fondamentale, deux essais multicentriques contrôlés contre placebo ont été initiés, l'essai VetProof aux USA et l'essai SVEP (Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention) en Scandinavie. Ces deux essais visaient à étudier les effets d'une utilisation précoce d'un IECA (énalapril) sur la progression des signes cliniques lors d'endocardiose mitrale asymptomatique. On ne dispose pas encore des résultats de l'essai VetProof mais ceux de l'essai SVEP ont été publiés (13). Le principal constat de l'essai SVEP est l'absence de différence, entre les chiens recevant un IECA et ceux recevant un placebo, dans le délai d'apparition des signes d'insuffisance cardiaque (**Ettinger et al., 1998**). Les chiens à cardiomégalie débutante ont évolué plus rapidement vers une insuffisance cardiaque, sans montrer de différence entre IECA et placebo.

**En conclusion :**

On considère que les systèmes neuro-endocriniens ont une influence importante sur la progression des signes cliniques et le pronostic en cas d'insuffisance cardiaque.

- Il a été mis en évidence que les IECA sont utiles pour traiter l'insuffisance cardiaque chez l'homme et l'animal, en association avec d'autres médicaments par exemple les diurétiques.
- Les IECA ont dans l'organisme plusieurs effets qui résultent de l'inhibition de la formation d'angiotensine II et, dans une certaine mesure, d'une inhibition de la dégradation de la bradykinine.
- Les IECA actuellement disponibles en médecine vétérinaire ont des effets semblables et diffèrent principalement par leur voie d'excrétion, leur lipophilie et la durée de l'inhibition de l'ECA.
- Le traitement par les IECA est souvent bien toléré et la fréquence d'effets secondaires est faible.
- Les IECA ont montré qu'ils améliorent la qualité de vie des chiens atteints de CMD ou d'endocardiose mitrale.
- Les IECA prolongent la vie des chiens à insuffisance cardiaque due à une endocardiose mitrale.
- Il n'existe pas de données en médecine vétérinaire montrant un effet bénéfique des IECA en cas de cardiopathies asymptomatiques.

## I.2.9. PRISE EN CHARGE DIETETIQUE DU CHIEN INSUFFISANT CARDIAQUE

### I.2.9.1. Adaptations nutritionnelles chez l'insuffisant cardiaque :

La couverture du besoin énergétique et les apports protéiques, de sodium, de taurine et de carnitine sont les principales adaptations nutritionnelles chez le chien cardiopathe.

La modification de l'alimentation occupe une place essentielle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les adaptations nutritionnelles majeures s'articulent autour de cinq points principaux :

- La couverture du besoin énergétique ;
- L'apport protéique ;
- Les apports de sodium, de taurine et de carnitine.

La ration de l'insuffisant cardiaque doit en outre contenir d'autres sources de nutriments non évoquées ici, dont la part dans l'équilibre alimentaire est adaptée au statut physiologique de l'animal concerné : les apports en fibres alimentaires, en acides gras essentiels, en minéraux et en vitamines ne subissent pas d'adaptation particulière en relation avec l'insuffisance cardiaque.

#### I.2.9.1.1. L'apport énergétique :

Selon la réduction d'activité physique du chien qui présente une insuffisance cardiaque et l'état d'embonpoint de l'animal, l'apport énergétique est adapté de manière à maintenir le poids de forme, soit :

$BE \text{ (kcal EM/j)} = 90 \text{ à } 132 P^{0,75}$  chez le chien, soit :

- 301 à 441 kcal EM/j pour un chien de 5 kg ;
- 506 à 742 kcal EM/j pour un chien de 10 kg ;
- 851 à 1 248 kcal EM/j pour un chien de 20 kg ;
- 1 154 à 1696 kcal EM/j pour un chien de 30 kg.

P : poids vif en kg.

Ces valeurs sont à moduler selon la race, le comportement et le statut physiologique de l'animal. En cas d'obésité, des mesures adaptées doivent être appliquées pour le faire maigrir. Si l'animal est cachectique, la ration peut être augmentée par paliers de poids de 20 % par exemple, avec un apport énergétique correspondant au poids objectif de l'animal (**Blanchard, 2001**).

### **I.2.9.1.2. L'apport protéique :**

L'apport protéique doit être proche de la valeur minimale recommandée chez l'adulte, c'est-à-dire au moins 60 g de protéines/McalEM chez le chien. Ces valeurs minimales peuvent être augmentées de 10 g en l'absence d'insuffisance rénale, afin de limiter le risque de survenue d'une cachexie et parce que la part de protéines de la ration doit permettre de compenser une baisse partielle d'ingéré. Les protéines sont en outre un facteur d'appétence majeur chez des animaux dont l'appétit est souvent capricieux. Si l'insuffisance cardiaque est associée à une insuffisance rénale, le ratio protido-calorique se situe au niveau des valeurs minimales, voire légèrement en dessous, soit entre 45 et 55 g de protéines/McalEM chez le chien selon la sévérité de l'insuffisance rénale chronique. Les protéines fournies doivent être de haute valeur biologique dans tous les cas où cela est possible. La viande maigre (boeuf, volaille, cheval, lapin, cœur...) constitue une excellente source de protéines. Elle peut être distribuée crue.

### **I.2.9.1.3. Les minéraux (sodium, potassium) :**

- Le sodium est un élément déterminant en raison de son rôle dans les équilibres hydro-électrique et acido-basique.

Le sodium alimentaire est très facilement absorbé dans l'intestin grêle et est éliminé quasi exclusivement par le rein. Il est filtré dans le glomérule et réabsorbé à 99 % par un processus actif ATP-dépendant.

Lors d'insuffisance cardiaque, les difficultés de l'organisme à éliminer le sodium, facteur d'hypertension, amènent à réduire les apports sodés selon la gravité de l'atteinte, afin de limiter la rétention sodée et la rétention d'eau qui l'accompagne. (**Tableau 7**).

La majorité des rations ménagères à base d'ingrédients simples (viande fraîche, légumes frais ou congelés, riz ou pâtes cuits sans sel, huile) aboutit à un apport de sodium autour de 0,1 % de la matière sèche (MS). Il convient, bien entendu, de proscrire tous les aliments enrichis en sel au cours de leur préparation charcuterie, fromages, pain, biscuits, légumes en conserve, etc. L'ajout d'une pincée de sel (= 250 mg de sodium) pour 10 kg de poids vif est envisageable pour augmenter l'appétence de la ration chez un insuffisant cardiaque en début d'évolution (stades I et II). Il convient en outre d'ajouter un complément vitaminique et minéral dépourvu de sodium à la ration ménagère, par exemple Calcidose (un sachet contient 500 mg de calcium), associé à Tonivit (pour l'apport de vitamines et d'oligo-éléments).

La teneur en sodium (Na) des aliments industriels est variable, mais celle des aliments disponibles en grande surface est généralement élevée (entre 0,5 et 1,25 % de Na/MS : le sel est facteur d'appétence), même si elle n'est indiquée que rarement. Les aliments des gammes physiologiques disponibles chez les praticiens et dans les circuits spécialisés contiennent des taux de sodium plus faibles, de l'ordre de 0,45 % de Na/MS. Les aliments séniors des gammes vétérinaires peuvent être encore plus intéressants car le taux de sodium est parfois inférieur aux aliments adultes. Mais attention, le ratio protido-calorique est parfois trop bas. Ils peuvent donc être administrés en début d'évolution de la maladie et au cours de la transition entre des aliments très sodés et un aliment destiné à une insuffisance cardiaque de stade plus avancé.

Les aliments destinés aux animaux insuffisants cardiaques sont pauvres en sodium : entre 0,06 et 0,13 % de Na/MS chez le chien, selon les marques. Ils peuvent être distribués seuls ou, lorsque leur appétence n'est pas satisfaisante, mélangés avec un aliment professionnel de gamme physiologique, qui est ensuite progressivement abandonné au profit du seul aliment hyposodé. Cette astuce peut permettre d'habituer progressivement l'animal qui recevait auparavant un aliment très riche en sodium. Une modification alimentaire progressive et maîtrisée est préférable à une anorexie ou à l'ajout non maîtrisé d'ingrédients par le propriétaire.

- L'apport en potassium doit être favorisé (autour de 0,8 % MS) de manière à compenser les fuites urinaires, notamment lors de l'administration de diurétiques (un taux de potassium compris entre 0,6 et 0,8 % de la matière sèche suffit lors d'administration de spironolactone. L'apport de banane, très riche en potassium, est à favoriser dans les rations ménagères. Il est possible, par exemple, de calculer la quantité nécessaire de viande, d'huile et de légumes verts, puis de compléter le reste des besoins énergétiques avec 50 % de banane (0,83 kcalEM/g) et 50 % de riz cuit (1,15 kcalEM/g).

- Les autres apports minéraux ne sont pas fondamentalement modifiés par l'insuffisance cardiaque. Le calcium (Ca), le phosphore (P) et le magnésium (Mg) doivent être fournis selon les besoins liés à l'espèce, à l'âge, au statut rénal... de l'animal. Ainsi, chez un chien âgé et/ou insuffisant rénal, l'apport en phosphore est diminué sans modification de l'apport en calcium, ce qui augmente le ratio Ca/P jusqu'à une valeur voisine de 2. Dans le cas d'une ration ménagère, un complément calcique et un complément minéral et vitaminé, qui ne contiennent ni sodium, ni phosphore, restent donc à fournir.

**Tableau VII :** Apports recommandés en sodium dans la ration d'animaux présentant une insuffisance cardiaque. (D'après société Lonza. Bâle, Suisse In : Point Vet. 2002).

Apports recommandés en sodium dans la ration d'animaux insuffisants cardiaques		
Stade I= maladie latente	Eviter excès de Na	<0,4% MS <80 à 100 mg /100 K cal EM
Stade II= signes légers	Restriction modérée	0,2 à 0,3% MS 40 à 60 mg /100 K cal EM
Stade III = signes notables Stade IV= signes majeurs	Restriction sévère	0,1% MS 20 mg /100 K cal EM

#### I.2.9.1.4. La taurine :

La taurine est synthétisée principalement dans le foie et secondairement dans le cerveau, à partir des acides aminés soufrés (méthionine et cystéine), grâce à plusieurs enzymes dont l'acide cystéine-sulfinique déshydrogénase (ACSD). Par son action sur les flux ioniques (de calcium et de sodium, en particulier), la taurine joue également un rôle de régulateur de la contraction myocardique et de protecteur du myocarde. L'interaction taurine/Ca influence l'inotropisme cardiaque par l'élévation de la concentration intracellulaire en calcium (**Sperelakis et al., 1992**): elle amplifie la libération spontanée de calcium par le réticulum et en augmente la sensibilité des myofilaments pour le calcium (**Steele & Smith, 1992**).

La taurine jouerait également un rôle de protecteur membranaire au niveau du myocarde par le biais d'un rôle indirect dans la régulation de la pompe Na/Ca.

Un apport additionnel de taurine de l'ordre de 100 mg/kg/j peut être envisagé en cas de doute sur la couverture du besoin. Ce dernier est estimé à 400 mg/kg MS d'aliment. Dans les aliments ménagers, la taurine est présente dans la viande crue (viande de bœuf cuite: 362 mg/kg, porc : 496 mg/kg , agneau : 473 mg/kg). Attention, la cuisson diminue d'un facteur de 2 à 4 ses teneurs).

Les aliments destinés aux animaux insuffisants cardiaques sont tous supplémentés en taurine : entre 0,11 et 0,19 % de la matière sèche dans les croquettes pour chiens et de 0,22 à 0,63 % de la matière sèche dans les aliments humides pour chiens.

### I.2.9.1.5. La L-carnitine :

La L-carnitine, seule forme active de la carnitine dans l'organisme, est un dérivé de la lysine et de la méthionine, majoritairement synthétisé dans le foie et secondairement dans le rein et dans le cerveau. Elle est sécrétée dans le sang et est essentiellement présente dans les muscles, qui contiennent 95 % de la L-carnitine de l'organisme ; le myocarde étant le muscle le plus riche. Son rôle majeur consiste à prendre en charge des acides gras pour leur traversée de la membrane mitochondriale, ce qui permet l'entrée des acyls-CoA à longue chaîne dans la mitochondrie (fourniture d'énergie), la capture et l'élimination des acyl-CoA en excès dans la mitochondrie (détoxification) et l'exportation des résidus acétyl-CoA en excès hors des mitochondries (détoxification) avant l'excrétion urinaire.

Les rôles de la L-carnitine concernent principalement les carnivores domestiques atteints de cardiomyopathie dilatée. Lors de CMD associée à un déficit en L-carnitine, deux situations peuvent être observées :

- un déficit systémique en carnitine, avec une diminution des teneurs plasmatique et myocardique en L-carnitine (par défaut de synthèse, d'absorption, de transport membranaire et/ou par la fuite rénale ?). Une anomalie génétique est également décrite dans certaines familles de boxers : la CMD peut alors être réversible grâce à un apport de 200 à 300 mg/kg/j de L-carnitine par voie orale ;
- un déficit myocardique en carnitine avec, le plus souvent, une chute de la seule concentration cardiaque et une élévation de la concentration plasmatique en carnitine libre. La réponse de ces animaux à une supplémentation en L-carnitine est moins constante, avec une influence raciale : la réponse des boxers est supérieure à celle des dobermans, elle-même supérieure à celle des autres races.
- L'apport additionnel de L-carnitine est généralement de l'ordre de 300 mg/kg/j. La forme D doit être proscrite, car non seulement elle est inefficace, mais elle entre en outre en compétition avec la forme L. Dans les aliments ménagers, la L-carnitine est retrouvée en quantité élevée, principalement dans la viande.

**Tableau VIII**: Teneur en L-carnitine des tissus frais et Teneur en L-carnitine de différents aliments. (D'après société Lonza. Bâle, Suisse In : Point Vet. 2002).

Teneur en L-carnitine des tissus frais (en mg/ 100 g)					
	Muscles	foie	Reins	sang	Lait
Bovins	50 à 80	5à 8	8	0,1à 0,7	0,5 à 5
Porcins	15 à 45	5	4 à 6	0,1à 0,7	2,5 à 6
Ovins/caprins	150à 210	-	-	-	15 à 30

#### **I.2.9.1.6. Autres apports :**

La ration de l'insuffisant cardiaque doit en outre contenir les autres sources de nutriments non évoquées ici (fibres alimentaires, acides gras essentiels, minéraux et vitamines), dont la part dans l'équilibre alimentaire doit être adaptée au statut physiologique de l'animal.

Une ration ménagère pour insuffisant cardiaque chronique est proposée.

**Tableau IX :** Exemples de rations ménagères complètes et équilibrées pour les chiens atteints d'insuffisance cardiaque chronique. (Blanchard.G 2001)

Exemple type de Rations ménagères équilibrées pour chiens atteints d'insuffisance cardiaque chronique, contenant chacune 1 000 kcal EM			
Quantité (g/j)	Rations type 1	Rations type 2	Rations type 3
Viande 15 %	250	300	300
Huile de colza	12	08	08
Légumes verts frais ou congelés	200	200	200
Riz blanc cuit ou pâtes cuites	200	200	130
Banane	50	-	100
Calcidose <sup>™</sup> (en sachets)	3	3	3
Tonivit	1 goutte/2 kg poids vif/j		
RPC <sup>51</sup> (g protéines/Mcal EM)	56	64	63
Sodium 1% MS)	0.10	0.12	0.12
Potassium (%MS)	0.68	0.75	0.91
Phosphore (‰ MS)	0.38	0.43	0.40

Elle nécessite une supplémentation en calcium grâce à un complément qui n'apporte pas de sodium. Aucun complément minéral et vitaminé contenant du calcium, mais dépourvu de phosphore et de sodium n'est actuellement disponible sur le marché vétérinaire. Il convient donc d'associer un complément à base de calcium à un second qui fournit les vitamines et les oligo-éléments.

**En conclusion,** l'alimentation de l'animal insuffisant cardiaque doit être adaptée dès le début de la maladie afin de protéger au maximum l'organisme et la fonction cardiaque. L'administration d'une alimentation industrielle à visée diététique est envisageable, mais, si elle est refusée en raison d'un défaut d'appétence, le mélange de deux aliments industriels ou un rationnement ménager est conseillé. Dans tous les cas, il convient d'effectuer des transitions alimentaires progressives pour éviter une anorexie ou une dysorexie, déjà fréquentes lors d'insuffisance cardiaque.

# CHAPITRE II

## II- LE DIABÈTE SUCRE :

### II.1. Généralités :

Le diabète sucré est défini comme un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie due à un déficit de sécrétion d'insuline ou à un défaut d'action de l'insuline. Trois types de diabètes communs à l'Homme et à l'animal peuvent être distingués : le type 1 (ou diabète d'origine auto-immune ou idiopathique), communément appelé diabète insulino-dépendant (DID) ; le type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID), dans lequel prédominent l'insulino-résistance et l'insulinopénie et les autres types de diabètes spécifiques (regroupant différents agents étiologiques). En réalité, si les mécanismes pathogéniques des trois types de diabètes sont différents, une insulinothérapie est obligatoire dans le type 1 et souvent nécessaire dans le type 2.

#### II.1.1. Diabète de type 1 :

Chez les Mammifères dont l'Homme, le diabète sucré de type 1 - ou diabète du jeune - est une maladie auto-immune conduisant à la destruction des îlots de Langerhans produisant l'insuline par des lymphocytes T et par des auto-anticorps détectés chez 80 à 90% des patients humains diagnostiqués. Cette maladie plurifactorielle est provoquée par l'interaction de facteurs à la fois environnementaux et héréditaires (**Reusch, 1993**).

#### II.1.2. Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2, souvent appelé à tort diabète de l'adulte, cette notion étant controversée actuellement en raison de la prépondérance des jeunes sujets obèses secondairement diabétiques (**Sinha et al., 2002**) résulte d'une combinaison de différents facteurs héréditaires et acquis. Il résulterait primitivement d'un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  produisant l'insuline, le tout associé à des causes d'insulino-résistance. Les principaux paramètres induisant un diabète de type 2 sont l'obésité, la résistance à l'insuline et l'hyperlipémie. L'obésité diminue l'affinité de l'insuline vis-à-vis de ses récepteurs et réduit ses effets au niveau post-récepteur.

### **II.1.3. Autres types de diabète spécifiques :**

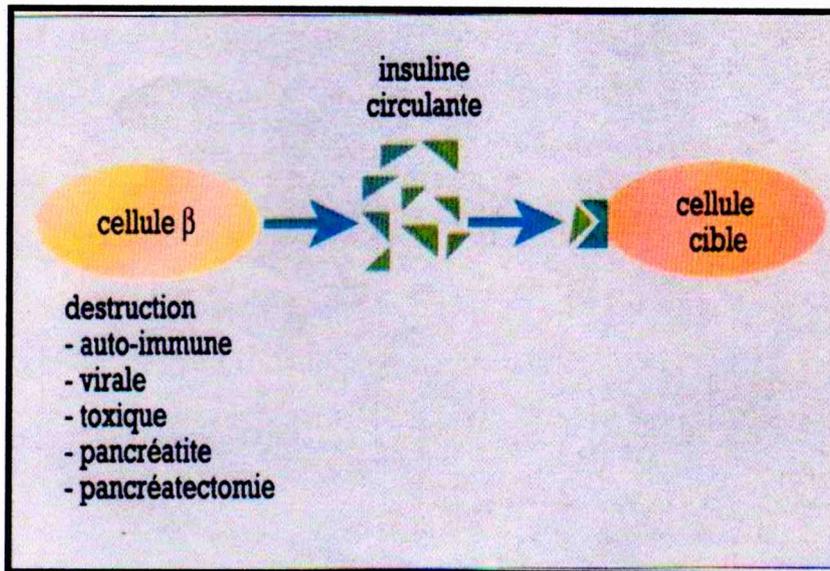
Les diabètes ni de type 1 ni de type 2 sont regroupés en une entité correspondant aux sujets secondairement intolérants au glucose. Cette intolérance survient lors de la destruction non spécifique des cellules  $\beta$ , retrouvée dans les adénocarcinomes pancréatiques ou les pancréatites chroniques, ou lors de l'altération spécifique de ces cellules retrouvée dans les endocrinopathies « en hyper » (acromégalie, hypercorticisme, hyperthyroïdie, glucagonome), dans certaines maladies génétiques affectant les chromosomes sexuels (syndromes de Turner et de Klinefelter), dans les formes monogéniques de diabète comme le Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) survenant chez le jeune et se transmettant de façon autosomique dominante (**Froguel et al., 1993**) ou après induction médicamenteuse excessive (administration de progestatifs de type acétate de mégestrol, de glucocorticoïdes, de diurétiques... ). On insère également dans ce groupe le diabète gestationnel.

## **II.2. Physiopathologie du diabète :**

### **II.2.1. Mécanisme :**

#### **II.2.1.1. Diabète de type 1 :**

Le diabète de type 1 survient lors de la destruction rapide et massive des cellules  $\beta$  présentes dans les îlots de Langerhans (**Atkinson & Maclaren, 1994 ; Atkinson & Eisenbarth, 2001**) Cette réaction inflammatoire auto-immune conduit à une insulite de source à la fois humorale et cellulaire. L'origine de la maladie reste méconnue ; les affections sporadiques sont les plus courantes bien que la fréquence de la maladie soit nettement augmentée lorsque l'un des parents ou des frères/soeurs est atteint. Le terrain génétique n'est donc pas le seul incriminé dans la survenue de la maladie. D'autres facteurs environnementaux d'origine alimentaire ou infectieuse pourraient contribuer à déclencher une réaction immunitaire dirigée contre les cellules  $\beta$  (**Reusche, 1993**).

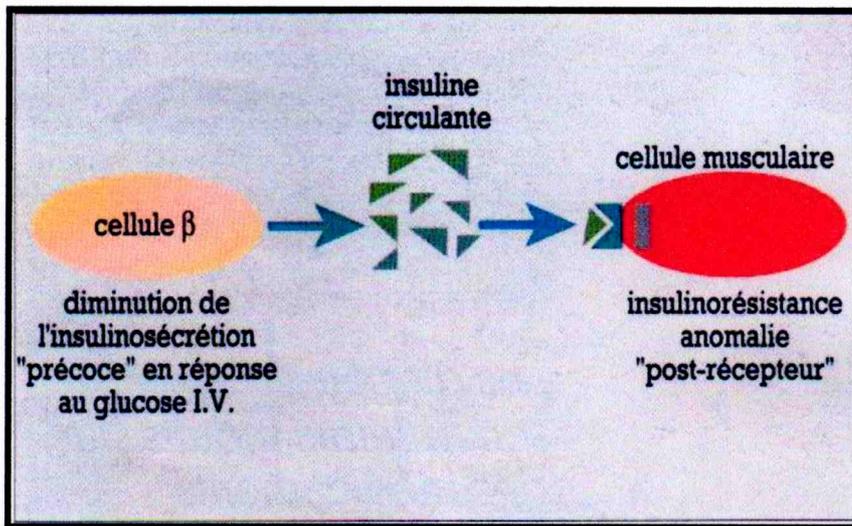


**Figure 11 :** Les causes du diabète insulino-dépendant. (Martignat & Sai, 1994).

### II.2.1.2. Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 associe un défaut de sécrétion insulinaire (insulinopénie) à une résistance accrue des cellules de l'organisme à l'insuline (insulino-résistance). Ces deux anomalies sont d'apparition précoce dans ce type de diabète (Weyer et al., 1999)

La première phase de la maladie consiste en une diminution de l'efficacité de l'insuline sur la pénétration intracellulaire du glucose. Le glucose s'accumule alors dans le secteur extracellulaire, entraînant une production très augmentée d'insuline en réponse à l'hyperglycémie. L'hyperinsulinisme induit ne permet cependant pas d'abaisser le seuil glycémique et conduit à une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline. Les besoins chroniques accrus en insuline finissent par épuiser les cellules  $\beta$  et conduisent à leur destruction progressive, entraînant finalement une insulinopénie.



**Figure12** : Les deux anomalies du diabète non insulino-dépendant. (Martignat & Sai, 1994).

### II.2.1.3. Autres types de diabètes spécifiques :

Les diabètes secondaires sont directement dus à l'agent étiologique incriminé. On distingue classiquement les diabètes secondaires insulino-dépendants ou insulino-nécessitants, et les diabètes secondaires insulino-indépendants.

#### II.2.1.3.1. Diabètes secondaires insulino-dépendants :

Plusieurs causes peuvent engendrer ce type de diabète. Un facteur déclenchant doit systématiquement être recherché et traité car sa présence renforce le diabète qui, lui-même, aggrave le facteur déclenchant, entraînant par la suite un véritable cercle vicieux.

Parmi les facteurs incriminés, on distingue les infections bactériennes, virales ou, plus rarement, mycosiques. Les bactéries, localisées dans les poumons, les urines ou la peau, sont le plus souvent des streptocoques, des staphylocoques ou des entérobactéries (*Escherichia coli*). Les virus sont tous capables de déclencher un diabète. Les mycoses systémiques, elles, déclenchent rarement un tel diabète.

Des maladies sous-jacentes peuvent être responsables de diabète secondaire insulino-dépendants : inflammation, vasculopathie, néoplasie, maladie métabolique.... Une origine iatrogène, suite à une prise médicamenteuse (glucocorticoïdes en particulier), peut provoquer un diabète.

Enfin, tout stress au sens large peut engendrer un diabète. C'est le cas en particulier d'une intervention chirurgicale, d'un traumatisme physique ou psychique, d'une gestation...

#### II.2.1.3.2. Diabètes secondaires non insulino-dépendants :

Plusieurs causes sont susceptibles de provoquer un diabète secondaire.

Les maladies pancréatiques, lorsqu'elles sont à un stade avancé, peuvent engendrer un diabète secondaire généralement non insulino-dépendant. Ces diabètes sont souvent instables (déficit en insuline et en glucagon) et associés à une malabsorption (déficit exocrine). Communes à l'animal et à l'Homme, on décrit l'hémochromatose et les cancers du pancréas. Lors de pancréatectomie totale réalisée suite à un cancer pancréatique, par exemple, un diabète secondaire apparaît, nécessitant l'administration d'insuline et la supplémentation en enzymes pancréatiques.

La plupart des endocrinopathies « en hyper » peuvent être diabétogènes : le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie (voire l'hypothyroïdie), l'acromégalie, l'hyperaldostéronisme, le glucagonome, le somatostatine, le phéochromocytome ou les tumeurs carcinoïdes. Le diabète secondaire non insulino-dépendant accompagnant ces maladies régresse le plus souvent avec le traitement étiologique de la maladie endocrinienne. Un certain nombre d'entre eux restera cependant définitif et évoluera parfois vers l'insulinodépendance.

D'autres maladies sont susceptibles de favoriser l'apparition d'un diabète, telles les cirrhoses ou l'insuffisance rénale terminale.

De nombreux médicaments sont diabétogènes (**Ferner, 1992**), mais l'arrêt de leur administration entraîne souvent une rémission du diabète.

#### II.3. Conséquences clinico-pathologiques :

Malgré les facteurs étiologiques très variés des différents types de diabète, le dénominateur commun repose sur l'hyperglycémie chronique fortement préjudiciable. Sur le court terme, le diabète de type 1 (rarement de type 2) peut constituer une urgence thérapeutique (en dehors des intoxications médicamenteuses diabétogènes), en raison des complications métaboliques aiguës. Sur les moyen et long termes, les complications dégénératives du diabète dues à la glucotoxicité peuvent être classées en trois groupes principaux : les macro-angiopathies, les micro-angiopathies et les neuropathies.

### II.3.1. Complications métaboliques aiguës :

Il existe quatre types de décompensations aiguës du diabète, communes à l'animal et à l'Homme : l'hypoglycémie, l'acidocétose, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique. Le risque vital à court terme est réel et le traitement doit être débuté en urgence dès la suspicion diagnostique et avant tout résultat biologique. Un traitement médical rapide lors d'hypoglycémie aura des conséquences favorables sur l'évolution de la maladie.

#### II.3.1.1. Hypoglycémie :

Les hypoglycémies ont plusieurs origines chez les patients diabétiques. Elles sont dues à une erreur diététique, une activité physique inhabituelle ou intense, une insuffisance rénale... Chez les diabétiques de type 1, elles peuvent être dues à un surdosage en insuline ou une gastroparésie ; elles surviennent parfois après le réveil lors d'hypoglycémie nocturne... Chez les diabétiques de type 2, les hypoglycémies surviennent en cas de surdosage en sulfamides ou d'insuffisance hépatique.

L'hypoglycémie est caractérisée par deux types de symptômes : des signes de souffrance cérébrale et des symptômes neurovégétatifs. Ces signes surviennent à distance des repas et régressent rapidement après administration de glucose voire de glucagon.

Les signes de souffrance cérébrale sont dus à une neuroglycopénie. Ils sont caractérisés par une asthénie soudaine, des céphalées et sueurs, des troubles de la vue, de l'équilibre et du comportement, des convulsions voire un coma. Cet ultime stade entraîne le décès de l'individu en l'absence de recharge glucidique.

Les signes neurovégétatifs ou adrénrgiques sont caractérisés par des palpitations, des tremblements, des sueurs, une pilo-érection, une pâleur, une mydriase et des bâillements répétés.

Le « resucrage » réalisé en urgence se fait par voie orale (sucre en morceau, miel, soda sucré,...), en l'absence de troubles de la conscience, ou par voie intraveineuse (glucose à 30%). Les glycémies capillaires sont surveillées plusieurs heures après le début du traitement. Le glucagon est éventuellement utilisable chez le diabétique insulino-dépendant ; son administration intramusculaire possible autorise son emploi en cas d'abord veineux inutilisable (lors de convulsions, par exemple), y compris chez le diabétique non insulino-dépendant.

### II.3.1.2. Coma acido-cétosique :

Il survient principalement chez le diabétique de type 1 (85%), rarement chez le diabétique de type 2 (15%). L'acido-cétose est la conséquence d'une carence en insuline provoquant un accroissement du catabolisme lipidique. La lipolyse aboutit à la formation d'acides gras libres puis d'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA). Etant produit en quantité très importante, le cycle de Krebs devient rapidement saturé, d'où une déviation de l'acétyl-CoA vers la voie de synthèse des corps cétoniques.

L'acido-cétose évolue en deux phases : la phase de cétose sans acidose (ou phase de pré-coma) et la phase de coma acido-cétosique. Le pré-coma est marqué par une asthénie croissante et l'aggravation des signes cardiaques du diabète. Des signes digestifs (vomissements, coliques), respiratoires (polypnée, haleine ayant une odeur caractéristique de pomme) et neurologiques (sommolence) sont présents. Le coma est caractérisé par une déshydratation globale associée aux signes précédents. La décompensation associée peut être fatale en cas d'absence de traitement.

