

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
---------------------------	----------

PREMIERE PARTIE : RELATIONS ENTRE LA FONCTION CARDIAQUE ET LA FONCTION RENALE	7
--	----------

1 – RAPPELS SUR LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE	9
---	----------

<i>1.1 – Notions d’anatomie et d’histologie</i>	<i>9</i>
---	----------

1.1.1 – Anatomie	9
------------------------	---

1.1.2 – Histologie	11
--------------------------	----

<i>1.2 – Description des lésions associées à la maladie valvulaire dégénérative.....</i>	<i>11</i>
--	-----------

1.2.1 – Lésions macroscopiques.....	11
-------------------------------------	----

1.2.2 – Lésions microscopiques	11
--------------------------------------	----

<i>1.3 – Conséquences physiopathologiques</i>	<i>12</i>
---	-----------

1.3.1 – Insuffisance mitrale	12
------------------------------------	----

1.3.2 – Insuffisance cardiaque.....	12
-------------------------------------	----

<i>1.4 – Complications.....</i>	<i>12</i>
---------------------------------	-----------

1.4.1 – Rupture de cordage tendineux.....	12
---	----

1.4.2 – Rupture de l’atrium gauche :	12
--	----

<i>1.5 – Classifications de l’insuffisance cardiaque et mitrale:.....</i>	<i>13</i>
---	-----------

1.5.1 – Classifications cliniques de la maladie valvulaire dégénérative :	13
---	----

1.5.2 – Classifications échographiques de la maladie valvulaire dégénérative mitrale .	15
--	----

2 – INTERACTIONS CŒUR/REIN LORS DE MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE MITRALE.....	17
--	-----------

<i>2.1 – Mécanismes neurohormonaux mis en jeu lors de Maladie valvulaire dégénérative</i>	<i>17</i>
---	-----------

2.1.1 – Le système nerveux sympathique	17
--	----

2.1.2 – Le système rénine-angiotensine-aldostérone	18
--	----

2.1.2.1 – Rôle en phase précoce	19
---------------------------------------	----

2.1.2.2 – Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone en phase d'insuffisance cardiaque	20
2.1.3 – Le facteur atrial natriurétique	20
2.1.4 – L'hormone antidiurétique	22
2.1.5 – Autres facteurs à rôle controversé	23
2.1.5.1 – Monoxyde d'azote	23
2.1.5.2 – Endothéline	24
2.1.5.3 – Prostaglandines et bradykinine	24
2.2 – Conséquences sur la fonction rénale et L'Homéostasie	25
2.2.1 – Débit de filtration glomérulaire et débit de perfusion rénale	25
2.2.1.1 – Modifications du débit de filtration glomérulaire et du débit de perfusion rénale	25
2.2.1.1.1 Chez l'homme :	25
2.2.1.1.2 Chez le chien :	30
2.2.1.2 – Rôle du système rénine-angiotensine II-aldostérone	31
2.2.1.3 – Rôle des autres systèmes neurohormonaux	34
2.2.1.3.1 Système nerveux sympathique	34
2.2.1.3.2 Facteur atrial natriurétique	35
2.2.2 – Equilibre hydro-électrolytique	36
2.2.2.1 – Rétention d'eau et de sodium	36
2.2.2.2 – Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone	36
2.2.2.3 – Rôle de l'hormone antidiurétique	37
2.2.2.4 – Rôle du facteur atrial natriurétique	37
2.2.3 – Valeur pronostique de la fonction rénale	39
2.2.4 – Bilan des interactions cardiorénales chez l'homme et le chien	42
2.2.4.1 – Chez l'homme	42
2.2.4.2 – Chez le chien :	43
3 – EVALUATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	44
3.1 – Définition de la filtration glomérulaire	44
3.1.1 – Ultrastructure de la barrière de filtration	44
3.1.2 – Déterminants du débit de filtration glomérulaire	46
3.2 – Méthodes de mesure directe du Débit de Filtration Glomérulaire : mesure des clairances	47
3.2.1 – Notion de clairance :	47
3.2.1.1 – Clairance rénale	47
3.2.1.2 – Clairance plasmatique	48
3.2.1.2.1 – Approche non compartimentale	49
3.2.1.2.2 – Approche monocompartimentale	49

3.2.1.2.3 Approche bicompartimentale.....	50
3.2.2 – Principaux marqueurs utilisés en médecine vétérinaire	51
3.3 – <i>Clairance plasmatique de la créatinine exogène</i>	52
3.3.1 – Caractères généraux de la créatinine	53
3.3.2 – Principe.....	54
3.3.3 – Comparaison avec les autres méthodes de mesure du débit de filtration glomérulaire	55

DEUXIEME PARTIE : EVALUATION DE LA FONCTION RENALE PAR LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN ATTEINT DE MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE57

1 – INTRODUCTION	59
2 – MATERIELS ET METHODES	59
2.1 – <i>Les chiens</i>	59
2.2 – <i>Examen échocardiographique et Doppler</i>	60
2.3 – <i>Mesures de la pression artérielle et électrocardiographie (ECG)</i>	60
2.4 – <i>Evaluation du Débit de Filtration Glomérulaire</i>	61
2.5 – <i>Biochimie plasmatique et analyses urinaires</i>	61
2.6 – <i>Analyses statistiques</i>	61
3 – RESULTATS	62
3.1 – <i>Caractéristiques des chiens</i>	62
3.2 – <i>Paramètres biochimiques</i>	62
3.3 – <i>Chiens azotémiques et non azotémiques</i>	64
3.4 – <i>Débit de Filtration Glomerulaire estimé par la clairance plasmatique de la créatinine exogène</i>	65
4 – DISCUSSION	67

CONCLUSION	69
TABLE DES TABLEAUX:.....	71
TABLE DES FIGURES :	73
BIBLIOGRAPHIE.....	75

INTRODUCTION

La maladie valvulaire dégénérative (MVD), plus communément désignée sous le terme d'endocardiose mitrale, est une affection dégénérative acquise engendrant une insuffisance de fermeture de la valvule mitrale. La régurgitation mitrale qui en résulte est à l'origine de modifications cardiovasculaires et hémodynamiques aboutissant à l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Il s'agit de l'affection cardiaque la plus fréquente chez le chien, et notamment chez les races de petit et moyen format tels que le Cavalier King Charles, le Yorkshire Terrier, le Caniche ou encore le Teckel [66,87]. La fonction rénale et la fonction cardiaque sont fortement interdépendantes, notamment du fait des nombreux mécanismes neurohormonaux reliant les deux organes. La fonction rénale dépend également des conditions hémodynamiques. La MVD est donc susceptible d'avoir des conséquences sur le statut de la fonction rénale. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) étant un indicateur plus précis de la fonction rénale que les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine, il devrait permettre une détection plus précoce d'une éventuelle altération de la fonction rénale.

En effet, il est désormais avéré chez l'homme que l'insuffisance cardiaque engendre une diminution précoce et significative du DFG [26,50,74]. De nombreuses études ont également montré que le DFG était un puissant indicateur du risque de mortalité et qu'il avait une importante valeur pronostique, supérieure à celle des autres facteurs habituellement étudiés, tels le stade de l'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection ventriculaire gauche [26,42,51]. En médecine vétérinaire, il existe peu d'informations sur les modifications potentielles du DFG lors de MVD. Certains auteurs ont mesuré les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine chez des chiens atteints de MVD, qui ne permettent cependant d'évaluer la fonction rénale que de manière indirecte.

Ces constatations nous ont amené à évaluer la fonction rénale par la mesure du DFG chez les chiens atteints de MVD.

La première partie de notre travail est consacrée aux relations existant entre la fonction cardiaque et la fonction rénale. Après un rappel des connaissances acquises sur la MVD, nous aborderons les interactions cardiorénales proprement dites. Nous traiterons enfin des méthodes d'évaluation du DFG employées chez le chien.

La deuxième partie présente une étude prospective portant sur 24 chiens de petit et moyen format atteints de MVD. Celle-ci avait pour objectif d'évaluer le DFG en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque. Elle visait également à établir le statut azotémique des animaux afin de le comparer aux valeurs du DFG ainsi qu'aux paramètres échocardiographiques.

**PREMIERE PARTIE : RELATIONS ENTRE LA
FONCTION CARDIAQUE ET LA FONCTION
RENALE**

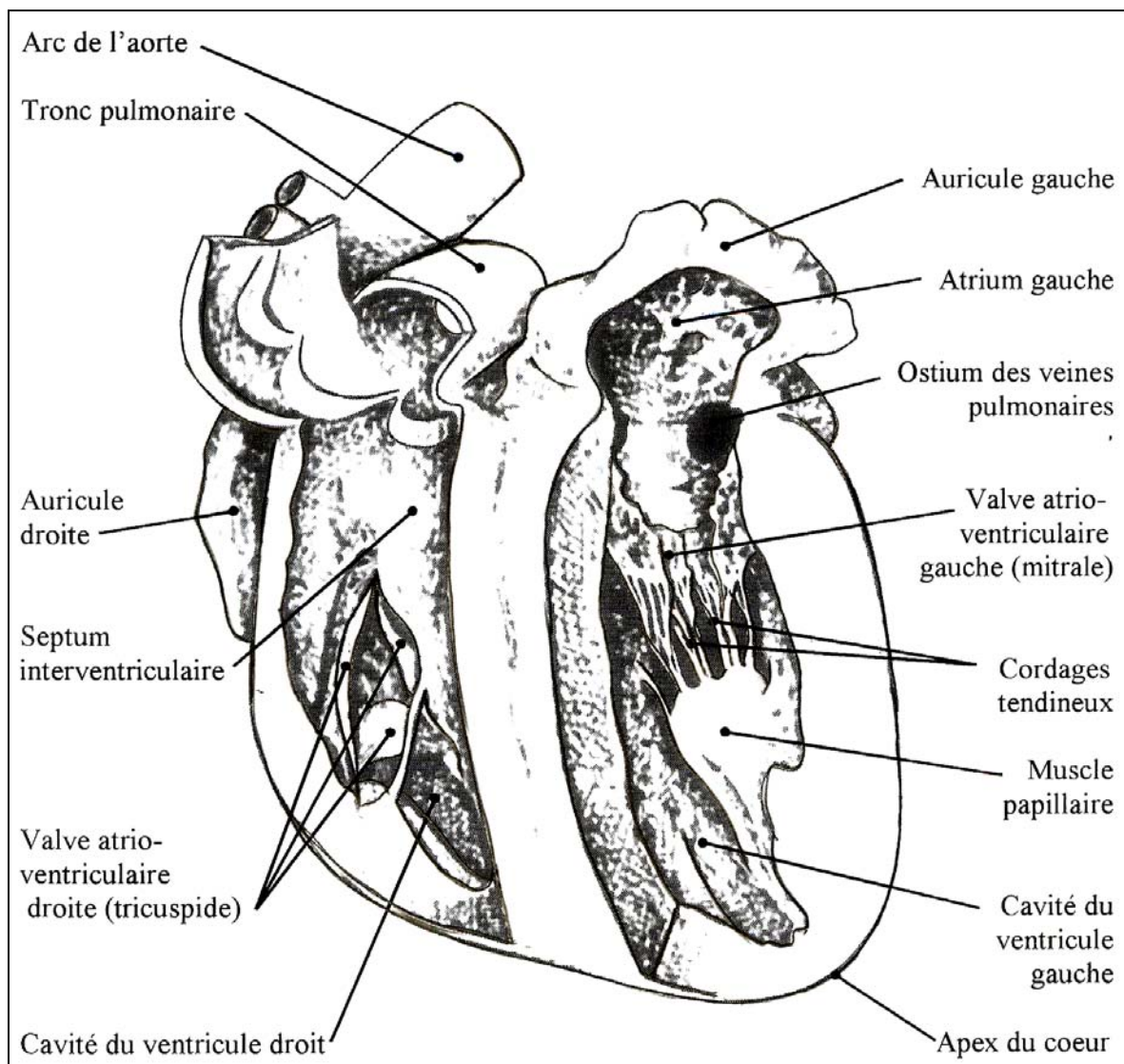
1 – RAPPELS SUR LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE

1.1 – NOTIONS D'ANATOMIE ET D'HISTOLOGIE

1.1.1 – Anatomie

Le cœur est constitué de deux compartiments distincts (figure 1) : une partie droite qui fait circuler le sang non hématosé et une partie gauche qui fait circuler le sang ayant été oxygéné dans les poumons. Chaque partie du cœur est composée d'un atrium qui reçoit le sang et d'un ventricule qui l'expulse vers les artères. Ces deux cavités communiquent par l'intermédiaire de valves atrio-ventriculaires interdisant le reflux de sang vers l'atrium.

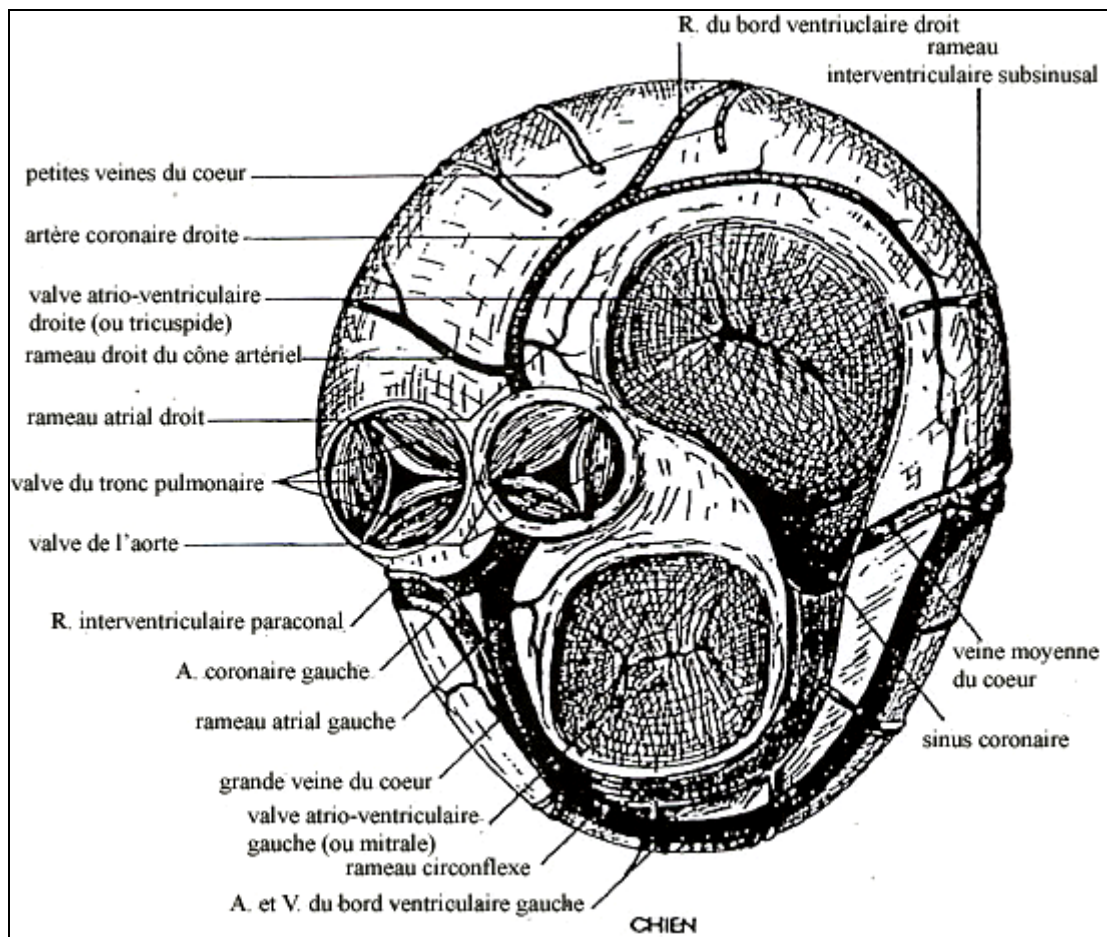
Figure 1 : Conformation intérieure du cœur du chien disséqué par la face gauche, d'après Barone [6].



La maladie valvulaire dégénérative (MVD), anciennement dénommée endocardiose mitrale, atteint principalement la valve atrio-ventriculaire gauche ou valve mitrale. Celle-ci est constituée de deux cuspides ou feuillets : le feuillet septal (ou antérieur) et le feuillet pariétal (ou postérieur). Chaque cuspid est unie par sa base à l'anneau mitral et présente un bord libre flottant dans le ventricule.

Les deux cuspides sont rattachées aux muscles papillaires par les cordages tendineux. Ces filaments fibreux évitent l'éversion des feuillets mitraux dans l'atrium gauche lors de la systole ventriculaire et assurent ainsi la fermeture étanche de la valve. Les cordages principaux, longs et épais, s'insèrent sur la face ventriculaire des cuspides alors que les cordages secondaires, plus courts et ramifiés, s'insèrent sur l'extrémité des feuillets [6,11,61,106].

Figure 2 : Base des ventricules du cœur de chien, vue dorsale après retrait de l'ensemble atrial et des gros vaisseaux, d'après Thrusfield [115].



1.1.2 – Histologie

La valve mitrale est constituée de quatre couches histologiques distinctes [11,46,65,106] :

- l'atrialis : endothélium tapissant la face atriale des feuillets.
- la ventricularis : endothélium tapissant la face ventriculaire des feuillets.
- la spongiosa : tissu conjonctif lâche constitué de fibroblastes, de fibres élastiques et de collagène enchâssés dans une matrice riche en mucopolysaccharides.
- la fibrosa : tissu conjonctif dense formant la charpente fibreuse de la valve.

1.2 – DESCRIPTION DES LÉSIONS ASSOCIÉES À LA MALADIE VALVULAIRE DÉGÉNÉRATIVE

La MVD est due à une prolifération dite myxoïde (ou myxomateuse) de la valve mitrale. Bien que cette affection puisse toucher toutes les valves cardiaques, les valves mitrale et tricuspide sont atteintes de manière isolée, respectivement, dans 62% et 1,3% des cas. Les valves sont atteintes toutes les deux dans 32,5% des cas [11]. Les valves sigmoïdes sont rarement atteintes [66].

1.2.1 – Lésions macroscopiques

L'aspect macroscopique de la MVD dépend du degré d'évolution de l'affection.

Les lésions observées sont, par ordre d'apparition :

- la déformation et la perte de flexibilité des feuillets mitraux
- l'épaississement, l'élongation voire la rupture des cordages tendineux
- la dilatation de l'anneau mitral
- le mauvais alignement des muscles papillaires

L'altération des feuillets joue un rôle primordial dans l'installation de l'insuffisance mitrale. La rupture des cordages est une complication peu fréquente mais grave à l'origine d'une décompensation aiguë [64,66]. Enfin, la dilatation de l'anneau mitral ainsi que le mauvais alignement des muscles papillaires sont des lésions d'apparition tardive étant donné qu'elles résultent de la dilatation de l'atrium et du ventricule gauche [11,61].

1.2.2 – Lésions microscopiques

Les deux couches endothéliales présentent des lésions irrégulièrement réparties, caractérisées par un important polymorphisme des cellules endothéliales. Dans certaines zones, la disparition complète de l'endothélium est parfois observée [22].

La spongiosa est le siège d'une importante accumulation de mucopolysaccharides [11,22,64,78]. Les cellules interstitielles présentent également d'importantes modifications [22,46]. La présence d'œdème entraîne la désorganisation des fibres de collagène [11,22].

Les lésions de la fibrosa sont caractérisées par un réarrangement aléatoire et une fragmentation des fibres de collagène [11,66] ainsi que par de l'œdème [22]. La disparition complète de la couche peut être observée localement [64]. Ces lésions peuvent également être retrouvées au niveau des cordages tendineux, entraînant alors leur rupture.

L'ensemble de ces lésions aboutit à une mauvaise coaptation des valvules, entraînant une régurgitation de sang dans l'atrium gauche au moment de la systole ventriculaire.

1.3 – CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES

1.3.1 – Insuffisance mitrale

L'insuffisance mitrale se définit par une insuffisance de la fermeture systolique des feuillets mitraux entraînant une régurgitation de sang dans l'atrium gauche.

Dans les stades précoces de la MVD, il n'y a généralement pas d'insuffisance mitrale à proprement parler [11]. La valve demeure fonctionnelle, il n'y pas de souffle cardiaque audible et aucune perturbation hémodynamique. Plus la MVD progresse, plus la régurgitation mitrale devient importante. Celle-ci est alors responsable d'une surcharge de volume (augmentation de la précharge), augmentant la pression atriale gauche. Afin de compenser cette augmentation de pression, la compliance de la paroi de l'atrium augmente. Il en résulte une dilatation progressive de la cavité atriale gauche [3,11].

Le ventricule s'adapte en faisant l'objet d'une hypertrophie excentrique. La surcharge volumique s'étend ainsi progressivement au ventricule gauche, tout d'abord en diastole puis également en systole.

D'autres mécanismes d'origine cardio-vasculaire, rénale et neurohumorale entrent également en jeu afin de maintenir le débit cardiaque. L'insuffisance cardiaque n'apparaît donc que tardivement, et sur un mode chronique dans 93% des cas [3].

1.3.2 – Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque survient lorsque le débit cardiaque ne permet plus de répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. Les principaux symptômes qui la caractérisent sont alors l'œdème pulmonaire, l'intolérance à l'effort et la rétention d'eau et de sodium. Des troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires peuvent également être observés. Plus tardivement, et de manière inconstante, une insuffisance cardiaque droite peut apparaître se traduisant par de l'épanchement pleural, de l'ascite, une hépatomégalie et plus rarement une splénomégalie [46,66].

1.4 – COMPLICATIONS

1.4.1 – Rupture de cordage tendineux

La rupture de cordage tendineux est la complication la plus fréquente lors de MVD.

Les conséquences de la rupture de cordage(s) dépendent de la localisation de la lésion. La rupture aiguë d'un cordage primaire est généralement à l'origine d'une décompensation aiguë de l'insuffisance mitrale, le plus souvent fatale. Lorsque la rupture touche les cordages secondaires ou bien évolue selon un mode chronique, elle peut demeurer complètement asymptomatique [21,106].

1.4.2 – Rupture de l'atrium gauche :

La rupture de la paroi de l'atrium gauche est une complication caractéristique mais peu fréquente de la MVD à des stades avancés. Elle est généralement localisée au niveau de

« jet-lesions » pré-existantes, dans la partie caudale de l'atrium. Elle entraîne la formation d'un hémopéricarde, d'une tamponnade et le plus souvent la mort [66,106].

1.5 – CLASSIFICATIONS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET MITRALE

1.5.1 – Classifications cliniques de la maladie valvulaire dégénérative

La classification élaborée par la New York Heart Association (NYHA) est la plus fréquemment employée. Le stade I asymptomatique ne correspond pas à proprement parler à une insuffisance cardiaque. Dérivée de la médecine humaine, cette classification est essentiellement basée sur les commémoratifs et notamment sur la tolérance à l'effort. Elle est donc peu applicable en pratique chez le chien, la notion de tolérance à l'effort étant très subjective. Häggström, Kvart et Pedersen ont donc mis au point une version modifiée prenant également en compte les signes cliniques, radiographiques et échographiques (voir tableau 1).

Le tableau 2 présente une classification spécifiquement vétérinaire, et plus simple d'évaluation, proposée par l'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC).

Tableau 1 : Classification clinique, radiographique et échographique de l'insuffisance cardiaque proposée par la New York Heart Association en 1966, modifiée par Kvarf, Häggström et Pedersen ; d'après [3,65,93].

<i>Stade</i>	<i>Commémoratifs</i>	<i>Signes détectables à l'examen clinique</i>	<i>Signes détectables à la radiographie et à l'échographie cardiaque</i>	<i>Signes détectables à l'électrocardiogramme</i>
I	• RAS	• SSAG	• RAS	• RAS
II	• Baisse modérée de l'activité physique • Dyspnée et/ou toux modérées à l'effort	• SSAG	• Cardiomégalie gauche : dilatation atriale gauche	• Généralement RAS • Parfois onde P mitrale • Parfois hypervoltage de l'onde R
III	• Intolérance modérée à l'effort • Dyspnée et/ou toux modérées à l'effort et de nuit	• SSAG • Tachycardie modérée • Perte modérée de l'arythmie sinusale respiratoire	• Cardiomégalie gauche : dilatation atriale voire ventriculaire gauche • Congestion pulmonaire et œdème interstitiel hilaire	• Souvent onde P mitrale • Hypervoltage de l'onde R • Parfois arythmies
IV	• Intolérance complète à l'effort • Dyspnée et/ou toux présentes de jour au repos	• SSAG • Tachycardie marquée • Perte marquée de l'arythmie sinusale • Crépitements pulmonaires	• Cardiomégalie globale • Dilatation de la veine cave caudale • Œdème pulmonaire alvéolaire • Parfois épanchement pleural	• Cf. III avec troubles du rythme plus fréquents (fibrillation atriale, extrasystoles, blocs de branche)

SSAG : souffle systolique apexien gauche ; RAS : rien à signaler

Tableau 2 : Classification clinique, radiographique et échographique de l'insuffisance cardiaque proposée par l'International Small Animal Cardiac Health Council, d'après Amberger *et coll.* [3].

<i>Stade</i>	<i>Sous-stade</i>	<i>Symptômes, signes radiographiques et échographiques</i>
I		Stade asymptomatique : • SSAG, éventuellement arythmie voire modifications cardiaques • Absence de symptômes d'insuffisance cardiaque
	<i>IA</i>	• Absence de signes de compensation (hypertrophie d'une cavité cardiaque par surcharge de volume ou de pression)
	<i>IB</i>	• Présence de signes de compensation à la radiographie et à l'échographie
II		Insuffisance cardiaque discrète à modérée : • SSAG ; symptômes modérés d'insuffisance cardiaque au repos ou à l'effort limité, au détriment de la qualité de vie : intolérance à l'effort, toux, tachypnée, dyspnée modérée, ascite modérée
III		Insuffisance cardiaque avancée : • SSAG ; symptômes marqués d'insuffisance cardiaque compromettant gravement le confort de vie ou la survie : intolérance marquée à l'effort, détresse respiratoire, ascite marquée, œdème périphérique au repos.
	<i>IIIA</i>	• Traitement ambulatoire possible
	<i>IIIB</i>	• Hospitalisation indispensable (choc cardiogénique, œdème pulmonaire ou épanchement pleural marqué)

1.5.2 – Classifications échographiques de la maladie valvulaire dégénérative mitrale

Il existe deux classifications échographiques de la MVD. La première, bien que non validée, est utilisée en France seulement pour le dépistage de la MVD chez le Cavalier King Charles. Cette classification est fondée uniquement sur la position des feuillets mitraux sur la coupe grand axe 5 cavités voire parasternale droite en fin de systole à l'examen échocardiographique [100].

Une deuxième classification a été élaborée par Chetboul *et coll.* [18]. Celle-ci prend en compte les conséquences cavitaires induites par l'insuffisance mitrale : l'absence ou la présence d'une dilatation atriale ou ventriculaire (tableau 3).

Tableau 3 : Classification échographique de la maladie valvulaire dégénérative, d'après Chetboul *et coll.* [18].

Stade	Définition du stade : signes échographiques
1	Présence d'un ou plusieurs signe(s) de l'affection: feuillets aplatis, épaissis, nodules, ballonisation, rupture(s) de cordage(s), régurgitation mitrale au Doppler
2	Stade 1 avec dilatation atriale gauche
3	Stade 2 avec dilatation ventriculaire gauche en diastole
4	Stade 3 avec dilatation ventriculaire gauche en systole
5	Stade 4 avec dilatation ventriculaire droite

2 – INTERACTIONS CŒUR/REIN LORS DE MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE MITRALE

Une des conséquences physiopathologiques potentielles de la MVD mitrale est une altération de la fonction ventriculaire gauche, se traduisant par une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle. Cela entraîne une diminution du volume sanguin circulant. Le rein étant le principal organe intervenant dans le maintien de la volémie, il va donc jouer un rôle central dans le rétablissement d'une fonction circulatoire efficace.

Les interactions entre le cœur et le rein reposent sur l'activation de mécanismes neuro-hormonaux tels que le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ou bien les peptides natriurétiques. Bénéfiques à court terme, ces mécanismes peuvent avoir des effets délétères sur la fonction cardiaque comme sur la fonction rénale lors d'une activation chronique.

2.1 – MECANISMES NEUROHORMONAUX MIS EN JEU LORS DE MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE

2.1.1 – Le système nerveux sympathique

La MVD est caractérisée par une activation chronique du système nerveux sympathique, se traduisant par l'augmentation de la sécrétion des catécholamines [46,66,112]. Celles-ci favorisent le maintien du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Le système nerveux sympathique est activé précocement lors de MVD [46,66]. L'origine de cette activation n'est cependant pas encore complètement élucidée. L'hypothèse d'une altération du baroréflexe a été émise par différents auteurs [61,66,71,112]. La baisse de débit cardiaque, même occasionnelle, dès les stades précoces de MVD n'est cependant pas clairement démontrée. Le tonus sympathique étant également augmenté par l'angiotensine II, une autre hypothèse serait que le SRAA (traité au paragraphe suivant) soit responsable de l'activation du système sympathique [71].

Une étude menée par Ware *et coll.* [119] (n = 37) sur des chiens atteints soit de cardiomyopathie dilatée (n = 25) soit d'endocardiose mitrale (n = 12) a montré une augmentation de la concentration plasmatique en noradrénaline lors d'insuffisance cardiaque. Celle-ci était également fortement corrélée au stade de l'insuffisance cardiaque selon la classification de la New York Heart Association (cf. paragraphe 1.5.1, p.13). En revanche, la concentration en noradrénaline n'était pas corrélée à la concentration sérique en sodium chez les chiens à régurgitation mitrale. Enfin, la concentration sérique en adrénaline n'était liée ni au stade d'insuffisance cardiaque, ni au sodium plasmatique.

Une autre étude a été menée par Pedersen *et coll.* [88] sur 57 Teckels atteints de prolapsus de la valve mitrale et exempts de signes d'insuffisance cardiaque. Celle-ci a mis en évidence l'absence de corrélation entre les concentrations sériques en adrénaline ou noradrénaline et la sévérité du prolapsus mitral ou le volume du jet de régurgitation mitrale.

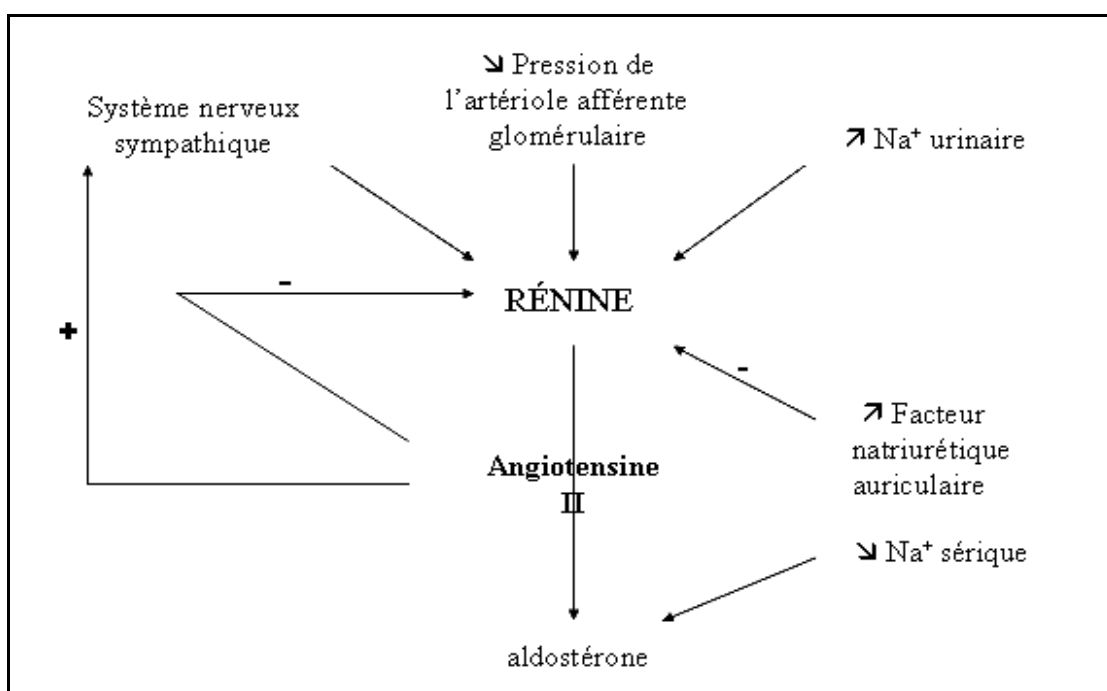
Il apparaît donc que seule la noradrénaline puisse être impliquée dans la pathogénie de la MVD et plus particulièrement lors des stades avancés. Au fur et à mesure que la fonction

cardiaque se détériore, les récepteurs β_1 -sympathiques deviennent moins réactifs à la noradrénaline, privant en partie le cœur du soutien du système sympathique [61]. Les autres mécanismes de compensation prennent alors le relais.

2.1.2 – Le système rénine-angiotensine-aldostérone systémique

Le SRAA systémique joue un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie circulatoire et de l'équilibre hydro-électrolytique. L'origine de son activation est complexe car multifactorielle. Les principaux facteurs de régulation du SRAA sont résumés dans la figure 3.

Figure 3 Principaux facteurs de régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone systémique.



Les principaux effets de l'angiotensine II sont récapitulés dans le tableau 4.

Tableau 4: Rôle physiologique de l'angiotensine II

Vasoconstriction périphérique
Action inotrope et chronotrope positive
Vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire
Augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné proximal
Libération de prostaglandines PGI₂ et PGE₂
Stimulation de la sécrétion d'aldostérone
Stimulation de la synthèse/libération de vasopressine (ADH)
Augmentation du tonus sympathique
Augmentation de la soif

La vasoconstriction périphérique et l'augmentation de la volémie dues à l'activation du SRAA permettent donc initialement de rétablir une pression artérielle normale. Lors d'une activation excessive, ces mécanismes jouent cependant un rôle physiopathologique majeur dans le développement de l'insuffisance cardiaque puisqu'ils entraînent une augmentation de la pré- et de la post-charge, aggravant ainsi la détérioration de la fonction ventriculaire gauche. Cela aboutit à la mise en place d'un cercle vicieux provoquant une dégradation progressive de la fonction cardiaque [61,66,82].

2.1.2.1 – Rôle en phase précoce ou pré-clinique

Pedersen *et coll.* [86] ont comparé l'activité du SRAA chez 18 Cavalier King Charles présentant une insuffisance mitrale asymptomatique ou modérément symptomatique et 18 Cavalier King Charles sains. L'étude a révélé que l'activité de la rénine plasmatique chez les chiens atteints de MVD (médiane 3,44 ng/mL/h) était supérieure à celle observée chez les chiens sains (2,51 ng/mL/h). Il en était de même pour la concentration plasmatique en aldostérone (médianes respectives 53 pg/mL et 27 pg/mL). Il existait cependant une importante zone de recouvrement des valeurs entre les deux groupes, imputable aux différences d'apports alimentaires en sodium. L'activité de la rénine plasmatique et la concentration plasmatique en aldostérone sont en effet fortement et inversement corrélées aux apports en sodium. Cette variation des valeurs pourrait également être due au mode de sécrétion pulsatile de la rénine et de l'aldostérone. En revanche, lorsque les auteurs distinguaient les chiens malades sans signes d'insuffisance cardiaque ni dilatation atriale et ceux présentant une dilatation atriale, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour les valeurs plasmatiques en aldostérone ou en rénine. Enfin, aucune corrélation n'a pu être observée entre ces deux paramètres et le diamètre de l'atrium gauche par rapport à celui de l'aorte.

Dans une autre étude portant sur 159 Teckels avec un prolapsus de la valve mitrale, Pedersen *et coll.* [88] ont montré que la sévérité du prolapsus mitral était corrélée positivement avec l'activité plasmatique de la rénine et négativement avec la concentration plasmatique en aldostérone lorsque le régime alimentaire n'était pas contrôlé. Il n'existait en revanche aucune corrélation entre les valeurs de ces deux hormones et le volume de régurgitation ainsi que la sévérité du prolapsus lorsque les apports alimentaires, notamment en sodium, en potassium et en magnésium étaient fixés.

L'activation du SRAA avant l'installation de l'insuffisance cardiaque reste donc controversée. Les résultats semblent dépendre des conditions d'expérimentation et notamment des apports ioniques alimentaires [88,90]. Cependant, les études menées en médecine humaine semblent indiquer que le SRAA ne serait pas activé –contrairement au système nerveux sympathique– dans les stades précoces de l'insuffisance cardiaque [27,35,71]. C'est ce que révèle l'étude menée par Luchner *et coll.* [72]. Les auteurs ont étudié l'activité du SRAA chez le chien (n = 15) lors d'insuffisance cardiaque induite expérimentalement par pacing ventriculaire. Aucune augmentation de l'activité plasmatique de la rénine ainsi que des concentrations plasmatiques en aldostérone et en angiotensine II n'a pu être mise en évidence lors des stades précoces de l'insuffisance cardiaque. Les mêmes résultats ont été observés par Watkins *et coll.* [122]. Luchner *et coll.* [72] ont également constaté l'absence d'activation des SRAA tissulaires aux stades précoces de l'insuffisance cardiaque.

L'augmentation des valeurs plasmatiques en rénine et en aldostérone observées chez le Cavalier King Charles a donc amené Pedersen *et coll.* à émettre l'hypothèse que la

prédisposition de cette race à la MVD pourrait être due à un dysfonctionnement du SRAA [86,90].

2.1.2.2 – Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone en phase d'insuffisance cardiaque

Il est généralement admis, aussi bien en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine, que le SRAA systémique est activé de manière importante lors d'insuffisance cardiaque avancée. Son degré d'activation serait fortement corrélé à la sévérité des symptômes [27,35,43,62,71,86,122].

Häggström *et coll.* [43] ont étudié les effets de l'insuffisance cardiaque, avant et après la décompensation, sur l'activité du SRAA chez 11 Cavalier King Charles atteints de MVD avancée. L'étude a mis en évidence une baisse significative des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone lors de la décompensation, malgré des signes évidents de rétention hydrique. Celle-ci ne serait donc pas due au SRAA. En revanche, une augmentation des concentrations plasmatiques en facteur atrial natriurétique (FAN) a été observée au moment de la décompensation (voir paragraphe suivant). De par son action inhibitrice sur la sécrétion de rénine et d'aldostérone, le FAN pourrait être à l'origine de la baisse d'activité du SRAA observée au cours de cette étude.

D'après cette étude, il semblerait donc que l'activité du SRAA diminue à partir de la décompensation, bien qu'une fois encore, les avis divergent selon les auteurs.

Luchner *et coll.* [72] ont en effet pu observer une augmentation significative de l'activité plasmatique de la rénine ainsi que des concentrations sériques en angiotensine II et en aldostérone lors d'insuffisance cardiaque installée. Une activation significative des SRAA locaux a également été constatée et plus particulièrement dans la médulla rénale.

De plus, les nombreuses études démontrant les effets bénéfiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) lors d'insuffisance cardiaque semblent confirmer que le SRAA jouerait un rôle prépondérant dans la pathogénie de la MVD [111-113].

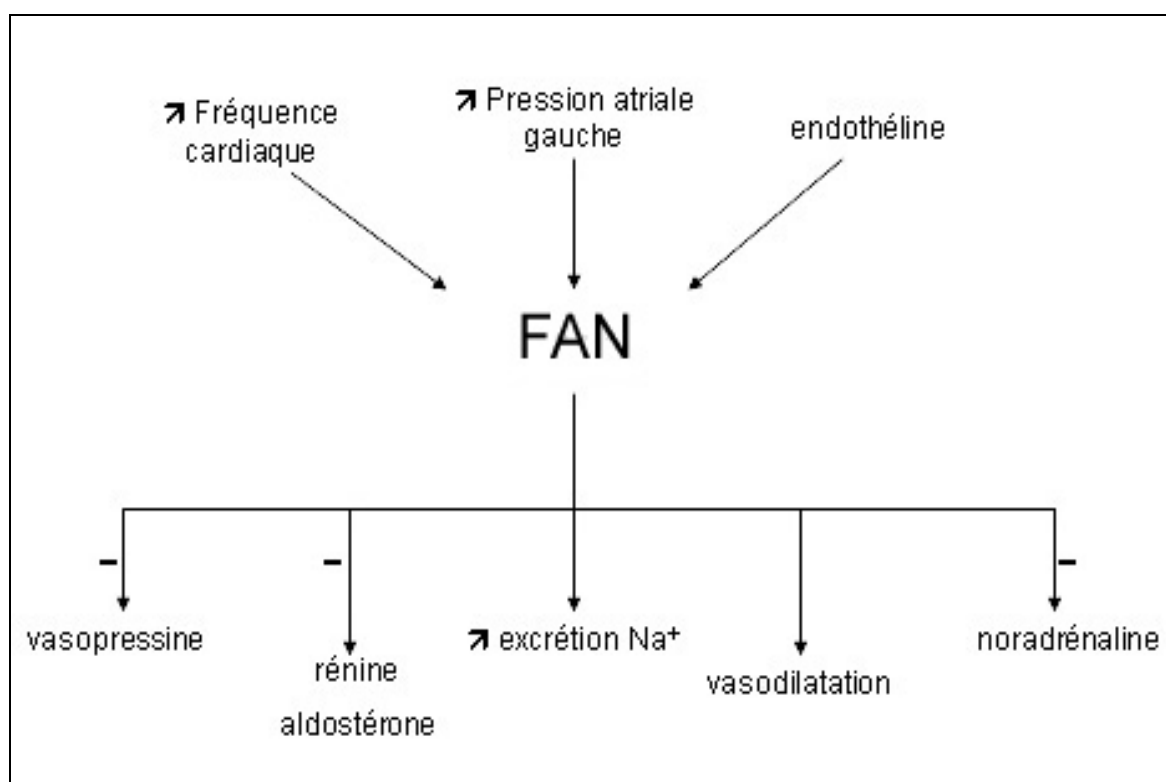
2.1.3 – Le facteur atrial natriurétique

Le facteur atrial natriurétique (FAN) est sécrété par l'atrium gauche, et dans une moindre mesure par l'atrium droit. Lors d'insuffisance cardiaque marquée, il serait également synthétisé par les ventricules [45,98]. Sa libération est principalement stimulée par l'étirement de la paroi atriale. L'activité du FAN est liée à la production de GMPc. Les mécanismes de régulation du FAN ainsi que ses effets physiologiques sont récapitulés dans la figure 4.

Le FAN a pour but de contrecarrer les systèmes vasoconstricteurs et agit notamment comme un antagoniste endogène de l'angiotensine II [43,45,66,82]. Il permet ainsi de retarder l'apparition de l'insuffisance cardiaque.

Takemura *et coll.* [110] ont mis en évidence une augmentation significative ($p < 0,01$) des concentrations en FAN chez 40 Bichons maltais insuffisants mitraux. Ils ont observé des pics de concentration plasmatique des formes β -FAN et/ou γ -FAN, alors qu'ils étaient absents chez des chiens sains. Ceci indiquerait une modification quantitative et qualitative de la synthèse du FAN lors de MVD.