Le traitement de l'acido-cétose vise à réhydrater l'individu, à administrer de l'insuline d'action rapide et à corriger les troubles ioniques. Un traitement étiologique sera en outre réalisé.

### II.3.1.3. Coma hyperosmolaire :

Il survient en cas d'hyperglycémie importante (supérieure à 6 g/l) et de déshydratation massive. La cétose est quasi-complète et l'acidose minime. On le retrouve surtout chez les sujets diabétiques âgés. Ce coma est bien plus rare que le coma acido-cétosique et il révèle souvent la maladie. Il est insidieux et progressif sur plusieurs jours voire plusieurs semaines. Il peut constituer une urgence neurologique.

La déshydratation, majeure, constitue le principal signe de la maladie. Elle entraîne une souffrance cérébrale pouvant être caractérisée par des convulsions, des troubles digestifs, une fièvre voire un coma. La mortalité survient chez un patient sur cinq.

Le traitement doit être débuté rapidement. Il associe une réhydratation avec équilibrage hydroélectrique et une insulinothérapie. Le facteur étiologique doit être identifié.

#### **II.3.1.4. Acidose lactique :**

Elle provient du catabolisme anaérobie du glucose. Les origines sont l'hypoxie tissulaire (hypoperfusion, hypoxie artérielle) et l'acidose lactique métabolique (insuffisances hépatique ou rénale, acidose iatrogène due aux biguanides). Elle intervient surtout chez le diabétique de type 2 âgé traité par la metformine.

La déshydratation est fréquente, associée à des troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales), neurologiques (coma), cardio-vasculaires (collapsus, hyperkaliémie cardiotoxique), respiratoires (dyspnée sans cétose) et musculaires (crampes, myalgies).

L'acidose lactique est grave et entraîne le décès d'un patient sur deux. La priorité du traitement repose sur la lutte contre l'anoxie et contre l'acidose. L'insulinothérapie et le rééquilibrage hydroélectrique seront réalisés parallèlement à l'oxygénation et à l'alcalinisation. Enfin, le facteur déclenchant sera identifié et traité.

#### **II.3.2. Complications chroniques des diabètes :**

Ces complications, une fois apparues, sont le plus souvent irréversibles et seul un équilibre glycémique parfait peut en ralentir l'évolution.

##### **II.3.2.1. Macro-angiopathies :**

L'hyperglycémie entraîne une altération progressive des vaisseaux sanguins, en particulier du système artériel. L'athérosclérose, l'artériosclérose et les coronaropathies sont les trois phénomènes pathologiques majeurs ; ils constituent la première cause de mortalité chez le sujet diabétique. L'hypertension artérielle en est le corollaire le plus fréquent, présente chez 30 à 60% des patients diabétiques.

D'autres macro-angiopathies sont également fréquentes et hautement préjudiciables. L'hyperglycémie engendre en effet des lésions artérielles des membres inférieurs décelables par échographie-doppler. Ces artériopathies provoquent la nécrose des tissus périphériques et conduisent fréquemment à l'amputation d'une partie des membres inférieurs en l'absence de prise en charge précoce de la maladie. L'absence de douleur permettant le diagnostic de la complication est malheureusement fréquente en cas de neuropathie associée.

### II.3.2.2. Micro-angiopathies :

Les micro-angiopathies constituent un autre effet particulièrement délétère du diabète. Les reins, les rétines, le cœur et les membres inférieurs sont chroniquement touchés et la conséquence de leur déficience est lourde.

La néphropathie diabétique est presque toujours associée à une rétinopathie. Elle aboutit inexorablement à l'insuffisance rénale chronique, nécessitant une dialyse rénale pluri-hebdomadaire voire une greffe rénale. La protéinurie constitue l'un des premiers signes de néphropathie diabétique. Elle est initialement non sélective, peu importante et intermittente puis devient permanente et sévère au fil des années.

La recherche d'une micro-albuminurie est un facteur pronostique fiable ; il n'est pas spécifique de la maladie mais garde un grand rôle prédictif.

La néphropathie est fréquemment associée à un risque d'infections urinaires très augmenté, souvent latentes. Elles sont à surveiller étroitement afin de prévenir l'apparition de pyélonéphrite voire d'insuffisance rénale aiguë secondaire par infection bactérienne ascendante.

#### II.3.2.3.1. Neuropathies périphériques :

Les neuropathies périphériques sont des polynévrites ; elles sont les plus fréquentes. Elles sont liées à l'ancienneté de la maladie et à son mauvais contrôle. Elles peuvent affecter les membres inférieurs, supérieurs et les nerfs crâniens. Les nerfs les plus longs sont les plus atteints, d'où la prévalence de neuropathies podales. Les lésions de la patte sont graves chez le diabétique car elles peuvent menacer le pronostic fonctionnel (jusqu'à l'amputation) voire le pronostic vital (par infection locale puis septicémie).

Le pied diabétique est touché par des atteintes vasculaires et nerveuses conduisant à l'insensibilité tactile et thermoalgique. La présence de shunts artério-veineux associés et d'ulcérations indolores aboutit à une ostéoarthropathie nerveuse provoquant secondairement des déformations - on parle alors de pied de Charcot. Cette déformation podale sévère est présente chez l'Homme ; des similitudes sont retrouvées chez les autres Mammifères, en particulier chez le Chat (plantigradie).

**II.3.2.3.2. Neuropathies végétatives :**

Les neuropathies végétatives sont lourdes de conséquence. Elles provoquent une dysautonomie généralisée et touchent surtout le coeur, l'estomac, le côlon et la vessie.

**II.3.3. Les complications les plus fréquentes :****II.3.3.1. Les complications oculaires :**

*La cataracte*, très souvent observée, est la conséquence d'une hyperosmolarité du cristallin, la production d'acide lactique utilisée dans le cristallin étant déviée vers celle du sorbitol puis du fructose. Il en résulte un appel d'eau à l'intérieur de ce dernier et la rupture et la désorganisation des fibres cristalliniennes.

*La rétinopathie diabétique* due à une micro-angiopathie exsudative et hémorragiques (révélant à l'examen des plages d'hémorragies rétinienne) se rencontre beaucoup plus rarement chez le chien que chez l'homme, mais doit obligatoirement être envisagée avant l'exercice éventuelle du cristallin.

**II.3.3.2. Les infections bactériennes :**

Elles touchent essentiellement le tractus urinaire, l'appareil respiratoire profond et la peau. Etant donné leur rôle possible dans les mécanismes d'insulino-résistance, elles sont recherchées et traitées systématiquement.

**II.3.3.3. Les complications hépatiques :**

Elles sont secondaires à l'accumulation dans le foie de triglycérides issus de la libération des acides gras du tissu adipeux et entraînent une élévation des A.L.A.T. et des PAL dans le sang ainsi qu'une hépatomégalie.

#### II.3.4. Complications plus rares :

*L'hyperlipémie engendrée par la néoglucogénèse*, peut contribuer à induire une pancréatite chez le chien diabétique. Cette pancréatite, le plus souvent chronique, peut être à l'origine d'une crise d'acidocétose par la déshydratation qu'elle peut entraîner.

*La néphropathie diabétique*, fréquemment rencontrée en médecine humaine, est exceptionnellement en médecine vétérinaire : c'est la conséquence d'une micro-angiopathie au niveau des capillaires glomérulaires. Elle est à l'origine d'une insuffisance rénale chronique.

*La déshydratation ou l'état de choc*, rencontrés dans la crise d'acidocétose peuvent quant à eux entraîner une insuffisance rénale aiguë.

*La neuropathie diabétique* est une des complications les plus fréquentes du diabète sucré chez l'homme. La rareté de ce type de complications, ou la difficulté à en reconnaître les symptômes cliniques, font qu'une situation similaire n'a pas été rapportée chez l'animal. Grâce aux examens électromyographiques, il apparaît que le chien diabétique présente toujours une neuropathie le plus souvent infra clinique due à la diminution de 50 % de la vitesse de conduction dans les nerfs périphériques (Towel & Shell, 1994)

*Un dysfonctionnement gastro-intestinal* du à des anomalies de la motilité digestive (gastrique et/ou intestinale) peut entraîner une anorexie, des vomissements, de la diarrhée et une distension abdominale. Il est simplement traité par une antibiothérapie du Primperan N.D. et une alimentation adaptée

## II.4. Diagnostic :

Les symptômes observés dans le diabète sucré sont polymorphes et peuvent être associés à d'autres entités cliniques. Il convient d'adopter une démarche clinique très rigoureuse avant d'entreprendre une thérapeutique adéquate.

### II.4.1. Les données de base :

#### II.4.1.1. Signalement du patient :

Les animaux les plus souvent rencontrés appartiennent aux types B et C et sont âgés en moyenne de sept à neuf ans, avec des extrêmes de quatre à quatorze ans.

Les animaux très jeunes sont préférentiellement atteints par un diabète de type A (**Feldman & NELSON, 1987**) Il semble qu'il existe une prédisposition raciale pour les diabètes de type A (ex.: Keeshond) (**Sebbag, 1991**) Les femelles paraissent plus susceptibles d'être atteintes par cette affection, à cause mécanismes de déclenchement des diabètes de type B et C.

FIGURE 1

#### II.4.1.2. Commémoratifs et Anamnèse :

Les motifs de la consultation peuvent être très divers. Le propriétaire peut avoir été alerté par la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, l'amaigrissement ou la léthargie de son animal, par un très mauvais état général lié à l'acidocétose, ou à l'opposé tout simplement par la perte de l'acuité visuelle, voire par l'opacification du cristallin du chien.

Il convient de faire un relevé complet et précis des antécédents de l'animal et des affections et traitements en cours.

- ◆ L'inventaire de toutes les prescriptions médicamenteuses établies est réalisée : glucocorticoïdes, progestatifs, androgènes, chlorpromazine, furosémide, thiazidiques, hormones thyroïdiennes. Certains auteurs incriminent même l'application de topiques stéroïdiens dans le traitement de certaines affections dermatologiques (**Feldman & Nelson, 1987 ; Ile & Nelson, 1991**)
- ◆ Les affections anciennes ou intercurrentes sont ensuite relevées : infections bactériennes (touchant souvent la sphère urogénitale), traumatismes, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale, acidose métabolique, pancréatite aigüe ou suraiguë, tumeur fonctionnelle des cellules a des îlots de Langerhans du pancréas, phéochromocytome...).

♦ S'il s'agit d'une femelle, la connaissance de son statut hormonal est très importante : date des dernières chaleurs, régularité des chaleurs et leur déroulement, stade du cycle au jour de la consultation.

♦ Il faut enfin essayer de déterminer avec le plus de précision possible la période d'apparition des premiers signes cliniques d'appel du diabète sucré (polyurie, polydipsie, polyphagie et amaigrissement).

Cette diversité de symptômes souligne l'importance d'un relevé précis et détaillé des commémoratifs, d'une anamnèse soignée et de la détermination de l'apparition des premiers symptômes que l'on peut imputer au diabète, même s'ils ne constituent pas directement le motif de la consultation.

#### II.4.1.3. Examen physique :

Au cours de l'examen général, l'attention du praticien doit être portée tout particulièrement sur :

- ♦ l'état d'embonpoint de l'animal : ce dernier est souvent obèse lors de l'installation du diabète. Au cours de l'évolution de la maladie, il peut subir un amaigrissement marqué. Donc, au jour de la consultation, il peut être obèse, gras, normal ou très maigre ;
- ♦ la palpation abdominale : la modification du métabolisme des graisses entraîne une stéatose hépatique et donc une hépatomégalie ;
- ♦ l'opacification éventuelle du cristallin ;

Il convient également de rechercher tous les signes des affections intercurrentes suivantes, cette liste n'étant pas exhaustive :

- Pancréatites ;
- affections d'origine endocrinienne (attention aux symptômes dus à l'hypercorticisme, très proches de ceux du diabète et pouvant exister de manière concomitante) ;
- affections d'origine infectieuse (touchant la sphère urogénitale, le territoire cutané) ;
- insuffisance cardiaque congestive ;
- insuffisance rénale ;
- tumeurs testiculaires (**Feldman & Nelson, 1987**)

## **II.4.2. Examens complémentaires :**

### **II.4.2.1. Analyse d'urine :**

Si le taux de glucose sanguin excède le seuil de réabsorption rénale, soit 1,8 - 2,0 g/l, il apparaît une glucosurie (**Feldman & Nelson, 1987; Ruel & Morailon, 1993**) S'il n'existe pas d'hyperglycémie concomitante, l'existence d'une tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) doit être suspectée.

Lorsque les urines contiennent des corps cétoniques, il convient de surveiller attentivement le chien afin de prévenir une éventuelle crise d'acidocétose.

Une protéinurie peut apparaître en cas d'infection urinaire, également lors de lésions glomérulaires.

On peut enfin trouver une bactériurie avec ou sans pyurie et hématurie.

### **II.4.2.2. Examens sanguins :**

#### **II.4.2.2.1. Hémogramme :**

L'hématocrite peut être augmentée si l'animal est déshydraté. La numération des leucocytes peut être normale ou augmentée.

#### **II.4.2.2.2. Biochimie sanguine :**

##### **❖ Glucose :**

Chez le chien normal à jeun, la glycémie se situe entre 0,8 g/l et 1,2 g/l.

Si elle est supérieure à 2 g/l, on est en présence d'un diabétique.

Si elle se situe entre 1,2 g/l et 1,8 g/l, l'examen doit être répété afin de déterminer s'il s'agit d'une hyperglycémie postprandiale (cette dernière n'apparaissant que chez des chiens nourris avec des aliments riches en sucre comme les aliments semi-humides et non avec des aliments riches en fibres ou en protéines), d'une hyperglycémie due au stress (sans glucosurie concomitante), à l'administration d'hormones ou à un stade d'intolérance au glucose (premier stade de l'apparition du diabète sucré, qui échappe souvent à l'attention du clinicien) (**Feldman & Nelson, 1987**)

**❖ Urée – créatinine :**

Les concentrations plasmatiques peuvent augmenter en cas d'insuffisance rénale primitive, mais aussi d'insuffisance rénale secondaire à une déshydratation extracellulaire.

**❖ Enzymes hépatiques :**

La stéatose hépatique entraîne une élévation des ASAT (*Aspartate-Amino-Transférases*), des ALAT (*Alanine-Amino-Transférase*) et des PAL (*Phosphatases Alcalines*), mais cela n'est pas pathognomonique d'un diabète et peut être également un signe d'appel de l'hypercorticisme.

**❖ Enzymes pancréatiques :**

La lipase peut augmenter en cas de pancréatite, mais également en cas d'insuffisance rénale, où l'on observe une diminution de l'excrétion et de la dégradation rénale de cette enzyme.

**❖ Cholestérol :**

Avec l'intensification du catabolisme des graisses apparaissent une hypercholestérolémie ainsi qu'une augmentation dans le sang des acides gras libres, des triglycérides, des lipoprotéines et des chylomicrons donnant un aspect lipidique au plasma.

Avec l'équilibration du diabète, le taux de triglycérides va revenir à la normale mais la cholestérolémie peut rester élevée pendant plusieurs mois.

**❖ Électrolytes plasmatiques :**

Leur évaluation ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $HCO_3^-$ ) permet d'orienter les soins intensifs lors de vomissements abondants ou d'acidocétose.

### II.4.2.2.3. Mesures biochimiques particulières :

#### ❖ Insuline plasmatique:

L'emploi de plus en plus fréquent des méthodes radio-immunologique permet maintenant aux vétérinaires de disposer plus facilement du dosage de l'insuline.

En revanche, il paraît difficile de proposer des valeurs de référence, ces dernières étant strictement liées aux méthodes de dosage utilisées. Les nombreux kits commerciaux disponibles en médecine humaine ont été validés pour le dosage de l'insuline chez le chien. L'insuline se conserve bien dans le sérum et le plasma mais se dégrade très vite dans le sang total. Il convient donc de procéder le plus rapidement possible à une centrifugation après la récolte des prélèvements. Il faut également tenir compte du fait que l'insulinémie est strictement dépendante de la glycémie et que ces deux mesures doivent être interprétées de manière concomitante.

A titre d'exemple, les valeurs de référence établies par le L.D.H. de Nantes et par le service de biochimie de l'E.N.V.L. sont de 10  $\mu$ UI/ml à 40  $\mu$ UI/ml pour une glycémie qui varie parallèlement de 0,5 g/ml à 1,2 g/ml.

Ce dosage est également utile pour juger de l'efficacité de l'insulinothérapie en cours : on vérifie que la concentration plasmatique de l'insuline exogène atteint une valeur suffisante (**Siliart, 1993 ; Siliart & Andre, 1987**).

#### ❖ Hémoglobine glycosylée et fructosamine:

Les protéines sanguines fixent de façon irréversible et non enzymatique le glucose proportionnellement à sa concentration.

La mesure de la glycosylation des protéines pourrait donc refléter de manière assez précise l'état d'hyperglycémie chronique chez le chien. On a tout d'abord utilisé pour cela des kits commerciaux de médecine humaine, mais il semble que la fraction d'hémoglobine glycosylée mesurée par ce biais ne soit pas représentative de l'état d'hyperglycémie du chien. On préfère maintenant mesurer la concentration en fructosamine plasmatique car la technique en est beaucoup plus facile et mieux standardisée. Chez le chien sain, ses valeurs habituelles sont de  $2,2 \pm 0,5$  mmol/l.

Cette mesure de la fructosamine semblerait intéressante pour mettre en évidence le stade d'intolérance au glucose chez le chien pré-diabétique (**Siliart, 1993**).

#### II.4.2.3. Epreuves dynamiques : Test de tolérance au glucose :

Ces tests ont pour but de provoquer une hyperglycémie artificielle, à la suite de l'administration exogène de glucose par voie orale ou intraveineuse et d'évaluer la capacité de régulation de la glycémie de l'animal.

Il existe de nombreux protocoles établis pour ce test :

- *Administration de glucose par voie orale* : l'interprétation des résultats est à moduler en fonction des difficultés à administrer le glucose, des troubles d'absorption, de la vitesse du transit, etc. ;
- *Administration de glucose par voie intraveineuse* : elle a l'inconvénient d'être plus dangereuse que la précédente. Le dosage simultané du glucose et de l'insuline donne alors une bonne idée de l'utilisation du glucose et de la réponse insulinémique de l'animal.

En conclusion, il nous paraît tout de même assez risqué de mettre en place un tel protocole chez un animal dont le mécanisme de régulation du glucose ne fonctionne pas normalement. Cette technique étant par ailleurs contraignante et coûteuse, le test ne sera mis en œuvre que pour des animaux présentant une hyperglycémie inférieure à 1,8 g/ml. Il sera a fortiori intéressant pour mettre en évidence le stade d'intolérance au glucose (**Siliart & Andre, 1987**).

#### II.4.2.4. Radiographie et échographie :

Ces deux examens permettent de compléter les informations déjà rassemblées

L'examen radiographique permet de visualiser :

- une hépatomégalie (secondaire à l'infiltration lipidique des hépatocytes),
- un éventuel emphysème de la paroi vésicale secondaire à une infection bactérienne de la vessie.
  - des signes radiologiques liés à une pancréatite si cette dernière est à l'origine de l'apparition du diabète (perte de contraste dans l'abdomen crânial droit, duodénum rempli de gaz, déplacement de l'estomac et du duodénum proximal).

À l'échographie, en présence d'une pancréatite, on peut observer une augmentation du volume du pancréas et éventuellement la présence de liquide dans la zone péripancréatique. On recherche également l'existence de surrénales anormalement hypertrophiées (dépistage de l'hypercorticisme) (**Feldman & Nelson, 1987**).

**En conclusion**, le diagnostic de diabète sucre est établi sur la base des symptômes suivants : polydipsie, polyurie, polyphagie, hyperglycémie et glucosurie.

La glycémie sur l'animal à jeun est alors mesurée, en tenant compte du fait qu'une hyperglycémie modérée peut signer un état de diabète sub-clinique. En cas de doute, ces mesures sont répétées.

Les symptômes du diabète sucre peuvent se surajouter, voire s'identifier, à ceux d'affections intercurrentes : troubles hormonaux (hypercorticisme, hypersomatotropisme de la chienne en dioestrus, hyperthyroïdie, acromégalie), maladies infectieuses, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque congestive.

Il apparaît par exemple très important, en première intention, de déterminer chez une chienne l'influence de son état hormonal, ce dernier pouvant entraîner l'échec d'une thérapie éventuelle. De la même manière, chez un chien présentant une polydipsie, une polyurie et une polyphagie, il convient d'éliminer un éventuel hypercorticisme.

Enfin, les facteurs diabétogènes exogènes, sources d'erreurs, ne doivent pas être oubliés : hyperglycémie due au stress, alimentation riche en sucre et médicaments diabétogènes, les plus couramment employés étant les glucocorticoïdes et les progestatifs (**Feldman & Nelson, 1987; Ruel & Morailon, 1993**)

### **II.4.3. Prise en charge thérapeutique :**

#### **II.4.3.1. Objectifs :**

Le but de la thérapeutique repose sur les trois principes suivants :

1. Il s'agit d'abord de rétablir et de maintenir la glycémie dans des limites acceptables, afin d'assurer le confort de vie du patient et d'éliminer les symptômes de polydipsie, polyurie, polyphagie.
2. Il convient ensuite de tout mettre en œuvre pour éviter une éventuelle crise d'acidocétose qui pourrait être fatale à l'animal.
3. Enfin, on sera très vigilant par rapport aux accidents d'hypoglycémie liés à une mauvaise conduite thérapeutique.

#### **II.4.3.2. Stratégie :**

Avant d'entreprendre toute thérapeutique, il est fondamental de déterminer à quel type de diabète on est confronté (**figure 13**).



#### II.4.3.2.1. Détermination du type de diabète :

La glycémie et l'insulinémie sont mesurées ; le contexte clinique est précisé, mais cela n'est malheureusement pas toujours possible à réaliser en première intention.

#### II.4.3.2.2. Mise en évidence et traitement des affections entraînant une insulino-résistance :

Etant donné la fréquence des diabètes de type B et C, mettre en place un traitement médicamenteux est inutile, si l'on n'a pas recherché d'emblée l'existence d'une affection entraînant une insulino-résistance. On court alors le risque de se heurter à une résistance à l'insuline exogène.

##### ❖ Affections liées à un dysfonctionnement hormonal et examens à réaliser :

- **Hypercorticisme** : rapport créatinine sur cortisol urinaire, test de stimulation à la dexaméthasone, dosage du cortisol. (Blakster & Gruffydd, 1990 ; Feldman & Nelson, 1987; Peterson et al., 1981)
- **Hypersomatotropisme chez la chienne** : frottis vaginal, dosage de la progestérone plasmatique; mise en évidence d'une sécrétion de G.H. par le tissu mammaire (Feldman & Nelson, 1987, Ile & Nelson, 1991 ; Selman et al., 1993).
- ♦ **Acromégalie** : dosage de G.H. basale, test de stimulation à la xylazine (Feldman & Nelson, 1987, Ile & Nelson, 1991).
- **Hyperthyroïdie** : dosage de T4 libre ou T4 total (Ford et al., 1987).

##### ❖ Affections associées pouvant aggraver ou provoquer le diabète :

États infectieux, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque congestive, processus néoplasiques, obésité, pancréatite.

#### II.4.3.2.3. Initiation du traitement :

Doit-on commencer un traitement à l'insuline avant que l'on n'ait pu mettre en évidence des phénomènes d'insulinorésistance (délai d'attente de réponse du laboratoire) ? Dans tous les cas, il semble raisonnable d'instituer un traitement d'emblée, afin de prévenir au maximum les risques d'une hyperglycémie importante pouvant conduire à une crise d'acidocétose mortelle. En effet, en cas d'insulino-résistance, la réponse à l'insuline exogène, quoique très faible, est pourtant rarement nulle.

Toutefois, dans le cas particulier de l'hypersomatotropisme de la chienne, on peut rencontrer une résistance totale à l'insuline. Il convient dans ce cas d'ovariectomiser l'animal immédiatement.

Quelle que soit l'origine de l'insulino-résistance, elle doit être traitée le plus rapidement possible. Le traitement à l'insuline est ensuite adapté en fonction de la réponse de l'animal, voire supprimé dans certains cas (disparition complète du diabète).

#### II.4.3.3. Protocole thérapeutique du diabète non compliqué :

##### II.4.3.3.1. Choix du traitement médicamenteux :

Il existe deux types de thérapeutique hypoglycémiante : les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline.

##### ❖ Les sulfamides hypoglycémiants :

Il en existe deux classes : les sulfonylurées et les biguanides. Ces molécules augmentent la sensibilité tissulaire à l'insuline et diminuent la libération de glucose hépatique. Seuls les sulfonylurées stimulent l'insulino-sécrétion et sont à réserver aux cas d'insulinopénie. Les biguanides peuvent être utilisés dans les diabètes que nous avons qualifiés de type B (**Siliart, 1993**)

Ces médicaments provoquent parfois des intolérances digestives (vomissements, diarrhée) dont on peut limiter l'incidence en distribuant le comprimé avec le repas. Mais le principal danger consiste en la survenue d'hypoglycémies majeures, difficiles à juguler (**Ruel & Morillon, 1993**). Nous avons peu de recul sur leur utilisation et leur efficacité chez le chien.

❖ **L'insuline :**

Il existe différents types d'insuline qui, selon l'excipient, présentent des rapidités et durées d'action différentes (**Tableau X**) (**Ruel & Morailon, 1993 ; Wolfsheimer, 1991**).

**Tableau X :** Propriétés des différents types d'insuline chez l'homme. (**Goy- Thollot et., 1994**).

<b>Insuline</b>	<b>Voie</b>	<b>Source</b>	<b>Début d'action</b>	<b>Max d'action</b>	<b>Fin d'action</b>
ND	IM	Humain	5-15 min	30mn-2h	1-4h
Actrapid ND	SC	Humain	10-30mn	1-5h	4-10h
Lente MCND	SC	porc/ boeuf	2h30	7h-15h	24h
NPHND	SC	PORC	45mn	5-9h	17h
Endopancrine	SC	Porc	1h	7-17h	26h
Zinc-protamine					
ULTRALENTE MCND	SC	BŒUF	4H	10-30H	36H

❖ **L'insuline à action rapide et brève : Actrapid N.D.**

Il s'agit d'une insuline cristallisée. Elle est la seule présentée sous forme de solution et non de suspension et peut donc être administrée par toutes les voies (IM, IV, SC). On l'utilise principalement dans le cadre d'une hospitalisation (intervention chirurgicale ou traitement de l'acidocétose).

❖ **L'Insuline à action semi-lente : Insuline NPH N.D. ou Insuline Lente MC N.D.**

L'insuline Lente MC N.D. est un mélange de 30% d'insuline de porc amorphe et de 70% d'insuline de bœuf cristallisée.

L'insuline NPHND (ou EndopancrineProtamine) est une insuline de porc hautement purifiée.

On les utilise par voie sous-cutanée en une ou deux injections quotidiennes pour l'équilibration du diabète.

### ❖ Insuline lente à action retardée et prolongée :

Insuline Endopancrine Zinc Protamine N.D. ou Insuline Ultralente MC N.D.

L'insuline Endopancrine Zinc Protamine N.D. (insuline de porc hautement purifiée) correspond à l'insuline IPZ ND qui n'est plus commercialisée. L'Insuline Ultralente MC N.D. est une insuline de boeuf.

Les insulines proposées sont d'origine porcine, bovine ou mixte. L'insuline porcine présente une structure parfaitement identique à celle du chien, elle n'engendre donc pas de réaction immunitaire. Il a cependant été montré que la formation d'anticorps anti-insuline pouvait retarder la libération de l'insuline à partir du tissu sous-cutané, lui conférant ainsi une activité plus longue. De plus, une réaction immunitaire trop importante entraînant une insulino-résistance est rarissime. D'après cette étude, l'emploi d'une insuline mixte semble donc plus intéressant. Néanmoins, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'insuline exogène chez le chien sont peu connues (**Ile & Nelson, 1993 ; Ruel & Moraillon, 1993**).

Nous n'avons proposé aucune insuline humaine élaborée par génie génétique car on ne dispose d'aucun recul quant à son utilisation.

Les insulines du commerce se présentent sous différentes concentrations : 40 UI/ml et 100 UI/ml. On choisira la plus adaptée au cas à traiter.

Il est primordial d'éduquer le propriétaire quant à l'utilisation et à la conservation de l'insuline. Cette démarche réclame du temps et de la patience, mais elle détermine la réussite du traitement. Elle établit également avec le propriétaire un climat de confiance et de compréhension fondamentale.

#### II.4.3.3.2. Conduite du traitement initial à l'insuline :

Si l'on décide d'avoir recours à l'utilisation d'insuline exogène, le protocole est le suivant :

- On utilise une insuline à action semi-lente (type Lente MC N.D. ou NPH N.D.) à la dose de 1 UI/kg/j chez les petits chiens et 0,5 UI/kg/j chez les chiens de grande taille (la dose étant proportionnelle à la surface corporelle plutôt qu'au poids du corps) (**Feldman & Nelson, 1987**).
- le protocole comprend deux injections journalières. La première injection (la moitié de la dose journalière, par voie S.C.) se fait le matin, l'animal reçoit alors la moitié de sa ration journalière. La deuxième injection (l'autre moitié) est réalisée douze heures plus tard, le reste du repas étant distribué à ce moment (**Feldman & Nelson, 1987**).

• lorsqu'il est impossible d'utiliser le protocole nécessitant deux injections journalières (animal particulièrement difficile, impossibilité pour le propriétaire de réaliser ces deux injections...), on choisit le principe d'une seule injection. Il convient alors d'opter pour une insuline de plus longue action comme l'Ultralente N.D. Il est alors plus difficile de se rapprocher d'une sécrétion de type endogène (**Feldman & Nelson, 1987**).

L'utilisation d'une insuline exogène nécessite une période d'imprégnation de l'organisme de l'ordre de quelques jours. L'animal est donc rendu à son propriétaire et hospitalisé à nouveau 3 à 8 jours plus tard afin d'établir une courbe de glycémie et ainsi de juger de l'efficacité du traitement (**Ruel & Moraillon, 1993**).

#### **II.4.3.3. Contrôle de la réponse à l'insuline :**

L'animal est hospitalisé pendant 12 heures : du matin, au moment de la première injection d'insuline jusqu'au moment de la seconde injection.

Le contrôle repose sur la mesure de la glycémie tout au long de la journée, les prises de sang s'effectuant selon le rythme suivant :

♦ Première prise de sang et première injection d'insuline au temps T0 (cela permet de vérifier la technique d'injection du propriétaire). Le repas est alors donné de préférence en présence du propriétaire (le chien est moins stressé et mange plus facilement).

La mesure de glycémie n'est jamais réalisée sur un animal à jeun, mais sur un animal nourri selon le protocole établi, la composition du repas devant être la même pendant l'hospitalisation et chez le propriétaire (**Feldman & Nelson, 1987**).

Prises de sang régulières : T0 + 30 min, T0 + 1 heure , T0 + 2 heures, puis toutes les 2 heures et cela pendant au moins 12 heures (c'est-à-dire jusqu'à la deuxième injection) (**Ruel & Moraillon, 1993**).

On obtient de cette manière une courbe de glycémie dont l'analyse nous permet de déceler tous les écueils de la technique utilisée et de savoir si on se rapproche ou non d'une situation idéale.

Il paraît bien évidemment illusoire de vouloir parvenir à une analyse correcte du métabolisme de l'insuline exogène si l'on a effectué seulement une ou deux mesures de glycémies sur la journée ou uniquement évalué qualitativement la glucosurie sur bandelette (exemple : effet Somogyi) (**Feldman & Nelson, 1987**).

#### II.4.3.3.4. Estimation de la réponse :

Le but du traitement est de maintenir la glycémie dans des limites permettant la disparition des symptômes associés au diabète.

Selon la littérature (**Feldman & Nelson, 1987**), la courbe de glycémie idéale se situe dans des limites extrêmes allant de 0.8 g/l à 1,2 g/l. Dans la réalité, des mesures comprises entre 1,0 g/l et 2,0 g/l pendant l'hospitalisation sont jugées satisfaisantes. En effet il y a alors de fortes probabilités pour que la glycémie de l'animal, une fois chez lui se situe dans des limites plus proches de la situation idéale (le chien hospitalisé est stressé, mange moins, fait moins d'exercice). Par ailleurs, la technique préconisée (deux injections journalières) permet rarement d'obtenir une courbe de glycémie parfaitement identique à celle d'un animal physiologiquement normal.

#### II.4.3.3.5. Analyse de la réponse :

L'analyse de la courbe de glycémie obtenue permet d'évaluer l'efficacité de l'insuline et sa durée d'action. Elle dicte donc le type d'insuline à utiliser, sa fréquence d'administration et les horaires de repas à établir. En raison du stress qu'elle engendre, il paraît inutile de prolonger l'hospitalisation du patient au delà de deux jours, sauf si des complications importantes se manifestent (acidocétose, hypoglycémie). On peut dès lors rendre le chien à son propriétaire même si la courbe de glycémie obtenue n'est pas tout à fait idéale. On réitère le contrôle ultérieurement.

#### II.4.3.3.6. Contrôle du traitement à domicile : Information et éducation du propriétaire

L'animal est renvoyé chez lui le plus tôt possible. Le praticien doit auparavant parfaitement expliquer au propriétaire ce qu'est la maladie diabétique : ses symptômes principaux (polydipsie, polyurie, polyphagie), son évolution, ses complications, ainsi que les signes d'apparition de l'acidocétose (abattement, léthargie, anorexie, vomissements, diarrhée).

Il convient de vérifier que le propriétaire utilise correctement l'insuline par voie sous-cutanée en lui faisant effectuer l'injection à la clinique lors du contrôle des courbes de glycémie.

A l'aide de bandelettes urinaires (Keto-diastrix N.D., Keto-diabur Test 5000 N.D.), il doit contrôler régulièrement la glucosurie et la cétonurie. Si des corps cétoniques se retrouvent de manière persistante plusieurs jours de suite, il le signale à son vétérinaire d'autant plus rapidement que des symptômes cliniques y sont associés.

Le propriétaire ne doit jamais, de sa propre initiative, ajuster la dose d'insuline en fonction des résultats de la glucosurie obtenue sur bandelettes, contrairement à ce qui se faisait autrefois. En effet, ces résultats ne reflètent pas toujours un mauvais dosage de l'insuline.

En dernier lieu, il convient de lui apprendre reconnaître les signes d'hypoglycémie (faiblesse, léthargie allant parfois jusqu'aux convulsions et au coma) et les gestes d'urgence à accomplir avant de contacter son vétérinaire traitant (administration d'un repas en cas d'hypoglycémie légère et de sucres à absorption rapide comme du miel en cas de crise plus grave).

Le propriétaire étant correctement averti de tous ces phénomènes, on lui enjoint de représenter son animal régulièrement (tous les quinze jours) pour l'établissement d'une nouvelle courbe de glycémie, jusqu'à obtention d'un traitement jugé satisfaisant (courbe de glycémie correcte et disparition des principaux signes cliniques). Le chien est ensuite revu tous les deux ou trois mois.

Ces contrôles nous paraissent très importants. En effet, les diabètes de type B et C étant les plus fréquents chez le chien, la dose adéquate d'insuline varie avec la disparition des causes d'insulinorésistance (disparition de l'hypersomatotropisme chez la chienne ovariectomisée) et avec le rétablissement pondéral de l'animal.

#### **II.4.3.3.8. Réponse au traitement à l'insuline non satisfaisant**

Une semaine après son initiation, le traitement est jugé inadapté dans les cas suivants :

- polyurie, polydipsie, polyphagie, glucosurie et hyperglycémie (>2,0 g/l) persistantes,
- léthargie, faiblesse, convulsions et coma (hypoglycémie),
- apathie, anorexie, vomissements, diarrhée et hyperglycémie élevée (acidocétose),
- cétonurie persistante au-delà de 2 ou 3 jours même sans symptôme,
- posologie de l'insuline supérieure à 2,51 UI/kg/j.

L'étude de la courbe de glycémie met en évidence le mauvais contrôle de la maladie et permet d'en cerner la cause :

- **Mauvais protocole d'utilisation** (figure 2b) : si l'insuline est utilisée de manière incorrecte (mauvaise conservation, mauvaise homogénéisation, injection mal faite), elle est inefficace. Il convient de vérifier la technique du propriétaire et de rechercher les erreurs qu'il a pu commettre. Si la technique est correcte, une autre hypothèse est envisagée.

**Insulinorésistance** (figure 2b) : le dépistage de ce phénomène devrait toujours être réalisé en première intention (figure 1). La courbe de glycémie n'est alors qu'une confirmation de l'hypothèse d'insulinorésistance. Celle-ci peut être partielle ou totale, comme dans le cas de l'hypersomatotropisme de la chienne (**Feldman & Nelson, 1987**).

- **Mauvaise résorption sous-cutanée de l'insuline**: les deux hypothèses précédentes ayant été éliminées, une résorption inadéquate de l'insuline par voie sous-cutanée peut être suspectée. Décrite chez l'homme, celle-ci reste tout de même exceptionnelle chez le chien. La voie intraveineuse permet d'y remédier (**Ile & Nelson, 1991**).

- **Sous-dosage en insuline** : si l'insuline exogène n'atteint pas une concentration optimale dans le sang la réponse au traitement est insuffisante. Dans les cas où le sous-dosage est extrême, on peut obtenir une courbe proche de celle décrite pour l'insulinorésistance. Pour différencier ces deux phénomènes on peut soit doser la concentration plasmatique en insuline exogène, soit augmenter la dose d'insuline de 20% à la fois.

- Si l'insulinémie est faible ou si la courbe devient satisfaisante en augmentant la dose d'insuline, on est dans le cas d'un sous dosage.

- Si, en augmentant les doses d'insuline, on atteint des posologies supérieures ou égales à 2,5 UI/Kg/j ou si l'insuline d'origine exogène atteint une concentration suffisante pendant plusieurs heures, on est confronté à une insulino-résistance.

- **Métabolisme trop rapide de l'insuline** : si l'insuline est métabolisée trop rapidement, on ne peut pas maintenir une insulinémie adéquate durant toute la journée. Située durant les premières heures entre 0,8 g/l et 2,0 g/l, la glycémie dépasse cette norme quand l'insuline cesse son effet. Des insulines de plus longue action permettent de remédier à ce phénomène. Toutefois, le protocole de deux injections journalières risque d'induire une superposition des effets et une phase d'hypoglycémie.

• **Effet Somogyi** (figure 2e): nous avons exposé précédemment le danger de modifier la dose d'insuline, si l'on se base uniquement sur la glucosurie ou sur un trop petit échantillon de glycémies. En effet, dans le cas de l'effet Somogyi, l'injection d'une trop forte dose d'insuline induit une hypoglycémie iatrogène. Par le biais des mécanismes compensateurs des hormones hyperglycémiantes, une hyperglycémie réactionnelle s'installe, contre laquelle l'organisme du diabétique ne peut lutter. La glycémie diminue donc de manière dramatique au cours de la journée (moins de 0,6 g/l et absence de glucosurie) et remonte ensuite pour atteindre des normes supérieures à 3,0 g/l (glucosurie importante).

On comprend bien alors le danger des mesures indirectes ou insuffisantes de la glycémie qui conduisent à augmenter les doses d'insuline utilisées et donc à aggraver le phénomène.

Dans une telle situation, l'attitude consiste à réduire de 50 à 75 % la dose utilisée (**Somogyi, 1959**)

#### **II.4.4. Prise en charge diététique :**

Connaissant la fréquence des phénomènes d'insulino-résistance en médecine vétérinaire et comme l'obésité est une affection nutritionnelle répandue pouvant y conduire, on comprend l'importance de la diététique chez un animal diabétique.

##### **II.4.4.1. Présentation de l'aliment industriel :**

Toutes les études faites sur ce sujet tendent à montrer que les aliments semi-humides sont proscrits, car ils sont très riches en sucres rapides et induisent une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie postprandiale pendant plusieurs heures après le repas. Cette répétition de pics hyper-glycémiques et hyper-insulinémiques constitue un facteur d'usure pour le pancréas exocrine.

C'est pourquoi on leur préfère les aliments secs (croquettes riches en fibres) ou à défaut, les aliments humides (conserves riches en protéines) qui induisent une moindre sécrétion d'insuline et son étalement dans le temps (**Grandjean et al., 1989**).

#### II.4.4.2. Composition de l'aliment :

##### ❖ Le niveau d'apport alimentaire :

Chez le chien diabétique non obèse, il convient d'assurer une couverture exacte des besoins en adaptant ces derniers au tempérament et au mode de vie de l'animal (hyperactif ou non).

Chez l'obèse, un amaigrissement modéré est recherché, afin de limiter le risque d'acidocétose liée à une lipolyse excessive, en assurant l'apport énergétique à 80 % du poids actuel (et non à 60 % comme pour une obésité simple). On préconise alors un régime riche en fibres pour diminuer la densité énergétique de la ration. Un ajustement régulier peut être réalisé jusqu'à obtention du poids idéal (**Grandjean et al., 1989**).

##### ❖ L'équilibre de la ration :

Dans les diabètes de type A, le recours à un régime traditionnel est suffisant (en évitant les excès de protéines et de lipides). L'équilibration de l'animal étant obtenue, il devient essentiel de ne jamais modifier l'alimentation, ni du point de vue qualitatif ni du point de vue quantitatif.

Dans les diabètes de type B, C et D, on oriente le choix des substrats de la manière suivante :

- **Les sucres rapides** sont bien entendu à proscrire, mais les amidons sont conservés comme source de glucides d'absorption lente. Ces derniers sont représentés par le riz, les pâtes et les céréales (la teneur en amidon de la ration doit être supérieure 40 % de l'apport énergétique total).

- **Les fibres alimentaires** (légumes verts, fibres utilisées dans l'alimentation industrielle) sont d'un intérêt capital car elles abaissent le niveau énergétique de la ration et induisent un ralentissement de la digestion des sucres et amidons, pour assurer la couverture d'une partie des besoins énergétiques, on utilise des matières grasses telles que les huiles végétales et l'huile de coprah.

**Tableau XI : Les fibres alimentaires sont naturellement présentes dans les aliments végétaux  
(Egron .g 1994)**

Aliment	Fibres alimentaires (100 g poids sec)		
	Solubles	Insolubles	Total
<b>Céréales et légumineuses</b>			
Blé entier	2.6	9.4	12
Farine	1.4	2.1	3.5
Son de blé	6.1	36.0	42
Avoine			
Décortiquée	3.0	7.1	10
Riz blanc	1.5	2.0	3.5
Haricots	8.9	10.0	19
Pois	6.0	15.0	21
<b>Légumes</b>			
Carotte	11.0	8.2	19
Laitue	11.0	13.0	24
Tomate	7.3	11.0	18
Pomme de terre	4.0	3.2	7.2
<b>Fruits</b>			
Pomme	4.8	7.2	12
Orange	9.8	5.2	15
Abricot	8.0	5.9	14
Ananas	1.1	8.0	9.1
Banane	2.9	2.0	4.9

– **Les protéines** ne sont pas exclues de la ration, mais il convient de les utiliser avec prudence de par leur risque de genèse de corps cétoniques (par le biais des acides amines cétoformateurs), et de préférer des protéines de bonne qualité ;

**L'apport calcique** pourra être accru de 50 %, particulièrement lors de phases acidocétosiques qui compromettent la rétention du calcium. De la même manière, la fréquence des hypophosphatémies chez le diabétique peut conduire à augmenter la teneur de la ration en phosphore (**Grandjean et al., 1989**).

#### ❖ **La qualité des aliments utilisés :**

En ce qui concerne la ration industrielle, des aliments complets, secs, hypocaloriques et riches en fibres sont intéressants (type w/d N.D. ou éventuellement r/d N.D. de Hill's, Low-Calorie N.D. de Waltham, Canistar hypocalorique N.D., hypocalorique N.D. de Leo) (**Grandjean et al., 1989 ; Nelson, 1989, 1992**)

Pour ce qui est de la ration ménagère, le choix se portera vers les aliments suivants (**Grandjean et al., 1989**) :

- source de protéines : viande blanche, poisson, bœuf maigre
- source de glucides : riz ou pâtes pas trop cuits, légumes (sauf carottes),
- source de matières grasses : huiles végétales, margarine.

#### ❖ **Modalité de distribution :**

Dans les diabètes de type C ou D traités avec des sulfamides hypoglycémisants, le but est d'éviter les pics hyper-glycémiques postprandiaux et les hypo-insulinémies nocturnes. Les repas doivent être fractionnés en trois ou quatre prises quotidiennes (**Grandjean et al., 1989**).

Dans les autres cas de diabète, c'est le type d'insuline et la fréquence des injections qui dicte l'horaire des repas.

**En conclusion**, face à un animal diabétique, la démarche diagnostique et clinique doit être particulièrement minutieuse afin de définir le plus précocement possible le type de diabète dont il souffre.

De nombreux diabètes relèvent de phénomènes d'insulino-résistance ; la connaissance de ces derniers conditionne la mise en place d'un traitement adéquat, équilibré et contrôlé.

Le diabète est une maladie contraignante qui nécessite un traitement à vie, une surveillance continue ainsi qu'un régime diététique adapté. Il est donc fondamental d'établir un climat de confiance et de dialogue avec le propriétaire : ce dernier doit être informé, rassuré et encouragé.

# CHAPITRE III

### III - INSUFFISANCE RENALE :

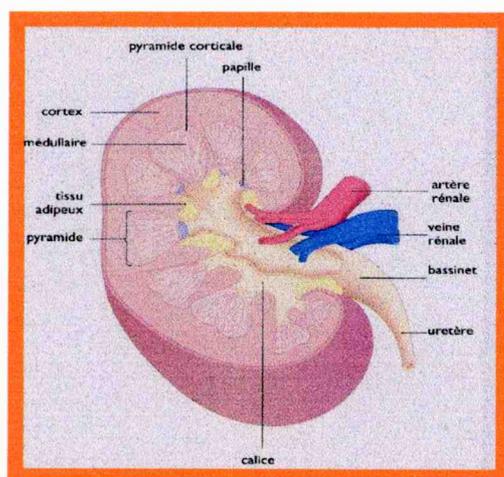
*Par souci de clarté, nous ferons un bref rappel sur la physiologie rénale avant d'aborder les mécanismes physiopathologiques proprement dits de l'insuffisance rénale.*

#### III.1. Rappels physiologiques :

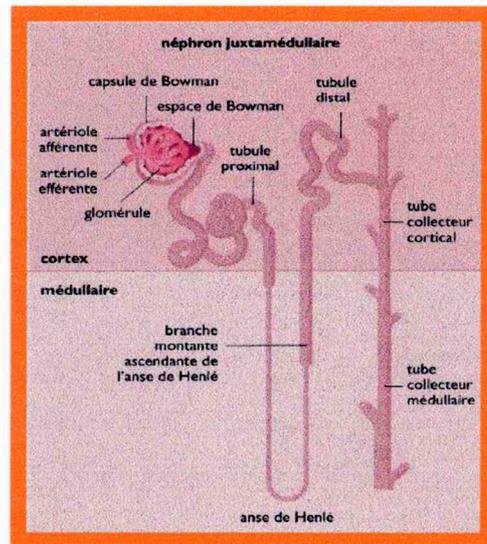
##### III.1.1. Physiologie rénale:

###### ❖ Morpho anatomie :

Les reins sont des organes pairs, de forme grossièrement ovale (forme de haricots épais). Chez le chien, ils mesurent en moyenne 7 x 4 x 3 cm, et pèsent de 45 à 60 g (1/200 du poids du corps). Ils sont pratiquement symétriques ; le rein droit s'étend de la treizième vertèbre thoracique à la deuxième vertèbre lombaire alors que le rein gauche est plus caudal et plus mobile. L'épaisseur du cortex correspond au tiers du parenchyme (**Barone, 1978**). Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, constitué d'un glomérule et d'une partie tubulaire tube contourné proximal, anse de henlé et le tube contourné distal. Chaque rein de chien en comprend environ 500 000, contre 1,2 million *chez* l'homme. On peut d'ailleurs remarquer que ce nombre est très variable (entre 0,7 et 1,5 million) et cette variation, d'origine génétique, pourrait expliquer la susceptibilité à certaines maladies rénales.



**Figure 14 : Anatomie du rein. (De Boeuck, 1992).**



**Figure 15 : Morphologie du rein (De Boeuck, 1992)..**

### **III.1.1.2. Fonctions du rein :**

Le rein est un organe qui remplit une fonction exocrine et une fonction endocrine.

#### **III.1.1.2.1. La fonction endocrine :**

Elle fait du rein un pourvoyeur d'hormones et de médiateurs autacoïdes.

#### **III.1.1.2.2. La fonction exocrine :**

Elle a pour but de maintenir l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme. Cette fonction, dite homéostatique, est assurée par :

- La filtration glomérulaire, qui assure la formation de l'urine primitive.
- La réabsorption tubulaire, qui est un mécanisme de transport trans-épithélial actif ou passif de la lumière tubulaire vers les capillaires.
- La sécrétion tubulaire, qui permet l'élimination d'un certain nombre de substances dans l'urine à partir des capillaires péri-tubulaires.

Par ces différents processus, le rein assure donc l'excrétion des métabolites terminaux endogènes tels l'urée, la créatinine, l'acide urique, l'oxalate ainsi que l'élimination des toxines, des médicaments et des xénobiotiques en général.

L'exploration fonctionnelle du rein est compliquée par la grande réserve fonctionnelle de cet organe. En effet, il est hautement adaptatif, et en cas de défaillance, les troubles cliniques ne sont généralement pas observés avant que plus de 70 % des néphrons aient perdu leur capacité fonctionnelle. La majorité des tests mis à la disposition du praticien permettent rarement de dépister un problème rénal avant l'apparition des troubles cliniques.

#### III.1.1.2.2.1. Electrolytes urinaires :

En complément de l'étude segment par segment des différentes réabsorptions/excrétions, nous allons maintenant aborder les fonctions tubulaires électrolyte par électrolyte.

Les modifications importantes du volume des urines et de leur composition traduisent les capacités du rein à s'adapter à une situation physiologique ou pathologique donnée. C'est pourquoi, pour l'interprétation des valeurs du débit et de la composition urinaire, il faut tenir compte du contexte physiopathologique.

- **Rôle du rein dans l'homéostasie du NaCl :**

Le rein régule de façon très précise la balance sodée et, de là, le volume des compartiments liquidiens. La charge filtrée de sodium est le produit  $DFG \times PNa$  (concentration plasmatique du sodium), soit 180 litres/24 h  $\times$  140 mmol = 2520 mmol/24 h chez l'homme.

Le débit de  $Na^+$  excrété est, en situation d'équilibre, égal à l'apport alimentaire.

La fraction de sodium excrétée dans l'urine ( $FENa$ ) est très basse, largement inférieure à 1 % de la charge filtrée. Cette fraction d'excrétion peut être exprimée en fonction de la concentration de sodium ( $CNa$ ) rapportée à la concentration de créatinine ( $Ccr$ ) dans les urines :

$$FENa = CNa/Ccr.$$

Cette façon d'exprimer l'excrétion d'une substance est applicable à toute substance apparaissant dans l'urine.

La réabsorption de sodium a lieu dans tous les segments tubulaires. Cette réabsorption est régulée par de nombreux facteurs intriqués dont la volémie, le débit et la pression de perfusion

du rein (système rénine-angiotensine-aldostérone). La réabsorption sodée est aussi régulée par de nombreuses hormones : le peptide atrial natriurétique (ANP), la bradykinine, les prostaglandines qui exercent un effet natriurétique.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un système très puissant de maintien de la balance sodée. Tous les éléments du système rénine-angiotensine sont présents au niveau du rein mais cette cascade enzymatique se produit également à partir de substrats circulants (angiotensine I en particulier)

La rénine est une enzyme protéolytique formée dans les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, situées au pôle vasculaire de chaque glomérule. La synthèse et la libération de rénine sont augmentées lorsque la pression de perfusion rénale ou le débit de NaCl délivré à la *macula densa* diminuent.

L'angiotensine II exerce de multiples effets : vasoconstriction et élévation de la pression artérielle, stimulation de la réabsorption sodée, de la soif et de la sécrétion d'aldostérone. Les hormones minéralo-corticoïdes, principalement l'aldostérone, jouent un rôle important en contrôlant la réabsorption d'environ 2 % du sodium filtré, dans le tube collecteur cortical et le tube contourné distal.

L'aldostérone est la principale hormone kaliurétique. Outre l'angiotensine II, sa sécrétion est stimulée principalement par l'hyperkaliémie. L'exploration hormonale du système rénine-angiotensine-aldostérone doit tenir compte des principaux éléments qui interviennent dans sa régulation : apport sodé et potassique, pression artérielle, position, absence de médicaments interférant avec le SRAA lui-même mais aussi avec la volémie, le système sympathique...

De nombreux médicaments permettant le blocage pharmacologique de ce système sont maintenant disponibles en thérapeutique et sont très fréquemment utilisés, notamment dans le traitement de la néphropathie diabétique.

- **Régulation rénale de l'excrétion de l'eau :**

La capacité du rein à réguler l'excrétion d'eau indépendamment de l'excrétion des solutés permet de maintenir l'osmolalité des liquides de l'organisme dans d'étroites limites malgré de larges variations d'apport en eau. Sur les 170 litres d'eau filtrée chaque jour (chez l'homme) seulement 1 à 2 litres sont excrétés.

La filtration glomérulaire n'intervient pas dans la régulation de l'excrétion hydrique, à l'exception d'une insuffisance rénale très sévère ou au cours de l'insuffisance rénale chronique avec oligo-

anurie. L'absorption nette d'eau se fait tout au long du néphron, liée à la diffusion passive d'eau selon un gradient de concentration vers une région d'osmolalité plus élevée. Cette fraction variable d'eau réabsorbée sous le contrôle de l'ADH est le mécanisme principal de régulation de l'osmolalité des liquides de l'organisme.

L'ADH (encore appelée arginine-vasopressine ou AVP) est synthétisée par les cellules nerveuses de l'hypothalamus et libérée par leur terminaison dans la post-hypophyse. Le stimulus principal de libération d'ADH est l'augmentation de l'osmolalité plasmatique, médiée par l'intermédiaire d'osmo-récepteurs qui sont extrêmement sensibles à de minimes variations d'osmolalité (2 mosmol/kg d'eau plasmatique, soit < 1 % de l'osmolalité plasmatique normale).

La sécrétion d'ADH est aussi influencée par des stimuli non osmotiques comme l'hypovolémie, l'angiotensine II, les prostaglandines ou la nicotine.

En pratique clinique, c'est surtout la capacité de concentration des urines qui est étudiée devant une polyurie associée ou non à une hypernatrémie.

La mesure de la densité urinaire est sujette à trop d'erreur et n'est plus très utilisée en médecine. L'osmolalité est mesurée directement par un osmomètre cryoscopique (ou elle est calculée approximativement à l'aide de formules mathématiques prenant en compte les concentrations des électrolytes, chez l'homme. En pratique vétérinaire, la mesure de la densité urinaire est déterminée par réfractométrie.

- **Rôle du rein dans le maintien de la balance potassique :**

L'ensemble du potassium excrété dans l'urine est ajouté par sécrétion dans la partie terminale du tube distal et dans le tube collecteur cortical. La quantité de potassium excrétée dépend de 2 facteurs :

- (a) le débit de liquide tubulaire au site de sécrétion.
- (b) la capacité de l'aldostérone à générer un gradient sécrétoire de potassium.

En pratique clinique, il n'est pas possible de connaître la concentration luminale de potassium dans le tube collecteur cortical. En effet, le segment de tube collecteur médullaire entre le tube collecteur cortical et l'urine définitive est le siège d'une réabsorption importante d'eau, en particulier en état d'anti-diurèse, si bien que la concentration urinaire de potassium ne reflète pas la concentration luminale de potassium dans le tube collecteur cortical.

Un moyen d'approcher le gradient lumière/plasma de potassium (encore appelé gradient trans-tubulaire de potassium ou GTTK) dans le tube collecteur cortical consiste à corriger le rapport

urine/plasma de potassium par le rapport de l'osmolalité urine sur plasma ( $U_{osm}/P_{osm}$ ) qui témoigne indirectement de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur médullaire (Koeppen & Stanton, 1992).

- **Rôle du rein dans la balance acide-base :**

Le rein joue un rôle essentiel dans le maintien de la concentration plasmatique de protons (ou du pH). La concentration plasmatique de protons est très faible (40 nanomoles/l) en regard de l'importance de la charge acide quotidienne provenant du catabolisme des protéines soufrées alimentaires. La régulation de l'équilibre acido-basique repose essentiellement sur la sécrétion d'ions  $H^+$  par les cellules du tube contourné proximal. Les ions  $H^+$  sécrétés proviennent de la dissociation de l'acide carboxylique issu de la combinaison du gaz carbonique et de l'eau dans les cellules tubulaires sous l'action de l'anhydrase carbonique.

Trois modalités permettent l'élimination d'ions  $H^+$  en échange de la réabsorption d'ions sodium et bicarbonates : les protons sont finalement excrétés dans l'urine combinés principalement aux ions phosphates et bicarbonates ayant filtré au niveau du glomérule, soit combinés à  $NH_3$  provenant de la désamination de la glutamine.

L'acidose rénale la plus fréquente est liée à l'insuffisance rénale chronique et traduit l'insuffisance de production de  $NH_3$ , conséquence directe de la réduction de la masse rénale fonctionnelle. La capacité de sécrétion dans les néphrons fonctionnels restants est relativement conservée et le pH urinaire est normalement acide

- **Rôle du rein dans l'homéostasie phosphocalcique :**

Le rein régule le métabolisme du calcium et du phosphore par des mécanismes multiples à la fois directs et indirects. Le rein assure une fonction endocrine en synthétisant le dérivé actif de la vitamine D (calcitriol). Le calcitriol augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphate, leur mobilisation osseuse et freine en retour la sécrétion de parathormone. Il favorise également la réabsorption du calcium et du phosphore au niveau du rein. 98 % du calcium ionisé non lié aux protéines est réabsorbé dans le tubule indépendamment de la vitamine D.

Seuls les 2 % restant sont sous le contrôle du calcitriol et de la PTH. La calciurie est donc diminuée par la PTH, le régime désodé et les diurétiques thiazidiques.

Le rein assure la régulation de la phosphatémie. Le taux de réabsorption du phosphore (TRP) est fortement influencé par la parathormone qui peut l'abaisser de 20 % environ et surtout par le contenu alimentaire en phosphate, le plus souvent en parallèle avec le sodium.

**En conclusion,** le rein sain est un organe qui présente de nombreuses fonctions pour qui sont pour la plupart vitales. L'intégrité de sa structure est intimement liée à l'exécution de sa fonction. Or, l'état diabétique est à l'origine de modifications métaboliques et hémodynamiques qui induisent des modifications structurelles et fonctionnelles du rein. Cela met en jeu le plus souvent le pronostic vital du patient.

### **III.2. Physiopathologie de l'insuffisance rénale :**

L'insuffisance rénale survient lorsque le rein n'est plus apte à assurer ses différentes fonctions physiologiques (excrétion et fonction endocrine). Mais c'est la perte de son rôle d'émonctoire de l'organisme qui conduit le plus rapidement à la survenue du syndrome clinique et biologique. C'est pourquoi seuls seront envisagés, à l'échelle du néphron, les mécanismes physiopathologiques susceptibles d'altérer la fonction d'élaboration de l'urine.

La classification des mécanismes repose non seulement sur la portion du néphron lésée (glomérule, tubule, tissu interstitiel) mais également sur la brutalité de la survenue de l'insuffisance rénale qui permet de distinguer une forme aiguë d'une forme chronique.

#### **III.2.1. Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale :**

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome clinique et biologique correspondant à une détérioration brutale des fonctions du rein. Il peut exister sous trois formes :

- L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle pré-rénale,
- L'insuffisance rénale aiguë rénale, encore appelée organique parenchymateuse
- L'insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive.

Chacune de ces formes possède un mécanisme physiopathologique spécifique.

### III.2.1.1. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle prérénale

Évoluant toujours sous forme aiguë. L'insuffisance prérénale fonctionnelle correspond à une diminution de l'apport de sang au glomérule qui entraîne une baisse du débit de la filtration glomérulaire. Elle reconnaît deux causes principales l'une extra-rénale, l'autre rénale.

- La première, d'origine extra rénale est la plus fréquente. L'hypoperfusion rénale fait suite à une hypovolémie relative secondaire à une pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque congestive, défaillance cardio-vasculaire), à un syndrome néphrotique ou à une cirrhose hépatique.
- La seconde correspond aux pathologies obstructives de l'artère rénale (sténose, thrombose) (Makdassi & Fournier, 1987). Ces facteurs agissent en amont du rein et conduisent à la baisse du débit rénal par la mise en jeu du système rénine-angiotensine (Beck et al., 1992).