Figure 4 : Mécanismes de régulation et rôles physiologiques du facteur atrial natriurétique.

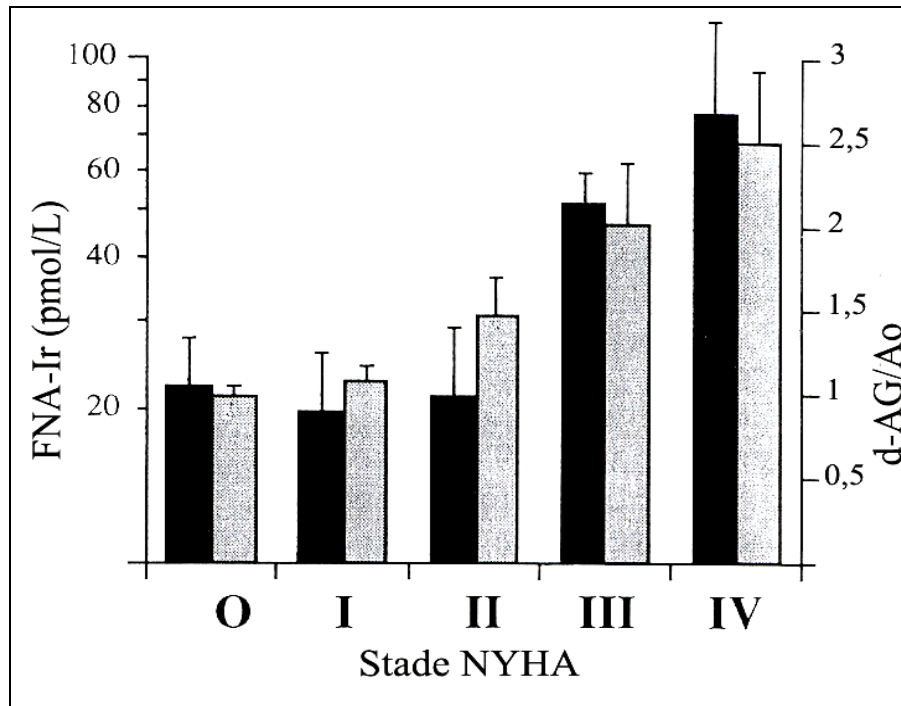


Häggström *et coll.* [43] ont suivis 11 Cavalier King Charles atteints de MVD avancée, avant et après la décompensation. L'étude a révélé une augmentation significative de la concentration plasmatique d'un métabolite du précurseur du FAN, le proFAN-NT, lors de la décompensation. Sa demi-vie étant longue, la concentration de ce métabolite reflète une synthèse augmentée sur une longue période.

Dans une seconde étude, Häggström *et coll.* [45] ont évalué la corrélation entre la concentration plasmatique en FAN et le stade de l'insuffisance cardiaque d'après la classification NYHA (tableau 2) chez 83 Cavalier King Charles insuffisants mitraux. Comme l'illustre la figure 5, l'augmentation de la concentration en FAN n'était significativement augmentée qu'à partir du stade III, bien que les diamètres de l'atrium et du ventricule gauche soient modérément augmentés dès le stade II. Une forte corrélation entre la concentration plasmatique en FAN d'une part et la fréquence cardiaque ($r = 0,47$; $p < 0,01$), le rapport de l'atrium gauche sur l'aorte ($r = 0,65$; $p < 0,001$) et le diamètre du ventricule gauche ($r = 0,60$; $p < 0,001$) d'autre part, a également été mise en évidence.

Il apparaît donc d'après ces études que la concentration en FAN n'est accrue de manière significative qu'après la décompensation de la MVD. Il s'agit donc d'un bon marqueur de décompensation de l'insuffisance cardiaque mais pas de la dilatation des cavités cardiaques. La valeur seuil proposée pour la décompensation de l'insuffisance cardiaque est de 32 pmol/mL pour le FAN immunoréactif [45].

Figure 5 : Corrélations entre la concentration plasmatique en facteur atrial natriurétique et la dilatation atriale gauche en fonction du stade d'insuffisance cardiaque, d'après Häggström *et coll.* [45].



FNA-Ir : FAN immunoréactif (en noir)

d-AG/Ao : rapport du diamètre atrial gauche sur le diamètre aortique (en gris)

Luchner *et coll.* [72] ont en revanche constaté une augmentation significative des concentrations plasmatiques en FAN et en GMPC dès les stades précoces de l'insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire chez le chien. La concentration en FAN était augmentée de 268% ($p < 0,05$) alors que celle du GMPC, le second messager du FAN, était accrue de 164% ($p = 0,05$). Lors d'insuffisance cardiaque installée, la concentration en FAN était à nouveau augmentée de 144% ($p < 0,04$) et celle du GMPC de 71% ($p < 0,01$).

Ces derniers résultats sont similaires à ceux qui ont été observé par Francis *et coll.* [35] chez l'homme. En médecine humaine, il a également été démontré que la concentration plasmatique en FAN était corrélée positivement à la pression atriale et inversement corrélée à la fraction de raccourcissement et la fraction d'éjection du ventricule gauche [98].

En conclusion, il est probable que le FAN joue un rôle modérateur non négligeable dans la pathogénie de l'insuffisance cardiaque, notamment par son action inhibitrice sur le SRAA et le système nerveux sympathique. En effet, il a été observé chez l'homme que l'inhibition expérimentale de l'action du FAN entraînait une exacerbation marquée des symptômes de l'insuffisance cardiaque [98]. Son action est néanmoins diminuée au fur et à mesure que la fonction cardiaque se dégrade [21,43,66,82].

2.1.4 – L'hormone antidiurétique

L'hormone antidiurétique (ADH) ou arginine-vasopressine possède deux actions distinctes. Elle entraîne une vasoconstriction par l'intermédiaire des récepteurs V_1 et une réabsorption de l'eau libre par les tubes collecteurs rénaux grâce aux récepteurs V_2 .

Sa sécrétion est stimulée par une augmentation de l'osmolarité sanguine et notamment de la natrémie et par l'angiotensine II. Elle est en revanche inhibée par une augmentation de la pression artérielle, de la volémie ou encore par le FAN.

Des études menées en médecine humaine ont mis en évidence une élévation significative des concentrations plasmatiques en ADH chez les patients insuffisants cardiaques et notamment lors d'insuffisance cardiaque associée à une hyponatrémie [16,35]. Dans un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire chez le porc (n = 32) [19], la concentration plasmatique en lysine-vasopressine, forme prédominante de la vasopressine chez le porc, présente une augmentation significative ($18,9 \pm 11,4$ pg/mL contre $1,8 \pm 0,9$ pg/mL ; $p < 0,05$) après 21 jours de pacing.

L'ADH peut donc être sécrétée de manière excessive lors d'insuffisance cardiaque. Elle ne jouerait cependant qu'un rôle secondaire dans l'augmentation de la volémie et la pathogénie de l'œdème [66]. Chatterjee [15] a montré que la concentration sérique en ADH était fortement corrélée à la sévérité de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme, avec des valeurs maximales chez les patients présentant des symptômes marqués.

2.1.5 – Autres facteurs à rôle controversé

2.1.5.1 – Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé par l'endothélium vasculaire et possède des propriétés vasodilatatrices. Il affecte notamment la fonction rénale en entraînant la vasodilatation de l'artériole afférente glomérulaire et en régulant la libération de rénine. Ces actions seraient exercées par le NO sécrété par les cellules mésangiales, la macula densa et les cellules épithéliales tubulaires [1]. Un niveau basal de production de NO semble important pour empêcher une vasoconstriction excessive au niveau des reins, leur permettant d'excréter des quantités normales de sodium et d'eau.

L'altération de la vasodilatation NO-dépendante est démontrée chez l'homme atteint d'insuffisance cardiaque et lors d'insuffisance cardiaque induite expérimentalement chez le chien [1,89].

Une étude menée par Abassi *et coll.* [1] sur un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque chez le rat a montré que la vasodilatation rénale NO-dépendante était atténuée lors d'insuffisance cardiaque malgré une concentration plasmatique en NO normale. Ceci suggère une baisse de l'activité du NO et non de sa sécrétion. Celle-ci pourrait résulter de l'activité accrue du SRAA, cette baisse d'activité étant réversible lors d'administration intraveineuse (à une dose de 0,1 mg/kg) d'un nouvel antagoniste non peptidique des récepteurs de l'angiotensine II (A-81988 ; Laboratoires Abbott). Ceci illustre la relation antagoniste entre le NO et l'angiotensine II au niveau glomérulaire et tubulaire.

Pedersen *et coll.* [89] ont mesuré indirectement la concentration plasmatique en NO chez 50 Cavalier King Charles présentant une régurgitation mitrale plus ou moins importante. La concentration était évaluée par l'intermédiaire du dosage des principaux métabolites du NO, les nitrates et nitrites. Les apports alimentaires de ces deux ions étaient strictement minimisés. L'étude a mis en évidence que la concentration estimée en NO était négativement corrélée à la taille du jet de régurgitation ($r = 0,49$, $p < 0,01$), au diamètre atrial gauche comparé à l'aorte ($r = 0,44$, $p < 0,005$) et au diamètre ventriculaire gauche ($r = 0,46$, $p < 0,005$). Aucune différence significative n'a été observée entre les témoins et les chiens ne présentant qu'une régurgitation mitrale minime.

Il semblerait donc que la synthèse de NO soit diminuée précocement lors de MVD, participant à l'accroissement des résistances périphériques et de ce fait à l'augmentation de la post-charge.

2.1.5.2 – Endothéline

L'endothéline est un peptide sécrété par les cellules endothéliales vasculaires rénales, les cellules mésangiales et les cellules tubulaires distales, en réponse à l'angiotensine II, la bradykinine, l'adrénaline et un étirement. Elle entraîne une vasoconstriction des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes, diminuant ainsi le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le débit de perfusion rénale (DPR). Elle diminue également l'excrétion de sodium et d'eau et stimule la libération de FAN et d'aldostérone [119]. Le NO inhibe aussi bien la libération que les effets de l'endothéline [89].

Des études en médecine humaine ont montré que la concentration plasmatique en endothéline était augmentée lors d'insuffisance cardiaque sévère, en réponse à l'activité accrue du SRAA. L'endothéline pourrait cependant être synthétisée indépendamment de l'angiotensine II [62].

Les effets délétères d'une synthèse excessive d'endothéline sont démontrés par les bénéfices qu'apporte l'administration d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline [82,119]. En effet, dans un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque chez le chien (n=15), Wada *et coll.* [119] ont montré que l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline (à une dose de 0,3 mg/kg/h) permettait d'améliorer la fonction circulatoire, la fonction rénale et de diminuer l'activation neurohormonale de manière significative.

2.1.5.3 – Prostaglandines et bradykinine

Deux types de prostaglandines agissent sur la fonction rénale : la PGE₂ et la PGI₂. La prostaglandine PGE₂ est synthétisée par les cellules du tube collecteur et les cellules interstitielles de la médullaire rénale. La prostaglandine PGI₂ est synthétisée par les cellules endothéliales des artérioles glomérulaires. La bradykinine quant à elle est produite par les cellules du tube contourné distal. Les prostaglandines et la bradykinine ont une action vasodilatatrice. Celle-ci s'exerce notamment sur l'artériole afférente glomérulaire. Elles s'opposent donc aux effets vasoconstricteurs du système nerveux sympathique et de l'angiotensine II. D'ailleurs, la libération de prostaglandines est favorisée par une augmentation de la concentration plasmatique d'angiotensine II. Sans cet effet protecteur, une vasoconstriction généralisée pourrait entraîner une réduction du débit de perfusion rénale (DPR) et du DFG. La bradykinine diminue également l'activation sympathique [60,62]. Enfin, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) favorise le clivage de la bradykinine en un peptide inactif. Les effets bénéfiques des IECA sont donc imputables à la fois à l'accumulation de bradykinine qu'ils entraînent et à l'inhibition de la production d'angiotensine II [82].

Au bilan, il apparaît que de nombreux mécanismes physiopathologiques interviennent lors de la MVD. Ceux-ci peuvent être classés en deux grandes catégories : les mécanismes vasoconstricteurs et les mécanismes vasodilatateurs. Bien que les avis des différents auteurs divergent quant au stade auquel chacun d'eux est activé ou inhibé, tous s'accordent pour dire que la MVD, notamment de par son évolution sur un mode chronique, est associée à un profond déséquilibre entre ces mécanismes. De plus, leur forte interdépendance ne fait qu'amplifier ce déséquilibre.

Le rein étant le principal organe cible des modifications neurohormonales mais aussi hémodynamiques associées à la MVD, le risque d'altération de la fonction rénale est élevé dans un tel contexte.

2.2 – CONSEQUENCES SUR LA FONCTION RENALE ET L'HOMEOSTASIE

Les interactions entre les différents mécanismes neurohormonaux intervenant au niveau du rein lors de MVD sont complexes et sujettes à une forte controverse. Jusqu'à maintenant, la fonction rénale lors d'insuffisance cardiaque n'a été que peu étudiée en médecine vétérinaire. Les connaissances acquises en médecine humaine indiquent cependant que cette dernière est effectivement altérée, se traduisant par des modifications du DFG, du DPR ainsi que par une perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique.

2.2.1 – Débit de filtration glomérulaire et débit de perfusion rénale

2.2.1.1 – Modifications du débit de filtration glomérulaire et du débit de perfusion rénale

2.2.1.1.1 Chez l'homme

Comme cela a été vu précédemment, une des conséquences physiopathologiques potentielles de la MVD est une altération de la fonction ventriculaire gauche, à l'origine d'une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle. Il en résulte une diminution de la perfusion rénale. Ceci a pour conséquence d'activer le phénomène d'autorégulation rénale afin de rétablir une perfusion adéquate. Les mécanismes neurohormonaux tels que le système nerveux sympathique, le SRAA, l'ADH ainsi que l'endothéline vont quant à eux entraîner une vasoconstriction périphérique afin d'accroître la pression artérielle. Cette vasoconstriction affecte également l'artériole afférente glomérulaire. Ceci aboutirait à une baisse du débit de perfusion rénale (DPR) et, dans une moindre mesure, du débit de filtration glomérulaire (DFG), partiellement compensées par l'augmentation de la fraction de filtration (fraction de plasma filtrée par les capillaires glomérulaires) permettant ainsi de maintenir la fonction excrétoire du rein [71].

En médecine humaine, une étude rétrospective portant sur 6797 patients présentant une altération de la fonction ventriculaire asymptomatique (situation 1) ou symptomatique (situation 2) a été menée par Dries *et coll.* [26].

Les paramètres de la fonction rénale sont représentés dans le tableau 5.

Tableau 5: Paramètres de la fonction rénale en fonction de la clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft-Gault, d'après Dries *et coll.* [26].

	Situation 1		Situation 2	
	CrCl < 60 (N = 757)	CrCl > 60 (N = 2916)	CrCl < 60 (N = 772)	CrCl > 60 (N = 1389)
Fraction d'éjection Moyenne, (écart-type)	28,2 (5,9)	28,3 (5,6)	24,4 (6,6)	24,8 (6,8)
CrCl [mL/min/1,73m ²] moyenne, (écart-type)	51,4 (24,3)	91,7 (24,2)	50,0 (9,0)	90,1 (24,6)
Créatinine sérique [mg/dL] moyenne (écart-type)	1,4 (0,3)	1,1 (0,2)	1,4 (0,3)	1,1 (0,2)
Rapport BUN/créatinine (écart-type)	15,0 (4,6)	15,4 (5,0)	16,3 (5,4)	15,8 (5,5)
Sodium sérique [mmol/L] moyenne (écart-type)	140,1 (3,1)	140,2 (2,8)	139,4 (3,5)	139,7 (3,1)
NYHA III/IV (%)	-	-	38,8	29,9
NYHA II (%)	39,0	32,9	52,3	58,9
NYHA I (%)	61	67,1	8,9	11,2

BUN = blood urea nitrogen ; CrCl = clairance plasmatique de la créatinine

Situation 1 : altération de la fonction ventriculaire gauche asymptomatique

Situation 2 : altération de la fonction ventriculaire gauche symptomatique

Il apparaît que 39,0% des patients de la situation 1 avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/1,73m² présentaient une insuffisance cardiaque de stade II selon la classification NYHA. L'étude révèle également que 20,6% des patients atteints d'une altération de la fonction ventriculaire gauche asymptomatique (n = 3673) présentent une clairance de la créatinine, assimilable au DFG, inférieure à 60 mL/min/1,73m². Une clairance de la créatinine (CrCl) inférieure à 60 mL/min/1,73m² traduit l'existence d'une insuffisance rénale modérée. Il apparaît également que la concentration plasmatique en créatinine n'est que modérément augmentée lorsque la clairance est inférieure à 60 mL/min/1,73m². La proportion de patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/1,73m² atteint 35,7% lors d'altération de la fonction ventriculaire symptomatique (n = 2161), pour des concentrations plasmatiques en créatinine similaires au groupe précédent. Enfin, en comparant les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCl < 60 mL/min/1,73m²) avec ceux dont la fonction rénale est préservée dans chacune des deux situations, il apparaît que l'insuffisance rénale modérée s'accompagne de symptômes d'insuffisance cardiaque plus marqués, comme l'atteste la répartition des patients selon la classe NYHA.

Dans une autre étude, McClellan *et coll.* [74] ont étudié la prévalence de l'insuffisance rénale chronique ainsi que le risque de progression vers une insuffisance rénale de stade terminal (IRST) chez 755 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque. Les figures 6 et

7 représentent respectivement la répartition des concentrations plasmatiques en créatinine ainsi que le DFG lors de l'admission des patients.

Figure 6: Répartition de la créatinine sérique lors de l'hospitalisation de patients insuffisants cardiaques, d'après McClellan *et coll.* [74].

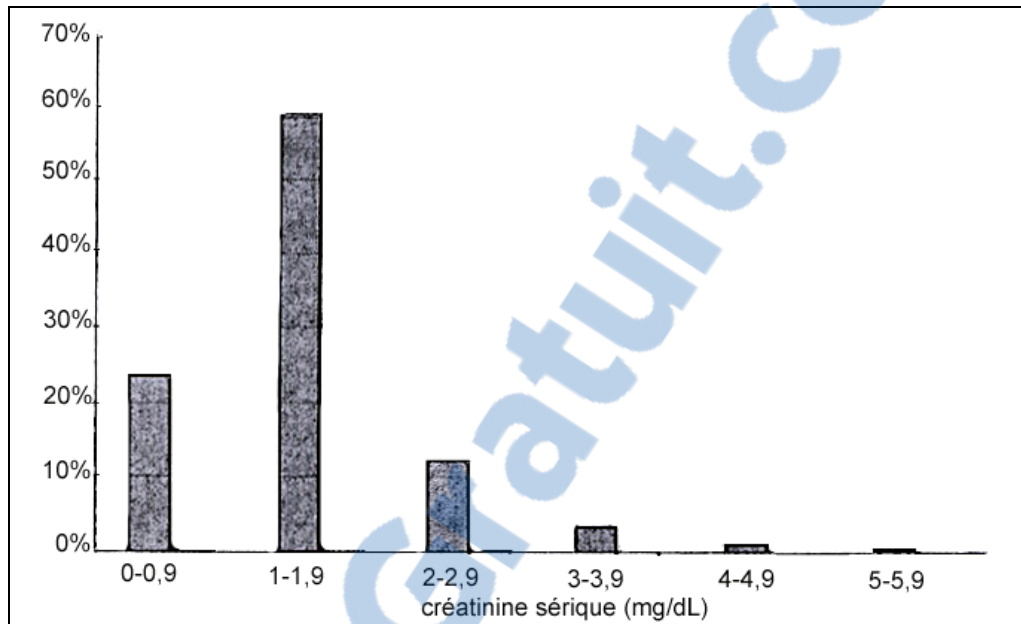
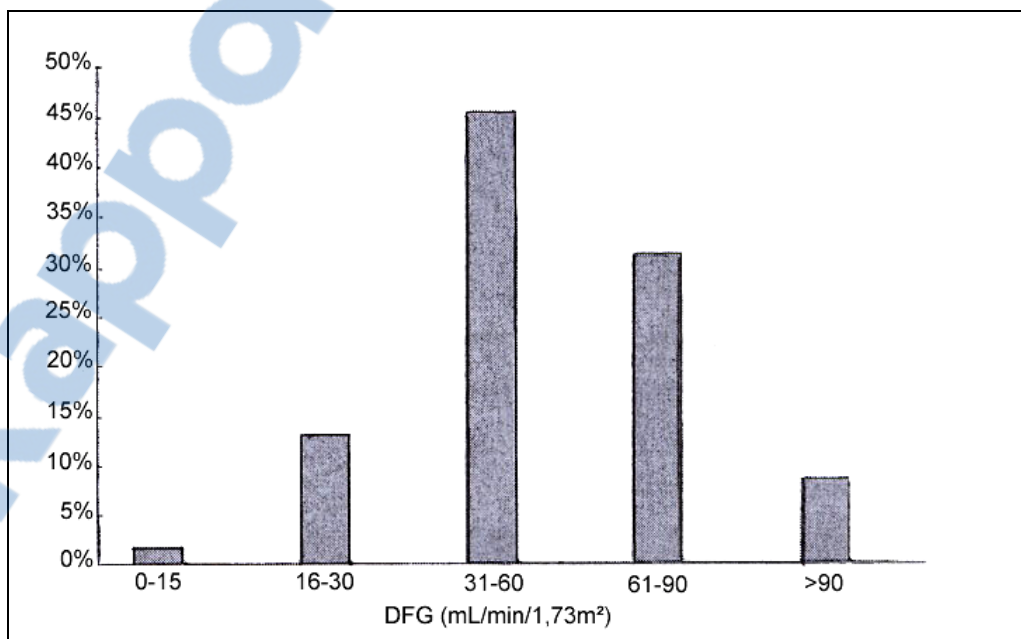
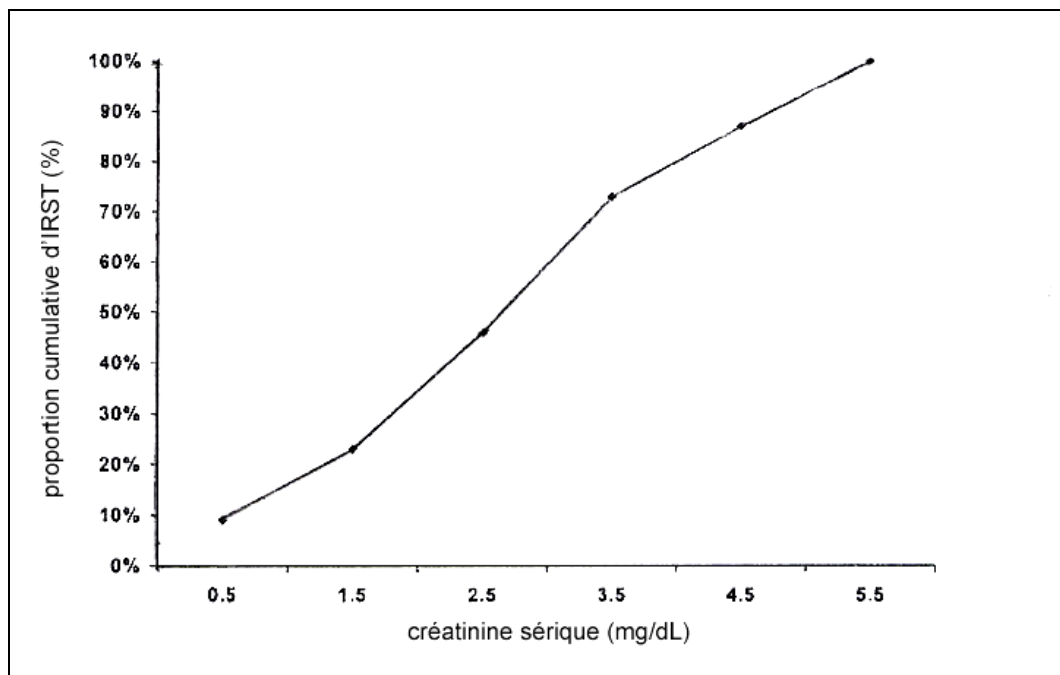


Figure 7 : Répartition du débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation de la Modified Diet in Renal Disease Study lors de l'hospitalisation de patients insuffisants cardiaques, d'après McClellan *et coll.* [74].



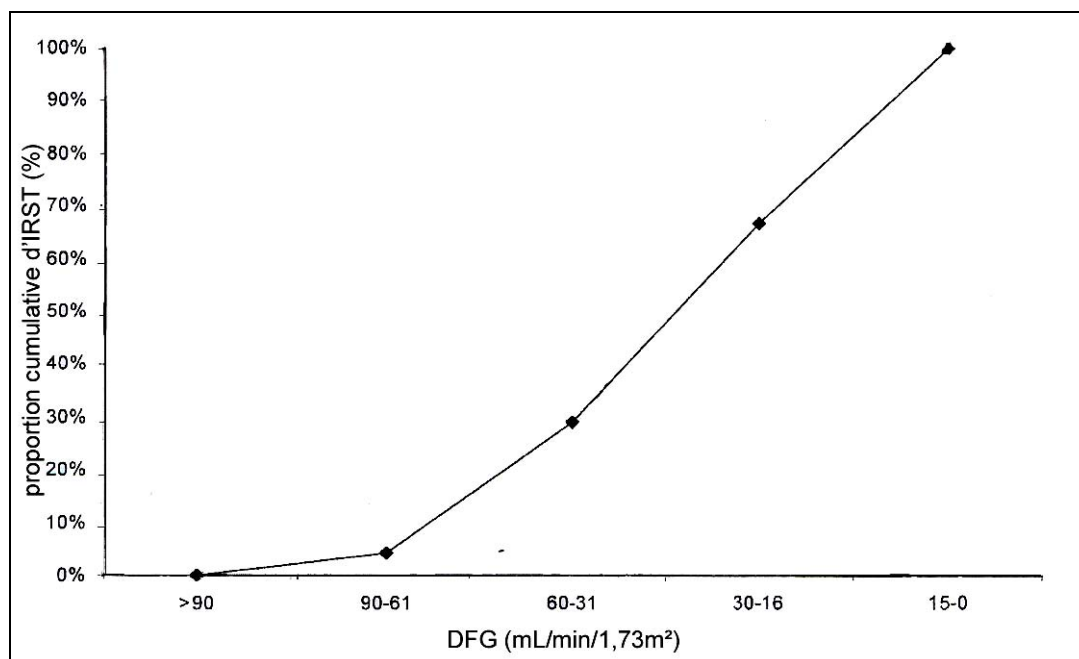
La valeur moyenne du DFG observée était de $55,7 (\pm 24,7)$ mL/min/1,73m², alors que la concentration plasmatique en créatinine n'était que modérément élevée (1,45 mg/dL). En se basant sur le fait qu'un DFG < 60 mL/min/1,73m² était synonyme d'une insuffisance rénale chronique (IRC), 60,4% des patients insuffisants cardiaques présentaient une insuffisance rénale chronique concomitante. La moyenne du DFG parmi les patients insuffisants rénaux chroniques était de $39,7 (\pm 12,9)$ mL/min/1,73m², contre $80,2 (\pm 17,3)$ mL/min/1,73m² chez les non insuffisants rénaux. Les figures 8 et 9 indiquent respectivement la proportion cumulative de patients ayant développé une IRST en fonction de la concentration plasmatique en créatinine et du DFG. L'IRST se définit par une incompetence permanente et irréversible du rein à assurer sa fonction excrétoire et à maintenir l'homéostasie.

Figure 8 : Proportion cumulée de patients insuffisants cardiaques développant une insuffisance rénale de stade terminal en fonction de la créatinine sérique, d'après McClellan *et coll.* [74].



IRST : insuffisance rénale de stade terminal

Figure 9: Proportion cumulée de patients insuffisants cardiaques développant une insuffisance rénale de stade terminal en fonction du débit de filtration glomérulaire, d'après McClellan *et coll.* [74].



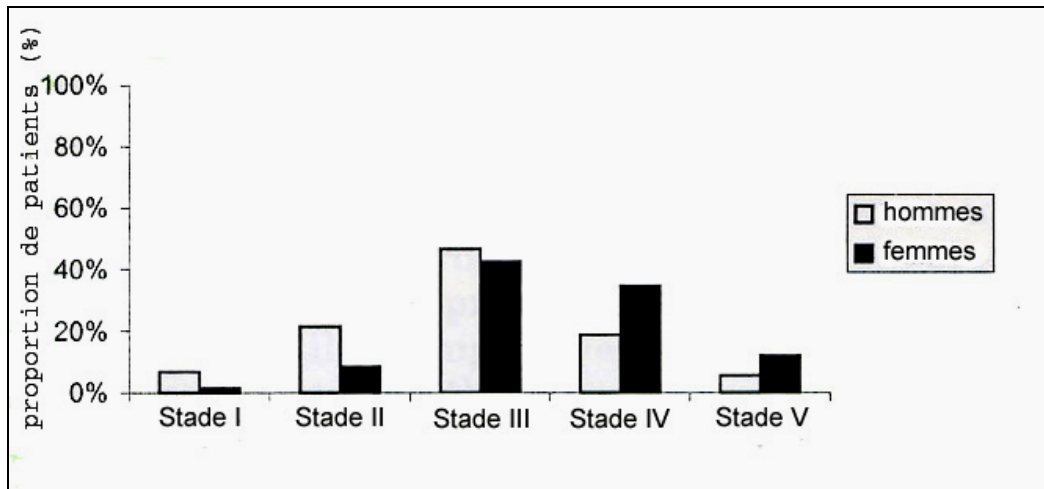
IRST : insuffisance rénale de stade terminal

Comme le montrent ces figures, le risque de développer une IRST survenait pour un large intervalle de valeurs du DFG et de la concentration plasmatique en créatinine. Près de 70% des patients ayant développé une IRST présentaient un DFG < 60 mL/min/1,73m² et une large proportion des patients ayant développé une IRST présentait un DFG < 30 mL/min/1,73m². En revanche, près de 50% des patients développant une IRST avaient des valeurs plasmatiques en créatinine inférieures à 2,5 mg/dL.

Cette étude met donc en évidence une diminution significative du DFG chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque alors que les concentrations plasmatiques en créatinine ne sont comparativement que modérément élevées.

Enfin, l'ensemble des résultats précédents est similaire à ceux obtenus par Heywood [50]. A partir de l'étude de la base de données ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) [2], regroupant des informations sur près de 100000 patients hospitalisés pour une décompensation aiguë d'insuffisance cardiaque, il a montré que la valeur moyenne du DFG était de 48,9 mL/min/m² chez l'homme et de 35,0 mL/min/m² chez la femme. Comme le montre la figure 10, la majorité des patients insuffisants cardiaques présentait une insuffisance rénale de stade III selon la classification de la National Kidney Foundation [57]. Il apparaît que moins de 10% des femmes ne présentent qu'un DFG modérément diminué ou normal alors que 46,8% sont atteintes d'une insuffisance rénale de stade III. La situation est comparable chez les hommes. En revanche, la moyenne des concentrations plasmatiques en créatinine n'était que modérément élevée : 19 mg/L chez les hommes et 16 mg/L chez les femmes.

Figure 10: Fonction rénale lors de décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque en fonction du sexe, selon la classification de la National Kidney Foundation [57], d'après Heywood [50].



En conclusion, l'ensemble de ces études met en évidence une altération significative de la fonction rénale lors d'insuffisance cardiaque. Elles font notamment apparaître une diminution significative du DFG et ce dès les stades précoces de l'insuffisance cardiaque, alors que la concentration plasmatique en créatinine n'est que modérément augmentée. Il semblerait donc que la concentration sérique en créatinine tend à sous-estimer le degré d'altération de la fonction rénale.

2.2.1.1.2 Chez le chien

En médecine vétérinaire, il existe peu d'informations sur les modifications potentielles du DFG lors de MVD. Certains auteurs ont cependant mesuré d'autres paramètres tels que la concentration plasmatique en créatinine ou en urée, permettant d'évaluer la fonction rénale de manière indirecte.

Häggström *et coll.* [43] ont ainsi suivi 11 Cavaliers King Charles atteints de MVD pendant l'année précédant la décompensation de l'insuffisance cardiaque. Ils ont mesuré la concentration plasmatique en urée, le rapport de la créatinine urinaire sur la créatinine plasmatique ainsi que l'osmolarité urinaire. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 6.

L'étude révèle une diminution significative du rapport de la créatinine urinaire sur la créatinine plasmatique 1 à 6 mois avant la décompensation. Ce rapport diminue à nouveau lors de la décompensation. En revanche, aucune variation significative de la concentration sérique en urée et de l'osmolarité urinaire n'a été observée. Ces résultats pourraient indiquer le développement d'une azotémie pré-rénale due à une baisse de la perfusion rénale et du DFG qui ne serait pas détectable par l'intermédiaire de la concentration sérique en urée.

Tableau 6 : Rapport de la créatinine urinaire sur la créatinine plasmatique, concentration plasmatique en urée et osmolarité urinaire chez le Cavalier King Charles atteint de Maladie Valvulaire Dégénérative mitrale, d'après Häggström *et coll.* [43].

	Situation		
	0 (n = 10)	1 (n = 11)	2 (n = 11)
Créatinine _{urin} / créatinine _{plasm}	378 ± 195	267 ± 168	226 ± 136
Urée plasmatique (mmol/L)	3,3 ± 1,6	3,6 ± 1,2	4,0 ± 1,6
Osmolarité urinaire (mOsm/L)	827 ± 581	870 ± 244	946 ± 342

Situation 0 : 1 an avant la décompensation

Situation 1 : 1 à 6 mois avant la décompensation

Situation 2 : insuffisance cardiaque décompensée précoce

(p < 0,05)

Dans un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque par pacing ventriculaire chez le chien (n = 6), Osorio *et coll.* [85] ont mesuré différents paramètres de la fonction rénale. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 7.

Tableau 7: Modifications de la fonction rénale lors d'insuffisance cardiaque induite par pacing, d'après Osorio *et coll.* [85].

	Témoins (n = 6)	Insuffisance cardiaque (n = 6)
DPR (mL/min)	146 ± 10	96 ± 9,9
RVR (mmHg/mL/min)	0,68 ± 0,05	0,94 ± 0,1
Diurèse (mL/min)	0,26 ± 0,02	0,16 ± 0,02
DFG (mL/min)	63 ± 2	49 ± 2
Excrétion sodium (mEq/min)	46 ± 4,5	14 ± 4,6

DPR : débit de perfusion rénal ; RVR : résistance vasculaire rénale ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

(p < 0,05).

Valeurs moyennes ± écart-type.

Cette étude met en évidence une diminution significative du DPR accompagnée d'une augmentation marquée de la résistance vasculaire rénale après l'installation de l'insuffisance cardiaque. Osorio *et coll.* [85] ont également constaté une diminution significative de la diurèse, du DFG et de l'excrétion urinaire du sodium. Il apparaît donc que la fonction rénale est fortement altérée lors d'insuffisance cardiaque induite expérimentalement par pacing.

En conclusion, quelques éléments semblent corroborer l'hypothèse selon laquelle la fonction rénale est affectée lors d'insuffisance cardiaque spontanée et expérimentale chez le chien.

2.2.1.2 – Rôle du système rénine-angiotensine II-aldostérone

L'ensemble des mécanismes neurohormonaux agissant sur le tonus vasculaire, l'origine de la baisse du DFG est complexe et multifactorielle. Le SRAA et notamment l'angiotensine II est à l'origine d'une vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire mais également d'une vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire. Ceci permet de préserver le DFG malgré une diminution de la perfusion rénale et du DPR [48,66]. Aux stades précoces de l'insuffisance cardiaque chez l'homme, cette action s'exerce même pour

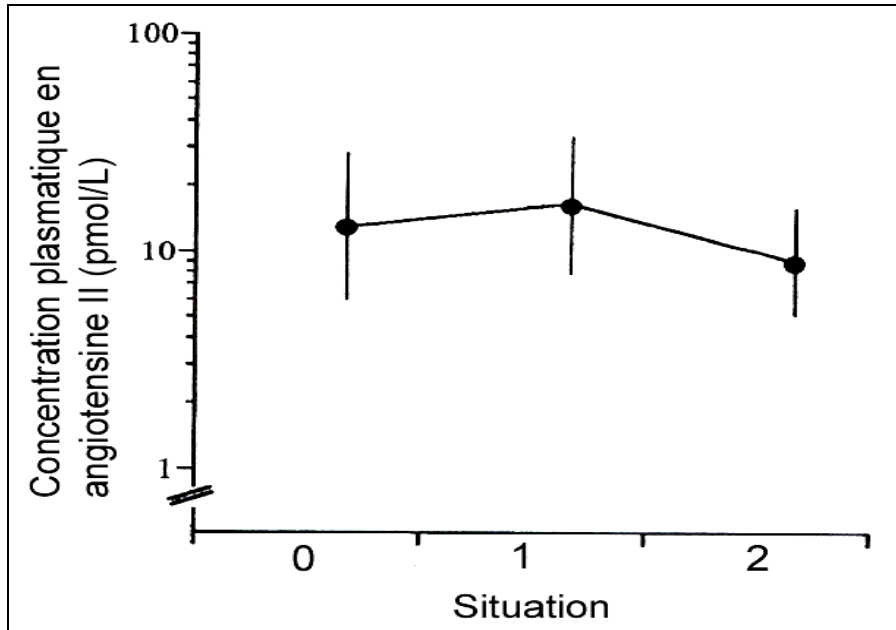
de faibles concentrations plasmatiques en angiotensine II [71]. Cela confirmerait le fait que le SRAA ne soit pas activé aux stades précoces de la MVD et qu'il n'influencerait alors pas les modifications hémodynamiques rénales constatées [51,71]. D'ailleurs, Hillege *et coll.* [51] ont montré chez l'homme qu'il n'existait qu'une faible corrélation entre le degré d'activation du SRAA et la fonction rénale. L'activation du SRAA et ses effets antinatriurétiques, sympathoexcitateurs et dipsogéniques pourraient en revanche être à l'origine de la décompensation de l'insuffisance cardiaque [71]. Cela va cependant à l'encontre des résultats obtenus chez le chien par Häggström *et coll.* [43] et Kvar et *coll.* [65].

En effet, Häggström *et coll.* [43] ont suivis 11 Cavalier King Charles atteints de MVD avancée, avant et après la décompensation. Ils ont observé une diminution significative de la concentration plasmatique en angiotensine II (figure 11) et en aldostérone (figure 12) lors de la décompensation par rapport aux valeurs relevées 1 à 6 mois avant la décompensation. La concentration plasmatique en aldostérone présentait également une diminution significative lors de la décompensation par rapport aux valeurs observées 1 an avant la décompensation. En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la concentration plasmatique en angiotensine II mesurée 1 an avant la décompensation et celle mesurée au moment de la décompensation.

Certains auteurs insistent également sur le rôle possible des SRAA locaux dans l'altération de la fonction rénale. Magri *et coll.* [73] émettent l'hypothèse que le SRAA local du rein pourrait entraîner une sclérose glomérulaire lors d'une activation chronique à des niveaux élevés, aggravant ainsi la détérioration de la fonction rénale. Cela rejoint les résultats obtenus par Luchner *et coll.* [72]. Ils ont mesuré les concentrations tissulaires en angiotensine II chez 10 chiens lors de l'évolution d'une insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire (tableau 8).

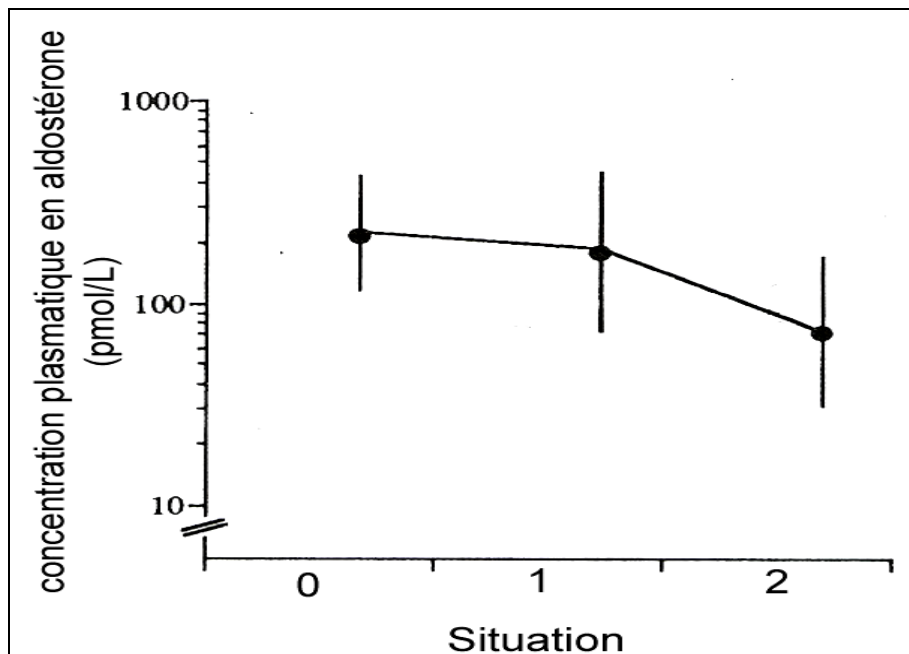
L'étude révèle que la concentration tissulaire en angiotensine II immunoréactive lors d'insuffisance cardiaque avancée est augmentée de manière significative dans l'ensemble des tissus analysés par rapport aux valeurs obtenues lors d'insuffisance cardiaque précoce. L'augmentation était particulièrement importante dans la médullaire rénale (+36%, $p < 0,05$). En comparaison avec les animaux témoins, une augmentation significative de la concentration tissulaire en angiotensine II immunoréactive a également été observée lors d'insuffisance cardiaque avancée dans la médullaire rénale (+67%, $p < 0,01$) et la corticale rénale (+31%, $p < 0,01$). L'étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative de la concentration tissulaire en angiotensine II immunoréactive lors d'insuffisance cardiaque précoce.

Figure 11: Concentration plasmatique en angiotensine II avant et lors de la décompensation chez des Cavalier King Charles atteints de Maladie Valvulaire Dégénérative, d'après Häggström *et coll.* [43].



Situation 0 : 1 an avant la décompensation (n = 10) ; situation 1 : 1 à 6 mois avant la décompensation (n = 11) ; situation 2 : lors de la décompensation (n = 11). Valeurs moyennes avec barres d'erreurs représentant l'écart-type ; (p < 0,05)

Figure 12: Concentration plasmatique en aldostérone avant et lors de la décompensation chez le Cavalier King Charles atteint de Maladie Valvulaire Dégénérative, d'après Häggström *et coll.* [43].



Situation 0 : 1 an avant la décompensation (n = 10) ; situation 1 : 1 à 6 mois avant la décompensation (n = 11) ; situation 2 : lors de la décompensation (n = 11). Valeurs moyennes avec barres d'erreurs représentant l'écart-type ; (p < 0,01).

Tableau 8: Concentrations tissulaires en angiotensine II immunoréactive chez le chien insuffisant cardiaque, d'après Luchner *et coll.* [72].