#### ➤ Genèse de l'IRA fonctionnelle prérénale par hypoperfusion rénale d'origine systémique :

Le rein possède la capacité de maintenir constant son propre débit sanguin intra-rénal et par la même, le débit de la filtration glomérulaire, en dépit de variations importantes de la pression de perfusion rénale. Cette propriété dénommée autorégulation rénale fait intervenir des mécanismes nerveux et hormonaux complexes qui permettent de maintenir la pression sanguine glomérulaire.

Une particularité anatomique fonctionnelle de la microcirculation glomérulaire permet d'expliquer la conservation du débit de filtration glomérulaire, malgré les perturbations de l'hémodynamique rénale, lorsque le flux sanguin rénal diminue les calibres de l'artériole afférente (en amont du glomérule) et de l'artériole efférente (en aval du glomérule) peuvent être modifiés de telle manière que la pression de perfusion glomérulaire soit conservée. Le débit de filtration glomérulaire est ainsi maintenu.

Lorsque la pression artérielle systémique est réduite, un certain nombre de facteurs vasoconstricteurs sont mis en jeu pour augmenter les résistances vasculaires périphériques : l'angiotensine II, l'hormone antidiurétique (ADH), le système nerveux sympathique et les catécholamines. Si ces agents vasoconstricteurs avaient, sur la circulation rénale un effet semblable à celui exercé sur la circulation systémique, le débit de filtration glomérulaire chuterait. En fait les hormones et les nerfs dotés d'un pouvoir vasoconstricteur n'ont pas la même action sur les capillaires pré- et post-glomérulaires.

L'angiotensine II comme la noradrénaline et les fibres nerveuses augmentent préférentiellement la résistance de l'artériole efférente. En outre, les prostaglandines, plus particulièrement la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et peut être PGE<sub>2</sub>, exercent une action vasodilatatrice au niveau de l'artériole afférente. Ce rôle joué par les prostaglandines explique que, dans les situations d'hypoperfusion rénale, l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines favorise la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (**Makdassi & Fournier, 1987**).

La conjonction de la vasodilatation sur les vaisseaux situés en amont du glomérule et de la vasoconstriction sur l'artériole efférente conduit à maintenir le débit de filtration glomérulaire alors que la perfusion rénale diminue (**Henrich, 1992**).

Bien qu'efficace, ce mécanisme d'autorégulation rénale a ses limites. Au-delà d'une certaine augmentation de la concentration d'angiotensine II intra-rénale, le débit de filtration glomérulaire diminue. A ce stade l'artériole efférente présente une vasoconstriction maximale (**Badr & Ichikawa, 1988**). L'augmentation ultérieure de la sécrétion d'angiotensine II n'augmente plus la pression sanguine intra-glomérulaire car c'est l'artériole afférente qui subit alors la vasoconstriction. Il s'en suit une baisse du débit glomérulaire. Parallèlement apparaît une baisse du coefficient d'ultrafiltration liée à la diminution à la fois de la surface de filtration et du coefficient de perméabilité capillaire (**Williams et al., 1981**).

A ce stade, on observe une oligurie et des signes biologiques et cliniques de l'insuffisance rénale fonctionnelle s'installent. L'insuffisance rénale prérénale sans oligurie est exceptionnelle mais elle a été décrite chez l'homme (**Miller et al., 1980**). L'incapacité des reins à diminuer leur diurèse en réponse à l'hypovolémie est attribuée à un déficit de la réabsorption tubulaire d'eau, sans lésions de nécrose tubulaire.

➤ **Genèse de l'IRA fonctionnelle prérénale par lésions obstructives de l'artère rénale :**

Les pathologies obstructives de l'artère rénale sont rares chez les carnivores domestiques (**Berthoux, 1989**). Chez l'homme, l'étiologie majeure des maladies chroniques occlusives de l'artère rénale est l'athérosclérose, or, cette maladie affecte peu le chien.

Dans la sténose aiguë ou chronique de l'artère rénale, l'angiotensine II semble également jouer un rôle important comme facteur de régulation de l'hémodynamique rénale. Elle pourrait exercer ses effets vasoconstricteurs aussi bien sur l'artériole afférente que sur l'artériole efférente (**Carmines & Navar, 1989 ; Henrich, 1992**)

Grâce à la vasoconstriction glomérulaire, le débit de filtration glomérulaire pourrait être maintenu alors que l'artère rénale est oblitérée à 85 % (**Anderson & Woods, 1987**). C'est pourquoi l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est tout à fait contre-indiquée lors d'hypovolémie ou de sténose de l'artère rénale. En inhibant la formation d'angiotensine II, ils suppriment la vasoconstriction post-glomérulaire qui assure le maintien de la pression capillaire glomérulaire, et sont à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë (**Makdassi & Fournier, 1987**).

Toute fois, lors d'insuffisance cardiaque l'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est bénéfique. Ils augmentent le débit de filtration glomérulaire en réduisant la post-charge, bien qu'ils diminuent la pression capillaire glomérulaire, ce qui accroît le débit cardiaque et la perfusion rénale.

➤ **Réversibilité de l'ira fonctionnelle prérénale :**

L'insuffisance rénale prérénale est réversible. Chez l'homme, sa correction rapide par un remplissage vasculaire lors d'hypovolémie (transplantation cardiaque ou hépatique lors d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose, chirurgie vasculaire lors de sténose de l'artère rénale) démontre bien son caractère purement fonctionnel (**Makdassi & Fournier, 1987**). Cependant la persistance dans le temps de l'hypoperfusion rénale conduit à des lésions parenchymateuses à l'origine d'une insuffisance rénale organique.

### III.2.1.2. Insuffisance rénale aigue organique :

L'insuffisance rénale aigue organique est définie comme une insuffisance de la fonction rénale consécutive à une atteinte du parenchyme rénal. Elle peut faire suite à une insuffisance pré-rénale fonctionnelle (nécrose tubulaire ischémique). Toutefois, le plus souvent, elle survient à la suite de diverses agressions du parenchyme rénal dont le point d'impact permet de classer les insuffisances rénales organiques en tubulaires, glomérulaires ou interstitielles.

#### III.2.1.2.1. Nécrose tubulaire aigue :

- **Nécrose tubulaire ischémique :**

Alors que l'hypoperfusion rénale induit, en, diminuant la perfusion glomérulaire, une insuffisance rénale fonctionnelle réversible, des réductions plus importantes et plus prolongées du flux sanguin rénal entraînent des lésions parenchymateuses localisées aux tubules. C'est seulement lors d'une réduction du débit sanguin rénal à moins d'un sixième de sa valeur normale que se produisent des lésions cellulaires (**Beck et al., 1992**). Des facteurs associés favorisent le développement de ces lésions (hémoglobinurie, myoglobinurie, ictère) (**Lieberthal & Levinsky, 1992**). Cette nécrose tubulaire est secondaire à l'anoxie. Elle prédomine dans la partie terminale du tube contourné distal et au niveau de la portion large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. En effet, ces portions du néphron sont situées toutes deux dans la médullaire externe, c'est-à-dire la région où la pression partielle en oxygène est la plus basse en raison d'un dispositif vasculaire particulier (*vasa recta*) ; la demande métabolique y est particulièrement élevée (**Makdassi & Fournier, 1987**).

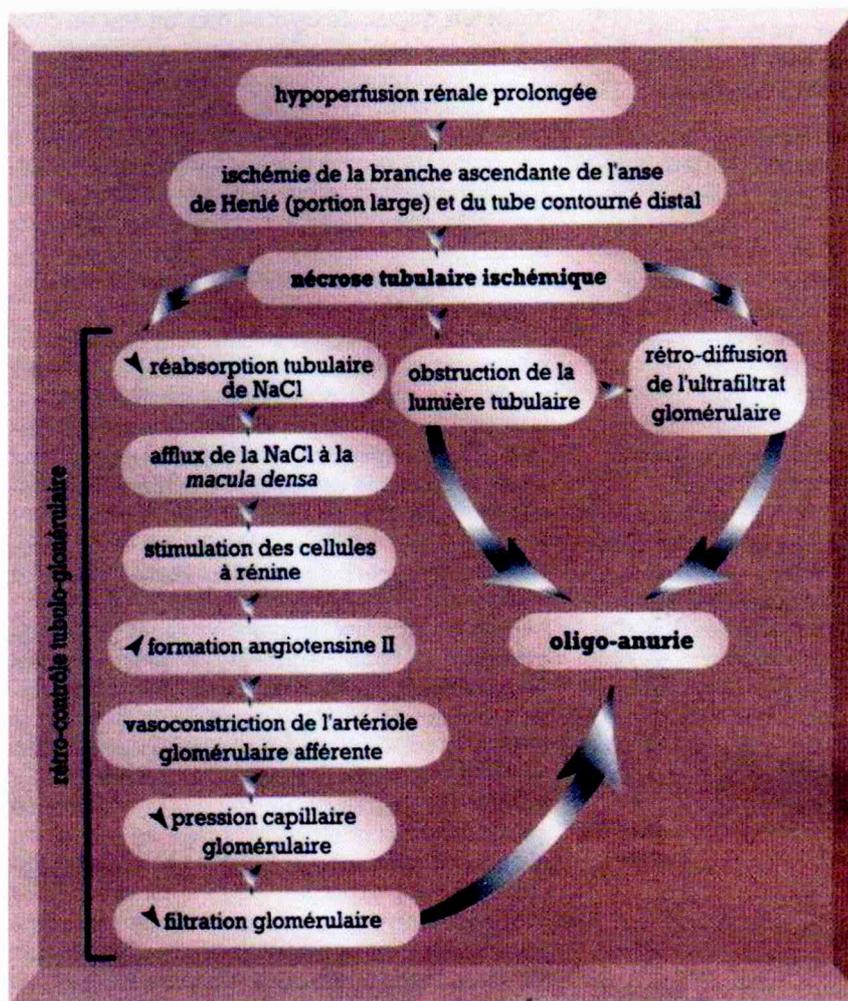
Les lésions tubulaires conduisent à une obstruction de la lumière des tubules par des cylindres et des débris cellulaires. L'obstruction purement mécanique conduit à la survenue d'une rétrodiffusion de l'ultrafiltrat glomérulaire au travers de l'épithélium tubulaire endommagé : le fluide tubulaire passe de la lumière des tubules vers les capillaires péri-tubulaires (**LOVERAS & al., 1987**).

Ces mécanismes ne suffisent pas pour expliquer l'oligo-anurie généralement observée car les néphrons ne sont pas tous atteints par la nécrose. Il semble qu'il survienne également une

réduction de l'ultrafiltration glomérulaire qui ne trouve pas son origine dans la seule augmentation de la pression intra-tubulaire.

La diminution du débit de filtration glomérulaire serait liée à l'existence d'une vasoconstriction intra-rénale dont l'angiotensine II serait une nouvelle fois le promoteur. Son action constrictrice sur l'artériole afférente conduirait à une baisse de la pression hydrostatique intra-capillaire. L'angiotensine II pourrait également provoquer une contraction des cellules mésangiales à l'origine d'une diminution de la surface de filtration.

La diminution de la filtration glomérulaire compense, en quelque sorte, la baisse de la réabsorption tubulaire. Ce mécanisme, par lequel le glomérule assume la fonction de conservation de la volémie assurée normalement par l'épithélium tubulaire, correspond au rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (Beck et al., 1992). ( Figure 16)



**Figure 16 :** Genèse de la nécrose tubulaire ischémique oligo-anurique (Bonnet et Cadoré, 1995).

- **Nécrose tubulaire due a des toxiques :**

Un certain nombre de substances (antibiotiques, métaux lourds, solvants organiques...) sont susceptibles de provoquer une nécrose tubulaire aigue, le plus souvent lorsqu'elles sont associées à d'autres facteurs de risque (hypovolémie, insuffisance rénale chronique préexistante, insuffisance hépatique).

La pathogénie est spécifique pour chacun des toxiques, ainsi les amino-glycosides (gentamycine) réabsorbés au niveau du tube contourné proximal exercent leur action toxique sur les cellules tubulaires (fixation sur les récepteurs anioniques de la bordure en brosse), conduisant à des obstructions tubulaires mais également à une baisse de la filtration glomérulaire (**Kleinknecht, 1987**).

L'éthylène glycol provoque non seulement une dégénérescence des cellules tubulaires proximales mais aussi une obstruction des tubules par les cristaux d'oxalates de calcium qu'il génère (**Kersting & Nielsen, 1966 ; Levi & Rowe, 1992**).

Cependant quel que soit l'agent impliqué, le mécanisme physiopathologique intime reste le même, les associations d'anomalies tubulaires et hémodynamiques conduisent, comme lors de nécrose tubulaire ischémique, à une vasoconstriction intra-rénale à l'origine d'un abaissement du débit de filtration glomérulaire. Toutefois, la nécrose tubulaire toxique n'est pas toujours accompagnée d'oligurie, la diurèse peut être conservée ; une polyurie peut même être présente (**Anderson et al., 1977**).

### **III.2.1.3. Insuffisance rénale obstructive :**

Cette insuffisance rénale fait suite à l'obstruction dans les voies urinaires. Elle résulte de la mise en jeu de nombreux facteurs dont l'interaction conduit à une altération de l'hémodynamique glomérulaire et à une déficience de la fonction tubulaire. Des études expérimentales d'obstruction aigue ont permis d'étudier séparément les modifications affectant la filtration glomérulaire et les perturbations de la réabsorption tubulaire.

### ➤ Modifications de la filtration glomérulaire :

Lors d'une obstruction urétérale, la pression hydrostatique intra-tubulaire augmente dans un premier temps. Parallèlement, la pression dans les capillaires glomérulaires augmente afin de maintenir un gradient de pression hydrostatique favorable à la filtration. Le débit de filtration glomérulaire est ainsi maintenu à 80 p. cent de sa valeur initiale en dépit de l'augmentation de la pression intra-tubulaire.

L'augmentation de la pression intra-capillaire qui survient dans cette première phase est attribuée à une diminution de la résistance de l'artériole afférente et à une augmentation du débit sanguin glomérulaire. La vasodilatation de l'artériole afférente serait le résultat d'un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire dont le déterminisme serait l'interruption de l'apport de liquide tubulaire à la *macula densa*. Les prostaglandines joueraient un rôle majeur dans cette vasodilatation : leur sécrétion répondrait à l'augmentation de la pression urétérale.

Toutefois ce mécanisme compensatoire est limité, la pression dans les capillaires glomérulaires augmentant dans une moindre proportion que la pression urinaire intra-tubulaire. Il en résulte une décroissance de la pression de filtration à l'origine d'une diminution, voire d'un arrêt, de la filtration glomérulaire.

Au bout de cinq heures d'obstruction, la pression dans le tube contourné proximal décline et retrouve une valeur proche de sa valeur initiale. Comme la pression intra-capillaire diminue proportionnellement dans le même temps, en raison d'une baisse de débit plasmatique glomérulaire, le gradient de pression ne varie pas et le débit de filtration glomérulaire reste nul. Deux vasoconstricteurs majeurs l'angiotensine II et le thromboxane A2 jouent un rôle prépondérant dans cette diminution du débit plasmatique glomérulaire pour chacun des néphrons. Ces substances possèdent également la propriété de réduire la surface de filtration en faisant se contracter les cellules mésangiales. La mise en jeu du système rénine-angiotensine découlerait à la baisse de l'apport d'ions sodium et chlore à la *macula densa*. (**Figure 17**).



**Figure 17** : Pathogénie de l'oligurie dans le syndrome néphrotique (Herrtage, 1983)

➤ **Modifications des fonctions tubulaires :**

Lors d'obstruction du tractus urinaire, les fonctions tubulaires sont fortement déprimées : le rein perd sa capacité à concentrer ses urines. La réabsorption du sodium et d'autres électrolytes tels que les ions phosphore, magnésium et calcium ainsi que la sécrétion d'ions hydrogène et potassium sont altérées. Ces modifications tubulaires dont on ignore le déterminisme n'interviennent pas dans la genèse de l'insuffisance rénale obstructive mais permettent d'expliquer le syndrome qui apparaît au lever de l'obstacle, dénommé diurèse post-obstructive.

Ces modifications doivent conduire le clinicien à une surveillance accrue de la volémie et de l'ionogramme.

### **III.2.2. Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale chronique :**

L'insuffisance rénale chronique résulte de l'altération progressive et irréversible des fonctions rénales. Elle est la conséquence habituelle, mais non exclusive, de la destruction parenchymateuse rénale par une néphropathie chronique. Elle peut parfois survenir dans un contexte de néphropathie aiguë (**Canaud, 1992**).

#### **III.2.2.1. Genèse de l'insuffisance rénale chronique**

Un certain nombre de constatations cliniques et expérimentales ont amené à envisager un mécanisme physiopathologique unique de l'insuffisance rénale chronique (**Hostetter, 1993**). On observe tout d'abord que l'insuffisance rénale progresse jusqu'à un certain stade ultime de défaillance par les mécanismes qui sont indépendants de la lésion rénale initiale. Quelle que soit l'origine de l'insuffisance rénale, les manifestations cliniques n'apparaissent que lorsque les trois quarts des néphrons sont lésés. On se rend compte également qu'un certain nombre d'insuffisances rénales chroniques évoluent alors que la lésion initiatrice a disparu. L'aspect histologique des reins en phase terminale de toutes les insuffisances rénales chroniques est remarquablement semblable : sclérose glomérulaire, dilatation et simplification de l'épithélium tubulaire, dépôt périrubulaire de complément et infiltration tubulo-interstitielle abondante par des cellules mononucléées.

On attribue ces modifications histologiques à l'élimination urinaire des protéines.



**Figure 18 :** Proposition d'un mécanisme pathogénique de l'insuffisance rénale chronique (Martinez-Maldonado et al., 1992).

➤ **Rôle de la protéinurie :**

La protéinurie conséquence des lésions rénales, pourrait être également responsable de leur progression. La modification de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire conduit à augmenter le débit protéique trans-glomérulaire, il en résulterait des lésions des cellules mésangiales, leur prolifération, une augmentation de la production d'une matrice mésangiale et éventuellement une sclérose glomérulaire (Brenner et al., 1982). Le détachement des cellules épithéliales glomérulaires de la membrane basale en serait également une conséquence.

La réabsorption par les tubules de l'excès de protéines urinaires filtrées par le glomérule entraîne des lésions de l'épithélium tubulaire (**Hostetter, 1993**). De plus la formation de cylindres protéiques dans la lumière tubulaire pourrait conduire à la rupture de la membrane basale tubulaire et à l'extravasation de protéines intra-tubulaires vers le tissu interstitiel. Une inflammation locale se produirait alors, dans laquelle les cellules et divers médiateurs seraient impliqués (**Martinez-Maldonado et al., 1992**).

La manifestation lésionnelle la plus spécifique de la progression de l'insuffisance rénale est certainement la glomérulo-sclérose car elle correspond à un mécanisme physiopathologique tout à fait indépendant de la lésion à l'origine de l'insuffisance rénale. Si la protéinurie est impliquée dans le développement de cette lésion glomérulaire, il semble que la pathogénie lésionnelle repose sur les modifications hémodynamiques intra-glomérulaires.

### ➤ Rôle de l'hypertension glomérulaire dans la sclérose glomérulaire

Lors d'une réduction du nombre de néphrons fonctionnels, il se produit un accroissement du fonctionnement individuel des néphrons non lésés, dénommée réserve fonctionnelle rénale (**Canaud, 1992**). En d'autres termes, la pathogénie de l'insuffisance rénale chronique repose sur la notion de compensation : hypertrophie compensatoire des néphrons indemnes, adaptation fonctionnelle de ces derniers, caractérisée par une augmentation du débit de filtration unitaire afin de maintenir le débit de filtration glomérulaire global à une valeur se rapprochant de la normale en dépit de la réduction néphronique (**Cotard, 1991**).

Il semble aujourd'hui que la glomérulo-sclérose de l'insuffisance rénale chronique soit la résultante directe de modifications hémodynamiques glomérulaires. Lors de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels, l'augmentation compensatoire du débit de filtration individuel des néphrons sains résulte d'une augmentation de la pression sanguine intra-glomérulaire. Les effets délétères de l'hypertension capillaire sont présumés semblables à ceux de l'hypertension artérielle dans les gros vaisseaux : disjonction de l'endothélium, prolifération des cellules mésangiales analogues au niveau du glomérule, des cellules musculaires lisses des vaisseaux de la circulation systémique (**Hostetter, 1993**).

L'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine apporte une preuve supplémentaire du rôle de l'hypertension glomérulaire dans la genèse de la glomérulo-sclérose. Administrés dans des modèles d'insuffisance rénale chronique, ces médicaments sont sus-

ceptibles de diminuer la production d'angiotensine, de réduire la pression capillaire glomérulaire et d'empêcher le développement des lésions rénales (**Martinez-Maldonado et al., 1992**).

Si l'on peut établir une relation de cause à effet entre l'augmentation du débit sanguin glomérulaire, "l'hyper-filtration" et la glomérulo-sclérose, il est intéressant d'en comprendre le déterminisme, c'est-à-dire les facteurs humoraux à l'origine de la modification de l'hémodynamique intra-rénale (débit sanguin rénal, "hyperpression" intra-glomérulaire, amplification des capacités fonctionnelles tubulaires) (**Canaud, 1992**).

Il semble une nouvelle fois que diverses substances vasomotrices soient impliquées dans les variations de l'hémodynamique intra-capillaire en modifiant les résistances vasculaires, mais également un certain nombre de substances susceptibles de favoriser le développement des lésions de l'insuffisance rénale chronique.

#### ➤ Facteurs de la progression de l'insuffisance rénale chronique :

L'augmentation de l'ammoniogenèse rénale dans chaque néphron sain conduit à une augmentation des concentrations intra-rénales en ammoniac. Cette substance pro-inflammatoire possède la propriété d'activer la voie alterne du complément et de favoriser le dépôt des protéines du complément au niveau du tissu tubulo-interstitiel responsable de l'inflammation. La supplémentation en bicarbonate de sodium est susceptible expérimentalement d'abaisser les concentrations tissulaires en ammoniac et de réduire l'atteinte fonctionnelle et structurale du tissu tubulo-interstitiel (**Polzin et al., 1988**). En outre, l'augmentation de la consommation d'oxygène par les néphrons résiduels "hyperfonctionnels" occasionne la formation de radicaux libres délétères (**Hostetter, 1993**).

Chez l'homme, les cellules rénales sont capables de synthétiser une grande variété de facteurs de croissance (**Martinez-Maldonado et al., 1992**). Bien qu'il ne soit pas évident que ces substances soient directement responsables de la progression de l'insuffisance rénale chronique, leur participation à la croissance compensatoire des néphrons sains et leur contribution aux altérations de l'hémodynamique rénale semblent aujourd'hui certaines. Elles seraient responsables de "l'hyperperfusion" et de "l'hyperfiltration" glomérulaires. Des désordres du métabolisme lipidique ont également été impliqués dans le développement de la glomérulo-sclérose.

Chez des chiens sains, l'administration orale de protéines entraîne une augmentation importante du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Il est donc légitime de se demander si l'ingestion de protéines n'était pas un facteur favorisant l'évolution de l'insuffisance rénale chronique (**Brown & Navar, 1990**).

#### ➤ **Facteurs défavorisant la progression de l'insuffisance rénale chronique :**

On peut penser réciproquement que les régimes pauvres en protéines sont bénéfiques lors d'insuffisance rénale chronique.

Chez des chiens présentant une insuffisance rénale expérimentale, des régimes hypo-protéiques (3,5 g protéines/kg/j) se sont montrés efficaces dans la réduction de l'hyper-filtration glomérulaire inhérente à la progression des lésions rénales sans induire cependant de malnutrition (**Polzin et al., 1988**).

D'autres facteurs semblent encore expérimentalement capables d'entraver la progression de l'insuffisance rénale chronique : l'héparine est susceptible de réduire la prolifération des cellules mésangiales et la synthèse de collagène, d'inhiber les kallikreines et la chaîne des réactions de la coagulation, de diminuer la pression artérielle systémique et l'hypertension glomérulaire. Des régimes pauvres en sel peuvent dans certaines conditions diminuer la protéinurie, le volume glomérulaire et la progression des lésions rénales (**Martinez-Maldonado et al., 1992**).

Chez le chien, la restriction en phosphore ne modifie pas l'évolution de la glomérulo-sclérose rénale mais améliore la survie des animaux et augmente la période durant laquelle le débit de filtration reste stable. Ces effets bénéfiques seraient d'origine extra-rénale (**Finco et al., 1992**).

#### ➤ **Prévention de la glomérulo-sclérose chez l'animal**

Est il alors judicieux, chez l'animal insuffisant rénal chronique, d'administrer des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou encore de distribuer un régime lipidique spécial, une alimentation pauvre en sel, carencée en protéines ?

Il serait en effet séduisant à présent de proposer des conseils de prévention de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Il est cependant hasardeux, voire erroné, de le faire car les facteurs incriminés dans le développement ou, au contraire, le ralentissement de la glomérulo-sclérose, sont le fruit de modèles expérimentaux d'insuffisance rénale chronique ou des études cliniques réalisées chez l'homme.

Après avoir étudié l'influence de la restriction protéique sur la fonction rénale, Kronfeld a conclu que l'extrapolation au chien insuffisant rénal de la théorie "d'hyper-filtration" glomérulaire ne semble pas justifiée (**Kronfeld, 1994**). Bovée a montré chez le chien qu'un régime riche en protéines n'exerçait pas d'influence néfaste sur la fonction rénale (**Bovée, 1991**). Cependant, Polzin préconise de réduire la quantité de protéines dans l'alimentation du chien insuffisant rénal, sans induire cependant de malnutrition par restriction excessive. La quantité exacte requise pour minimiser la destruction progressive du parenchyme rénal reste inconnue (**Polzin et al., 1962**). Les régimes hypo-protéiques du commerce leur semblent intéressants. En effet, hormis leur faible teneur en protéines, ils renferment moins de sodium qu'une ration ordinaire et ils sont donc bénéfiques pour diminuer l'hypertension associée à l'insuffisance rénale. En outre, ils contiennent généralement peu de phosphore, ce qui présente un intérêt dans la prévention de l'hyper-parathyroïdisme secondaire de l'insuffisance rénale. Compte tenu des arguments équivoques, il paraît nécessaire aujourd'hui de mener des essais cliniques comparatifs, critiques et convaincants, afin d'établir quelle est la conduite diététique la plus appropriée à tenir lors d'insuffisance rénale chronique chez le chien (**Kronfeld, 1989**).

#### **III.2.2.2. Physiopathogénie de la polyurie de l'insuffisance rénale chronique :**

La polyurie de l'insuffisance rénale chronique s'explique par la perte de la capacité du rein à concentrer les urines. On évoque généralement la destruction des cellules tubulaires pour justifier la diminution de la réabsorption tubulaire des électrolytes et de l'eau. Cette explication est insuffisante, puisque la polyurie est également observée lors de lésions chroniques purement glomérulaires.

**En conclusion**, qu'il s'agisse d'une insuffisance rénale fonctionnelle, organique ou obstructive l'angiotensine II semble jouer un rôle prépondérant dans l'hémodynamique rénale. Le système rénine-angiotensine est mis en jeu très rapidement dès que les conditions de perfusion glomérulaires deviennent inadaptées au maintien de la filtration glomérulaire. Les prostaglandines interviennent également : c'est la conjonction des facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs qui permet d'assurer une homéostasie intra-rénale. Le débordement des mécanismes régulateurs conduit à l'émergence de l'insuffisance rénale.

Il serait imprudent de s'attendre systématiquement dans les insuffisances rénales aiguës à une diminution importante du volume urinaire. La conservation de la diurèse, voire son augmentation, sont fréquentes dans cette pathologie, qui bénéficie alors d'un meilleur pronostic. Il serait encore plus imprudent de parler d'anurie sans s'être assuré par sondage urinaire, de la réelle vacuité de la vessie.

Aujourd'hui encore, la connaissance de la physiopathologie de l'insuffisance rénale reste incomplète. La compréhension des mécanismes qui président à la survenue, puis à l'évolution de l'insuffisance rénale, s'appuie sur un certain nombre d'hypothèses. Celles-ci reposent sur des modèles expérimentaux qui ne sont pas obligatoirement valides dans toutes les espèces.

### **III.3. Diagnostic différentiel des affections rénales :**

Une urémie et une créatininémie élevées signent la présence d'une insuffisance rénale. Ce simple constat justifie la mise en place de mesures de réanimation médicale. La démarche diagnostique mérite cependant d'être poursuivie pour établir le pronostic à long terme et proposer un traitement approprié et spécifique.

Le clinicien doit être capable de préciser si :

- l'insuffisance rénale est aiguë ou chronique ;
- l'azotémie est prérénale, rénale ou post-rénale ;
- le phénomène est évolutif ;
- les lésions sont réversibles.

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire d'effectuer le diagnostic différentiel des affections rénales.

Le caractère réversible et l'aspect évolutif de la maladie rénale tiennent en grande partie à l'efficacité et à la rapidité du diagnostic. Les modalités d'évolution particulière de ces lésions, notamment des phénomènes chroniques, déterminent une expression clinique retardée.

Toutes les difficultés diagnostiques et l'intérêt majeur du dépistage sont ainsi posés. L'existence de signes précoces (protéinurie, dilution des urines...) permettra dans certains cas la détection de la maladie à un stade où une intervention thérapeutique efficace est concevable (**Grauer, 1985**).

### III.3.1. Apport de l'examen clinique :

La première étape du diagnostic différentiel débute par la reconnaissance de l'origine rénale des symptômes observés. Cette étape en principe aisée lors d'insuffisance rénale et de syndrome urémique, s'avère délicate en terme de diagnostic précoce. Elle repose alors sur certains signes d'appel relevés à l'examen clinique ou à l'examen des urines (**Klausner & Osborne, 1981**).

#### III.3.1.1. Prédispositions :

Une insuffisance rénale peut apparaître à tout âge, mais l'origine probable en est alors variable. Les maladies congénitales et héréditaires se traduisent cliniquement avant l'âge de deux ans en général (entre six mois et cinq ans). L'amyloïdose rénale s'exprime chez des chiens âgés de plus de six ans (**Di Bartola et al., 1989**).

Des prédispositions raciales assez nettes ont pu être établies pour les affections familiales et congénitales. Dans l'espèce canine, l'amyloïdose rénale affecte principalement les épagneuls bretons et chiens courants (Beagle, Bruno du Jura, basset fauve de Bretagne).

#### III.3.1.2. Commémoratifs :

Des symptômes d'appel, plus ou moins spécifiques, peuvent être spontanément évoqués par le propriétaire ou révélés par quelques questions.

##### *Signes urinaires*

La fréquence des mictions, le volume, la couleur des urines peuvent présenter des modifications. Une polyurie (augmentation du volume urinaire) conduit souvent à une nocturie considérée à tort par le propriétaire comme une incontinence (**Chew & Di Bartola, 1961**).

Une oligurie (diminution du volume urinaire) accompagne certaines formes d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Des nuances doivent néanmoins être établies. Ce caractère fait défaut dans certaines formes d'insuffisance rénale aiguë B dites à "diurèse conservée". Il apparaît à l'inverse dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) en phase terminale (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993; Polzin et al., 1962**).

Une anurie (absence d'émission d'urine) suggère une obstruction urinaire. La présence de troubles fonctionnels lors des mictions (dysurie, pollakiurie) correspond à une atteinte basse de l'appareil urinaire.

- **Signes digestifs :**

Des signes digestifs peu spécifiques sont souvent rapportés. L'halitose (haleine fétide), source de désagrément pour le propriétaire de l'animal, est rapidement décelée (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Polzin, 1989**). Les vomissements liés à l'insuffisance rénale sont plus fréquents dans l'espèce canine que dans l'espèce féline. L'irritation de la muqueuse intestinale est à l'origine d'une entéocolite s'exprimant cliniquement par une diarrhée.

- **Signes généraux :**

La fatigabilité et l'asthénie attirent rarement l'attention des propriétaires d'animaux âgés. L'apparition de troubles de l'appétit (anorexie, dysorexie) peut motiver une consultation. Une perte de poids et un amaigrissement sont plutôt en faveur d'un phénomène chronique (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Cotard, 1993 ; Polzin et al., 1962**).

Les jeunes animaux souffrant d'affection rénale sont souvent sujets à des retards de croissance. Éventuellement à des troubles de la minéralisation du squelette (ostéodystrophie) liés à un hyperfonctionnement des parathyroïdes. Des boiteries ambulatoires constituent le signe précoce d'une déminéralisation généralisée, qui peut aboutir à des fractures spontanées et à des déchaussements dentaires ou à une déformation des os de la face (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Cotard, 1993 ; Di Bartola et al., 1989, Polzin et al., 1962**).

- **Signes divers :**

L'hypertension artérielle, bien que sous-diagnostiquée en médecine vétérinaire, survient chez près de 70 p. cent des insuffisants rénaux et est elle-même responsable de symptômes. Les dégâts qu'elle occasionne sur la rétine et le fond d'œil peuvent entraîner : cécité, confusion mentale, accidents vasculaires cérébraux, désordres (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Cotard, 1993 ; Di Bartola et al., 1989**).

Les circonstances d'apparition des troubles doivent être précisées. Que ce soit en préalable de l'examen clinique ou à *posteriori*, une enquête ciblée et méthodique permet au clinicien averti de repérer des éléments d'orientation importants (**Klausner & Osborne, 1981**). Le propriétaire est interrogé sur une éventuelle exposition à des toxiques. Une intoxication à l'antigel (éthylène glycol) survient plus volontiers dans la période hivernale. Le cholécalciférol, un rodenticide de la nouvelle génération, induit une forme spectaculaire d'insuffisance rénale. Les traitements en cours sont évalués et la possibilité d'une "automédication" évoquée. Le recours banalisé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est une source d'accident à prendre en considération.

Le statut vaccinal, en particulier vis-à-vis des leptospiroses, doit être évalué (**André-Fontaine et al., 1994**), de même que la date de survenue des dernières chaleurs.

Quels que soient les symptômes, les modalités d'apparition et d'évolution dans le temps, ils doivent être précisés, afin d'évaluer si l'affection est aiguë ou chronique. La prudence est cependant de mise dans l'interprétation des constats du propriétaire. Un épisode d'apparence aiguë peut masquer une affection chronique, des symptômes précoces, souvent discrets, ont pu passer inaperçus.

### **III.3.1.3. Examen clinique :**

L'examen clinique des animaux insuffisants rénaux révèle généralement un ensemble de signes peu spécifiques, dont la conjonction peut cependant être évocatrice. Ce sont les symptômes classiques d'urémie, qui permettent de suspecter l'atteinte rénale. Ils n'ont qu'un intérêt limité pour le diagnostic différentiel. (**tableau XII**).

**Tableau XII :** Principales lésions rénales et leur modalité d'expression classique.(Berthoux)

Localisation des nephropathies	Lésions	IRA	IRC	SN
Glomérulaire	Amyloïdose glomérulonéphrétiques	+	+	+
	Nécrose tubulaire aigue (ischémie ou toxines)	+		
Tubulaires et tubulo-intersticielles	Néphrite tubulo-interstitielle (PIF, bactéries, leptospirose...)	+		
	Néphrite interstitielle chronique (séquelle d'IRA)		+	
	Tubulopathies fonctionnelles syndrome de fanconi		±	
	Diabète insipide nephrogénique, glycosurie rénale, cystinurie.			
Interstitielles vasculaires	Amyloïdose féline		+	
	Infarctus et nécrose corticale		+	
	néphroangiosclérose		+	
<b>Malformations congénitales</b> (hypoplasie rénale, maladies polykystiques hydronéphrose, dysplasie rénale...)			+	
<b>Tumeurs</b> (carcinome, lymphosarcome [CT], néphroblastome...)			+	
Lithiases			+	
Pyélonéphrite		+		

- **Signes de chronicité de l'affection :**

Certaines observations permettent par exemple de soupçonner le caractère chronique de l'atteinte (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Cotard, 1993 ; Gleadhill, 1994**).

Une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative accompagne l'IRC et est même considérée comme un des signes cardinaux en médecine humaine. L'observation d'une pâleur des muqueuses doit donc inciter à réaliser un hémogramme.

Des signes d'ostéodystrophie rénale peuvent être présents. Le tableau clinique classique correspond à des troubles de la minéralisation du squelette (ostéodystrophie rénale), particulièrement marqués au niveau des os de la face. Une périodontopathie sévère se traduit par des déchaussements dentaires. Quand la maladie est à un stade avancé, on peut observer des modifications de consistance de la mandibule qui sont à l'origine du vocable de "mâchoire de caoutchouc" pour désigner ces troubles. Ces manifestations sont plus facilement reconnues chez les jeunes animaux : défauts d'aplomb, fractures spontanées, déficit statural...

La palpation de reins petits, durs, éventuellement irréguliers, est en faveur d'un phénomène chronique. Le recours à l'imagerie permet de confirmer cette impression clinique.

La polyuro-polydipsie (PuPd) signe plutôt un phénomène chronique, avec quelques réserves qui tiennent à l'existence de formes d'insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée. Le volume d'urine normalement émis chaque jour est de 20 à 40 ml/kg chez le chien (**Cotard, 1993**). Une polyurie (augmentation de volume) accompagnée de polydipsie compensatrice (augmentation de la quantité de boisson) survient après destruction des 2/3 des néphrons. Elle correspond à la perte des capacités de concentration urinaire et précède l'apparition de l'urémie.

Une gastro-entérite de quelque nature que ce soit peut provoquer une déshydratation, à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë pré-rénale (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993 ; Polzin et al., 1962**).

La distinction entre IRA et IRC est cruciale pour établir la liste des causes possibles. Énoncer un pronostic et proposer des examens complémentaires (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Cotard et al., 1994**).

- **Signes d'appel d'affections sous-jacentes :**

D'autres indices, relevés à l'examen clinique, peuvent renforcer la présomption et ouvrir des pistes diagnostiques.

- Une coloration jaune des muqueuses signant un ictère suggère une hémolyse ou une leptospirose (**Andre-Fontaine et al., 1994**).

- L'observation de pétéchie évoque un trouble de l'hémostase (CIVD, thrombocytopenie...) (**Forrester & Brandt, 1994**).

- Des boiteries ambulatoires mal caractérisées apparaissent dans le lupus érythémateux disséminé. Lors d'endocardite bactérienne ou de tout autre processus infectieux (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Polzin et al., 1962**).

- Les modifications cutanées du LED sont considérées comme peu spécifiques (érythème, alopecie). Certaines plaques érythémato-croûteuses sur la face, une pododermatite, des ulcérations buccales, peuvent être davantage évocatrices (**Chew & Di Bartola, 1961; Polzin et al., 1962**).

- L'observation d'un écoulement vulvaire associé à un léchage de la région génitale permet de suspecter facilement une infection utérine.

- La présence d'un épanchement abdominal "eau de roche" est pathognomonique du syndrome néphrotique. Il peut être associé à des œdèmes des parties déclives. La confirmation est rapidement apportée par le dosage d'albumine et la constatation d'une protéinurie (**Cotard, 1993 ; Cotard, 1993 ; Di Bartola et al., 1989 ; Polzin et al., 1962**).

- La palpation d'un globe vésical associé à une oligo-anurie, une dysurie, indique une obstruction des voies urinaires, qui réclame des mesures spécifiques de réanimation et de désobstruction (**Chew & Di Bartola, 1961 ; Cotard, 1993 ; Polzin et al., 1962**).

- La palpation des reins est un temps essentiel, certaines lésions étant responsables de modifications de taille et de consistance. Une néphromégalie doit évoquer en particulier le lymphome rénal ou une néphrite pyélogranulomateuse induite par le virus de la PIF (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993; Lulich et al., 1992 ; Polzin et al., 1962**). La mise en évidence d'une douleur rénale peut être en relation avec une néphrolithiase.

- Une bradycardie accompagne les troubles de la kaliémie et permet parfois de les suspecter. Une hyperkaliémie est souvent observée lors surtout dans sa forme obstructive. Le problème du

diagnostic différentiel avec l'insuffisance surrénalienne aigue peut s'envisager dans certains cas (Chew & Di Bartola, 1961 ; Forrester & Brandt, 1994 ; Polzin et al., 1962).

Cette liste, qui est loin d'être exhaustive, fournit un canevas de signes pouvant inspirer un diagnostic étiologique.

#### **III.3.1.4. Analyse d'urine :**

L'analyse d'urine doit devenir un réflexe lors de 4 perturbations de la miction (dysurie, hématurie, polyuro-polydypsie, incontinence...).

C'est pourquoi nous incluons ce paragraphe dans l'examen clinique (Willard, 1989). La qualité du prélèvement conditionne la valeur des observations.

##### **III.3.1.4.1. Aspect macroscopique :**

Couleur et turbidité peuvent présenter des modifications observables à l'œil nu (Chew & Di Bartola, 1961 ; Cotard, 1993; Willard, 1989). Les modifications de couleur des urines peuvent être en relation avec des variations de concentration ou avec l'apparition de pigments. Une hématurie peut accompagner certaines affections rénales (tumeur, néphrolithiase). Dans ce cas, les urines sont colorées tout au long de la miction et aucune dysurie n'est constatée. Les saignements en fin de miction signent plutôt une lésion vésicale, prostatique ou urétrale et les saignements inter-mictionnels une lésion prostatique ou génitale (Chew & Di Bartola, 1961, Polzin et al., 1962; Cotard, 1993). Un aspect trouble peut correspondre à une pyurie.

L'ensemble des examens réalisés par la suite permet de préciser l'origine d'une éventuelle modification macroscopique

##### **III.3.1.4.2. Densité urinaire**

La densité urinaire reflète la fonction de concentration et de dilution opérée par les reins pour maintenir l'équilibre hydrique. Sa valeur, pour une espèce donnée, varie largement avec le statut d'hydratation et la valeur azotée de la ration. Un animal sain privé de boisson retient l'eau en concentrant ses urines. A l'inverse, l'administration de certains médicaments (diurétiques, corticoïdes...), un apport d'eau excessif entraînent une dilution.

La densité de l'eau est de 1000 ; la présence de solutés dans l'urine augmente en proportion sa densité. L'intervalle extrême est de 1000 à 1065 chez le chien. En faisant abstraction des facteurs de variation précités, la densité se situe classiquement entre 1015 et 1045 chez le chien (**Berthoux, 1989; Brobst, 1989 ; Mc Caw et al., 1989**). Le pouvoir de concentration fait défaut aux très jeunes animaux.

La mesure de la densité présente trois intérêts majeurs : L'interprétation de certains paramètres de l'analyse d'urine dépend de la valeur de la densité, elle constitue un outil clé dans l'exploration du syndrome polyuro-polydipsie, elle apporte des renseignements sur l'origine d'une insuffisance rénale (**Brobst, 1989; Lulich et al., 1992; Willard, 1989**).

- **Diagnostic précoce :**

La capacité de concentration du rein disparaît avant la capacité de dilution, dès que 2/3 des néphrons sont détruits. Cette anomalie précède donc l'apparition de l'azotémie dans l'insuffisance rénale. La mesure de densité présente un intérêt majeur dans le dépistage précoce des maladies rénales. Ainsi, la découverte d'une densité anormalement basse lors d'un examen de routine doit inciter le clinicien, en fonction du contexte, à entamer des explorations plus poussées. Il est toutefois judicieux de répéter la mesure de densité avant d'entamer des examens complexes. A l'inverse, une densité supérieure à 1030 chez le chien atteste du bon fonctionnement rénal (**Grauer, 1985**).

- **Azotémie:**

Lors d'azotémie, la connaissance de la densité est très instructive. En effet, l'association d'une azotémie et d'une densité urinaire supérieure à 1030 atteste d'une simple anomalie fonctionnelle pré-rénale (hypoperfusion). Lors d'atteinte rénale, la densité s'établit généralement entre 1010 et 1020. La distinction IRA et IRC ne peut cependant être établie sur cette seule base.

- **Autres éléments de suspicion :**

Les densités les plus basses (1000 à 1005) correspondent à un diabète insipide ou à une potomanie.

Les animaux souffrant de diabète insipide néphrogénique s'avèrent incapables à concentrer les urines lors de restriction de la quantité de boisson (test de restriction hydrique) même après administration d'ADH, ce qui permet un diagnostic différentiel.

Lors de pyélonéphrite, la densité est généralement assez basse (1005). Lors de maladie glomérulaire, la valeur avoisine les 1015 car l'apparition d'une quantité importante de protéines dans les urines augmente la densité urinaire.

### **III.3.1.4.3. Protéinurie :**

Les urines contiennent physiologiquement d'infimes quantités de protéines indétectables par les méthodes habituelles.

- **Origine :**

Les causes de protéinurie sont très nombreuses et peuvent être classées en rénales et extra-rénales. La présence de cylindres permet de distinguer les protéinuries rénales (**Cotard, 1993**). La protéinurie est dite "isolée" si aucun élément cellulaire n'apparaît en quantité significative dans l'échantillon d'urine. L'association avec une pyurie suggère une affection inflammatoire (**White, 1989**).

- **Identification :**

L'identification des fractions protéiques urinaires peut reposer sur leur séparation par les techniques d'électrophorèse. Elle permet d'établir la distinction entre des fuites d'origine glomérulaires (protéinurie sélective) et des fuites d'origine tubulaires (protéinurie non sélective) (**Pages & Trouillet, 1990; Willard, 1989**).

- **Quantification :**

La protéinurie varie au cours de la journée, d'un échantillon d'urine à l'autre. Il conviendrait donc en toute rigueur d'obtenir une mesure cumulée sur 24 h. La méthode présente des difficultés pratiques évidentes et les études expérimentales aboutissent d'ailleurs à des résultats disparates. La mesure du rapport [protéine] urine/[créatinine] urine effectuée sur un seul échantillon d'urine représente une alternative pratique valable. Une remarquable corrélation avec la protéinurie par 24 h a en effet pu être établie.

Les urines sont recueillies par cystocentèse de préférence et centrifugées. Les dosages sont effectués sur le surnageant. L'examen du sédiment urinaire doit être réalisé au préalable, afin de dépister les protéinuries post glomérulaires, sources d'erreur dans l'interprétation du ratio. La présence d'une inflammation post-glomérulaire peut augmenter la protéinurie et donc le ratio [protéine] urine/[créatinine] urine.

#### III.3.1.4.4. Glucosurie

Tout le glucose filtré au niveau glomérulaire est normalement réabsorbé de façon active à l'étage tubulaire. Les urines ne contiennent donc pas de glucose à l'état normal. La saturation des systèmes de transport tubulaires intervient lorsque la glycémie dépasse 1,8 à 2 g/l chez le chien (seuil de réabsorption du glucose). Au delà, le glucose filtre se retrouve dans les urines (glucosurie).

Une glucosurie est observée :

- D'une part en cas d'hyperglycémie, dont le diabète sucré est la cause la plus fréquente ;
- D'autre part, lors de lésion rénale tubulaire de nature à perturber les mécanismes de réabsorption. Dans ce cas, la glycémie est normale (**Di Bartola et al., 1989**).
- Cependant, des réactions faussement positives peuvent être obtenues à la bandelette: présence de peroxydes, d'hypochlorites, réfrigération des urines...
- Le "diabète rénal" est un défaut congénital isolé des systèmes tubulaires de transport du glucose, maladie familiale chez le chien d'Elan Norvégien et observée dans la race Scottish terrier

et Spitz (**Chew & Di Bartola, 1961; Di Bartola et al., Davenport & Chew, 1989; Polzin et al., 1962**).

Le syndrome de Fanconi est une anomalie tubulaire plus complexe intéressant de multiples systèmes de transport tubulaires (glucose, acides aminés, bicarbonates, Na, K...). La forme congénitale a été décrite chez le Basenji et le Schnauzer. Mais ce syndrome peut connaître un support lésionnel déterminé par des substances néphrotoxiques : métaux lourds, aminosides, calcium.

#### **III.3.1.4.5. Sédiment urinaire ;**

Différents éléments sont aisément identifiables, une fois le sédiment séparé du surnageant. Des cellules (globules rouges, globules blancs et cellules épithéliales) sont normalement représentées à hauteur de cinq par champ au fort grossissement. Lors d'affections rénales, un certain nombre de modifications apparaissent (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993; Mc Caw et al., 1989**).

Les cylindruries doivent être interprétées avec réserve, Bien que des circonstances d'apparition soient reconnues dans certains cas.

Des cristaux sont communément observés dans les urines de chien. L'interprétation d'une cristallurie doit rester mesurée ; la signification pathologique, même en présence de calcul constitué est contestable et ne dispense en aucun cas d'une analyse d'un fragment extrait.

Des germes peuvent être observés sur le culot de centrifugation. Cette constatation n'a de signification que si le prélèvement a été réalisé par cystocentèse. L'examen cyto bactériologique des urines associé à un antibiogramme apporte une confirmation lors de suspicion d'infection du tractus urinaire. Le respect des règles élémentaires de collecte de l'échantillon et d'acheminement au laboratoire d'analyses garantissent la validité des résultats.

#### **III.3.2. Apport de l'hématologie et de la biochimie**

Le recours aux examens complémentaires sanguins s'inscrit dans la démarche globale qui consiste, dans un premier temps, à confirmer l'atteinte rénale et dans un deuxième temps, à préciser l'origine de la lésion.

### III.3.2.1. Appréciation de la fonction rénale

Le rein assure des fonctions variées. Excrétion et régulation notamment, dont certains paramètres sanguins sont le reflet.

L'analyse d'urine, qui constitue un examen capital dans l'appréciation de la fonction rénale, figure dans l'examen clinique, et ne sera pas envisagée dans cette partie. L'urée et la créatinine constituent les paramètres d'évaluation de la fonction glomérulaire les plus couramment utilisés (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993; Finco & Barsanti, 1989; Pages et al., 1994; Willard, 1989**).

L'urée est synthétisée au niveau hépatique à partir de l'ammoniaque libéré par le catabolisme des acides aminés. Filtrée au niveau glomérulaire et réabsorbée en partie à l'étage tubulaire, sa concentration plasmatique dépend donc de trois facteurs : l'apport protéique, le fonctionnement hépatique et l'élimination rénale.

La créatinine, qui provient du métabolisme de la phospho-créatinine musculaire, est, comme l'urée, filtrée au niveau glomérulaire. Elle échappe en revanche aux phénomènes de réabsorption tubulaire.

Les limites et facteurs de variations extra-rénaux susceptibles d'affecter ces paramètres doivent être connus pour éviter certains pièges et interprétations abusives.

#### ✓ *Une azotémie peut apparaître sans lésion rénale :*

La filtration glomérulaire peut être altérée lors de diminution de la perfusion rénale (insuffisance pré-rénale) ou lors d'obstruction (insuffisance post-rénale). Urée et créatinine s'accumulent dans le sang. Le ralentissement du flux tubulaire provoque par ailleurs une augmentation de la réabsorption tubulaire d'urée qui repasse alors dans le sang. Une certaine proportionnalité entre urémie et créatininémie est reconnue chez l'homme avec un ratio proche de 0,045. Dans les circonstances précitées, l'augmentation d'urée est plus accusée que celle de la créatinine et le ratio urée/créatinine augmente (**Pages et al., 1994**). En raison de la fréquence des circonstances "extra-rénales" de variation de l'urémie, il faut toutefois se garder d'accorder un crédit excessif au ratio urée/créatinine.

✓ *Une lésion rénale peut exister sans azotémie :*

Compte tenu de la capacité de réserve du rein et de la mise en jeu de mécanismes compensateurs, l'urée et la créatinine n'augmentent que lorsque 75 p. cent des néphrons sont dans l'incapacité d'assurer leur fonction. L'observation de la créatininémie en fonction du nombre de néphrons fonctionnels décrit une hyperbole. Des modifications apparaissent à l'examen des urines : protéinurie, dilution des urines. Une polyuro-polydypsie précède dans les phénomènes chroniques l'apparition de l'urémie dès que 66 p. cent des néphrons sont non-fonctionnels. Le recours aux épreuves fonctionnelles permet de confirmer l'atteinte rénale (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993; Pages et al., 1990; Pages et al., 1994**).

✓ *L'urémie et dans une moindre mesure la créatininémie :*

Compte tenu des modalités de production d'urée, l'urémie augmente si le catabolisme azoté augmente. En période post-prandiale, l'urémie peut atteindre 1,2 g/l : il est par conséquent recommandé de réaliser son dosage après un jeûne de 12 h.

Toutes les autres circonstances de libération protéique endogène peuvent être évoquées : le stress, la fièvre, les hémorragies digestives, l'utilisation de glucocorticoïdes... A l'inverse, l'urémie diminue dans les insuffisances hépatiques chroniques graves.

Les facteurs de variations extra-rénaux de la créatininémie sont quasi-inexistants. La créatinine est, de ce fait, considérée comme un reflet plus précis de la filtration glomérulaire que l'urée. La créatininémie est seulement influencée par la masse musculaire (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993; Finco & Barsanti, 1989**).

L'origine de l'insuffisance rénale et son caractère de réversibilité ne sauraient être établies sur la base d'une simple mesure des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine. Le pronostic ne peut être prononcé que sur la base d'un diagnostic étiologique et sur la qualité de la réponse au traitement. Le suivi dans le temps de l'urémie et de la créatininémie permet cependant d'établir une appréciation personnalisée de l'évolution individuelle.

La diminution de la filtration glomérulaire est également responsable de l'augmentation de la concentration plasmatique d'autres molécules. Ainsi, la concentration d'amylase et de lipase peut être multipliée par deux.

### **III.3.2.2. Diagnostic étiologique et/ou lésionnel**

D'autres examens complémentaires de biologie clinique permettent d'établir le diagnostic étiologique. Certaines observations aident à reconnaître le type lésionnel et d'autres suggèrent une cause possible à ces lésions. Le choix des investigations complémentaires est dicté par le contexte épidémiologique et clinique.

#### **III.3.2.2.1. Hémogramme :**

La numération formule et l'observation du frottis sanguin apportent des informations utiles pour le diagnostic étiologique.

Il convient de ne pas accorder un crédit excessif à ces observations, qui doivent être considérées comme des index de suspicion. Leur absence ne permet pas d'infirmier un diagnostic. Par exemple, dans les pyélonéphrites chroniques, la numération leucocytaire peut être normale.

#### **III.3.2.2.2. Biochimie sanguine :**

##### **➤ Protidémie :**

La mesure de la protidémie, complétée par l'électrophorèse des protéines sériques est souvent instructive.

Une hypoprotidémie accompagne fréquemment les affections glomérulaires (**Cotard, 1993; Pages & Trouillet, 1990**). Les néphropathies glomérulaires et certaines néphropathies tubulaires sont en effet à l'origine d'une majoration des pertes protéiques urinaires. Il en résulte une hypoprotéinémie, avec effondrement de la fraction albumine. Mesurer seulement les protéines totales peut conduire à des erreurs par défaut. Dans certains cas en effet, l'augmentation des fractions alpha, bêta et gamma par réaction inflammatoire peut compenser l'hypoalbuminémie. D'autre part, une déshydratation peut masquer l'hypoprotidémie. L'électrophorèse, qui permet la séparation des différentes fractions, est alors intéressante.

Une hyperprotidémie suggère soit un processus tumoral, soit un état infectieux chronique (bactérien, viral ou parasitaire) ou un autre phénomène inflammatoire.

Les perturbations de la protidémie doivent pousser à la réalisation d'une électrophorèse. Le profil électrophorétique possède souvent des particularités de nature à éclairer le diagnostic étiologique:

- la présence d'une gammopathie monoclonale (pic d'immunoglobuline) doit faire craindre un processus malin myélome, tumeur lympho-proliférative (lymphome, leucémie...);
- les gammopathies polyclonales accompagnent plutôt les infections chroniques (leishmaniose, PIF) ou les foyers infectieux profonds (rénaux ou extra-rénaux);
- lors d'inflammations très anciennes et fortement évolutives, de type lupus par exemple, ou des parasitoses chroniques comme la leishmaniose, l'ehrlichiose, la gammopathie perd son caractère polyclonal et rentre dans la catégorie des gammopathies monoclonales dites secondaires

#### ➤ **Calcémie :**

Les perturbations de la calcémie suggèrent certaines pistes diagnostiques. Une hypocalcémie majeure se rencontre chez les patients intoxiqués à l'éthylène-glycol. L'hypercalcémie peut être directement responsable de néphropathies par dépôts calciques. L'hypercalcémie est le plus fréquemment de nature para-néoplasique : la recherche d'une tumeur doit aussitôt être entreprise (lymphome notamment). Les autres causes, moins fréquentes, sont envisagées dans un second temps. Dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë, il convient de considérer l'éventualité d'une intoxication aux rodenticides contenant de la vitamine D (cholécalférol) (**Forrester & Brandt, 1994**).

#### ➤ **Paramètres hépatiques :**

La plupart des sérovars de leptospires manifestent un tropisme pour le foie, à l'origine d'hépatites aiguës ou chroniques. L'augmentation des paramètres hépatiques (ALAT, PAL, bilirubine) reflète les lésions de nécrose et de cholestase observées (**Andre-Fontaine et al., 1994**).

➤ **Hypercholestérolémie :**

L'hypercholestérolémie, avec l'hypoalbuminémie et la protéinurie, compose la triade biologique classique du syndrome néphrotique. Elle est présente chez près de 90 p. cent des sujets affectés (**Chew & Di Bartola, 1961; Cotard, 1993; Di Bartola et al., 1989**).

➤ **Trouble de la coagulation :**

Un état d'hypercoagulabilité peut se rencontrer dans les affections glomérulaires, exposant l'animal à des accidents thrombotiques. Les mécanismes physiopathologiques présidant à l'apparition de ce trouble sont multifactoriels. L'augmentation de l'élimination urinaire de certains facteurs protéiques comme l'antithrombine III, qui agit comme cofacteur de l'héparine et participe à l'inhibition de la coagulation, contribue notamment à ces perturbations.

L'hyperfibrinogénémie, fréquemment observée, peut également être incriminée dans cet état d'hypercoagulabilité. Le dosage de l'AT III et du fibrinogène, associé à une numération plaquettaire, permettent ainsi d'estimer le risque thrombotique chez les patients présentant un syndrome néphrotique et d'apprécier la validité d'un traitement anticoagulant (**Polzin et al., 1962**).

### **III.3.2.2.3. Recherche des antigènes et / ou anticorps spécifiques :**

Certaines lésions rénales (tubulonéphrites aiguës et glomérulonéphrites notamment) sont secondaires à des phénomènes infectieux ou inflammatoires. Les affections responsables gagnent à être reconnues pour être traitées autant que possible de façon spécifique.

➤ **Maladies infectieuses :**

De nombreux antigènes viraux; bactériens et parasitaires, ont été incriminés dans l'apparition des glomérulonéphrites. Certains agents de maladies infectieuses sont directement responsables d'une atteinte rénale aiguë, éventuellement réversible (leptospirose, babésiose, endocardites bactériennes) . La suspicion se fonde généralement sur l'observation de symptômes plus ou moins expressifs, notamment dans le cadre des maladies aiguës. La leptospirose peut entraîner des néphrites aiguës chez le chien et mérite d'être évoquée lors d'IRA.

Lors d'affections chroniques, l'expression clinique est plus fruste. La recherche d'une leishmaniose peut cependant être envisagée lors de glomérulonéphrite chronique (**Pages et al., 1994**).

➤ **Affections auto-immunes :**

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune dont la pathogénie complexe, qui implique des dépôts d'immun-complexes dans différents sites. L'atteinte rénale (glomérulonéphrite) est présente dans près de 65 p.cent des cas et accompagne systématiquement les formes évoluées. Le diagnostic, souvent difficile à établir, se fonde en particulier sur la recherche des anticorps anti-nucléaires par des méthodes d'immunofluorescence indirecte (**Berthoux, 1989; Pages et al., 1994**).

### **III.3.3. Apport de l'imagerie médicale et de la biopsie :**

Le diagnostic des affections rénales peut bénéficier des données de l'imagerie médicale : examen radiographique des reins avec et sans produit de contraste, éventuellement radiographie du squelette, et échographie rénale.

#### **III.3.3.1. Examen Radiographique des reins :**

L'examen radiographique des reins est parfaitement indiqué lorsque la palpation abdominale a révélé une anomalie morphologique. Il apporte des informations sur la taille des reins, critère important dans le diagnostic différentiel entre IRC et IRA, et contribue dans une certaine mesure au diagnostic étiologique.

Certaines anomalies décelées à l'analyse d'urine (hématurie et pyurie notamment) constituent des indications éventuelles. Enfin, l'examen est intéressant lors de suspicion de malformation congénitale, notamment dans le cadre de l'incontinence urinaire (hydronéphrose).