	Tissu	Témoins (n = 10)	Insuffisance cardiaque précoce (n = 10)	Insuffisance cardiaque avancée (n = 10)
Ang II-Ir (pmol/mg de protéine), moyenne ± écart-type	cortex rénal	6,7 ± 0,5 ^c	7,1 ± 0,4 ^a	8,8 ± 0,4 ^{ac}
	médullaire rénale	8,7 ± 1,2 ^c	10,7 ± 0,8 ^b	14,6 ± 1,5 ^{bc}
	atrium gauche	6,4 ± 0,3	5,4 ± 0,4 ^c	7,0 ± 0,3 ^c
	ventricule gauche	5,2 ± 0,3 ^a	4,5 ± 0,4 ^c	6,4 ± 0,4 ^{ac}
	aorte	7,7 ± 0,7	6,0 ± 0,5 ^c	9,5 ± 0,8 ^c

Ang II-Ir : angiotensine II immunoréactive

a : p < 0,03 ; b : p < 0,05 ; c : p < 0,01

L'influence du SRAA sur l'altération de la fonction rénale lors de MVD demeure donc controversée et dépendrait fortement, comme cela a été suggéré dans la partie 2.2.1.1, des apports alimentaires en sodium [71,88,90]. Il apparaît cependant que l'activation du SRAA soit un mécanisme physiopathologique jouant un rôle primordial dans le maintien du DFG de par son action vasoconstrictrice sur l'artériole efférente glomérulaire. Lors d'une activation chronique, une vasoconstriction excessive peut cependant accélérer la progression des dommages rénaux de par l'hyperfiltration glomérulaire qu'elle entraîne [48]. Dans une étude portant sur 34 patients insuffisants cardiaques, Cody *et coll.* [20] ont cependant mis en évidence une corrélation significative entre le DFG et la fraction de filtration rénale ($r = 0,492$; $p < 0,003$). Les patients avec le DFG le plus bas présentaient également la fraction de filtration la plus basse, associée à une augmentation de la résistance vasculaire rénale. Cela indiquerait que dans des conditions de diminution de la perfusion rénale, le DFG est plus dépendant de la vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire que de la vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire.

2.2.1.3 – Rôle des autres systèmes neurohormonaux

2.2.1.3.1 Système nerveux sympathique

La diminution précoce du DFG pourrait être imputable à l'activation du système nerveux sympathique. En effet, il est activé dès les premiers stades de la MVD et l'artériole afférente glomérulaire est particulièrement sensible à la stimulation α -adrénergique. Ceci entraîne une importante diminution de la perfusion rénale. L'étude menée par Redfield *et coll.* [95] lors d'insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire chez le chien (n = 8) a mis en évidence une diminution significative du débit cardiaque (-38% ; $p < 0,05$) ainsi qu'une augmentation significative de la pression artérielle moyenne (+9% ; $p < 0,05$), de la pression atriale gauche (+81% ; $p < 0,05$) et de la résistance vasculaire systémique (+55% ; $p < 0,05$) dans la phase précoce de l'insuffisance cardiaque par rapport aux valeurs basales. L'insuffisance cardiaque précoce était également accompagnée d'une augmentation significative de la concentration plasmatique en noradrénaline (+81% ; $p < 0,05$) en l'absence d'activation du SRAA systémique. Ces résultats semblent donc indiquer que la vasoconstriction périphérique observée lors d'insuffisance cardiaque précoce

résulterait de l'activation du système nerveux sympathique. En revanche, l'étude n'a pu mettre en évidence de diminution significative du DFG dans la phase précoce de l'insuffisance cardiaque.

2.2.1.3.2 Facteur atrial natriurétique

En contrepartie, le FAN jouerait un rôle primordial dans le maintien d'un DFG normal [71,125]. Dans une étude portant sur 372 patients insuffisants cardiaques, Hillege *et coll.* [51] ont pu mettre en évidence une corrélation significative entre la concentration plasmatique en FAN et le DFG ($r = -0,35$; $p < 0,001$) chez l'homme. Cette corrélation était supérieure à celles observées entre la fonction rénale et les autres neurohormones, et notamment le SRAA systémique, mais également entre la fonction rénale et la fraction d'éjection systolique ventriculaire.

Chez le chien, Riegger *et coll.* [99] ($n = 6$) ont évalué les effets de l'administration de FAN à des doses physiologiques ($0,03 \mu\text{g/kg/min}$ pendant une heure) et pharmacologiques ($0,1 \mu\text{g/kg/min}$ pendant une heure) sur la fonction rénale (voir tableau 9).

Tableau 9: Fonction rénale chez le chien insuffisant cardiaque suite à l'administration de Facteur Atrial Natriurétique, d'après Riegger *et coll.* [99].

Dose FAN ($\mu\text{g/kg/min}$)	Témoins			Insuffisance cardiaque		
	DPR (mL/min)	DFG (mL/min)	FF (%)	DPR (mL/min)	DFG (mL/min)	FF (%)
0	401	113	25,8	237	91	37,5
0,03	428	140	30,3	236	97	42,6
0,1	439	146	63,4	212	107	47,5

FAN : facteur atrial natriurétique ; DPR : débit de perfusion rénale ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; FF : fraction de filtration

Ils ont observé que l'administration de FAN entraînait une augmentation modérée du débit de perfusion rénale et une importante augmentation du DFG et de la fraction de filtration (FF) chez les animaux témoins. Chez les chiens insuffisants cardiaques, l'administration de FAN ne modifie pas le DPR mais entraîne une augmentation du DFG et de la FF, néanmoins inférieure à celle observée chez les animaux témoins. Des résultats similaires ont été observés chez le chien sain par Chen *et coll.* [16]. Ces résultats illustrent l'action bénéfique du FAN sur la fonction rénale.

Chez l'homme, la dégradation de la fonction rénale au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, malgré des concentrations plasmatiques en FAN augmentées, indique cependant que la sensibilité du rein au FAN diminuerait au fur et à mesure que l'insuffisance cardiaque s'aggrave [51]. Ceci résulterait d'une baisse de sensibilité des récepteurs au FAN, d'une hypoperfusion rénale ou encore d'une hydrolyse accrue du GMP_c stimulée par l'angiotensine II [21,43,66,82].

Les effets des principaux mécanismes neurohormonaux sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10: Effets des principales hormones sur le débit de filtration glomérulaire et le débit de perfusion rénale, d'après [15,48,63,66,85,95,109,116].

	<i>Stimulus</i>	<i>Effets sur le DFG</i>	<i>Effets sur le DPR</i>
Vasoconstricteurs SN sympathique Angiotensine II Endothéline ADH	↘ VEC ↘ VEC, rénine Étirement, AII, BK, Adr, ↘ VEC ↗ osmolarité sanguine (Na ⁺), AII	Diminution Diminution Diminution Diminution	Diminution Diminution Diminution NC
Vasodilatateurs Prostaglandines Oxyde nitrique Bradykinine FAN	↘ VEC, AII, étirement Étirement, Ach, BK PG, ↘ ECA ↗ pression atriale gauche, ↗ FC, endothéline	NC Augmentation Augmentation Augmentation	Augmentation Augmentation Augmentation Augmentation

VEC : volume extracellulaire ; AII : angiotensine II ; BK : bradykinine ; PG : prostaglandines ; Ach : acétylcholine ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; FAN : facteur atrial natriurétique ; FC : fréquence cardiaque ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; DPR : débit de perfusion rénale.

En conclusion, la diminution du DFG et du DPR semble avérée lors d'insuffisance cardiaque chez l'Homme. Il paraît donc raisonnable d'émettre l'hypothèse qu'il en est de même chez le chien atteint de MVD, étant donné que les mêmes mécanismes neurohormonaux entrent en jeu. Cependant, ce sujet n'a été que peu étudié en médecine vétérinaire.

2.2.2 – Equilibre hydro-électrolytique

2.2.2.1 – Rétention d'eau et de sodium

La progression de la MVD entraîne une diminution du débit cardiaque et de la pression artérielle. Différents mécanismes neurohormonaux sont alors activés afin de permettre de rétablir la volémie et la pression artérielle. Outre le phénomène d'autorégulation rénale, d'autres mécanismes tels que le SRAA, le système nerveux sympathique, l'ADH et l'endothéline vont entrer en jeu. Ils sont à l'origine d'une vasoconstriction systémique et d'une réabsorption accrue d'eau et de sodium. Ces mécanismes sont dans un premier temps régulés par des systèmes vasodilatateurs (FAN, NO, prostaglandines) mais dont l'efficacité diminue avec la progression de l'insuffisance cardiaque [51,85]. Il en résulte une expansion volumique excessive entraînant une congestion veineuse et de l'œdème, signes d'une décompensation de l'insuffisance cardiaque. La baisse du DFG et du DPR intervient également dans la diminution de la fonction excrétoire du rein. Il subsiste cependant une controverse quant au mécanisme initiant cette rétention de sodium et d'eau.

2.2.2.2 – Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'étude menée par Häggström *et coll.* [43] chez le Cavalier King Charles (n = 11) atteint de MVD n'a pu établir de lien entre la rétention hydrique survenant lors de la

décompensation et le SRAA systémique. En effet, la rétention hydrique a été observée malgré des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone normales voire diminuées. Ceci les a amené à émettre l'hypothèse que la rétention hydrique observée pouvait être due à une diminution du DPR et du DFG (voir partie 2.2.1.1).

Dans une autre étude, Lohmeier *et coll.* [71] ont évalué chez le chien le rôle du SRAA circulant sur l'équilibre hydro-électrolytique lors d'insuffisance cardiaque induite expérimentalement. Ils ont observé le développement précoce d'une rétention d'eau et de sodium au cours des 8 premiers jours de pacing (rétention cumulée de sodium = 140 mmol ; rétention cumulée d'eau = 950 mL), et ce malgré une concentration plasmatique en angiotensine II normale. Ils en ont donc déduit que le SRAA n'était pas responsable de cette rétention. En revanche, le maintien de la concentration plasmatique en angiotensine II à un niveau élevé par l'intermédiaire de l'administration simultanée de 0,5 ng/kg/min d'angiotensine II et de 14 µg/kg/min de captopril entraînait une rétention d'eau (rétention cumulée d'eau = 950mL) et de sodium (rétention cumulée de sodium = 140 mmol) prononcée, accompagnée d'une augmentation significative de la prise de boisson. Ceci suggère donc que l'activation du SRAA pourrait être à l'origine des perturbations hydro-électrolytiques accompagnant la décompensation de l'insuffisance cardiaque.

C'est ce que semble confirmer l'étude menée chez l'homme (n = 10) par Volpe *et coll.* [118]. Elle montre que lors d'un apport alimentaire en sodium accru (150 mmol/j), l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (5 mg/j) augmentait l'excrétion de sodium et diminuait la rétention d'eau par rapport à ce qui a été observé chez les patients non traités.

Aux stades avancés, l'insuffisance cardiaque peut également s'accompagner d'une hypokaliémie. Häggström *et coll.* [44] ont évalué l'activité du SRAA systémique ainsi que la concentration plasmatique en potassium chez 22 Cavalier King Charles présentant une régurgitation mitrale. Ils ont pu constater une baisse significative du potassium sérique associée à une augmentation de la concentration plasmatique en aldostérone.

L'activation du SRAA circulant résultait de l'administration de furosémide (à une dose de $8,1 \pm 1,6$ mg/kg/j), et ce malgré l'administration concomitante d'enalapril (à une dose de $0,4 \pm 0,04$ mg/kg). Ces résultats indiquent que l'hypokaliémie lors d'insuffisance cardiaque avancée est due à l'activation de l'aldostérone, favorisant la réabsorption de sodium au détriment du potassium.

2.2.2.3 – Rôle de l'hormone antidiurétique

L'ADH ou arginine-vasopressine intervient également dans la rétention d'eau observée lors d'insuffisance cardiaque. Chez l'homme, les valeurs plasmatiques en ADH sont fréquemment augmentées lors d'insuffisance cardiaque, notamment au moment de la décompensation. Cette activation entraîne la réabsorption d'eau libre dans les tubes collecteurs et peut être à l'origine d'une hyponatrémie par dilution. L'ADH pourrait donc jouer un rôle prépondérant dans l'aggravation de l'insuffisance cardiaque [15,83].

2.2.2.4 – Rôle du facteur atrial natriurétique

Les deux mécanismes précédents sont contrebalancés par l'activité du FAN. Outre ses effets bénéfiques sur le DFG, le FAN interviendrait également sur la réabsorption tubulaire du sodium [16,36,120,125].

Redfield *et coll.* [95] ont étudié les conséquences d'une expansion volumique brutale sur la natriurèse et l'activité des mécanismes neurohumoraux lors d'insuffisance cardiaque

modérée induite par pacing ventriculaire chez le chien (n = 8). Comme le montrent les résultats présentés dans le tableau 11, ils ont constaté une augmentation de la concentration plasmatique en FAN (165 ± 27 pg/mL ; $p < 0,05$) dans la phase précoce de l'insuffisance cardiaque. L'expansion volumique entraînait une nouvelle augmentation du FAN plasmatique (245 ± 35 pg/mL) associée à une diminution de l'activité de la rénine plasmatique ($< 0,1$ ng/mL/h) et de la concentration sérique en aldostérone ($< 2,5$ ng/dL). Elle entraînait également une augmentation significative de la diurèse ($5,04 \pm 0,65$ mL/min) et de l'excrétion urinaire de sodium (630 ± 81 mmol/min) associée à une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium (49 ± 6 %).

Tableau 11: Paramètres hémodynamiques, hormonaux et rénaux avant et après expansion volumique induite par l'administration d'un soluté isotonique lors d'insuffisance cardiaque modérée chez le chien, d'après Redfield *et coll.* [95].

	Valeurs basales	Expansion volumique
PAD (mmHg)	$4,9 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,7$
FAN (pg/mL)	165 ± 27	245 ± 35
ARP (ng/mL/h)	$0,63 \pm 0,29$	$< 0,1$
Aldostérone (ng/dL)	$2,57 \pm 0,07$	$< 2,5$
V (mL/min)	$0,62 \pm 0,16$	$5,04 \pm 0,65$
UNa V (mEq/min)	34 ± 14	630 ± 81
FELi (%)	12 ± 2	49 ± 6

PAD : pression atriale droite ; FAN : facteur atrial natriurétique ;

ARP : activité de la rénine plasmatique ; V : débit urinaire ;

UNa V : excrétion urinaire de sodium ; FELi : fraction d'excrétion du lithium. ($p < 0,05$)

Ces résultats suggèrent donc que l'augmentation du FAN plasmatique consécutive à l'augmentation aiguë des pressions de remplissage cardiaques jouerait un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie et dans la prévention de l'activation du SRAA circulant lors d'insuffisance cardiaque modérée.

Dans une seconde étude, Fukai *et coll.* [36] ont évalué les effets de l'inhibition du FAN sur l'activité du SRAA systémique et la fonction excrétoire du rein chez le chien atteint d'insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire rapide (n = 10). Ils ont étudié les conséquences d'une inhibition à court terme (n = 5) et à long terme (n = 5). Le tableau 12 représente les résultats obtenus lors d'administration en bolus d'un antagoniste du FAN.

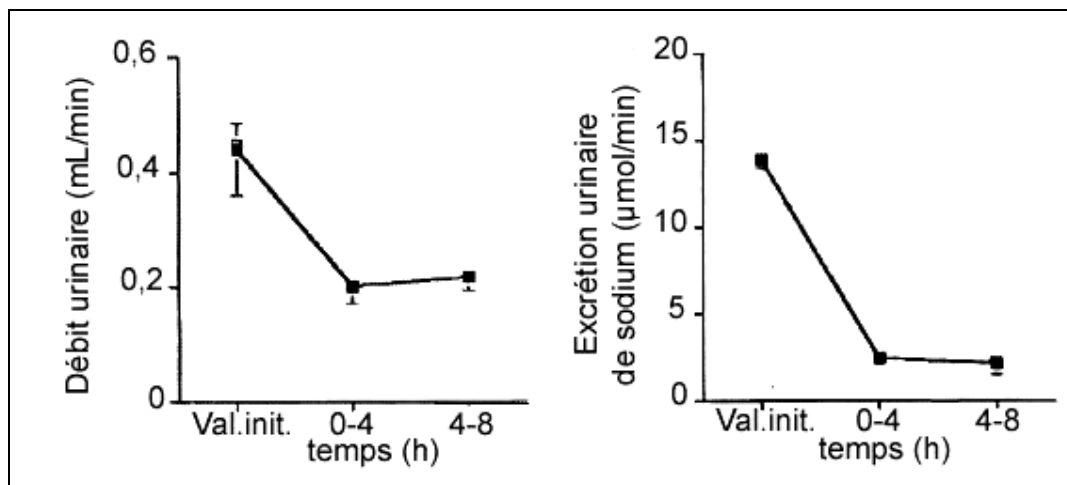
Tableau 12: Paramètres hémodynamiques, hormonaux et rénaux lors d'administration en bolus d'un antagoniste du Facteur Atrial Natriurétique chez le chien atteint d'insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire, d'après Fukai *et coll.* [36].

	Témoin	Pacing ventriculaire	Pacing + antagoniste du FAN
PAD (mmHg)	$2,4 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,7$	$6,2 \pm 1,0$
FAN (pg/mL)	41 ± 3	254 ± 70	372 ± 78
ARP (ng/mL/h)	$2,10 \pm 0,31$	$3,40 \pm 1,02$	$4,26 \pm 1,01$
Aldostérone (pg/mL)	31 ± 8	38 ± 9	70 ± 12
U-V (mL/min)	$0,56 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,02$
U-Na (mmol/min)	-	$25,3 \pm 8,6$	$14,5 \pm 6,4$

PAD : pression atriale droite ; FAN : facteur atrial natriurétique ; ARP : activité de la rénine plasmatique ; U-V : débit urinaire ; U-Na : excrétion urinaire de sodium. ($p < 0,05$).

Les résultats indiquent que l'administration en bolus d'un inhibiteur du FAN à une dose de 3 mg/kg entraînait une augmentation significative de l'activité plasmatique de la rénine ($4,26 \pm 1,01$ ng/mL/h contre $3,40 \pm 1,02$ ng/mL/h lors de pacing ventriculaire seul, $p < 0,05$) et de la concentration plasmatique en aldostérone (70 ± 12 pg/mL contre 38 ± 9 pg/mL lors de pacing ventriculaire seul, $p < 0,05$). Une diminution significative de la diurèse ($0,32 \pm 0,02$ mL/min contre $0,44 \pm 0,05$ mL/min lors de pacing, $p < 0,05$) et de l'excrétion de sodium ($14,5 \pm 6,4$ mmol/min contre $25,3 \pm 8,6$ mmol/min lors de pacing, $p < 0,05$). Les mêmes résultats ont été observés lors de la perfusion d'un antagoniste du FAN à la dose de 1 mg/kg pendant 8 heures (voir figure 13).

Figure 13 : Modifications de la diurèse et de l'excrétion urinaire de sodium suite à la perfusion d'un antagoniste du Facteur Atrial Natriurétique chez le chien atteint d'insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire, d'après Fukai *et coll.* [36].



Val. init. : valeurs initiales ; valeurs moyennes, barres d'erreurs représentant l'écart-type ($p < 0,05$).

Cela confirme donc le rôle prépondérant joué par le FAN dans le maintien de la fonction rénale mais également dans la régulation du SRAA circulant, notamment lors d'insuffisance cardiaque modérée.

Enfin, comme cela a été vu précédemment (voir partie 2.2.1.3), l'association d'une activité accrue du SRAA circulant et de niveaux plasmatiques en FAN élevés lors d'insuffisance cardiaque sévère indique que l'efficacité du FAN serait atténuée [43,51,82,120].

2.2.3 – Valeur pronostique de la fonction rénale

Les connaissances acquises en médecine humaine indiquent que l'altération de la fonction rénale tient une place importante dans la pathogénie de l'insuffisance cardiaque. De nombreuses études menées chez l'homme ont montré que l'état de la fonction rénale influençait fortement le pronostic et qu'elle augmentait le risque de mortalité de manière notable lorsqu'elle était altérée [26,34,42,50,51,73,105,107,125].

Dans une étude rétrospective, Dries *et coll.* [26] ont évalué les conséquences d'une altération de la fonction rénale sur la progression de l'insuffisance cardiaque mais également sur le risque de mortalité chez l'homme insuffisant cardiaque asymptomatique ($n = 4228$) et symptomatique ($n = 2569$). Les résultats (tableau 13) indiquent que même pour des valeurs de DFG modérément diminuées ($DFG \leq 70$ mL/min) le risque relatif de mortalité toutes causes confondues ainsi que le risque de mortalité ou d'hospitalisation

pour insuffisance cardiaque sont augmentés de manière significative. Le risque de mortalité ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque augmentait également parallèlement à la diminution du DFG. La même tendance était observée aussi bien chez les patients symptomatiques que chez ceux ne présentant pas de symptômes d'insuffisance cardiaque.

Tableau 13: Analyse du risque de mortalité en fonction du degré d'altération de la fonction rénale, d'après Dries *et coll.* [26].