➤ **Sans préparation**

La réalisation des clichés sans préparation doit toujours précéder l'examen avec produit de contraste ce qui permet d'ajuster la qualité technique des images et de visualiser certaines anomalies.

Une anomalie de position constatée sur des reins de taille et de forme normales résulte de la présence d'une masse adjacente.

Le rein gauche, très mobile, peut paraître faussement plus petit s'il n'est pas parfaitement perpendiculaire à la projection des rayons X.

Le contour du rein est régulier, esquissant un organe en forme de haricot.

Des modifications de densité sont rarement perceptibles sur les clichés sans préparation. Dans les néphropathies hypercalcémiques, la minéralisation, attestée sur des biopsies, n'est qu'exceptionnellement perceptible sur des radiographies. Les possibilités de détection des néphrolithes sont liées d'une part à leur composition qui conditionne la radio-opacité et d'autre part à leur taille.

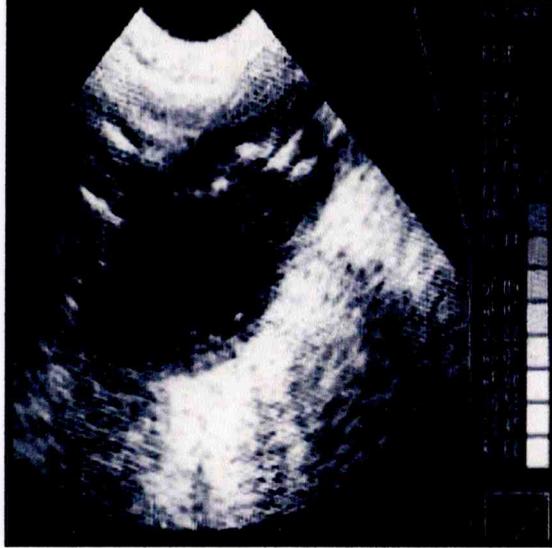
Le contraste intra-abdominal n'est pas toujours suffisant pour permettre la visualisation correcte des reins. L'absence de graisse péritonéale, comme c'est le cas chez les jeunes animaux ou les animaux cachectiques, ou d'éventuelles superpositions d'organes nuisent à l'interprétation des images. Les techniques de marquage radiographique permettent de contourner ces difficultés en renforçant le contraste des organes à l'aide de produits radio-opaques.



**Photo 3 :** Urographie IV d'une chienne Labrador de 1 an présenté pour incontinence. La taille du rein gauche est très diminuée ses contours sont irréguliers. Le bassin et l'uretère proximal sont dilatés. Le rein droit présente une augmentation de taille. Existence d'une malformation congénitale : uretère ectopique avec hydronéphrose et hypoplasie rénale à gauche et hypertrophie compensatrice à droite (*Cliché L. MARESCAU, imagerie médicale EMI*).

### III.3.3.2. Echographie rénale :

L'échographie rénale constitue un progrès majeur dans l'exploration morphologique du rein et des voies excrétrices (photo 4).



**Photo 4 :** Coupe longitudinale du rein droit ; contours de l'organe modifiés par une masse d'échogénicité hétérogène déformant le parenchyme. L'autopsie a confirmé la présence d'une tumeur rénale (*Cliché MARESCAUX, imagerie médicale ENVN*).

Ses indications rejoignent celles de l'examen radiographique. Elle est pratiquée lors d'anomalie de taille ou de forme décelée à la palpation ou sur les radiographies, lors d'hématurie ou de suspicion d'infection rénale, en vue d'une appréciation des répercussions rénales de l'hypercalcémie ou pour un bilan d'extension du lymphome multicentrique. Cet examen permet de reconnaître immédiatement la nature solide, liquidienne ou aérienne d'une masse rénale et de déterminer sa localisation (médullaire ou corticale). L'évaluation du parenchyme rénal est également plus satisfaisante. Les images échographiques du rein obtenues selon les trois plans de coupe classiques permettent de distinguer les différentes structures rénales : cortex, médulla, capsule et bassinet (sinus et récessus).

Ses limites sont directement liées au degré d'expérience de l'opérateur, et son aptitude à identifier les images anormales et à reconnaître les artefacts. Il doit s'astreindre à déterminer : les contours et la forme, les dimensions, les modifications d'échogénicité et leur caractère diffus ou focal.

Echographie rénale et exploration radiographique se complètent sans s'exclure. La radiographie avec produit de contraste apporte des renseignements plus fins sur la morphologie du bassinet et des calices, utiles au diagnostic des pyélonéphrites. Elle révèle également diverses perturbations fonctionnelles par le biais de certains défauts d'opacification. L'échographie permet assez aisément le diagnostic de l'hydronéphrose. Elle aide à différencier les collections liquidiennes de masses solides. Des mesures assez précises des dimensions de chaque rein peuvent être déterminées. Cependant, les atteintes diffuses du parenchyme donnent lieu généralement à des images peu caractéristiques apportant au mieux une suspicion diagnostique. Les perspectives qu'ouvre la technique de biopsie échoguidée ne font que renforcer l'intérêt de cette technique.

En confrontant les données de l'examen clinique, des analyses et de la radiographie, l'échographie aboutit toutefois à la formulation d'une hypothèse probable. La biopsie est parfaitement indiquée dans toute situation ambiguë.

### III.3.3.3. Apport de la biopsie rénale :

La biopsie rénale est un examen terminal dans l'exploration clinique des maladies rénales. Cet examen n'est prescrit que si l'identification lésionnelle a des répercussions sur les choix thérapeutiques : syndrome néphrotique, hématurie persistante inexplicée. IRA d'origine rénale et rebelle au traitement symptomatique, lésions rénales décelées à l'échographie.

Les contre-indications sont essentiellement les troubles de l'hémostase. Un bilan préalable comprenant au moins un temps de saignement et une numération plaquettaire est effectué. Le suivi de l'hématocrite et des protéines totales en pré-opératoire et post-opératoire permet de déceler une hémorragie éventuelle.

Diverses méthodes sont proposées : biopsie échoguidée, chirurgicale, transcutanée en aveugle

Même si elle offre le diagnostic de certitude de la lésion rénale la biopsie, doit rester la "dernière pièce du puzzle". Les bénéfices attendus par la confirmation diagnostique doivent être soigneusement pesés dans un contexte clinique ou dominant des affections graves.

L'état général et l'âge de l'animal, ainsi que la nature des hypothèses diagnostiques, constituent les facteurs limitants principaux à la décision de biopsie (**Berthoux, 1989; Chew & Di Bartola, 1961**).

**En conclusion**, le diagnostic différentiel des affections rénales repose sur une succession méthodique de plusieurs étapes qui intègre des données cliniques et des examens complémentaires judicieusement choisis.

Un examen attentif du patient doit permettre de reconnaître l'atteinte rénale et de repérer de précieux éléments d'orientation du diagnostic étiologique et lésionnel.

L'analyse d'urine, examen simple et peu coûteux, constitue une étape indispensable, bien qu'injustement occultée.

Les analyses sanguines permettent une appréciation de la fonction rénale et dans certains cas, une orientation diagnostique.

L'imagerie médicale donne une idée assez précise des perturbations de l'architecture rénale.

La biopsie rénale, enfin, permet un diagnostic histologique lésionnel qui lève les dernières ambiguïtés.

Devant la difficulté du diagnostic précoce, la recherche de signes avant-coureurs (polyuropolydipsie, modifications des urines) devrait être encouragée, notamment chez les animaux vieillissants, au cours des consultations vaccinales.

Un diagnostic d'insuffisance rénale sur la base d'une augmentation de l'urémie et de la créatininémie ne doit pas constituer un verdict sans appel. Le pronostic est directement lié à la lésion responsable et l'estimation du degré de gravité de ses répercussions cliniques.

Les perspectives thérapeutiques ne se limitent pas au traitement palliatif symptomatique de l'insuffisance rénale. Certaines affections, pyélonéphrites, néphrolithiase, tumeurs rénales, glomérulonéphrites à médiation immune par exemple, doivent bénéficier de traitements médicaux et chirurgicaux spécifiques.

### III.4. Utilisation du médicament chez l'insuffisant rénal :

L'insuffisance rénale est très souvent rencontrée chez les carnivores domestiques. Elle impose une démarche thérapeutique fondée sur une bonne connaissance des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments, de leurs indications et de leurs règles pratiques d'utilisation.

Lorsque l'évolution de l'insuffisance rénale est aiguë, un traitement d'urgence est mis en œuvre. Il consiste en l'administration de solutés et en l'emploi de diurétiques, notamment du furosémide. Lors d'évolution chronique, d'autres médicaments sont utilisés afin de traiter les conséquences cliniques de l'insuffisance rénale (troubles gastro-intestinaux, anémie, troubles de la coagulation...).

Toutefois, tout traitement d'une affection intercurrente chez un animal dont la fonction rénale est déficiente, exige également une démarche raisonnée. Chez un tel patient, le risque de voir survenir des effets secondaires ou indésirables devient non négligeable lors de l'emploi de médicaments à leurs posologies usuelles. Une surveillance thérapeutique accrue est donc nécessaire et les médicaments potentiellement néphrotoxiques sont à proscrire. Trois catégories de médicaments doivent être correctement identifiées : les médicaments destinés à la thérapeutique de l'insuffisance rénale, les médicaments dont le schéma posologique doit être adapté et les médicaments contre indiqués chez l'insuffisant rénal.

#### III.4.1. Médicaments destinés au traitement de l'insuffisance rénale

##### III.4.1.1. Solutés :

La thérapeutique liquidienne parentérale est indispensable dans le traitement initial de l'insuffisance rénale aiguë. Ses objectifs sont principalement une correction des déséquilibres hydro électrolytique et acido-basique, et une augmentation de la diurèse. Elle doit être mise en œuvre le plus rapidement possible.

La voie intraveineuse est la voie de choix. Un cathéter jugulaire permet d'assurer un débit de perfusion constant.

➤ **Choix du soluté :**

Les solutés isotoniques de Ringer lactate et de chlorure de sodium à 0,9 p. cent sont indiqués pour réaliser la réhydratation parentérale de l'insuffisant rénal. Quand le sujet est réhydraté, des solutés hypotoniques (glucose 5 p. cent, NaCl 0,45 p. cent dans du glucose 2,5 p. cent) sont préférables, afin d'éviter l'apparition éventuelle d'une hypernatrémie. En revanche, lors d'une hyponatrémie importante, le soluté de chlorure de sodium hypertonique (3 p. cent) peut être utilisé (**Chew, 1992; Finco, 1977; Polzin et al., 1989; Ross, 1989**).

Des modifications de la kaliémie peuvent être observées chez l'insuffisant rénal : hyperkaliémie chez le sujet en oligurie, hypokaliémie chez le polyurique (**Chew, 1992**).

- L'hyperkaliémie peut initialement être traitée avec du bicarbonate de sodium (0,5-1 mEq/kg), administré en perfusion sur 15 minutes. Le bicarbonate de sodium favorise la diffusion du potassium du milieu extracellulaire vers le secteur intracellulaire. L'effet sur la kaliémie est rapide et durable. Il peut être remplacé par l'administration de soluté de glucose (20 p. cent, I.V., 0,5 à 1 g/kg) et d'insuline (1 U pour 3 g de glucose), ou de gluconate de calcium (10 p. cent, I.V., 0,5-1 g/kg) (**Polzin et al., 1989**).
- Lors d'hypokaliémie, une supplémentation potassique est possible. Lors d'hypokaliémie grave (faiblesse musculaire), une perfusion d'un soluté enrichi en potassium (85 à 150 mEq/l) est réalisée, avec un débit maximal de potassium de 0,5 mEq/kg/h.

Une hyperphosphatémie est souvent observée lors d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de soluté hypophosphatémiant. Si l'animal ne vomit pas, des pansements gastro-intestinaux, fixant les phosphates (hydroxyde d'aluminium, carbonate de calcium), peuvent être utilisés pour limiter le rapport de phosphates (**Chew, 1992**).

L'acidose métabolique est parfois importante et nécessite alors une thérapeutique appropriée ? dans la mesure où elle est décelée. L'utilisation de bicarbonate de sodium est recommandée, à raison de 1 à 5 mEq/l de soluté perfusé.

➤ **Détermination du volume à administrer :**

Le volume de soluté nécessaire pour la réhydratation dans la phase initiale du traitement peut être calculé (**Chew, 1992**):

$$V \text{ (en litres par jour)} = p. \text{ cent estimé de déshydratation} \times \text{poids vif (kg)}.$$

L'administration de la quantité calculée doit être réalisée en deux à six heures, sauf si l'état de l'animal ne le permet pas (insuffisance cardiaque, hyperhydratation au cours du traitement...) (**Polzin et al., 1989**). Ross recommande d'apporter seulement 75 p. cent du volume calculé pendant les 24 premières heures (**Ross, 1989**).

Ensuite, le soluté doit être administré de façon à compenser les pertes urinaires (une évaluation adéquate du volume des urines émises est nécessaire), les pertes insensibles (respiratoires et gastro-intestinales estimées à 20 ml/kg par jour) et les autres pertes (vomissements, diarrhées). Le débit de perfusion est ajusté toutes les quatre heures en moyenne, en fonction de l'état de l'animal (**Chew, 1992**).

Un examen clinique de l'animal, réalisé pendant la perfusion au moins une fois par jour (**Ross, 1989**), comprend

- l'évaluation de l'état de déshydratation par le pH de peau. Une pesée de l'animal permet de vérifier l'efficacité de la réhydratation ;
- l'examen des fonctions cardiaque et respiratoire, afin de déceler une éventuelle décompensation cardiaque ou un œdème pulmonaire ;
- la mesure de l'hématocrite et de la concentration des protéines totales plasmatiques ;
- et un bilan biochimique plasmatique (urée, créatinine, sodium, potassium, bicarbonates et chlore).

Un cathéter intravésical est éventuellement laissé en place pendant 24 à 48 h, afin de réaliser une estimation correcte du volume des urines émises. Outre son utilité dans le calcul du volume de soluté à administrer, il permet de contrôler l'efficacité du traitement qui doit se traduire par une augmentation de la diurèse (de 2 à 5 ml/kg/h) (**Chew, 1992**). Le développement d'une oligurie (moins de 24 ml/kg par jour) nécessite une surveillance particulière afin d'éviter tout risque d'hyperhydratation.

Lorsque l'animal semble cliniquement réhydraté, mais conserve une diurèse faible, un test permet de déceler toute déshydratation ou hypovolémie persistante non détectable cliniquement et éventuellement à l'origine d'un défaut de perfusion rénale. Il consiste en l'injection d'un volume de soluté supérieur aux besoins de l'animal, correspondant à 3-5 p. cent du poids vif (30-50 ml/kg). La surveillance de l'animal au cours de ce test est impérative pour prévenir tout risque d'hyperhydratation. Si l'oligurie persiste, un traitement complémentaire avec des diurétiques est alors nécessaire (**Chew, 1992 ; Finco, 1977**).

#### ➤ **Durée de la fluidothérapie :**

De façon générale, la fluidothérapie doit être poursuivie tant que les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine chez l'insuffisant rénal ne reviennent pas à des valeurs usuelles, ou si des symptômes du syndrome urémique persistent. Son interruption ne doit pas être brutale : le volume administré est diminué de 50 p. cent le premier jour. En l'absence d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine, ce volume est à nouveau diminué de moitié. A partir du troisième jour, l'administration sous-cutanée de solutés prend le relais pendant 48 heures. En l'absence de toute aggravation de l'état clinique, la fluidothérapie est ensuite arrêtée (**Ross, 1989**).

#### **III.4.1.2. Diurétiques :**

Les diurétiques sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance rénale lorsque l'animal reste en oligurie après la correction des troubles hydroélectrolytiques. Le furosémide est le diurétique le plus utilisé. Mais le mannitol, le glucose ou la dopamine peuvent également être employées.

##### **III.4.1.2.1. Furosémide :**

Le furosémide est le salidiurétique le plus utilisé à l'heure actuelle en médecine vétérinaire, en raison de son action puissante et de sa faible toxicité.

Il est commercialisé en France sous différentes dénominations vétérinaires (Dimazon N.D., Furozenol N.D.), en comprimés ou en solution injectable.

- **Propriétés pharmacocinétiques :**

Chez le chien, la biodisponibilité orale du produit serait de 50 p. cent, en raison d'une hydrolyse rapide du produit au pH acide de l'estomac (Yakatan et al., 1976). Le pic d'absorption est observé une heure après l'administration orale (Yakatan et al., 1979). Après administration intraveineuse, le temps de demi-vie est d'environ 75 min et le volume de distribution à l'équilibre est de 0,71/kg (Verbeeck et al., 1981). Le furosémide est fortement fixé sur les protéines plasmatiques (environ 85-90 p. cent chez le chien) (Neff-Davis & Davis, 1982). La clairance plasmatique est de 11 ml/min/kg, ce qui correspond à environ 20 p. cent du débit plasmatique cardiaque (Verbeeck et al., 1982). Environ 50 p. cent du furosémide administré (I.V., 5mg/kg) est éliminé dans les urines dans les 20 minutes qui suivent l'injection. Le furosémide est également évacué dans la bile, mais l'insuffisance hépatique n'a pas d'effet sur l'élimination de cette molécule. Lors d'insuffisance rénale expérimentale, l'élimination urinaire du furosémide diminue et l'élimination hépatique s'accroît. Cependant, la clairance plasmatique du produit diminue et le temps de demi-vie augmente (Miyazaki et al., 1990).

- **Propriétés pharmacologiques :**

Le furosémide augmente la diurèse aqueuse, la natriurèse, la chloriurèse et l'élimination urinaire des ions H<sup>+</sup>. Son mode d'action consiste en une inhibition de la réabsorption des ions Cl<sup>-</sup> et Na<sup>+</sup> dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (Sal EKNOYAN, 1992). Pour agir, le furosémide doit se trouver dans la lumière tubulaire et doit être préalablement sécrété de façon active dans le tubule contourné proximal. La filtration glomérulaire du furosémide est faible en raison de sa fixation importante aux protéines plasmatiques. La sécrétion active peut être diminuée lors d'urémie, d'insuffisance cardiaque ou d'hypoalbuminémie (Sal EKNOYAN, 1992). Ces situations nécessitent d'augmenter les posologies afin d'obtenir les concentrations adéquates en furosémide dans la lumière tubulaire. L'inconstance de l'effet de ce médicament peut être expliquée par l'arrêt de son excrétion active lors de nécrose tubulaire.

Chez le chien, la diurèse augmente essentiellement dans l'heure qui suit l'administration intraveineuse et retrouve sa valeur initiale environ deux heures plus tard (**Gaffney et al., 1978**). L'augmentation de la diurèse est plus longue à s'établir par voie orale (1 h), mais persiste 3 à 4 h. Pour des posologies usuelles (1,5 à 2,5 mg/kg, I.M.), l'augmentation du volume d'urine émise sur 24 h est comprise entre 25 et 50 p. cent ; pour une posologie de 10 mg/kg, la diurèse est presque doublée. A une posologie de 2,5 mg/kg par voie intramusculaire, la natriurèse, la kaliurèse et la chlorigurèse sur 24 h sont multipliées respectivement par environ un facteur 7, 2,5 et 8 (**Klatt, 1975**). Chez le chien insuffisant cardiaque traité oralement avec du furosémide (1,0-5,7 mg/kg), une diminution significative des concentrations plasmatiques du sodium, du potassium, du magnésium et des chlorures a été observée (**Cobb & Michell, 1992**). Bien qu'aucune étude n'ait apprécié les effets secondaires éventuels de ces désordres électrolytiques à long terme, il est probable qu'ils soient rares et avec des conséquences cliniques mineures comme chez l'homme.

- **Utilisation thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance rénale :**

Le furosémide est le diurétique de choix chez l'animal en oligo-anurie lors d'insuffisance rénale aiguë. Chez le chien, la dose initiale à administrer par voie intraveineuse est de 2 mg/kg. Si une heure après l'administration, aucune augmentation de la diurèse n'a été observée, la dose peut être doublée.

Si cette dose est inefficace, une dose de 6 mg/kg peut alors être administrée.

Lors d'échec, des doses plus massives de furosémide peuvent être injectées, ou un traitement avec du mannitol, ou une association furosémide-dopamine peuvent être envisagés. Si une reprise de la diurèse est obtenue, le furosémide doit être administré toutes les 8 heures (**Polzin et al., 1989**). La dose initiale doit être au moins de 2,5 mg/kg, en raison des considérations pharmacologiques évoquées précédemment.

Des effets secondaires et indésirables ont été décrits après l'administration de doses élevées de furosémide. Chez le chien, un bolus intra-veineux de 50 mg/kg entraîne une hypotension et une apathie (**Neff-Davis & Davis, 1992**).

### III.4.1.2.2. Mannitol :

Le mannitol est un diurétique osmotique librement filtré par le glomérule. Il augmente le volume de liquide extracellulaire et favorise ainsi la filtration glomérulaire. Après filtration, il n'est pas réabsorbé par le tubule et il attire l'eau vers la lumière tubulaire par ses propriétés osmotiques. Les réponses au furosémide et au mannitol présenteraient une grande variation interindividuelle (Ross, 1989). Aussi est-il conseillé d'utiliser le mannitol sur un animal qui ne répond pas à un traitement au furosémide. Le but du traitement au mannitol est d'obliger une circulation d'urine dans le néphron et non de corriger un déséquilibre hydroélectrolytique.

Le mannitol (en soluté à 20 p. cent) est administré en perfusion sur 5 à 10 min à une dose de 0,25 à 0,5 g/kg. La diurèse doit augmenter dans les 20 à 30 min suivant le début du traitement. Si elle est observée, le traitement peut être répété toutes les quatre à six heures. Une perfusion pendant 12 à 24 h peut être réalisée avec du mannitol à 5-10 p. cent à raison de 2 à 5 ml/min. La dose totale de mannitol administrée en 24 h ne doit pas dépasser 2 g/kg. Si un effet diurétique (1-3 ml d'urine par minute) n'est pas obtenu après 1 h de perfusion, la perfusion de mannitol doit être arrêtée sous peine de voir apparaître des effets secondaires et indésirables (hyponatrémie, hypervolémie, oedème pulmonaire...) (Osborne et al., 1972).

### III.4.1.2.3 Glucose hypertonique (20 p. cent) :

Une diurèse osmotique peut être obtenue en perfusant du soluté de glucose 20 p. cent à raison de 22 à 66 ml/kg. Il entraîne l'apparition d'une hyperglycémie, puis d'une glycosurie (et donc d'une diurèse accrue) lorsque la réabsorption rénale du glucose est saturée. Le soluté est administré à raison de 2-10 ml/min pendant les 10 à 15 premières minutes, puis ensuite à un débit de 1-5 ml/min. Lorsque la perfusion est efficace, le débit urinaire atteint une valeur de 1 à 4 ml/min. Ce traitement est répété alors deux à trois fois par jour. Entre deux traitements, une perfusion de soluté de Ringer lactate permet d'éviter toute déshydratation et perte d'électrolytes. Les avantages du glucose sont un prix modéré, un apport calorique et une possibilité de détection dans les urines pour vérifier l'efficacité de la filtration. Les autres diurétiques semblent cependant plus puissants. Les solutés hypertoniques ne peuvent être administrés que par voie I.V. car ils sont mal tolérés par les autres voies d'administration (ils attirent l'eau par osmolarité) (Chew, 1992).

#### III.4.1.2.4. Dopamine :

La dopamine est une catécholamine capable d'agir sur des récepteurs dopaminergiques (DA-1 et DA-2), mais également, à fortes doses, sur les récepteurs adrénergiques (alpha et bêta). Dans le rein, les récepteurs dopaminergiques ont une localisation vasculaire et tubulaire. Leur stimulation entraîne une vasodilatation et une diminution de la réabsorption hydrosodée. La dopamine a donc une action diurétique utilisée dans le traitement de l'insuffisance rénale (**Hosgood, 1990**).

Chez le chien, une augmentation du débit sanguin rénal, de la diurèse et de l'élimination urinaire des différents électrolytes a été observée lors de perfusion de dopamine (**Frederickson et al., 1985**). La dilution de 50 mg de dopamine (sous forme de chlorhydrate) dans 500 ml de soluté de glucose 5 p. cent ou de Ringer lactate permet d'obtenir une solution renfermant 100 mg/ml de dopamine. Le débit de perfusion de la dopamine doit être de 2 à 5 mg/kg/min. Le contrôle de la quantité administrée doit être rigoureux, sinon aucun effet n'est observé. En revanche, une toxicité peut apparaître en raison d'une réponse alpha-adrénergique (vasoconstriction rénale, troubles du rythme cardiaque). Une surveillance étroite du patient (fréquence cardiaque, E.C.G...) est réalisée tout au long de la perfusion (**Polzin et al., 1989**).

D'après CHEW, l'absence de réponse d'un insuffisant rénal en oligurie à un traitement avec du mannitol ou du furosémide est une indication d'un traitement combine dopamine et furosémide (1 mg/kg/h, en bolus I.V.). La réponse à la dopamine est normalement rapide. Si aucune amélioration n'est observée après 6 h, le traitement est alors interrompu et peut être remplacé par une dialyse péritonéale (**Chew, 1992**).

#### III.4.1.3. Autres médicaments :

D'autres médicaments (androgènes, anti-ulcéreux, orexigènes...), destinés au traitement de l'insuffisance rénale chronique, ont été employés (**Cotard, 1993**). Ils sont pour la plupart non commercialisés en médecine vétérinaire et ne sont pas envisagés dans le cadre de cette étude.

### III.4.2. Médicaments à proscrire chez l'insuffisant rénal :

Certains médicaments possèdent un pouvoir néphrotoxique. Ces médicaments sont rarement dangereux chez l'animal dont la fonction rénale est normale, sauf lors de traitement au long cours. Chez l'insuffisant rénal, ces médicaments peuvent aggraver l'état préexistant et ne doivent pas être prescrits. Dans les cas où, exceptionnellement, une affection intercurrente exige leur utilisation, celle-ci est réalisée avec une surveillance thérapeutique accrue du sujet, voire une hospitalisation.

#### III.4.2.1. Antibiotiques :

##### ➤ Aminoglycosides :

Les aminoglycosides sont des antibiotiques surtout utilisés dans les affections à germes Gram négatifs et peuvent être à l'origine de néphropathies toxiques. Les aminoglycosides sont essentiellement éliminés par la filtration glomérulaire. Ils sont ensuite réabsorbés par le tubule proximal ou ils s'accumulent et entraînent une altération de la fonction mitochondriale et une fragilisation lysosomiale à l'origine de la nécrose tubulaire (**Engelhardt & Brown, 1987**).

Les agents réputés les plus néphrotoxiques dans cette famille sont la néomycine, la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine et la streptomycine. Parmi ceux-ci, la gentamicine est l'antibiotique le plus largement utilisé et son pouvoir néphrotoxique a souvent été cité dans la littérature. Actuellement, on recommande d'administrer la gentamicine qu'une seule fois par jour pour optimiser le rapport bénéfice sur risque. En effet, la gentamicine est un antibiotique concentration-dépendant, c'est-à-dire que son action est tributaire d'un effet pic. En revanche, l'accumulation dans le cortex rénal est saturable. L'animal insuffisant rénal est beaucoup plus sensible à la néphrotoxicité de la gentamicine que l'animal sain.

Parmi les marqueurs usuels en biochimie (plasmatiques ou urinaires), il n'existe pas de bons indicateurs de la néphrotoxicité de la gentamicine, à l'exception d'une augmentation précoce de l'activité des enzymes urinaires. Il est déconseillé d'administrer de la gentamicine chez l'insuffisant rénal même si une surveillance adéquate est réalisée. Dans le cas où un traitement avec de la gentamicine est nécessaire, il convient de surveiller la densité urinaire, la protéinurie, la concentration plasmatique de créatinine ainsi que la quantité d'urine émise.

Le traitement de la néphrotoxicité induite par la gentamicine consiste en une thérapie liquidienne, une supplémentation orale calcique (le calcium est un antagoniste des aminoglycosides dans la mitochondrie), de la carbénicilline et de la ticarcilline (qui complexent les aminoglycosides circulants).

L'utilisation du furosémide est à proscrire car le diurétique potentialise l'effet néphrotoxique de la gentamicine (**Engelhardt & Brown, 1987**).

#### ➤ Autres antibiotiques :

Parmi les céphalosporines, la céphaloridine (non commercialisée en médecine vétérinaire) est considérée comme la plus néphrotoxique. Elle inhibe le transport des cations dans le rein et entraîne une nécrose tubulaire aiguë (**Engelhardt & Brown, 1987**). Chez le chien insuffisant rénal, sa demi-vie s'accroît quand la fonction rénale est altérée (**Klausner et al., 1977**).

Les pénicillines ne sont pas des agents directement néphrotoxiques, mais peuvent entraîner, lors d'une hypersensibilité, une glomérulonéphrite et une néphropathie tubulo-interstitielle (**Engelhardt & Brown, 1987**).

Les tétracyclines et les sulfamides peuvent également aggraver une insuffisance rénale préexistante et sont donc déconseillés (**Engelhardt & Brown, 1987**). L'oxytétracycline n'est pas métabolisée et est éliminée principalement par filtration glomérulaire sans transport tubulaire. Chez le chien insuffisant rénal ayant une diminution du taux de filtration glomérulaire de plus de 75 p. cent, le temps de demi-vie peut être doublé pour l'oxytétracycline administrée par voie intraveineuse (**Duffee et al., 1990**).

#### III.4.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) :

L'utilisation des A.I.N.S. dans l'insuffisance rénale présente deux aspects à maîtriser : un aspect pharmacocinétique et un aspect pharmacodynamique. L'insuffisance rénale est capable de diminuer l'élimination de l'A.I.N.S. et ainsi d'entraîner des effets secondaires analogues à ceux d'un surdosage. A ce titre, des adaptations du schéma posologique s'imposent. A cela s'ajoutent les effets propres des A.I.N.S. sur la circulation rénale.

En médecine vétérinaire, les A.I.N.S. ont été cités dans la littérature pour leurs propriétés néphrotoxiques. La toxicité rénale des A.I.N.S. peut se manifester par une néphropathie interstitielle, une nécrose papillaire, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale aiguë ou chronique (**Kore, 1990**). Les A.I.N.S. exercent leur action anti-inflammatoire et leur toxicité rénale en inhibant la cyclooxygénase, nécessaire à la synthèse des prostaglandines. Dans le rein, l'inhibition de la formation de PGE2 entraîne une diminution de la perfusion du parenchyme rénal et donc une ischémie, notamment dans la région papillaire (**Kore, 1990**). Leur pouvoir ulcérogène pourrait également aggraver les lésions gastro-intestinales observées dans le syndrome urémique.

Chez le chien, peu d'informations sont disponibles dans la littérature. La flunixin méglumine est déconseillée chez le chien hypovolémique ou insuffisant rénal comme traitement antalgique postopératoire (**Smitherman, 1992**). Sur un modèle d'insuffisance rénale chez le lapin, une diminution significative de la clairance de l'énantiomère S de l'ibuprofène a été observée (**Chen et al., 1994**). Il semble donc que les A.I.N.S. soient déconseillés. Cependant, dans une étude préliminaire (*Lefebvre HP, résultats non publiés*), il a été montré que la clairance de l'acide tolfénamique n'était pas diminuée chez le chien insuffisant, mais au contraire augmentée. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire avec ce principe actif : une insuffisance rénale n'amplifie pas les effets secondaires via une altération à caractère pharmacocinétique. Néanmoins, un risque d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante peut persister et une évaluation du rapport bénéfice sur risque reste nécessaire.

#### **III.4.2.3. Autres médicaments néphrotoxiques :**

Le cisplatine, utilisé en chimiothérapie anticancéreuse, présente une néphrotoxicité importante. Une étude a prouvé que le moment d'administration avait un effet significatif sur le développement de la néphrotoxicité : les chiens recevant le cisplatine l'après-midi présentent moins d'effets toxiques que ceux qui le reçoivent le matin (**Hardie et al., 1991**).

Les métabolites du méthoxyflurane, notamment le fluor, pourraient également être néphrotoxiques chez le chien (**Engelhardt & Brown, 1987**). L'élimination du pentobarbital ne semble pas être modifiée par l'insuffisance rénale (**Davis et al., 1973**).

Le thiacétarsamide, utilisé dans le traitement de la dirofilariose, est également néphrotoxique (**Engelhardt & Brown, 1987**).

Le bleu de méthylène, utilisé en perfusion pour l'identification de tumeurs, ainsi que les produits de contraste utilisés en urographie ont également été déconseillés par certains auteurs chez l'animal insuffisant rénal (**Daley et al., 1994; OSUNA et al., 1990**).

**En conclusion**, face à l'absence actuelle de données précises concernant le devenir du médicament chez le chien à défaillance rénale, les règles pratiques d'utilisation du médicament chez l'insuffisant rénal sont les suivantes :

- 1- Tout traitement doit être mis en œuvre de façon raisonnée et le médicament choisi doit être spécifique.
- 2- Les associations de médicaments doivent autant que possible être limitées en raison des risques d'interactions médicamenteuses pouvant entraîner une néphrotoxicité.
- 3- Le praticien doit connaître les caractéristiques pharmacocinétiques du produit qu'il utilise, ainsi que ses effets secondaires et indésirables.
- 4- Une évaluation, si possible quantitative, de la fonction rénale devrait être réalisée avant tout traitement.
- 5- Le schéma posologique doit être ajusté ; la posologie est généralement diminuée.
- 6- Un suivi thérapeutique rigoureux est nécessaire afin de déceler tout signe d'intolérance au traitement instauré.

### **III.5. Prise en charge diététique d'un chien insuffisant rénal :**

#### **III.5.1. Principes généraux :**

Cette alimentation doit permettre de corriger les déséquilibres de l'insuffisant rénal, et qui, si l'on n'intervient pas, vont s'aggraver jusqu'à entraîner la mort de l'animal. Des anomalies métaboliques diverses qui modifient l'état nutritionnel surviennent lors d'une insuffisance rénale chronique.

Elles comprennent une altération de la clairance des produits azotés du métabolisme des protéines, l'altération de la régulation du Na, du K et du P, l'altération du métabolisme de la vitamine D et fréquemment de l'anorexie.

L'objectif du traitement alimentaire en cas d'insuffisance rénale est de diminuer la « charge de travail » des reins et les déchets métaboliques qui ne peuvent être facilement éliminés. La première étape est d'assurer un équilibre hydrique normal. Que l'animal soit polyurique, oligurique ou anurique, l'eau doit toujours être largement disponible. L'urémie, si elle est élevée, peut être diminuée en réduisant les aliments qui, au cours du processus de désamination hépatique, produisent de l'azote (comme l'urée). Pour cela l'énergie doit principalement provenir de graisses et d'hydrates de carbone facilement digestes et moins des protéines. La quantité de protéines alimentaires doit correspondre à la quantité minimale qui couvre les besoins de turnover des enzymes et de réparation des tissus. L'apport en phosphore doit également être limité.

Le régime doit être énergétiquement dense, contenir un taux modéré à restreint (15-20% chez les chiens) de protéines de haute valeur biologique, et pas plus de 0,4-0,6% de phosphore et 0,2-0,4% de sodium de la matière sèche, avec un niveau équilibré de calcium et des taux augmentés de vitamines hydrosolubles. Ces quantités sont inférieures à celles de nombreux aliments du commerce, ce qui nécessite souvent un changement alimentaire.

Si l'insuffisance rénale s'aggrave et si les taux d'urée et de phosphore ne peuvent plus être maintenus proches de la normale, le contenu en graisses du régime doit être augmenté. L'ajout d'une ½ tasse de graisses comme des graisses de viande de boeuf cuite, de peau de poulet, ou des lipides aromatisés au régime augmente la densité énergétique et améliore l'appétence. Cela aide à satisfaire les besoins énergétiques de l'animal avec une moindre quantité totale d'aliments consommés et, par conséquent, moins de protéines. Savoir quand un changement de régime est recommandé, c.-à-d. à quelle valeur de la créatinémie et d'urémie, est un problème qui reste ouvert ; cependant, il est beaucoup plus facile de modifier le régime lorsque l'animal se sent relativement bien plutôt que lorsqu'une anorexie est cliniquement apparente. Il n'y a aucun mal à modifier le régime plus tôt que nécessaire ; en fait, certains aliments à objectif nutritionnel destinés aux affections rénales tendent à alcaliniser le pH sanguin alors que l'acidose commence, ce qui aide de manière subjective l'animal à se sentir et à manger mieux. (**Le Manuel Vétérinaire Merck, 2002**).

### III.5.2. Composition nutritionnelle du régime de l'insuffisant rénal

#### ➤ L'eau :

Elle doit être donnée à volonté. Il faut particulièrement insister sur ce point auprès de la clientèle, car un animal insuffisant rénal qui présente une polyurie doit obligatoirement recevoir autant d'eau qu'il en perd dans ses urines, sous peine de déshydratation (**Colin, 2000**).

#### ➤ Les protéines :

La diminution de la capacité du rein à excréter les catabolites protéiques azotés et non azotés est l'une des principales causes des symptômes de l'urémie et des modifications des paramètres de laboratoire chez les chiens atteints d'insuffisance rénale. Des études ont montré que la restriction protéique et phosphorée dans l'alimentation peut diminuer l'azotémie et apporter un bénéfice aux chiens atteints d'IRC.

Il existe toutefois des inconvénients liés à une restriction protéique trop importante. Un aliment à taux protéique très bas peut être refusé par l'animal, et il entraîne une malnutrition protéique, comme le prouvent la perte de poids et la diminution de l'albumine sérique (**Barsanti & Finco, 1985**).

En résumé, il est évident que la restriction en protéines (et en phosphore) est souhaitable lors du traitement de l'IRC, car de forts taux protéiques peuvent être associés à des troubles cliniques plus graves, des anomalies des paramètres de laboratoire et des lésions rénales. Toutefois, on évitera une restriction excessive en protéines, à cause du risque de malnutrition protéique et d'autres effets secondaires. Le niveau de restriction protéique est également discutable, compte tenu du manque de preuves de la progression de la maladie rénale lors de régimes modérément réduits en protéines. Il semble donc logique de recommander l'adaptation du traitement en fonction de la gravité de l'affection et de la réponse de chaque animal.

### ➤ **L'apport énergétique :**

Il est très important que l'animal ne maigrisse pas, et au contraire qu'il renouvelle ses protéines (masse musculaire). La ration doit donc couvrir ses besoins énergétiques, en utilisant principalement les glucides et les lipides, tout en limitant les sources protéiques. Un taux élevé de lipides augmente également l'appétence de la ration, ce qui est un facteur intéressant chez l'insuffisant rénal, dont l'appétit tend à baisser (**Colin, 2000**).

L'énergie doit être suffisante pour couvrir les besoins de l'animal à partir des sources non protéiques. Chez les chiens atteints d'IRC, il est important de réduire le catabolisme des protéines (à partir de sources alimentaires ou endogènes) pour fournir de l'énergie, car cela ajouterait des déchets azotés qui nécessitent une élimination par un rein insuffisant. Le but est donc de couvrir les besoins de l'animal à partir de sources alimentaires non protéiques.

Les glucides comme les lipides remplissent ces objectifs, mais les lipides ont l'avantage de fournir deux fois plus d'énergie par gramme et d'améliorer l'appétence de l'aliment (**Markwell, 1996**).

### ➤ **Les minéraux :**

#### • **Phosphore :**

Le phosphore est l'élément dont les conséquences pathologiques sont les plus importantes. Il est donc primordial de réduire son apport, afin de limiter la progression de l'insuffisance rénale. D'où l'importance d'utiliser, dès que la maladie est connue, des aliments diététiques dont la teneur en phosphore est fortement réduite.

#### • **Calcium :**

L'apport de calcium ne semble pas modifier l'évolution de la maladie, mais un excès pourrait favoriser les calcifications tissulaires: son taux reste donc voisin de la normale.

- **Sodium :**

La teneur en sodium était auparavant augmentée pour stimuler l'élimination urinaire. En raison des risques d'hypertension associés à l'IRC, on préfère aujourd'hui la réduire, mais de façon modérée. En effet, un manque de sodium aurait des conséquences métaboliques tout aussi graves. Il faut également éviter une restriction importante en sodium. Cela peut entraîner une déshydratation chez certains chiens atteints d'IRC qui sont incapables de s'adapter à une variation de l'apport en sodium. Cela peut également réduire la capacité à réabsorber les bicarbonates, contribuant ainsi à une acidose métabolique (**Polzin et al., 1989**).

➤ **Les vitamines :**

Il n'est pas utile de supplémenter l'alimentation en vitamines liposoluble, telles que la vitamine A, sous peine d'excès.

Les vitamines du groupe B seront augmentées pour compenser les pertes éventuelles. La polyurie est un symptôme fréquent chez le chien atteint d'IRC. Les vitamines hydrosolubles, éliminées dans l'urine, ne sont pas stockées dans l'organisme, ce qui peut conduire à une carence chez les animaux polyuriques (**Kopple, 1984**).

**En conclusion**, selon le stade évolutif de l'insuffisance rénale, des restrictions plus ou moins importantes seront nécessaires, d'où l'importance de réadapter en permanence le régime du chien, d'effectuer un suivi clinique et biologique régulier de l'animal sont indispensables en vue d'ajuster l'aliment à chaque nouvelle étape de son équilibre métabolique.

A la différence de l'alimentation physiologique, l'alimentation diététique représente ainsi un véritable moyen thérapeutique dont la prescription doit être suivie au même titre qu'un traitement médicamenteux. Dans le cas de l'insuffisance rénale, ce suivi de l'animal, et il convient d'insister sur l'absolu nécessité de ne fournir aucune autre alimentation.

CONCLUSION

## CONCLUSION GENERALE

L'allongement de l'espérance de vie des chiens du fait de l'amélioration de leurs conditions de vie et de leur alimentation, s'est malheureusement accompagné de l'augmentation de l'incidence de différentes pathologies liées au vieillissement des différents organes et fonctions. Ainsi l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et le diabète constituent les pathologies majeures rencontrées chez le chien âgé. Elles peuvent survenir de manière isolée, mais le plus souvent elles sont associées les une aux autres, compliquant ainsi grandement le travail du praticien. La démarche diagnostique et clinique de ce dernier doit être particulièrement minutieuse et méthodique afin de définir le plus précocement possible le degré d'atteinte de l'animal. La recherche par conséquent de signes avant-coureurs doit être encouragée, notamment chez les animaux vieillissants, au cours des consultations vaccinales. Enfin, le praticien doit enfin tenir compte des interactions possibles des différentes associations médicamenteuses administrées ainsi que des modifications des capacités d'élimination chez l'insuffisant rénale par exemple. L'évaluation des différentes fonctions et notamment de la fonction rénale devient par conséquent une condition indispensable à la mise en route de tout traitement chez le vieux chien, ce qui permettra d'ajuster le cas échéant les schémas thérapeutique et posologique.

Ainsi, et quelque soit la pathologie (IC, IR ou diabète), un suivi thérapeutique rigoureux s'impose afin de déceler tout signe d'intolérance au traitement instauré.

En effet, la meilleure compréhension des différents mécanismes physio-pathogéniques impliqués dans la genèse, l'entretien et souvent les complications qui accompagnent ces pathologies, a permis la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques et la prévention de nombreux effets secondaires et complications diverses.

Au terme de notre exposé, il est difficile de passer sous silence l'importance capitale que revêt l'instauration d'une diététique adaptée à chacune de ces pathologies.

En effet, la réussite du traitement médicamenteux à long terme ne saurait être dissociée du respect de mesures diététiques strictes.

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

- AAFCO. CAT FOOD NUTRIENT PROFILES. FEEDSTUFFS, 2000;72(29):75.
- ANDERSON RJ, LINAS SL, BERNS AS, HENRICH WL, MILLER TR, GABOW PA, SCHRIER RW. NONOLIGURIC ACUTE RENAL FAILURE. N. ENGL. J. MED, 1977;296(20):1134-1138.
- ANDERSON WP, WOODS RL. INTRARENAL EFFECTS OF ANGIOTENSIN II IN RENAL ARTERY STENOSIS. KIDNEY INT. 1987;31:S157-S167.
- ANDRE-FONTAINE G, RUVOEN-CLOUET N, GANIERE JP. DONNEES RECENTES SUR LA LEPTOSPIROSE CANINE. REC. MED. VET; 1994;170(10/11): 663-668,
- ATKINSON MA, EISENBARTH GS. TYPE 1 DIABETES: NEW PERSPECTIVES ON DISEASE PATHOGENESIS AND TREATMENT. *LANCET* 2001; 358: 221-229.
- ATKINSON MA, MACLAREN NK. THE PATHOGENESIS OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS. *N ENGL J MED* 1994; 331: 1428-1436.
- BADR KF, ICHIKAWA K. PRERENAL FAILURE : A DELETERIOUS SHIFT FROM RENAL COMPENSATION TO DECOMPENSATION. N. ENGL. J. MED. 1988;319:623-629.
- BANKS K.L. (1981) CHANGES IN THE IMMUNE RESPONSE RELATED TO AGE VET. CLIN. OF NORTH AM. : SMALL ANIM. PRACT., 11, 4, 683-688
- BARONE (1978). ANATOMIE COMPAREE DES MAMMIFERES DOMESTIQUES. LYON.
- BECK F, THURAU K, GSTRAUNTHALER G. PATHOPHYSIOLOGY AND PATHOBIOCHEMISTRY OF ACUTE RENAL FAILURE, IN : SELDIN DW & GIEBISCH G EDS. THE KIDNEY : PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY. 2ND ED., NEW YORK : RAVEN PRESS, 1992:3157-3179.
- BERTHIER A., DEBRAEKELEER J. (1996), NUTRITION IN : RHONE MERIEUX, C.N.V.S.P.A, (EDS.). GERIATRIE CANINE ET FELINE, PRAT. MED. CHIR. ANIM. CIE., LEZAY, 57-68
- BERTHOUX C. CONTRIBUTION A L'ETUDE DES BIOPSIES RENALES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES. THESE DOCT. VET 1989;LYON,N°33. 3-BROBST D. URINALYSIS AND ASSOCIATED LABORATORY PROCEDURES. VET. CLIN. OF NORTH AM. (SMALL AN. PRACT.) 1989.19(5),929-949.
- BERTHOUX C. CONTRIBUTION FI L'ETUDE DES BIOPSIES RENALES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES. THESE MED. VET., LYON, 1989:140 P. (PEUT ETRE REPETER)
- BLANCHARD G. PREVENTION DE ROBASITE DES CARNIVORES DOMESTIGUES. POINT VET. 2001:213:22-25.
- BLANCHARD G. TRAITEMENT DE TOBESITE DES CARNIVORES DOMESTIQUES. POINT VET. 2001;213:26-30.
- BLAXTER AC, CRUFEYDE-JONES TJ. CONCURRENT DIABETES MELLITUS CASES AND HYPERADRENOCORTICISM IN THE DOG DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF EIGHT CASES. JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE, 1990;31:117-122.

- BODSON-FREICHE V, PELLETIER B : CONSEQUENCES DU MAUVAIS FONCTIONNEMENT CARDIAQUE: L'INSUFFISANCE CIRCULATOIRE ET SON DIAGNOSTIC. DANS : BODSON-FREICHE V, CORLOUER JPH, HERVE D, PELLETIER B, PIETTE-BECK MH, EDS, GUIDE DE CARDIOLOGIE CANINE. DISTRIVET, PARIS, 1994 : 42-57\_
- BOMASSI E, vade-mecum en cardiologie vétérinaire Ed Med'Com. Paris 2001.
- BONNET J-M & CADORET J-L point vet V26 N 166 1995.
- BOSWOOD A. RATIONALE FOR THE USE OF DRUGS IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE 3. POSITIVE INOTROPES. IN PRACTICE. 1999;21:253-258.
- BOULOUIS H.J. (1990) VIEILLISSEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE : CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES PT. VET., 22, 235-241
- BOVEE KC. INFLUENCE OF DIETARY PROTEIN ON RENAL FUNCTION IN DOGS. J. NUT. 1991;121Z128-S139.
- BRACE J.-J. (1981) THÉORIES OF AGING VET. CLIN. OF NORTH AM. : SMALL ANIM. PRACT., 11, 4, 811-813
- BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETTER TH. DIETARY PROTEIN INTAKE AND THE PROGRESSIVE NATURE OF KIDNEY DISEASE THE ROLE OF HEMODYNAMICALLY MEDIATED GLOMERULAR INJURY IN THE PATHOGENESIS OF PROGRESSIVE GLOMERULAR SCLEROSIS IN AGING, RENAL ABLATION, AND INTRINSIC RENAL DISEASE. N. ENGL. J. MED. 1982;307(10:652-659.
- BROBST D. Urinalysis and associated laboratory procedures. Vet. Clin. of North Am. (Small An. Pract.) 1989.19(5),929-949.
- BROWN SA, NAVAR LG. SINGLE-NEPHRON RESPONSES TO SYSTEMIC ADMINISTRATION OF AMINO-ACIDS IN DOGS. AM. J. PHYSIOL. 1990;259:F739-F746.
- CANAUD B. INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE. ETIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE, CLINIQUE, DIAGNOSTIC, PRINCIPES THERAPEUTIQUES. REV. PRAT. 1992,42(6):748756.
- CARMINES P, NAVAR LG. DISPARATE EFFECTS OF CA CHANNEL BLOCKADE ON AFFERENT AND EFFERENT RESPONSES TO ANG II. AM. J. PHYSIOL. 1989;25:F1015 F1020.
- CHAPPUIS G., GERMAIN C. (1996),IMMUNOLOGIE,IN : RHONE MERIEUX, C.N.V.S.P.A. (EDS.). GERIATRIE CANINE ET FELINE, PRAT. MED. CHIR. ANIM. CIE., LEZAY, 47-50
- CHEN C-Y. PANG VF, CHEN C-S. ASSESSMENT OF IBUPROFEN ASSOCIATED NEPHROTOXICITY IN RENAL DYSFUNCTION. J. PHARMACOL, EXP. THER 1994,270(31:1307-1312.
- CHETBOUL V : AFFECTIONS VALVULAIRES ACQUISES. DANS : ENCYCLOPEDIE VETERINAIRE, PARIS, 1994. CARDIOLOGIE 0600: 1-9.
- CHEW DJ, DI BARTOLA SR DIAGNOSIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF RENAL DISEASE. IN ETTINGER SJ: TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. 2ND ED, PHILADELPHIA: WB SAUNDERS, 893-1961 7-COTARD JP. NEPHROLOGIE ET UROLOGIE DU CHIEN ET DU CHAT. PARIS, PMCAC, 1993;487P.

- CHEW DJ. FLUID THERAPY DURING INTRINSIC RENAL FAILURE. IN : FLUID THERAPY IN SMALL ANIMAL PRACTICE. PHILADELPHIA : DIBARTOLA, 1992 ;554-572.
  
- COBB M, MICHELL AR. PLASMA ELEC.- TROLYTE CONCENTRATIONS IN DOGS RECEIVING DIURETIC THERAPY FOR CARDIAC FAILURE. J. SMALL ARM PRACT. 1992;33:525-529.
- COHEN-SOLAL A, LOGEART D, SEKNADJI P : MECANISMES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. REV. PRAT. 1997. 47: 2109 – 2113.
- COLLET M : NOTION D'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET COMPENSATION CARDIOVASCULAIRE. POINT VET, 1980, 10 (N° 47): 61-67.
- COLLET M, LE BOBINNEC ELECTROCARDIOGRAPHIE ET RYTHMOLOGIE CANINES.ED. POINT VET, 2001 ,223-236.
- COTARD JP. INSUFFISANCE RENALE AIGUE DU CHIEN ET DU CHAT. ENCYCLOPEDIE VETERINAIRE. URO-NEPHROLOGIE. PARIS : EDITIONS TECHNIQUES, 1993;5(0700):114.
- COTARD JP. LES DIURETIQUES. IN: COTARD JP. NEPHROLOGIE ET UROLOGIE. PMCAC ED.PARIS, 1993:467-470.
- COTARD JP. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT. P.M.C.A.C. 1991;26(6):507-523.
- COTARD JP. NEPHROLOGIE ET UROLOGIE DU CHIEN ET DU CHAT. PARIS CONFERENCE NATIONALE DES VETERINAIRES SPECIALISES EN FETUS AMMAUX, 1993:121-157.
- COTARD JP, FORRESTER SD, BRANDT KS. THE DIAGNOSTIC APPROACH TO THE PATIENT WITH ACUTE RENAL FAILURE. VET. MED, 1994;3:212-218.
- DAIRIN F. (1996) ,BIEN-FONDE DE LA MISE EN PLACE D'UNE CONSULTATION SPECIALISEE CHEZ L'ANIMAL AGE,IN : RHONE MERIEUX. C.NV.S.P.A. (EDS.). GERIATRIE CANINE ET FELINE, PRAT. MED. CHIR. ANIM. CIE., LEZAY, 17-21.
- DALEY CA, FINN-BODNER ST, LENZ SD. CONTRAST-INDUCED RENAL FAILURE DOCUMENTED BY COLOR DOPPLER IMAGING IN A DOG J. AM, ANIM. HOSP. ASSOC, 1994;30:33-37.
- DAVIES M. (1992),BIOLOGY OF AGING, THEORIES OF AGING,IN : BROCKLEHURST J.C. (EDS.). TEXTBOOK OFGERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY, CHURCHILL LIVINGSTONE EDS., 62-81
- DAVIES M. (1996),MANAGEMENT OF CANINE AND FELINE UROLITHIASIS, LN : BAINBRIDGE J., ELIOTT J. (EDS.). MANUAL OF CANINE AND FELINE NEPHROLOGY AND UROLOGY, BRITISH SMALL ANIM. ASS., KINGSLEY HOUSE, 209-220
- DAVIS LE, BAGGOT JD, NEFF DAVIS CA, POWERS TE. ELIMINATION KINETICS OF PENTOBARBITAL IN NEPHRECTOMIZED DOGS. AM. J. VET. RES. 1973,34(2):231-233.
- DE BOEUCK DEUXIEME EDITION PHARMACOLOGIE 1992
  
- DELAUGHTER MC, TAFFET GE, FIOROTTO ML, ENTMAN ML, SCHWARTZ RJ : LOCAL INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 EXPRESSION INDUCES PHYSIOLOGIE, THEN PATHOLOGIE, CARDIAC HYPERTROPHY IN TRANSGENIC MICE. FASEB J, 1999. 13(14): 1923-1929.

- DI BARTOLA SP, DAVENPORT DJ, CHEW DJ. RENAL FAILURE IN YOUNG DOGS. IN KIRK CURRENT VETERINARY THERAPY X "SMALL ANIMAL PRACTICE" W.B. SAUNDERS, 1989;1166-1169,
- DI BARTOLA SP, TARR MJ, WEBB DM.: CLINICOPATHOLOGIC FINDINGS IN DOGS WITH RENAL AMYLOIDOSIS. J. AM. VET. MED. ASS.1989;195:358-364.
- CHEW DJ, DI BARTOLA SR DIAGNOSIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF RENAL DISEASE. IN ETTINGER SJ: TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. 2ND ED, PHILADELPHIA: WB SAUNDERS, 893-1961 7-
- DUFFEE NE, BEVILL RF, KORITZ GD, SCHAEFFER DJ. AN EXPERIMENTAL MODEL FOR PHARMACOKINETIC ANALYSIS IN RENAL FAILURE. J. PHARMACOLDN. BIOPHARRN. 1990; 1 8(1):71-86.
- ENGELHARDT JA, BROWN SA .DRUG-RELATED NEPHROPATHIES. PART IL COMMONLY USED DRUGS. COMP. CONT. ED. PRACT. VET. 1987;9(3):281-289.
- ETTINGER SJ, LE BOBINNEC G, COTE E. ELECTROCARDIOGRAPHY. IN: ETTINGER SI, FELDMAN EC. TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, WB SAUNDERS ED, PHILADELPHIA, 2000 1800-833.
- ETTINGER SJ, BENITZ AM, ERICSSON GE, ET AL. EFFECTS OF ENALAPRIL MALEATE ON SURVIVAL OF DOGS WITH NATURALLY ACQUIRED HEART FAILURE. THE LONG-TERM INVESTIGATION OF VETERINARY ENALAPRIL (LIVE) STUDY GROUP. J AM VET MED ASSOC 1998;2131111:1573-7
- ETTINGER SJ, LE BOBINNEC G, COTE E. ELECTROCARDIOGRAPHY. IN: ETTINGER SI, FELDMAN EC. TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, WB SAUNDERS ED, PHILADELPHIA, 2001,800-833.
- FELDMAN EC, NELSON RW., DIABETES NELLITUS. DIABETIC KETOACIDOSIS, IN : CANINE AND FELINE ENDOCRINOLOGY AND REPRODUCTION. W.B. SAUNDERS COMPANY, 1987:229-303.
- FERNER RE. DRUG-INDUCED DIABETES. *BAILLIERES CLIN ENDOCRINOL METAB* 1992; 6: 849-866.
- FINCO DR, BARSANTI JA, BROXN SA. SOLUTEFRACTIONAL EXCRETION RATES. IN KIRK CURRENT VETERINARY THERAPY XI "SMALL ANIMAL PRACTICE" W.B SAUNDERS, 1992;818-820,
- FINCO DR, BARSANTI JA. CLINICAL EVALUATION OF RENAL FUNCTION : A CRITICAL APPRAISAL OF PROCEDURES AND INTERPRETATIONS. IN KIRK : CURRENT VETERINARY THERAPY X "SMALL ANIMAL PRACTICE" W.B. SAUNDERS, 1989;1123-1126.
- FINCO DR, BROWN SA, CROWEL WA, DUNCAN RJ, BARSANTI JA, BENNE7T SE. EFFECTS OF DIETARY PHOSPHORUS AND PROTEIN IN DOGS WITH CHRONIC RENAL FAILURE. AM. J. VET. RES. 1992;53(12):2264-2271.
- FINCO DR. FLUID THERAPY. IN : CURRENT VETERINARY THERAPY VI, PHILADELPHIA : KIRK, 1977:3-12.

- FORD SL, NELSON RW, FELDMAN LC, NIWA D. INSULIN RESISTANCE IN THREE DOGS WITH HYPOTHYROIDISM AND DIABETES MELLITUS. *JAVMA*. 1993;202:1478-1480.
- FORRESTER SD, BRANDT KS. THE DIAGNOSTIC APPROACH TO THE PATIENT WITH ACUTE RENAL FAILURE. *VET. MED*, 1994;3:212-218.
- FREDERICKSON ED, BRADLEY T, GOLDBERG L. BLOCKADE OF RENAL EFFECTS OF DOPAMINE IN THE DOG BY THE DAI ANTAGONIST SCH 23390. *AM. J. PHYSIOL.* 1985;249:236-F240.
- FROGUEL P, ZOUALI H ET AL. FAMILIAL HYPERGLYCEMIA DUE TO MUTATIONS IN GLUCOKINASE. DEFINITION OF A SUBTYPE OF DIABETES MELLITUS. *N ENGL J MED* 1993; 328: 697-702.
- FUJII YO, WATANABE N, UENO Y, WAKAO Y EFFECTS OF LOW-DOSE DIGOXIN ON HEART RATE VARIABILITY IN DOGS WITH ASYMPTOMATIC MITRAL REGURGITATION. *PROC ACVIM CONGRESS, SEATTLE, 2000.*
- GLEADHILL A. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RENAL FAILURE IN THE DOG . *IN PRACTICE*. 1994;7:216-223.
- GLEADHILL A. EVALUATION OF SCREENING TESTS FOR RENAL INSUFFICIENCY IN THE DOG. *J. SMALL ANIM. PRACT.* 1984;35:391-396
- GOGNY MARC, *point vet numéro spécial actualités thérapeutiques en cardiologie 2002.*
- GOLDSTON R.T. (1995), INTRODUCTION AND OVERVIEW OF GERIATRICS, IN GOLDSTON R.T., ILOSKINS J.D. (EDS.). *GERIATRICS & GERONTOLOGY OF THE DOG AND CAT*, W.B. SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA, 1-9.
- GOY-THOLLOT , *point vet V 26 N 161 1994.*
- GRANDJEAN O, PARAGON BM, HEINIS V, GRAND-JEAN R. DIETETIC PREVENTIVE AND PALLIATIVE DU DIABETE CHEZ LE CHIEN. *REC. MED. VET.*, 1989;165(6-7):631-641.
- GRAUER GF. CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION OF EARLY RENAL DISEASE IN DOGS. *COMP. ON CONT. ED. FOR THE PRACT. VET.* 1985;7:32-39.
- HAGGSTROM J, HANSSON K, KARLBERG B, KVART C, MADEJ A, OLSSON K. EFFECTS OF LONG-TERM TREATMENT WITH ENALAPRIL OR HYDRALAZINE ON THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND FLUID BALANCE IN DOGS WITH NATURALLY OCCURRING MITRAL VALVE REGURGITATION. *AM J VET RAS* 1996;57:1645-1652.
- HAMLIN R, NAKAYAMA T. COMPARISON OF SOME PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF 5 ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN NORMAL BEAGLES. *J VET INTERN MED* 1998;12:93-95.
- HARDIE EM, PAGE RL, WILLIAMS PL, FISCHER WD. EFFECT OF TIME OF CISPLATIN ADMINISTRATION ON ITS TOXICITY AND PHARMACOKINETICS IN DOGS. *AM. J. VET. RES.* 1991;52(11):1821-1825.
- HENRICH WL. FUNCTIONAL AND ORGANIC ISCHEMIC RENAL DISEASE. IN SELDIN DW & GIEBISCH G EDS. *THE KIDNEY PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY*. 2ND ED., NEW YORK : RAVEN PRESS, 1992:3289-3304.