Insuffisance cardiaque asymptomatique (DFG moyen = $82 \pm 26,9$ mL/min) (n = 4228)		
DFG	Mortalité TCC RR (IC ₉₅)	Hospitalisation pour IC RR (IC ₉₅)
< 70 vs. ≥ 70 mL/min n = 1354	1,27 (1,05-1,54)	1,21 (1,03-1,41)
< 60 vs. ≥ 60 mL/min n = 757	1,41 (1,15-1,74)	1,33 (1,12-1,59)
< 50 vs. ≥ 50 mL/min n = 313	1,60 (1,23-2,08)	1,59 (1,28-1,98)
< 40 vs. ≥ 40 mL/min n = 100	2,00 (1,37-2,94)	2,13 (1,55-2,92)
Insuffisance cardiaque symptomatique (DFG moyen = $73,7 \pm 27,5$ mL/min) (n = 2569)		
< 70 vs. ≥ 70 mL/min n = 1093	1,18 (1,01-1,39)	1,24 (1,08-1,42)
< 60 vs. ≥ 60 mL/min n = 772	1,41 (1,20-1,65)	1,45 (1,27-1,67)
< 50 vs. ≥ 50 mL/min n = 421	1,47 (1,23-1,75)	1,34 (1,15-1,57)
< 40 vs. ≥ 40 mL/min n = 143	1,30 (1,01-1,67)	1,32 (1,05-1,65)

DFG : débit de filtration glomérulaire ; TCC : toutes causes confondues ; RR : risque relatif ; IC₉₅ : intervalle de confiance à 95% ; IC : insuffisance cardiaque

Une seconde étude, menée chez l'homme (n = 1906) par Hillege *et coll.* [51] a évalué la valeur pronostic de la fonction rénale (DFG) tout en la comparant à celle d'autres facteurs de risque reconnus tels la classe NYHA, l'emploi d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou la pression artérielle moyenne. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 14.

Il apparaît que la détérioration de la fonction rénale, se traduisant par une baisse du DFG, entraîne une augmentation significative du risque de mortalité. Pour les patients présentant un DFG < 44 mL/min, le risque de mortalité était multiplié par 2,85 (p < 0,001). Hillege *et coll.* ont également constaté que le DFG possédait la valeur pronostique la plus forte par rapport aux autres facteurs étudiés. De plus, les patients présentant un DFG diminué avaient un pronostic plus sombre par rapport à ceux avec une fonction rénale préservée, malgré un stade NYHA et une fraction d'éjection ventriculaire gauche similaires.

Tableau 14: Analyse du risque de mortalité en fonction de différents facteurs, d'après Hillege *et coll.* [51].

	Nb de patients	Nb de morts	Mortalité RR (IC ₉₅)
DFG (mL/min)			
> 76	466	64	1,00
76-59	467	82	1,27 (0,90-1,80)
58-44	467	116	1,95 (1,38-2,64)
< 44	466	170	2,85 (2,08-3,90)
Classe NYHA			
III	1138	197	1,00
III/IV	607	186	1,51 (1,21-1,89)
IV	161	56	2,13 (1,55-2,93)
PAM (mmHg)			
>133	479	77	1,00
133-120	611	131	1,24 (0,92-1,68)
119-110	367	92	1,48 (1,06-2,06)
< 110	448	139	1,78 (1,29-2,43)
Sodium plasmatique (mmol/L)			
> 141	419	76	1,00
141-139	597	113	1,05 (0,78-1,43)
139-137	380	98	1,39 (1,01-1,90)
< 137	487	149	1,51 (1,12-2,03)

DFG : débit de filtration glomérulaire ; RR : risque relatif ; IC₉₅ : intervalle de confiance à 95% ; PAM : pression artérielle moyenne.

Enfin, Gottlieb *et coll.* [42] ont mesuré les variations de la concentration plasmatique en créatinine chez 1004 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque. Ils ont ensuite évalué la valeur pronostique d'une altération de la fonction rénale, exprimée selon différents critères. La sensibilité et la spécificité de chaque définition d'une fonction rénale détériorée quant à prévoir la mortalité sont représentées dans le tableau 15.

Les résultats montrent qu'une augmentation de 3 mg/L de la créatinine plasmatique présentait une forte sensibilité (81%) et une spécificité suffisante (62%). Il apparaît également que pour une valeur finale de la créatinine plasmatique supérieure à 15 mg/L, toute augmentation de la concentration en créatinine avait une valeur pronostique importante, la sensibilité et la spécificité étant supérieure à 60%.

Tableau 15: Sensibilité et spécificité de différentes définitions de l'altération de la fonction rénale pour la mortalité lors d'insuffisance cardiaque, d'après Gottlieb *et coll.* [42].

	Mortalité	
	Sensibilité	Spécificité
Augmentation de la créatinine plasmatique de		
0,2 mg/dL	88	48
0,3 mg/dL	81	62
0,4 mg/dL	73	74
0,5 mg/dL	61	82
Créatinine plasmatique finale $\geq 1,5$ mg/dL et augmentation de		
0,1 mg/dL	81	62
0,2 mg/dL	77	67
0,3 mg/dL	73	72
0,4 mg/dL	73	78
0,5 mg/dL	65	84

L'ensemble de ces études indique donc qu'une altération de la fonction rénale, même modérée, est un puissant indicateur du risque de mortalité et que sa valeur pronostique est supérieure à celle d'autres facteurs reconnus tels le stade d'insuffisance cardiaque ou la fraction d'éjection ventriculaire gauche. De plus, cette valeur prédictive est élevée quel que soit le mode d'évaluation de la fonction rénale (baisse du DFG ou augmentation de 3 mg/L de la créatinine sérique). Il subsiste cependant une certaine controverse quant à savoir si la détérioration de la fonction rénale est elle-même à l'origine d'une augmentation de la mortalité ou si elle est simplement révélatrice d'un dysfonctionnement physiopathologique plus sévère [34].

Au bilan, il apparaît donc que la connaissance du statut de la fonction rénale lors d'insuffisance cardiaque demeure d'une importance capitale et qu'elle ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques. Une gestion précoce de l'altération rénale pourrait permettre d'améliorer de manière notable le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Cela devrait également pouvoir profiter à la gestion de l'insuffisance cardiaque, et notamment de la MVD, chez le chien, bien que le sujet n'ait pas encore été étudié en médecine vétérinaire.

2.2.4 – Bilan des interactions cardiorénales chez l'homme et le chien

2.2.4.1 – Chez l'homme

La fonction cardiaque et la fonction rénale sont fortement interdépendantes, notamment par l'intermédiaire des mécanismes physiopathologiques activés lors de l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

Il est donc avéré que la fonction rénale est altérée lors d'insuffisance cardiaque et que cette altération est précoce [34,50,51,72,74,107]. Le mécanisme aboutissant à cette altération est cependant encore sujet à controverse. Certains auteurs mentionnent le rôle du système nerveux sympathique [35]. Une autre hypothèse serait que l'altération précoce de la

fonction rénale pourrait être due aux modifications hémodynamiques circulatoires tels la baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle [51,71]. Il apparaît également que le SRAA circulant n'interviendrait pas dans l'altération de la fonction rénale lors de la phase précoce de l'insuffisance cardiaque, étant donné qu'aucune augmentation de son activité n'a pu être mise en évidence [60,71,82]. Il aurait même un rôle prépondérant dans le maintien du DFG lors d'insuffisance cardiaque modérée en entraînant la vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire, même à des niveaux plasmatiques physiologiques [71]. Il participerait en revanche à la rétention de sodium et d'eau au moment de la décompensation [71,118]. Le passage à une insuffisance cardiaque décompensée pourrait notamment résulter d'un déséquilibre entre le SRAA circulant et le FAN, celui-ci étant alors moins efficace [71,82,98]. De plus, l'ensemble de ces observations n'exclut pas une intervention des SRAA locaux.

Enfin, l'altération de la fonction rénale présente un intérêt pronostique indéniable en ce qui concerne la mortalité mais également l'aggravation de l'insuffisance cardiaque [26,34,42,50,51,73,105,107,125]. Elle possède une valeur prédictive supérieure à celle des autres facteurs habituellement reconnus [51]. Ceci ouvre de nouvelles perspectives quant à la gestion thérapeutique de l'insuffisance cardiaque et démontre l'intérêt d'une évaluation précoce de la fonction rénale lors d'insuffisance cardiaque.

2.2.4.2 – Chez le chien :

De par la nature des mécanismes physiopathologiques mis en jeu lors de MVD chez le chien, il apparaît que la fonction rénale et la fonction cardiaque sont également étroitement liées. Les avis divergent néanmoins quant à la séquence d'activation des différents systèmes neurohormonaux.

C'est notamment le cas en ce qui concerne l'activation du SRAA circulant. Les résultats diffèrent selon les études (voir partie 2.1.2). Seuls les modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque s'accordent généralement sur l'absence d'activation du SRAA systémique dans la phase précoce de l'affection [4,72,95,122].

Le FAN semble quant à lui être un bon marqueur de décompensation, sa concentration plasmatique étant significativement corrélée à la sévérité de l'insuffisance cardiaque [43,45,72].

Les différences observées selon les études pourraient être dues au fait que la majorité d'entre elles portent sur des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque chez le chien. Ces études sont parfois difficilement comparables du fait de protocoles différents. L'insuffisance cardiaque est généralement recrée par l'intermédiaire d'un pacing ventriculaire rapide. L'apparition de l'insuffisance cardiaque est alors précoce. La MVD, en revanche, évolue sur un mode chronique et l'insuffisance cardiaque à proprement parler n'apparaît généralement qu'après de nombreuses années. Cela laisserait le temps aux mécanismes neurohormonaux de s'organiser afin de compenser les perturbations dues à la lésion valvulaire initiale [43]. De plus, les modèles expérimentaux sont généralement basés sur une altération initiale de la fonction myocardique alors que la lésion initiale de la MVD est valvulaire. Cela entraîne notamment un biais dans la modification des paramètres hémodynamiques cardiaques [44].

Enfin, les modèles expérimentaux s'accordent sur le fait que la fonction rénale est altérée précocement lors de l'évolution de l'insuffisance cardiaque [72,85]. Les études portant sur la MVD acquise naturellement n'ont évalué la fonction rénale que de manière indirecte, par la mesure de la concentration plasmatique en créatinine ou en urée. Elles suggèrent

néanmoins que la MVD est également à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale [43]. Cela démontre l'intérêt d'une mesure précoce du DFG afin de confirmer ces hypothèses.

3 – EVALUATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique est difficile chez le chien car les concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine ne sont augmentées que lorsque plus de 70 à 75% du parenchyme rénal n'est plus fonctionnel [77]. Dans la pratique courante, le diagnostic de l'insuffisance rénale à partir des marqueurs conventionnels est donc toujours un diagnostic tardif.

L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) permet un diagnostic beaucoup plus précoce de l'insuffisance rénale. De nombreuses méthodes basées sur la clairance urinaire ou plasmatique d'un marqueur exclusivement filtré par le glomérule existent et permettent d'estimer de manière sensible et fiable la fonction rénale.

La mesure du débit de filtration glomérulaire présente donc un intérêt notable dans l'évaluation de la fonction rénale lors de MVD.

3.1 – DEFINITION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente le volume de plasma filtré par les reins, par unité de temps [7].

3.1.1 – Ultrastructure de la barrière de filtration

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Il est constitué de deux éléments : le corpuscule rénal et le tubule rénal [12,84]. La filtration glomérulaire a lieu au niveau du corpuscule rénal. Celui-ci comprend deux structures histologiques : la capsule de Bowman et le glomérule (voir figure 14). Le glomérule est formé d'un réseau de capillaires anastomosés qui s'invaginent dans la capsule de Bowman. Il est enveloppé par une couche de cellules épithéliales, les podocytes, qui constituent le feuillet viscéral de la capsule de Bowman. Les cellules épithéliales délimitant la capsule forment le feuillet pariétal. Le tubule rénal comprend le tubule contourné proximal, l'anse de Henlé et le tubule contourné distal [12,84].

Lors de la filtration du plasma à partir des capillaires glomérulaires vers le tubule rénal, l'ultrafiltrat franchit trois couches : l'endothélium capillaire fenêtré, la membrane basale glomérulaire et la couche de podocytes. Les podocytes possèdent de longs prolongements cytoplasmiques, les pédicelles, entourant les capillaires et qui s'imbriquent entre eux pour former les fentes de filtration (voir figure 15) [12,14,101].

Figure 14 : Corpuscule rénal, d'après Burkitt *et coll.* [12].

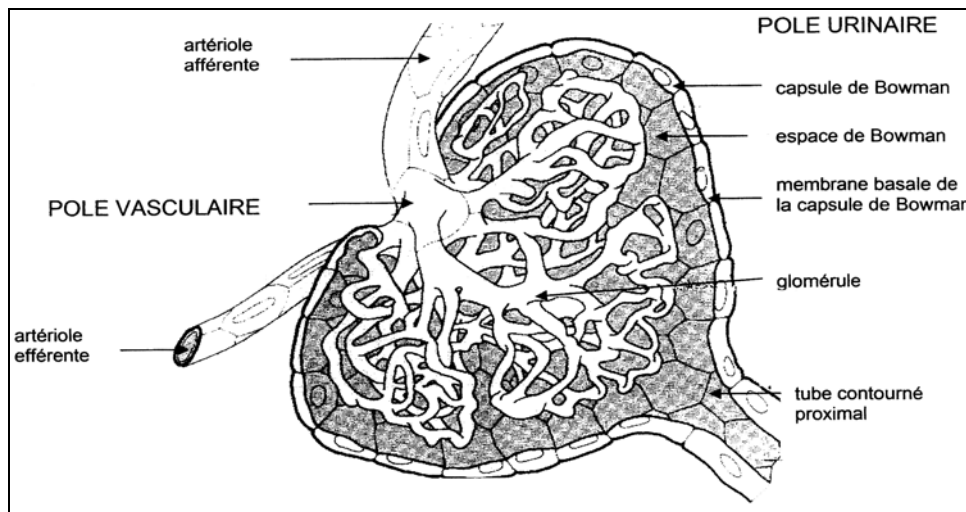
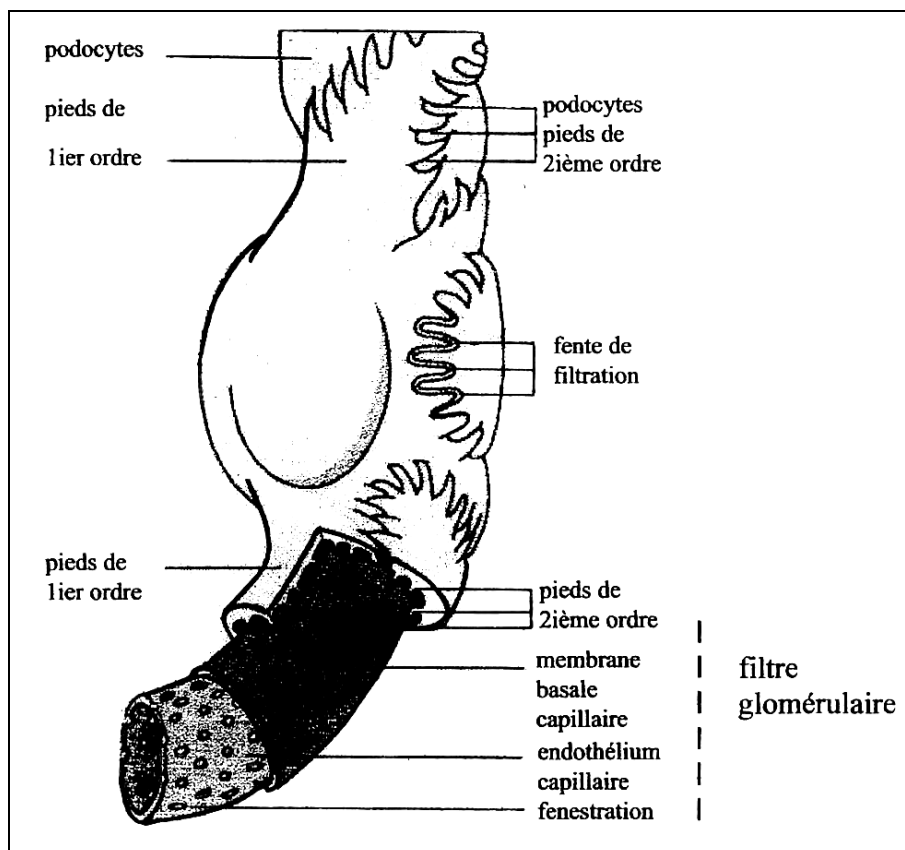


Figure 15: Filtre glomérulaire, d'après Burkitt *et coll.* [12].



3.1.2 – Déterminants du débit de filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un phénomène passif. Elle résulte de différences de pressions entre les capillaires glomérulaires et la capsule de Bowman. Le DFG dépend de 5 facteurs :

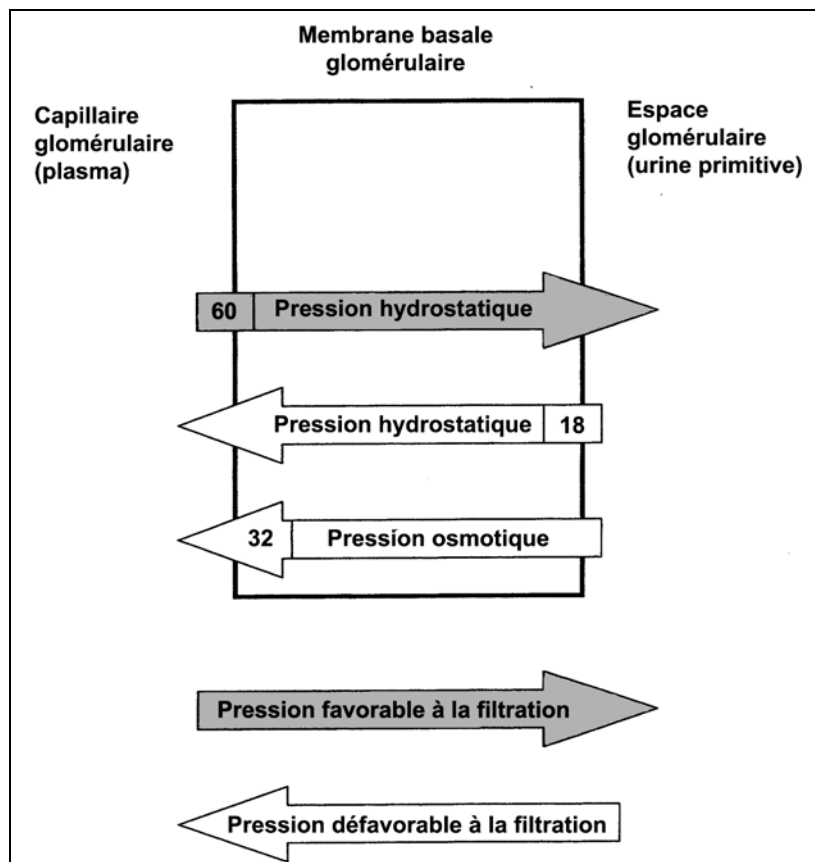
$$DFG_n = K \cdot (P_{hc} - P_{hb}) - (P_{oc} - P_{ocB})$$

Avec :

- **DFG_n** : DFG du néphron
- **K** : coefficient d'ultrafiltration, dépendant de la perméabilité des capillaires glomérulaires et de leur surface.
- **P_{hc}** : pression hydrostatique capillaire
- **P_{hb}** : pression hydrostatique dans la capsule de Bowman
- **P_{oc}** : pression oncotique capillaire
- **P_{ocB}** : pression oncotique dans la capsule de Bowman (négligeable)

La pression oncotique plasmatique et la pression hydrostatique urinaire s'opposent à la filtration glomérulaire (voir figure 16). La pression de filtration résultant des forces mises en jeu est comprise entre 6 et 14 mmHg [100].

Figure 16: Différentes pressions glomérulaires (exprimées en mmHg), d'après Reece [97].



3.2 – METHODES DE MESURE DIRECTE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE : MESURE DES CLAIRANCES

3.2.1 – Notion de clairance :

La clairance plasmatique d'une substance correspond au volume théorique de plasma totalement épuré par les reins de la substance considérée par unité de temps [108]. Ce principe s'applique également pour les autres processus d'élimination (hépatique, salivaire...). La mesure de la clairance de certaines substances particulières (marqueurs de filtration glomérulaire) permet de déterminer le DFG.

L'évaluation du DFG par la mesure des clairances nécessite l'emploi de molécules répondant aux critères de Smith [108] :

- la molécule doit être pharmacologiquement inerte et ne pas modifier le DFG.
- absence de liaison aux protéines plasmatiques ou aux cellules sanguines.
- la molécule ne doit être ni sécrétée, ni réabsorbée.
- la molécule ne doit pas être métabolisée par l'organisme.
- la pharmacocinétique de la molécule doit être linéaire.
- La molécule doit être totalement éliminée par le rein (cas des clairances plasmatiques).

En outre, il est préférable que le marqueur soit facile et peu onéreux à doser dans le sang et les urines.

La clairance plasmatique mesure l'élimination du marqueur du plasma. La clairance rénale est égale à la clairance plasmatique lorsque la substance est exclusivement éliminée par la voie rénale [49].

3.2.1.1 – Clairance rénale

Le DFG peut être évalué par la clairance rénale (ou urinaire) ou par la clairance plasmatique d'un marqueur approprié.

La clairance rénale d'une substance correspond à son débit d'élimination par le rein divisé par sa concentration plasmatique (P). La quantité de traceur éliminée par le rein et donc retrouvée dans les urines est calculée en multipliant le débit urinaire (V) par la concentration urinaire du marqueur (U). D'où l'équation suivante :

$$\text{Clairance rénale (Cl}_r\text{)} = U.V / P$$

Si la substance utilisée remplit les conditions d'un marqueur de filtration glomérulaire établies par Smith [108], le DFG est égal à la clairance rénale. D'où :

$$\text{DFG} = \text{Cl}_r = U.V / P$$

Le principal inconvénient de la mesure de la clairance urinaire d'un marqueur est qu'elle nécessite la récolte des urines. Celle-ci est particulièrement fastidieuse puisqu'elle requiert un cathétérisme urinaire pouvant nécessiter une anesthésie et risquant d'induire une infection urinaire basse. La vidange complète de la vessie pose également des difficultés techniques, ce qui peut être à l'origine d'erreurs liées aux conditions expérimentales. La

mesure de la clairance urinaire apparaît donc comme une méthode lourde, difficilement réalisable en pratique quotidienne.

3.2.1.2 – Clairance plasmatique

La clairance plasmatique (Cl_p) correspond à la quantité de marqueur éliminée par unité de temps (dx/dt) divisée par la concentration plasmatique (P) de la substance, soit :

$$Cl_p = (dx/dt) / P, \text{ d'où } dx = Cl_p \cdot P \cdot dt$$

En intégrant entre 0 et l'infini, l'équation devient :

$$\int dX = Cl_p \cdot \int P \cdot dt$$

où $\int dX$ est la quantité éliminée à l'infini, correspondant donc à la dose injectée (D)

et $\int P \cdot dt$ correspond à l'aire sous la courbe (AUC) calculée entre 0 et l'infini.

L'équation finale devient donc :

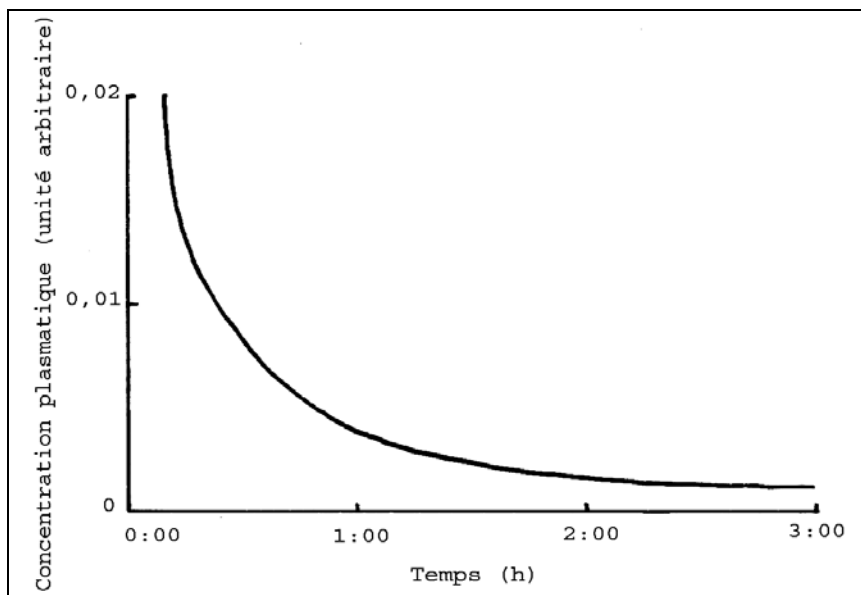
$$Cl_p = \text{Dose de substance} / \text{Aire sous la courbe} = D / AUC$$

Or, si la totalité du marqueur est éliminée par la voie rénale, la clairance plasmatique est égale à la clairance rénale et donc au DFG. Soit :

$$DFG = Cl_p = D / AUC$$

Pour calculer la clairance plasmatique et de ce fait évaluer le DFG, il est donc indispensable de connaître avec précision la dose de marqueur administrée et de faire plusieurs prélèvements afin de pouvoir calculer l'AUC. L'intervalle de temps entre deux prélèvements consécutifs est généralement plus important en fin de cinétique qu'au début (voir figure 17).

Figure 17: Courbe de décroissance de la concentration plasmatique du marqueur.



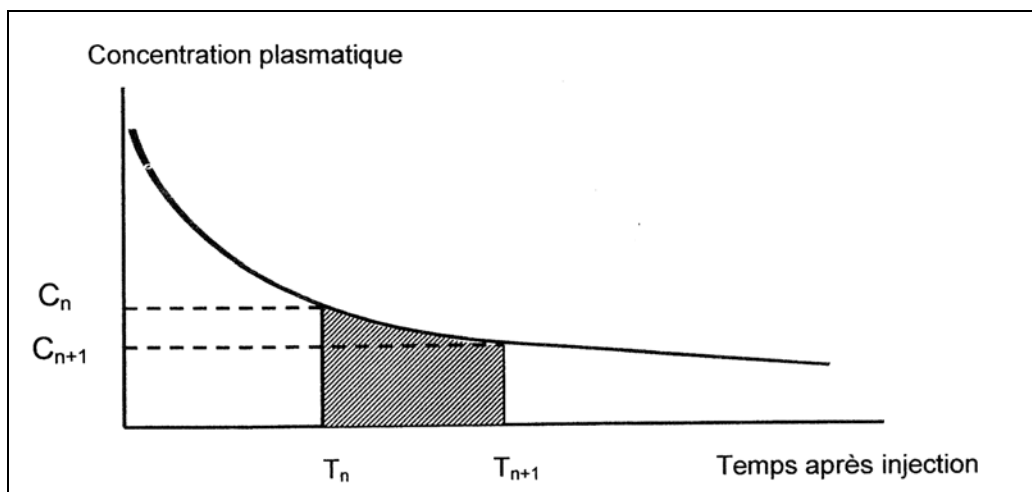
L'AUC peut se calculer par différentes approches. Le choix de l'approche de calcul, le nombre de prélèvements sanguins ainsi que le moment de ces prélèvements sont les principaux problèmes posés par la mesure des clairances plasmatiques. Une sous-

estimation de l'AUC conduit à une surestimation de la clairance plasmatique, et inversement.

3.2.1.2.1 – Approche non compartimentale

L'AUC est calculée en additionnant l'aire de chaque trapèze défini par la courbe (voir figure 18) [49].

Figure 18: Illustration de la règle des trapèzes pour calculer l'aire sous la courbe.



L'aire de chaque trapèze est obtenue à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Aire trapèze} = [(C_n + C_{n+1})/2] \times (T_{n+1} - T_n)$$

3.2.1.2.2 – Approche monocompartimentale

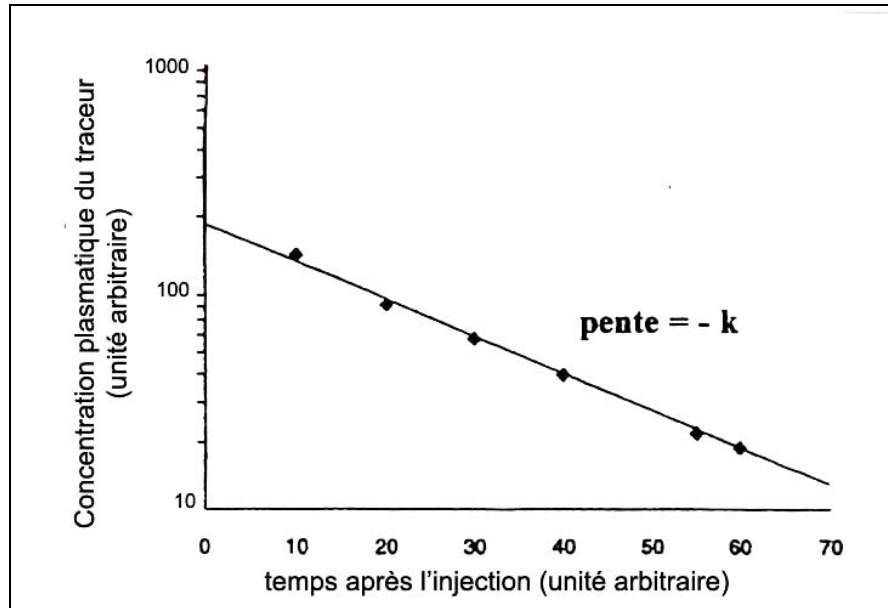
Dans un modèle pharmacocinétique à un compartiment, l'organisme est assimilé à un compartiment unique dans lequel la distribution de la substance est immédiate. La courbe de décroissance de la concentration plasmatique du marqueur est de type monoexponentielle. (voir figure 19) [14].

Le modèle correspond alors, en coordonnées semi-logarithmiques, à une droite définie par l'équation suivante :

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

Avec C_t correspondant à la concentration plasmatique du marqueur au temps t , C_0 à la concentration plasmatique du traceur au temps zéro juste après l'injection, et k à la pente de la courbe de décroissance de la concentration plasmatique en coordonnées semi-logarithmiques.

Figure 19: Représentation graphique de la décroissance de la concentration plasmatique du marqueur dans le modèle à un compartiment.



Il en résulte, en intégrant de 0 à l'infini :

$$AUC = C_0 / k$$

3.2.1.2.3 Approche bicompartimentale

Le volume de distribution total du marqueur est alors égal à la somme des deux compartiments, l'un central et l'autre périphérique. La courbe de décroissance plasmatique du traceur est alors traduite par une fonction biexponentielle, dont la représentation graphique est une association de deux droites en coordonnées semi-logarithmiques (voir figure 20) [14].

On obtient :

$$C_t = ae^{-\alpha t} + be^{-\beta t}$$

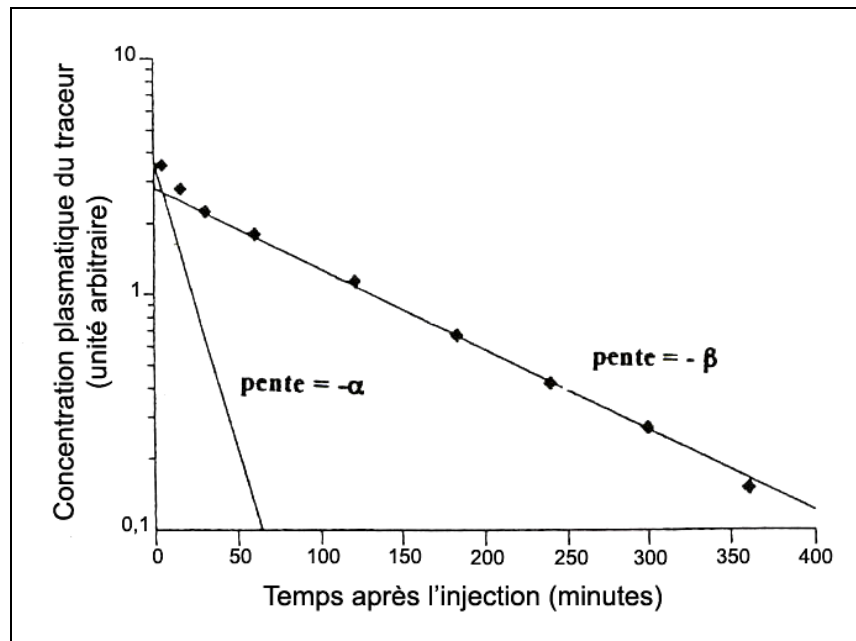
$$AUC = a/\alpha + b/\beta$$

$$Cl_p = D / (a/\alpha + b/\beta)$$

Où:

- C_t est la concentration plasmatique du marqueur au temps t
- a est l'ordonnée à l'intersection de la droite de pente α avec l'axe des ordonnées
- b est l'ordonnée à l'intersection de la droite de pente β avec l'axe des ordonnées

Figure 20: Représentation graphique de la courbe de décroissance plasmatique du marqueur dans le modèle à deux compartiments.



3.2.2 – Principaux marqueurs utilisés en médecine vétérinaire

De nombreux marqueurs peuvent être utilisés en médecine vétérinaire pour déterminer le DFG. La clairance urinaire de l'inuline est considérée comme le « gold standard » pour la détermination du DFG chez l'homme et le chien [59]. Il s'agit d'une molécule de faible poids moléculaire, non toxique, éliminée en majeure partie par filtration glomérulaire. Elle n'est pas métabolisée et ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Toutes ces propriétés font de l'inuline un marqueur parfait pour la mesure du DFG.

D'autres molécules telles que la créatinine (détaillée au paragraphe suivant), le sulfanilate de sodium [13] ou les molécules chélatrices (EDTA et DTPA) sont également utilisables [76].

Les produits de contraste tels que l'iohexol ou l'iothalamate, également employés comme marqueurs de filtration glomérulaire permettent, en outre, la réalisation d'urographies [10,39,76].

Le dosage de ces molécules est facilité par l'utilisation de radio-isotopes (^{14}C -Inuline, ^3H -Inuline, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA...). En revanche, l'étude et le dosage ne peut alors être réalisé qu'en laboratoire spécialisé ayant un agrément pour les radio-éléments [76].

Les principaux avantages et inconvénients des différents marqueurs utilisés sont résumés dans le tableau 16.

Tableau 16: Principales propriétés des marqueurs de filtration glomérulaire, modifié d'après Heiene et Moe [49].

MARQUEUR	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<i>Inuline</i>	Molécule de référence dont les valeurs de clairance sont parfaitement connues. Répond aux critères du marqueur de filtration glomérulaire idéal.	Nécessite l'obtention de fortes concentrations plasmatiques. Interférence du glucose et des protéines rendant les analyses de laboratoire fastidieuses. Retard à la distribution qui prolonge la durée des prélèvements. Clairance plasmatique surestime le DFG.
<i>Créatinine</i>	Clairance rénale très proche de la clairance de l'inuline. Technique d'analyse simple. Possibilité de réfrigérer et d'envoyer les prélèvements	Interférences des chromogènes. (notamment pour la méthode de Jaffé).
<i>EDTA/DTPA</i>	Substances inertes dans l'organisme. Techniques de clairance plasmatique validées	Manipulation de substances radiomarquées. Erreurs liées à la liaison aux protéines, à l'instabilité des molécules chélatrices et à l'existence d'une clairance extrarénale. Erreurs de dosage et de comptage.
<i>Iothalamate</i>	Bonne corrélation avec la clairance de l'inuline. Techniques de clairance plasmatique validées	Peu de laboratoires effectuent cette analyse. Idem EDTA si radiomarké.
<i>Iohexol</i>	Semble remplir les conditions du marqueur glomérulaire parfait chez l'homme. Utilisation de la clairance plasmatique. Possibilité de réfrigérer et d'envoyer les prélèvements. Analyse simple. Possibilité de réaliser une urographie simultanément.	Peu de laboratoires réalisent cette analyse. Effet toxique sur les tissus rénaux dans de rares cas. Dosages nécessitent des volumes de plasma importants. IV stricte

3.3 – CLAIRANCE PLASMATIQUE DE LA CREATININE EXOGENE

Plusieurs méthodes utilisent la créatinine comme marqueur de filtration glomérulaire : la clairance urinaire de la créatinine endogène [33,56], la clairance urinaire de la créatinine exogène [29] et la clairance plasmatique de la créatinine exogène [123]. Seule la dernière méthode sera détaillée dans le paragraphe suivant.

La clairance urinaire de la créatinine endogène ou exogène a été longtemps proposée en médecine vétérinaire. La clairance plasmatique a été récemment validée pour la mesure du DFG chez le chien [123].

3.3.1 – Caractères généraux de la créatinine

La créatinine est une molécule hydrosoluble issue du métabolisme musculaire. Elle est éliminée par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire chez certaines espèces, notamment chez l'homme [77]. La sécrétion tubulaire de la créatinine est cependant considérée comme négligeable chez le chien. La concentration plasmatique en créatinine est en outre influencée par des facteurs extrarénaux tels que l'alimentation, la masse musculaire et le métabolisme intestinal.

Les méthodes de dosage utilisent soit la méthode de Jaffé soit une réaction enzymatique basée sur une réaction peroxydase-antiperoxydase (tableau 17). La méthode de Jaffé repose sur la réaction de la créatinine avec un picrate alcalin. Elle entraîne la formation d'un picrate alcalin de créatinine, de couleur rouge, et dosé par colorimétrie. Cette méthode n'étant pas spécifique de la créatinine, de nombreuses interférences sont observées et la deuxième méthode est donc actuellement celle utilisée pour doser la créatinine (tableau 18).

Tableau 17: Principes des méthodes de dosage de la créatinine, d'après [32,79,91].

Méthodes de dosage	Principe
<u>Méthode de Jaffé</u>	Réaction de la créatinine avec du picrate de sodium en milieu faiblement alcalin (NaOH, en général à une concentration de 0,5 mol/L et avec un excès d'acide picrique) pour obtenir un chromogène équimolaire rouge-orangé présentant un maximum d'absorption entre 485 et 520 nm, selon les conditions du milieu.
<u>Méthodes enzymatiques</u>	Réaction enzymatique de la créatinine avec la créatinine iminohydrolase pour former de l'ammoniac ; ce dernier est quantifié par le bleu de bromophénol.
▪ Méthode ektachem	
▪ Méthode PAP	Réaction dégradant la créatinine grâce à 3 enzymes successivement pour obtenir du peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase donne la quinonimine dont l'absorbance est mesurée vers 505 nm ou avec l'utilisation du couple rédox $\text{NAD}^+/\text{NADH}, \text{H}^+$ pour une mesure d'absorbance à 340 nm.

Tableau 18: Principales interférences analytiques pour le dosage de la créatinine par la méthode de Jaffé et la méthode enzymatique chez le chien, d'après [53,54,69].

Chromogène	Réaction de Jaffé	Réaction enzymatique
Acide acéto-acétique <i>De 0 à 10mmol/L</i>	Sous-estime la créatininémie (pour 10 mmol/L, la diminution est de 20%)	Pas d'influence sur la créatininémie
Corps cétoniques <i>De 0 à 0,1%</i>	Surestime la créatininémie (pour 0,1%, l'augmentation est de 20%)	Pas d'influence sur la créatininémie
Bilirubine <i>De 0 à 1026µmol/L</i>	Sous-estime la créatininémie (pour 1026 µmol/L, la diminution est de 50%)	Sous-estime la créatininémie (à 200 µmol/L, la diminution est de 25%)
Glucose <i>De 0 à 22,2mmol/L</i>	Surestime la créatininémie (pour 22,2 mmol/L, l'augmentation est de 10%)	Pas d'influence sur la créatininémie
Lipides <i>De 0 à 10g/L</i>	Sous-estime la créatininémie d'environ 25%	Sous-estime la créatininémie d'environ 25%
Céphalosporines <i>De 0 à 2000mg/L</i>	Surestime la créatininémie (pour 2000 mg/L de céfalozone et céfoxitine, l'augmentation de la créatininémie est respectivement de 50 et de 300%)	Pas d'influence sur la créatininémie
Hémolyse	Pas d'influence sur la créatininémie sérique pour des valeurs d'hémoglobinémie comprises entre 0 et 2,5 g/L.	Pas d'influence sur la créatininémie sérique pour des valeurs d'hémoglobinémie comprises entre 0 et 4 g/L.

3.3.2 – Principe

La clairance plasmatique est déterminée suite à une injection unique intraveineuse de créatinine et par des mesures de la créatininémie à différents temps.

Watson *et coll.* [123] ont étudié la clairance plasmatique de la créatinine exogène chez 18 Beagles mâles en bonne santé (tableau 19).

Tableau 19: Protocole de mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène, d'après Watson *et coll.* [123].

Etape 1 :	mise à jeun des animaux 24 h avant le début de l'expérience.
Etape 2 :	dosage de la concentration basale en créatinine au temps To.
Etape 3 :	injection intraveineuse via un cathéter dans la veine saphène d'une solution de créatinine à une dose de 40 à 160 mg/kg.
Etape 4 :	prélèvements sanguins pour mesurer la créatininémie à 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 minutes et à 3, 5, 6, 10 et 24 heures (des stratégies limitées de prélèvements sont également proposées).

La concentration plasmatique en créatinine a été mesurée par la méthode enzymatique. L'AUC a été calculée par une approche non compartimentale.

3.3.3 – Comparaison avec les autres méthodes de mesure du débit de filtration glomérulaire

Watson *et coll.* [123] ont comparé les différentes méthodes permettant de déterminer le DFG chez 6 Beagles sains mais également chez 12 Beagles insuffisants rénaux. L'étude révèle que la mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène est un indicateur précis du DFG chez les chiens sains et chez les chiens présentant un DFG diminué de 60%. Les valeurs obtenues pour la clairance de la créatinine exogène sont similaires à celles de la clairance urinaire de la créatinine endogène, de la clairance plasmatique de l'iothalamate et de la clairance urinaire de l'inuline. Les valeurs obtenues pour la clairance plasmatique de l'inuline sont plus élevées car seul 40% de l'inuline a été récupéré dans les urines. La clairance plasmatique de la créatinine exogène apparaît donc comme une méthode validée pour déterminer le DFG chez le chien [31,123]. En effet, la sécrétion tubulaire de la créatinine est négligeable étant donné que 99% de la créatinine injectée a été récupérée dans les urines.

Un des principaux avantages de la clairance plasmatique de la créatinine exogène par rapport aux méthodes de clairance urinaire de la créatinine est qu'elle affranchit de la récolte des urines, particulièrement délicate (voir partie 3.2.1.1).

La mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène ne requiert en revanche qu'une journée d'hospitalisation avec une injection unique de créatinine et un nombre limité de prélèvements sanguins. Un protocole envisageable est de réaliser les prélèvements sanguins à 10, 30 min et 1, 2, 6 et 10 heures.

En outre, le développement d'une méthode de dosage enzymatique de la créatinine permet de supprimer la sur- ou sous-estimation de la créatininémie due aux interférences avec les chromogènes endogènes (corps cétoniques, glucose, bilirubine) ou exogènes (céphalosporines) [14,33,59,77] observée avec la méthode Jaffé (voir tableau 18). De plus, il s'agit d'une technique de dosage simple et peu coûteuse.

En conclusion, il apparaît que la mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène est une méthode adaptée à la détermination du DFG. Il s'agit d'une méthode fiable et relativement simple à mettre en œuvre. Elle répond donc particulièrement aux exigences du praticien vétérinaire.