- HERRTAGE ME. MANAGEMENT OF RENAL DISEASE IN VETERINARY PRACTICE. IN 1 HALL LW ED. VETERINARY NEPHROLOGY. LONDON HEINEMANN VETERINARY BOOKS, 1983:230-247.
- HOSGOOD G. PHARMACOLOGIC FEATURES AND PHYSIOLOGIC EFFECTS OF DOPAMINE. J. AM. VET MED. ASSOC. 1990;197(9):1209-1211.
- HOSKINS J.D. (1995), HEALTH CARE PROGRAM, IN : GOLDSTON R.T., HOSKINS J.D. (EDS.). GERIATRICS & GERONTOLOGY OF THE DOG AND CAT, W.B. SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA, 11-14.
- HOSKINS J.D., MCCURNIN D.M. (1997) GERIATRIC CARE IN THE LAIE 1990S VET. CLIN. OF NORTH AM. : SMALL ANIM. PRACT., 27, 6, 1273-1275
- HOSTETTER TH. PROGRESSION OF RENAL DISEASE. PROC. 11<sup>TH</sup> ACVIM FORUM. WASHINGTON, DC, MAY 1993:432-433.
- ILE SL, NELSON RW. INSULIN RESISTANCE AND DIABETES MELLITUS. CONTINUING EDUCATION, ARTICLE, 1991:13(2):197-202.
- JACOBS GJ. TREATING CARDIOMYOPATHY IN DOGS AND CATS. VET. MED. 1996;91:544-564.
- KERSTING EJ, NIELSEN SW. EXPERIMENTAL ETHYLENE GLYCOL POISONING IN THE DOG. AM. J. VET. RES. 1966;27(117) :574-582.
- KITTELSON MD. MANAGEMENT OF HEART FAILURE. IN: SMALL ANIMAL CARDIOVASCULAR MEDICINE, KITTELSON MD, KIENLE RD. MOSBY ED. SAINT LOUIS. 1998:149-194.
- KITTLESON MD. THERAPY OF HEART FAILURE. IN: ETTINGER S, FELDTMAN E, EDS. TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. 5 ED. PHILADELPHIA: W.B. SAUNDERS CO, 2000:713-737
- KITTLESON MD. THERAPY OF HEART FAILURE. IN: ETTINGER SJ, FELDMAN EC. TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, WB SAUNDERS ED, PHILADELPHIA, 2000:713-737.(REPETER)
- KLATT P, MUSCHAWECK R, BOSSALER W, MAGERKURTH KO, VANDERBEKE O. METHOD OF COLLECTING URINE AND COMPARATIVE INVESTIGATION OF QUANTITIES EXCRETED BY CATS AND DOGS AFTER ADMINISTRATION OF FUROSEMIDE. AM.). VET. RES. 1975;36(71):919-923.
- KLAUSNER JS, MEUNIER PC, OSBORNE CA, STEVENS JB. STOWE CA. HALF-LIFE OF COPHALORICHNE IN DOGS WITH REDUCED RENAL FUNCTION. AM.). VET. RES. 1977;38(8):1191-1195.
- KLAUSNER JS, OSBORNE C.A. THE URINARY TRACT : MINIMUM AND PROBLEM-SPECIFIC DATA BASES. VET. OLIN. OF NORTH AM. (SMALL AN. PRACT.), 1981;11(3):523-541,
- KLEINKNECHT D. LES INSUFFISANCES RENALES AIGUES MEDICAMENTEUSES ET TOXIQUES. REV. PRAT. 1987;37(31),1842-1848.
- KOEPPEN BM, S. B. (1992). RENAL PHYSIOLOGY. ST LOUIS, MOSBY-YEARS BOOK.

- KORE AM. TOXICOLOGY OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS. VET. CLIN. N. AM. SMALL ANIM. PRACT 1990;20(2):419-430.
- KRONFELD DS. APPROCHE DIETETIQUE DE LA DEGENERESCENCE RENALE SENILE ET DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE CHEZ LE CHIEN. REC. MED. VET. 1989;165(6-7):623-630.
- KRONFELD DS. DIETARY MANAGEMENT OF RENAL SENESCENCE AND FAILURE IN DOGS. AUST. VET. J. 1994;71(10):328-331.
  
- KVART C, HAGGSTROM J, PEDERSEN HD, ET AL. EFFICACY OF ENALAPRIL FOR PREVENTION OF CONGESTIVE HEART FAILURE IN DOGS WITH MYXOMATOUS VALVE DISEASE AND ASYMPTOMATIC MITRAL REGURGITATION. J VET INTERN MED 2002;16:111:80-8.
- LE BOBBINEC G, PIETTE MH : LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IL« A): ROLES ET UTILISATION PRATIQUE CHEZ LES CARNIVORES. PRAT MED CHIR ANIM COMP, 1993. 28: 627-650.
- LE BOBINNEC G, PIETTE MH. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE : ROLES ET UTILISATION PRATIQUE CHEZ LES CARNIVORES. PRAT. MED. CHIR. ANIM. COMP. 1993;28:627-650. (REPETER)
- LE BOBINNEC G. LE SUIVI THERAPEUTIQUE DU CHIEN INSUFFISANT CARDIAQUE. POINT VET. 1998;29:1188:133-43.
- LEFEVRE H, BRAUN JP. UN REIN NORMAL, COMMENT CA MARCHE ? POINT VET. 2001;(NUMERO SPECIAL "UROLOGIE ET NEPHROLOGIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES"):10-15.
- LEVI M, ROWE JW. RENAL FUNCTION AND DYSFUNCTION IN AGING. IN SELDIN DW & GIEBISCH G EDS. THE KIDNEY PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY. 2ND ED., NEW YORK : RAVEN PRESS, 1992:3433-3456.
- LIEBERTHAL W, LEVINSKY NG. ACUTE CLINICAL RENAL FAILURE. IN SELDIN DW & GIEBISCH G EDS. THE KIDNEY LPHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY. 2ND ED., NEW YORK : RAVEN PRESS, 1992:3181-3225.
  
- LOVERAS JJ, DURAND D, TON THAT H, SUC JM. TUBULONEPHRITES AIGUES. REV. PRAT, 1987;37(31):1835-1848.
- LULICH JP, OSBORNE CA, O'BRIEN TD, POLZIN DJ. FELINE RENAL FAILURE : QUESTIONS, ANSWERS, QUESTIONS... COMP. ON CONT. ED. FOR THE PRACT. VET, 1992;14(2):127-152.
- LULICH P, OSBORNE CA. INTERPRETATION OF URINE PROTEIN-CREATININE RATIO IN DOGS AND CATS WITH GLOMERULAR AND NON GLOMERULAR DISORDERS. COMP. ON CONT. ED. FOR THE PRACT. VET 1992;12:57-72.
- LYON X, SCHUTZ Y, BUCLIN T ET COLL. INHIBITION OF NA<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPASE BY DIGOXIN AND ITS RELATION WITH ENERGY EXPENDITURE AND NUTRIENT OXIDATION RATE. AM. J. PHYSIOL. 1995;268:E1051-E1056.

- MAKDASSI R, FOURNIER A. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE. REV. PRAT. 1987;37(31):1819-1825.
- MANOHAR M, SMETZER DL. ATRIAL FIBRILLATION.COMP. CENT. EDUC. PRACT. VET. 1992;14:1327-1333.
- MARTIN M : TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE CHEZ LE CHIEN: CONCEPTS ACTUELS. WALTHAM FOCUS, 1996. 6 (N<sup>o</sup>3 ): 13-20\_ .
- MARTINEZ-MALDONADO M, BENABE JE, CORDOVA HR. CHRONIC CLINICAL INTRINSIC RENAL FAILURE. IN : SELDIN DW & GIEBISCH C EDS. THE KIDNEY : PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY. 2ND ED,NEW YORK RAVEN PRESS, 1992..3227- 3288.
- MARTINEZ-MALDONADO M, BENABE JE, WILCOX JN, WANG S, LUO C. RENAL RENIN, ANGIOTENSINOGEN, AND ANG I-CONVERTING-ENZYME GENE EXPRESSION( 1992)
- MC CAW DL, FLEMING EJ, MIKICIUK MG. INTERPRETATING THE RESULTS OF URINALYSIS : A KEY TO DIAGNOSING RENAL DISORDERS. VET. MED. SMALL ANIM, OLIN, 1989;3:281-286.
- MARTIGNAT & SAÏ , point vet V 26 N 161 1994.
- MC CAW DL, FLEMING EJ, MIKICIUK MG. SELECTING THE RIGHT DIAGNOSTIC TESTS FOR RENAL DISEASE. VET. MED. SMALL ANIM. OLIN, 1989;3:266-
- MILLER PD, KREBS RA, NEAL BJ, MCINTYRE DO. POLYURIC PRERENAL FAILURE, ARCH. INTERN. MED. 1980;140:907-909.
- MINORS SL, O' GRADY MR. RESTING AND DOBUTAMINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHIC FACTORS ASSOCIATED(1998)
- MIYAZAKI H, HIRAI J, TANEIKE T. THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF FUROSEMIDE IN ANESTHETIZED DOGS WITH NORMAL AND EXPERIMENTALLY DECREASED RENAL FUNCTION. JPN. J. VET. SCI. 1990;52(2)1265-273.
- MOISE SN. CVT UPDATE: VENTRICULAR ARRHYTHMIAS.IN: KIRK RW, BONAGURA J. CURRENT VETERINARY THERAPY XIII,WB SAUNDERS ED, PHILADELPHIA, 2000:733-737
- MORAILLON R. (1996),EXAMEN CLINIQUE,IN : RHONE MERIEUX, C.N.V.S.P.A. (EDS.). GERIATRIE CANINE ET FELINE, PRAT. MED. CHIR ANIM. CIE., LEZAY, 23-30
- NAUTRUP 8F1 JUSTUS C, KLEEMANN R. PIMOBENDAN - EINE NEUE POSITIV INOTROP AND VASODILATATORISCH WIRKENDE SUBSTANZ ZUR BEHANDLUNG DER HERZINSUFFIZIENZ DES HUNDES -IN EINER VERGLEICHSUNTERSUCHUNG ZU DIGOXIN. KLEINTIERPRAXIS. 1998;43:509-526.
- NEFF-DAVIS CA, DAVIS LE. SERUM PROTEIN BINDING OF FUTOSEMI DE IN SEVERAL SPECIES. J. VET. RHARMACOL, THOR. 1982;5:293-294.
- NELSON RW, FELDMAN EC, FORD SL, ROEMER OP. EFFECT OF AN ORALLY ADMINISTERED SULFONYLUREA, GLIPIZIDC, FOR TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN CATS - JAVMA, 1993,203(6):821 -827.
- NELSON RW. THE ROLE OF FIBER IN MANAGING DIABETES MELLITUS. VETERINARY MEDICINE, 1989;84 (12).1156 1160.
- NELSON RW. DIETARY MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS. JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE, 1992;33:213-217.

- OSBORNE CA, LOW DJ, FINCO DR. CANINE AND FELINE UROLOGY. PHILADELPHIA : WB SAUNDERS, 1972:291-309.
- OPIE L : *VALVULAR HEART DISEASE AND CARDIOMIOPATHY*. DANS : THE HEART, PHYSIOLOGY, METABOLISM, PHARMACOLOGY AND THERAPY. ED GRUNE AND STRATTON, LONDON, 1986 : 287-299.
- OSUNA DJ, ARMSTRONG PJ, DUNCAN DA, BREITSCH WERDT EB. ACUTE RENAL FAILURE AFTER METHYLENE BLUE INFUSION IN A DOG. J. AM. ANIM. HOSP. ASSOC. 1990;26:410-412.
- PADDLEFORD R.R. (1989) ANESTHESIC CONSIDERATIONS FOR THE GERIATRIC PATIENT VET. CLIN. OF NORTH AM.: SMALL ANIM. PRACT., 19, 1, 13-31.
- PAGEL PS, HEURICK DA, WALTER DC. INFLUENCE OF LEVOSIMENDAN, PIMOBENDAN, AND MILRINONE ON THE REGIONAL DISTRIBUTION OF CARDIAC OUTPUT IN ANAESTHETIZED DOGS. BRIT. J. PHARMACOL, 1996;119:609-615.
- PAGES JP, MOREAU G, TROUILLET JL, PAGES C. LESIONS RENALES DE L'AMYLOSE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT. ETUDE DE 73 OBSERVATIONS (1982-1991). P.M.C.A.C. 1991;26(6):177-193.
- PAGES JP, TROUILLET JL, FABRIES L. INTERET ET LIMITE DE LA BIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RENALE. POINT VET, 1994;26(N° SPECIAL BIOLOGIC CLINIQUE):195-202,
- PAGES JP, TROUILLET JL. INTERET DU DOSAGE DE LA PROTIDEMIE EN NEPHROLOGIE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT. PMCAC, 1989;305-318.
- PAGES JP, TROUILLET JL. LES PROTEINURIES. PMCAC, 1990;25(6)1585-597.
- PETERSON ME, NESBIT OH, SCHAEER M. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CONCURRENT DIABETES MELLITUS AND HYPERADRENOCORTICISM IN THIRTY DOGS.. JAVMA, 1981, 178(L):66-69.
- PETIT C. (1991) PHARMACOLOGIE CLINIQUE DU CHIEN AGE PRAT. MED. CHIR. ANIM. DE., 26, 1, 13-18
- POLZIN D, OSBORNE C, O'BRIEN T. DISEASES OF THE KIDNEYS AND URETER S. IN : TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE DISEASES OF THE DOG AND CAT. 3RD ED, VOL. 2., PHILADELPHIA : ETTINGER, 1989:1962-2048.
- POLZIN DJ, LEININGER JL, OSBORNE CA. CHRONIC, PROGRESSIVE RENAL FAILURE CAN PROGRESSION BE MODIFIED, IN : MICHELL AR ED. RENAL DISEASE IN DOGS AND CATS. COMPARATIVE AND CLINICAL ASPECTS. OXFORD : BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, 1988.129-144.
- POLZIN DJ, OSBORNE C, O'BRIEN T. DISEASES OF THE KIDNEY AND URETERS. IN: ETTINGER SJ; : TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2ND ED PHILADELPHIAWB SAUNDERS : 1962-2046
- POLZIN DJ. SPECTRUM OF CLINICAL AND LABORATORY ABNORMALITIES IN UREMIA. IN KIRK : CURRENT VETERINARY THERAPY X "SMALL ANIMAL PRACTICE" W.B. SAUNDERS, 1989;1133-1138.

- POUCHELON JI, : PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. DANS : ENCYCLOPEDIE VETERINAIRE, PARIS, 1995. CARDIOLOGIE 1300: 1-6.
- POUCHELON JL : DIAGNOSTIC D'UNE CARDIOPATHIE ET D'UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE. DANS : ENCYCLOPEDIE VETERINAIRE, PARIS, 1994. CARDIOLOGIE 0400 : 1-2.
- POUCHELON JL : CONCEPTIONS ACTUALISEES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. 40E CONGRES ANNUEL CNVSPA LYON, 6-7-8 DECEMBRE 1996 .
  
- POUCHELON JL, MATIGNONI L, KING JN : 11W EFECT NF HENAREPRIL ON SURVIVAL LIMES AND CLINICAL SIGNS CF DOGS WITH CONGESTIVE HEURT FAILURE: RESULTS OF A MULTICENTER, PROSPECTIVE,RANDOMI ED DOUBLE-HLINED, PLACEBO-CONTROLLCD LONG-TERM CLINICAT TRIAL. J VET CARDIOL,1999. 1 (N° 1): 7-18.
  
- ROSS LA. FLUID THERAPY FOR ACUTE AND CHRONIC RENAL FAILURE. VET. CLIN N. AM. : SMALL ANIM. PRACT. 1989;191343-359.
- ROUSSELOT J.-F., LABADIE F. (1990) CARDIOLOGIE : LE POINT SUR LES DIURETIQUES PRAT. MED. CHIR. ANIM. DE., 25, 1, 17-25
- ROUSSELOT J-F TRAITEMENT DES TROUBLES DU RYTHRNE.DANS ENCYCLOPEDIC VETERINAIRE, PARIS, 1993:12 PAGES.
- ROUSSELOT J-F, NERVE D. LES ANTI-ARYTHMIQUES,PRAT. MED. CHIT ANIM. COMP. 1986,21(611459-466.
- ROUSSELOT J-F,LABADIE F.LEPOINT SUR LES DIURETIQUES. PRAT. MED. CHIR.ANIM. COMP, 1990; 25(1):17-25
- RUEL Y, MORAILLON R. DIABETE SUCRE. ENDOCRINOLOGIC DES CARNIVORES E.N.V.A., 1993:22-62.
- SAILLARD R. (2000) ETUDE DE LA LONGEVITE CANINE, INFLUENCE DE LA RACE ET DU SEXE, CAUSES DE DECES THESE DE DOCTORAT VETERINAIRE, FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL, 99 PP.
  
- SEBBAG II, SAI P. LE DIABETE INSULINODEPENDANT AUTO IMMUN DE TYPE 1 CHEZ L'HOMME ET LE CHIEN. POINT VET., 1991,23(138):391-405.
- SELMAN PJ, MOL JA, RUTTERMAN OR, RJINBERK A. CANINE GROUWTH HORMONE REGULATION : NEW INSIGHTS. TIJDSCHR. DIERGENEESK, 1993;118(1).365-3'15.
  
- SENT U, HAARER-KINDLER M, I 1BL-TIN A, ET AL. ERGEBNISSE EINER PROSPEKTIVEN MULTICENTERSTUDIE ZUR LANGZEITHTHERTERAPIE MIT DEM ACE-HEMMER RAMIPRIL (VASOTOF8 BEI HUNDEN MIT ERWORBEREN HERZKRANKUNGEN. TEIL 2. KLEINTIER-PRAXIS 2000;45:203-214.
- SENT U, HAARER-KINDLER M, WITTIG A, ET AL. ERGEBNISSE EINER PROSPEKTIVEN MULTICENTERSTUDIE ZUR LANGZEITHTHERTERAPIE MIT DEM ACE-HEMMER RAMIPRIL (NASOTOP) BEI HUNDEN MIT ERWORBEREN HERZKRANKUNGEN. TEIL 1. KLEINTIERPRAXIS 2000;45:123-131.

- SILIART B, ANDRE F. L'INSULINEMIE. INTERET DE CE DOSAGE DANS LES TROUBLES DE LA REGULATION DE LA GLYCEMIE ET CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES CHEZ LE (ALIEN. REC. MED. VET., 1987;163(11):1019-1030.
- SILIART B. PANCREAS ENDOCRINE. ENCYCLOPEDIC VETERINAIRE.1993,1200:1-6.
- SINHA R, FISCH G ET AL. PREVALENCE OF IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MARKED OBESITY. *N ENGL J MED* 2002; 346: 802,810.
- SISSON D, KITTELSON MD. MANAGEMENT OF HEART FAILURE : PRINCIPLES OF TREATMENT,
- SISSON D. MEDICAL,MANAGEMENT OF REFRACTORY CONGESTIVE HEART FAILURE IN DOGS. IN: KIRK'S CURRENT VETERINARY THERAPY. BONAGURA JD.WB SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA. 2000:1308 P.
  
- SMITHERMAN P. INTRA-OPERATIVE USE OF FLUNIXIN MEGLUMINE. VET. REC. 1992;131(20):471.
- SOCIETE LONZA. BALE, SUISSE IN : POINT VET. 2002
- SOHAL R.S., ALLEN R.G. (1988) RELATIONSHIP BETWEEN OXYGEN METABOLISM, AGING AND DEVELOPPEMENT LN : ADVANCES IN FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, 2, 117-160
- SOMOGYI M. EXACERBATION OF DIABETES BY EXCESS INSULIN ACTION. *AM, J. MED.*, 1959;26:169-173.
- SPERELAKIS N, SATOH H, BKAILY G. TAURINE EFFECTS ON IONIC CURRENTS IN MYOCARDIAL CELLS. IN: TAURINE. ED JB LOMBRADINI ET COLL. PLENUM PRESS, NEW YORK, 1992:129-143.
- STEELE OS, SMITH GL. INTRACELLULAR EFFECTS OF TAURINE: STUDIES ON SKINNED CARDIAC PREPARATIONS. IN: TAURINE. ED JB LOMBRADINI ET COLL. PLENUM PRESS, NEW YORK, 1992:163-172.
- STRICKLAND KN. ADVANCES IN ANTIATRHYTHMIC THERAPY IN: ADVANCES IN CARDIOVASCULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY, VET. CLIN. N. AMER.-SMALL ARLIN]. PRATT. 1998;2816)11515-1546.
- SWAAN PW, STEHOUWER MC TUKKER J.J. MOLECULAR MECHANISM FOR THE RELATIVE BINDING AFFINITY TO THE INTESTINAL PEPTIDE CARRIER. COMPARISON OF THREE ACE-INHIBITORS: ENALAPRIL, ENALAPRILAT, AND LISINOPRIL. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA* 1995;1236111:31-8.
- TESTAULT ISABELLE point vet numéro spécial actualités thérapeutiques en cardiologie 2002
- THE BENCH STUDY GROUP. THE EFFECT OF BENAZEPRIL ON SURVIVAL TIMES AND CLINICAL SIGNS OF DOGS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE: RESULTS OF A MULTICENTER, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, LONG-TERM CLINICAL TRIAL. *J VET CARDIOL* 1999;1:7-18.
- THE IMPROVE STUDY GROUP. ACUTE AND SHORT-TERM HEMODYNAMIC, ECHOCARDIOGRAPHIC, AND CLINICAL EFFECTS OF ENALAPRIL MALEATE IN DOGS WITH

- NATURALLY ACQUIRED HEART FAILURE: RESULTS OF THE INVASIVE MULTICENTER PROSPECTIVE VETERINARY EVALUATION OF ENALAPRIL STUDY. *J VET INTERN MED* 1995;9:234-42.
- TOWEL T1, SHELL LC. ENDOCRINOPATHIES THAT AFFECT PERIPHERAL NERVES OF CATS AND DOGS. CONTINUING EDUCATION ARTICLE, 1994,6(2):157-196.
  - TRETON J. (1992) INTERET DE L'UTILISATION DE L'ANIMAL POUR L'ETUDE DU VIEILLISSEMENT *SCI. TECK. ANIM. LAB.*, 17, 77-83.
  - VANDAELE E. (2001) L'ESTRIOL : UNE ACTION BREVE POUR MOINS D'EFFETS SECONDAIRES *PT. VET.*, 214, 16-17.
  - VANDAELE E. TRAITEMENT DE FINSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE. I. E PIMOBENDANE, UN VASODILATATEUR INOTROPE. *POINT VET.* 2001;3212161:14.
  - VERBEECK RK, GERKENS JF, WILKINSON GR. BRANCH RA. DISPOSITION OF FUROSEMIDE IN FUNCTIONALLY HEPATECTOMIZED DOGS. *J. PHARMACOL. EXP. THER.* 1981;216(31):479-483.
  - WATSON ADJ, CHURCH DB, EMSLIE DR ET COLL. EFFECT OF INGESTA AND OF TABLETS OF DIFFERENT STRENGTHS ON THE SYSTEMIC AVAILABILITY OF DIGOXIN IN NORMAL DOGS *RES. VET. SCI*, 1995;58:203-205.
  - WEYER C, BOGARDUS C ET AL. THE NATURAL HISTORY OF INSULIN SECRETORY DYSFUNCTION AND INSULIN RESISTANCE IN THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *J CLIN INVEST* 1999; 104: 787-794.
  - WHITE JV. DIAGNOSTIC APPROACH TO PROTEINURIA. IN *KIRK : CURRENT VETERINARY THERAPY X "SMALL ANIMAL PRACTICE"* W.B. SAUNDERS, 1989;1139-1142.
  - WILLARD MD. URINARY DISORDERS. WILLARD ET AL : *SMALL ANIMAL CLINICAL DIAGNOSIS BY LABORATORY METHODS*. PHILADELPHIE: WB SAUNDERS 1989:121-152.
  - WILLIAMS RJ, THOMAS CE, NAVAR LC, EVAN AP. HEMODYNAMIC AND SINGLE NEPHRON FUNCTION DURING THE MAINTENANCE PHASE OF ISCHEMIC ACUTE RENAL FAILURE IN THE DOG. *KIDNEY INT.* 1981;19:503-515.
  - WRIGHT KN. ASSESSMENT AND TREATMENT OF SUPRAVENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS. IN: *KIRK RW, BONAGURA. J. CURRENT VETERINARY THERAPY XIII*, WB SAUNDERS ED,
  - WOLFSHEIMER KJ. INSULIN THERAPY IN DOGS AND CATS. *CANINE PRACTICE*, 1991;16(6):6-12.
  - YAKATAN GJ, MANESS DD, SCHOLLER J, NOVICK WMJ, DOLUIO JT. ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF FUROSEMIDE IN DOGS AND MONKEY. I. ANALYTICAL METHODOLOGY, METABOLISM AND URINARY EXCRETION.). *PHARM. SCI.* 1976;10:1456-1460.

- YAKATAN GJ, MANESS DD, SCHOLLER J. PLASMA AND TISSUE LEVELS OF FUROSEMIDE ON DOGS AND MONKEY FOLLOWING SINGLE AND MULTIPLE ORAL DOSE. RES. COM. CHEM. PATHOL. PHARMACOL. 1979;3:465-481.
- [www.cegeprimouski.qc.ca](http://www.cegeprimouski.qc.ca).
- [www.ifrance.com](http://www.ifrance.com)
- [www.besancon-cardio.net](http://www.besancon-cardio.net)
- [www.Medlib.med.utah](http://www.Medlib.med.utah)

## THERAPEUTIC AND DIETARY FOLLOW-UP OF THE OLD DOG

### **Abstract:**

The lengthening of the life expectancy of the dogs because of improvement of their food and living conditions was unfortunately accompanied by the increase in the incidence of various pathologies related to physiological ageing of the various bodies and functions. Thus the cardiac insufficiency, the renal insufficiency and the diabetes constitute the major pathologies met in the old dog. They can occur in an isolated way, but generally they are associated the one with the others.

The best comprehension of the various physio-pathogenic mechanisms implied in the genesis, maintenance and often the complications which accompany these pathologies, allowed the development of new therapeutic molecules and the proposal for adapted protocols of assumption of responsibility. The diagnostic and clinical step must be particularly meticulous in order to define the most precociously possible degree of attack of the animal on the one hand, and to set up an adequate, balanced and controlled therapeutic strategy on the other hand. Finally, the assumption of responsibility of the suffering dogs of cardiac, renal insufficiency or from diabetes could not be dissociated from the installation of an adapted dietetics.

The aim of this work, was the study of the physio-pathogenesis of these three recurring pathologies, the proposal of dietetic measurements and the treatments most appropriate to each pathology.

**Keywords:** ageing, dog, cardiac insufficiency, renal insufficiency, diabetes, dietetics, therapeutics, physio-pathogenesis.

## ملخص: العناية الفرملولوجية والغذائية للكلب المسن

إن امتداد عمر الكلب يعود إلى تحسين ظروف حياتهم و تغذيتهم ,و للأسف فان هذا مرتبط بزيادة ارتفاع مختلف الأمراض المرتبطة بتقدم السن الفسيولوجي لمختلف الأعضاء و الوظائف.

إن عجز القلب على تلبية وظائفه، القصور الكلوي و مرض السكري تشكل الأمراض الكبرى التي يواجهها الكلب المتقدم في السن.

هذه الأمراض يمكن أن يصاب بها الكلب فجأة، و في بعض الأحيان تكون نتيجة لأمراض أخرى متداخلة فيما بينها.

و الفهم الحسن لمختلف الآليات الفزيومرضية التي تشترك في تشكيل المرض نجد المعاشرة سبب التعقيدات التي تصاحب هذه الأمراض، و التي تؤدي إلى ظهور أمراض جديدة.

هذه المذكورة تهدف إلى دراسة الآليات الفزيومرضية للأمراض الثلاثة المذكورة، و كذا لقتراح مقاييس غذائية و العلاج الملانم لكل مرض.

مفتاح الكلمات: كلب، مرض القلب، لقصور الكلوي، مرض السكري، نظام غذائي، فيزيومرضية.

## THERAPEUTIQUE ET DIETETIQUE DU CHIEN AGE

### Résumé :

L'allongement de l'espérance de vie des chiens du fait de l'amélioration de leurs conditions de vie et de leur alimentation, s'est malheureusement accompagné de l'augmentation de l'incidence de différentes pathologies liées au vieillissement physiologique des différents organes et fonctions. Ainsi l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et le diabète constituent les pathologies majeures rencontrées chez le chien âgé. Elles peuvent survenir de manière isolée, mais le plus souvent elles sont associées les une aux autres.

La meilleure compréhension des différents mécanismes physio-pathogéniques impliqués dans la genèse, l'entretien et souvent les complications qui accompagnent ces pathologies, a permis la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques et la proposition de protocoles de prise en charge adaptés.

La démarche diagnostique et clinique doit être particulièrement minutieuse afin de définir le plus précocement possible le degré d'atteinte de l'animal d'une part, et mettre en place une stratégie thérapeutique adéquate, équilibrée et contrôlée d'autre part. Enfin, la prise en charge des chiens souffrants d'insuffisance cardiaque, rénale ou encore de diabète ne saurait être dissociée de la mise en place d'une diététique adaptée.

Ce mémoire a pour objectif l'étude de la physio-pathogénie de ces trois pathologies récurrentes, la proposition des mesures diététiques et des traitements les plus appropriés à chaque pathologie.

**Mots clefs :** vieillissement, chien, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, diabète, diététique, thérapeutique, physio-pathogénie.