Cette méthode ouvre également de nouvelles perspectives puisque l'établissement de valeurs usuelles de la clairance plasmatique de la créatinine rendrait possible la réalisation de tests dynamiques. Après une injection intraveineuse initiale de créatinine, la comparaison de la concentration plasmatique en créatinine à une valeur de référence à un temps donné permettrait de statuer sur la fonction rénale. Cela semble particulièrement prometteur mais nécessite néanmoins des études de population préalables afin de pouvoir établir des valeurs usuelles [123].

En conclusion, il semble évident que l'estimation du DFG joue un rôle primordial dans l'évaluation de la fonction rénale en médecine humaine. Cette estimation est facilitée par l'emploi de formules telles que celle de Cockcroft et Gault ou bien de la MDRD, rendues possibles grâce aux nombreuses études de population réalisées et qui ont permis d'établir des valeurs de référence de la créatinine plasmatique. Malgré leurs limites, ces formules permettent une estimation rapide et relativement fiable du DFG.

Il est donc envisageable au long terme d'employer des formules similaires en médecine vétérinaire et notamment chez le Chien. Cela exige cependant l'obtention préalable de valeurs usuelles du DFG chez le chien. D'autres études sont donc nécessaires.

DEUXIEME PARTIE : EVALUATION DE LA
FONCTION RENALE PAR LE DEBIT DE
FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE
CHIEN ATTEINT DE MALADIE VALVULAIRE
DEGENERATIVE

1 – INTRODUCTION

L'altération de la fonction rénale apparaît comme étant une conséquence potentielle de l'insuffisance cardiaque chez le chien, comme le montrent les modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque chez le chien, et plus particulièrement lors d'insuffisance cardiaque induite par pacing ventriculaire rapide [104,119]. Paradoxalement, peu d'informations sont disponibles dans la littérature vétérinaire en ce qui concerne la réelle prévalence de l'altération de la fonction rénale chez les chiens insuffisants cardiaques. D'un point de vue pratique, l'unique moyen d'évaluer la fonction rénale chez ces animaux est d'évaluer leur statut azotémique, l'administration de diurétiques entraînant une diminution de la densité urinaire. L'azotémie se définit par l'augmentation de la concentration sanguine de composés nitrogenés non-protéiniques, tels que l'urée et la créatinine [24]. Les valeurs sanguines en urée et en créatinine ne sont altérées que lorsque plus de 75% des néphrons ne sont plus fonctionnels [8]. Une augmentation de la prévalence de l'azotémie peut néanmoins être suspectée du fait de l'aggravation de l'altération de la fonction cardiaque au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Des études portant sur l'emploi d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) chez le chien ont apporté quelques informations sur les modifications de l'azotémie lors d'insuffisance cardiaque acquise naturellement. La concentration sérique en azote uréique augmentait chez les chiens présentant une régurgitation mitrale sévère mais non insuffisants cardiaques (stade I et II selon la classification de la New York Heart Association (NYHA)) [5]. La concentration sanguine en urée et en créatinine était augmentée chez 15% des chiens insuffisants cardiaques (stade II à IV selon la classification NYHA) [94]. Toutefois, aucune corrélation significative n'a pu être mise en évidence entre l'azotémie et la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Une étude rétrospective menée chez 124 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative (MVD) a montré que la prévalence de l'azotémie était élevée chez ces animaux et qu'elle augmentait avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque. En ce qui concerne le DFG, de nombreuses études menées chez l'homme indiquent une diminution significative du DFG dès les stades précoces de l'insuffisance cardiaque, alors que la concentration plasmatique en créatinine n'est que modérément augmentée [26,50,74]. En revanche, aucune étude vétérinaire n'a jusqu'à maintenant évalué le DFG chez le chien lors d'insuffisance cardiaque spontanée.

Le but de notre travail a été de déterminer le DFG chez des chiens atteints de MVD de différents stades. Cette étude fait actuellement l'objet d'une soumission dans une revue internationale indexée [80].

2 – MATERIELS ET METHODES

2.1 – LES CHIENS

L'étude porte sur 24 chiens, mâles et femelles, ayant été présentés en consultation à l'Unité de Cardiologie d'Alfort entre février 2005 et septembre 2005. Sont inclus les animaux suivants : les chiens de moins de 13 kg présentant une anomalie à l'auscultation cardiaque, avec ou sans symptômes d'insuffisance cardiaque associés et pour lesquels une MVD a été diagnostiquée par un examen échocardiographique réalisé par 3 observateurs qualifiés avec une répétabilité et une reproductibilité connues [17]. Les critères d'exclusion sont une autre affection cardiaque, des néoplasies, une insuffisance rénale aiguë et les chiens recevant un traitement potentiellement néphrotoxique tel que des anti-inflammatoires non-

stéroïdiens ou des aminocyclitols. Les données recueillies sur les chiens comprennent le signalement (race, sexe, âge), le motif de consultation initial (dyspnée, toux, léthargie, faiblesse, intolérance à l'effort, syncope), les observations lors de l'examen clinique (souffle cardiaque, pouls), les résultats de l'examen électrocardiographique (ECG), les mesures de la pression artérielle, les radiographies thoraciques, l'examen échocardiographique, les résultats des analyses plasmatiques, la mesure du DFG et de la densité urinaire.

Les animaux sont répartis en 4 classes selon la classification NYHA (I,II,III,IV) en fonction des résultats de l'examen clinique. Selon le stade NYHA, les chiens sont susceptibles de recevoir un traitement pour l'insuffisance cardiaque. Le DFG a été évalué après l'obtention de l'accord des propriétaires.

2.2 – EXAMEN ECHOCARDIOGRAPHIQUE ET DOPPLER

L'appareil utilisé est un échographe de marque Vingmed system 5 ou Vivid 5¹ équipé de sondes électroniques de 2.2-3.5, 5-7.5, 7.5-10 MHz, tel que cela a été décrit et validé préalablement [17]. Pendant l'examen, les chiens étaient vigiles et en station debout. Les paramètres ventriculaires ont été calculés sur la coupe TM transventriculaire droite dite encore n°2 de Feigenbaum. Cette coupe a été obtenue à partir de la coupe 2D petit axe transventriculaire par la voie parasternale droite, conformément aux recommandations vétérinaires standard [114]. Les paramètres ayant été mesurés sont : le diamètre ventriculaire gauche télédiastolique et télésystolique, l'épaisseur du septum interventriculaire (SIV) et de la paroi postérieure du ventricule gauche (PPVG) en diastole et en systole. Ces données ont permis par la suite de calculer la fraction de raccourcissement (FR). Les diamètres de l'atrium gauche et de l'aorte ont été mesurés à partir de la coupe 2D petit transaortique, obtenue par voie parasternale droite en télédiastole ventriculaire.

La coupe 2D grand axe 4 cavités, obtenue par voie parasternale droite, a permis d'évaluer : l'épaisseur maximale des feuillets mitraux antérieur et postérieur, l'intégrité des cordages tendineux, la coaptation des feuillets mitraux par rapport à l'anneau mitral et la présence d'un prolapsus du ou des feuillets mitraux. L'analyse Doppler couleur de la régurgitation mitrale a été effectuée sur la coupe apexienne 4 cavités, obtenue par voie parasternale gauche. Les images ont été analysées minutieusement afin de mesurer la surface colorimétrique maximale du reflux mitral (ARJ). L'aire de l'atrium gauche (LAA) a été mesurée sur la même incidence et au cours du même cycle cardiaque que l'ARJ. Le rapport ARJ/LAA a ensuite été calculé.

2.3 – MESURES DE LA PRESSION ARTERIELLE ET ELECTROCARDIOGRAPHIE (ECG)

Les pressions artérielles systoliques et diastoliques ont été mesurées par le même observateur expérimenté à l'aide d'une méthode oscillométrique², sur animal vigile et couché. Chaque animal a fait l'objet de 5 mesures.

L'appareil utilisé pour l'examen électrocardiographique est un Cardiorapid, K130B³.

¹ General Electric medical system, Waukesha, WI

² Dinamap, Critikon Inc., Tampa, FL

³ Cardiorapid K130B, Camina SRL, Egna Italy

Quatre électrodes ont été placées au contact de la peau à l'aide pinces crocodiles : les deux antérieures étaient à la jonction du tiers moyen et du tiers inférieur de l'épaule et les deux postérieures étaient sur le pli du grasset. La peau est humectée avec de l'alcool.

L'ECG a été réalisé sur animal vigile et debout. La vitesse est de 25 mm/s, l'amplitude est de 10 mm/mV. Les paramètres électrocardiographiques relevés sont la fréquence cardiaque ainsi que la présence et le type d'arythmie.

2.4 – EVALUATION DU DFG

Le DFG a été évalué à partir de la clairance plasmatique de la créatinine exogène, tel que cela a été proposé précédemment [123]. Chaque chien a été mis à jeun la veille de l'étude. La solution de créatinine, obtenue par dissolution de créatinine anhydrique⁴ avec de l'eau distillée stérile, a été injectée en bolus à une dose de 40 mg/kg par voie intraveineuse. Des prélèvements sanguins (1 mL) ont été réalisés juste avant l'administration (T_0) puis à 10min, 1, 2, 6 et 10 h après l'injection de créatinine. Les échantillons sanguins ont été placés dans des tubes héparinisés et centrifugés (1000g, 10 minutes, 4°C). La concentration plasmatique en créatinine a été mesurée par une méthode enzymatique⁵. L'aire sous la courbe (AUC) a été déterminée par la règle des trapèzes (voir paragraphe 3.2.1.2.1) à l'aide de WinNonLin⁶. La clairance plasmatique de la créatinine a été obtenue en divisant la dose administrée par l'AUC. Les valeurs du DFG supérieures à 2 mL/min/kg ont été considérées comme normales. Les chiens avec de telles valeurs ont été jugés sains d'un point de vue rénal alors que les chiens avec un DFG inférieur ont été jugés insuffisants rénaux.

2.5 – BIOCHIMIE PLASMATIQUE ET ANALYSES URINAIRES

Les analyses biochimiques plasmatiques et les analyses urinaires ont été réalisées sur des chiens à jeun depuis 12 h. De l'eau de boisson a été mise à leur disposition *ad libitum*. Les concentrations plasmatiques en urée, en créatinine, en sodium, en potassium, en glucose, en ALAT, PAL et en protéines totales ont été mesurées à l'aide d'un analyseur⁷. La densité urinaire a été mesurée avec un réfractomètre. Les urines ont été analysées avec une bandelette urinaire. Les chiens ont été répartis en 2 groupes : les chiens azotémiques (concentration plasmatique en créatinine > 15 mg/L et/ou concentration plasmatique en urée > 0,56g/L) et les chiens non azotémiques.

2.6 – ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec Systat⁸. Les résultats sont exprimés en tant que moyenne $\pm$ écart-type. Un test t a été effectué afin de comparer les paramètres biologiques entre les animaux azotémiques et non-azotémiques, ainsi qu'en fonction du stade NYHA de l'insuffisance cardiaque. Les corrélations entre les indicateurs de l'azotémie (concentration plasmatique en urée, en créatinine, rapport de l'urée plasmatique sur la créatinine plasmatique) et les autres paramètres ont été analysées par le test de corrélation de Pearson.

⁴ Sigma Chemical Co, St Louis, MO

⁵ Vitros 250, Ortho-clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Illkirch Graffenstaden, France

⁶ WinNonLin Version 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA

⁷ Vitros 250, Ortho-clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Illkirch Graffenstaden, France

⁸ Systat version 8.0, SPSS Inc., Chicago, IL

Une valeur de $P < 0,05$ a été considérée comme significative.

3 – RESULTATS

3.1 – CARACTERISTIQUES DES CHIENS

Vingt-quatre chiens (Caniche ($n = 5$), Whippet ($n = 4$), Spitz ($n = 3$), Yorkshire Terrier ($n = 2$), Cavalier King Charles ($n = 2$), Beagle ($n = 2$), Carlin ($n = 1$), Coton de Tuléar ($n = 1$), Teckel ($n = 1$), Fox Terrier ($n=1$) et race croisée ($n = 2$)), dont 15 femelles, ont été recrutés. L'âge moyen et le poids moyen étaient, respectivement, de $10,6 \pm 4,5$ ans et $8,1 \pm 2,7$ kg. La répartition des chiens en fonction du stade NYHA de l'insuffisance cardiaque est la suivante : 11 chiens de stade I, 4 de stade II, 6 de stade III et 3 de stade IV. Du fait du nombre limité d'animaux de stade II, III et IV, les chiens ont été répartis en 2 groupes : 1 groupe avec une insuffisance cardiaque bénigne à modérée incluant les chiens de stade I et II, et un autre groupe avec une insuffisance cardiaque sévère à terminale incluant les chiens de stade III et IV. Des différences significatives ont été observées entre les deux groupes (I-II et III-IV) concernant l'âge ($8,8 \pm 4,7$ contre $13,6 \pm 1,9$ ans, respectivement, $p = 0,002$) et le poids ($9,4 \pm 2,0$ contre $6,0 \pm 2,6$ kg, respectivement, $p = 0,005$). Parmi les 24 chiens, 11 chiens étaient traités avec des IECA, 10 avec du furosémide, 8 avec de la spironolactone et 1 avec de la digoxine. Parmi les 9 chiens du groupe III-IV, 8 chiens étaient traités avec des IECA, 9 avec du furosémide, 7 avec de la siporonolactone et 1 avec de la digoxine. La fréquence cardiaque, la pression artérielle et les paramètres échocardiographiques mesurés chez les chiens des groupes I-II et III-IV sont représentés dans le tableau 20.

3.2 – PARAMETRES BIOCHIMIQUES

La concentration plasmatique en sodium était plus élevée chez les chiens du groupe III-IV (156 ± 7 mmol/L contre 151 ± 3 mmol/L, $p = 0,048$). Les figure 21 et 22 montrent que les concentrations plasmatiques en urée ($p = 0,014$) et en créatinine ($p = 0,023$) étaient plus élevées chez les chiens du groupe III-IV ($1,21 \pm 0,78$ g/L et $18 \pm 10,3$ mg/L, respectivement) que chez les chiens du groupe I-II ($0,40 \pm 0,16$ g/L et $8,3 \pm 1,7$ mg/L, respectivement). La concentration plasmatique en créatinine était inférieure à 15 mg/L chez tous les chiens du groupe I-II alors qu'elle était supérieure à 15 mg/L chez 5/9 chiens du groupe III-IV. La concentration plasmatique en urée était inférieure à 0,56 g/L chez 14/15 des chiens du groupe I-II mais elle était supérieure à 0,56 g/L chez 6/9 des chiens du groupe III-IV. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes ($p = 0,15$) en ce qui concerne le rapport de l'urée plasmatique sur la créatinine plasmatique ($51 \pm 27,4$ chez les chiens du groupe I-II et $68 \pm 27,3$ chez les chiens du groupe III-IV). Les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine étaient corrélées ($p < 0,001$; coefficient de corrélation de Pearson : 0,875). La densité urinaire des chiens du groupe III-IV ($1,011 \pm 0,002$) était inférieure ($p < 0,001$) à celle des chiens du groupe I-II ($1,029 \pm 0,015$). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour les autres paramètres analysés.

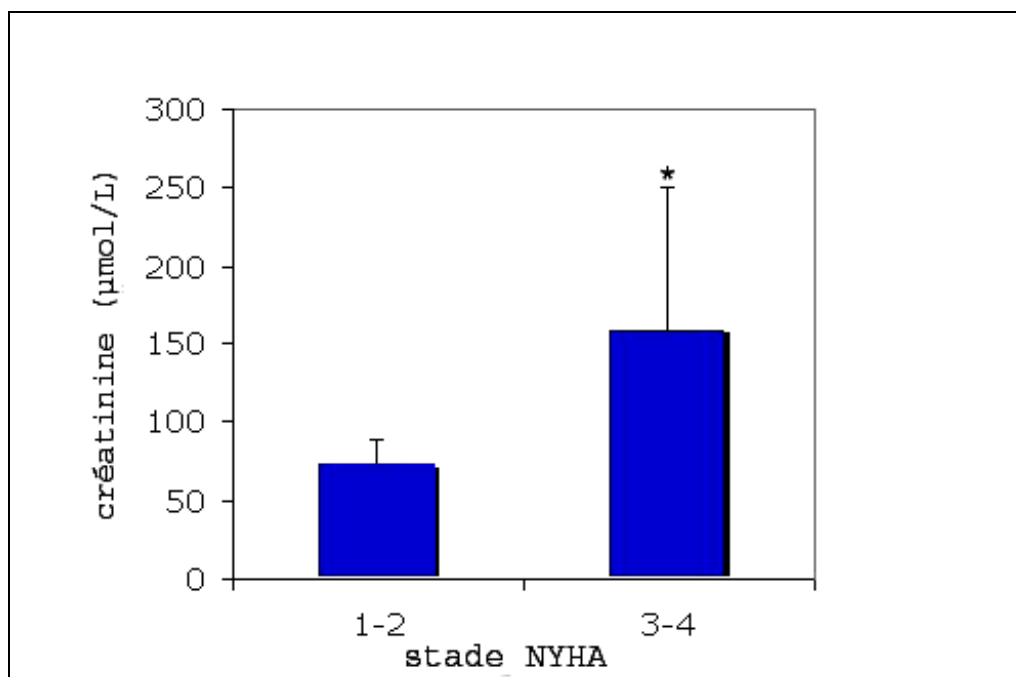
Tableau 20: Paramètres cardiovasculaires de 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Le groupe I-II correspond aux 15 chiens présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA I ou II. Le groupe III-IV correspond aux 9 chiens présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV, d'après [80].

Paramètres	Unité	Sévérité de l'insuffisance cardiaque		
		I-II	III-IV	Valeur de p
Fréquence cardiaque	Battements / min	121 ± 36	143 ± 30	0,12
PAS	mmHg	133 ± 16	120 ± 16	0,081
PAD	mmHg	87 ± 15	79 ± 6	0,11
Epaisseur du feuillet mitral antérieur	mm	4,7 ± 1,8	6,0 ± 1,8	0,11
Epaisseur du feuillet mitral postérieur	mm	2,9 ± 1,1	4,7 ± 1,7	0,012
Aorte	mm	19 ± 2,8	14 ± 1,7	P < 0,001
AG/Ao	-	1,0 ± 0,29	1,7 ± 0,51	0,002
Diamètre télédiastolique du VG	mm	32 ± 5,5	34 ± 6,4	0,39
Diamètre télésystolique du VG	mm	18 ± 3,8	17 ± 0,51	0,44
PPVG en diastole	mm	7,2 ± 1,0	5,4 ± 1,0	0,001
PPVG en systole	mm	12 ± 1,6	11 ± 2,2	0,75
Septum interventriculaire en diastole	mm	7,4 ± 1,2	5,9 ± 1,0	0,003
Septum interventriculaire en systole	mm	12 ± 2,6	10 ± 1,8	0,061
FR	%	42 ± 7,9	51 ± 7,4	0,009
ARJ/LAA	%	48 ± 36	100 ± 0	P < 0,001

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AG/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur le diamètre de l'aorte ; VG : ventricule gauche ; PPVG : paroi postérieure du ventricule gauche ; FR : fraction de raccourcissement ; ARJ/LAA : rapport de l'aire du jet de régurgitation mitral sur l'aire de l'atrium gauche

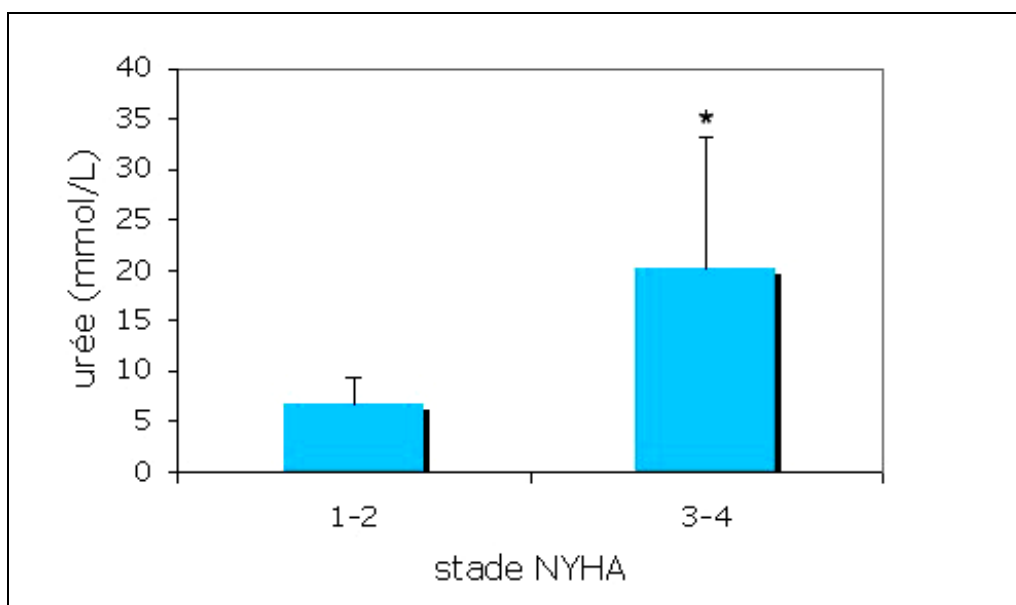
Valeurs moyennes ± écart-type.

Figure 21: Concentration plasmatique en créatinine chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, selon la classification de la New York Heart Association.



Valeurs moyennes ; barres d'erreur représentant l'écart-type. * : p = 0,002 entre les deux groupes.

Figure 22: Concentration plasmatique en urée chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).



Valeurs moyennes ; barres d'erreur représentant l'écart-type. * : p = 0,001 entre les deux groupes.

3.3 – CHIENS AZOTEMIQUES ET NON AZOTEMIQUES

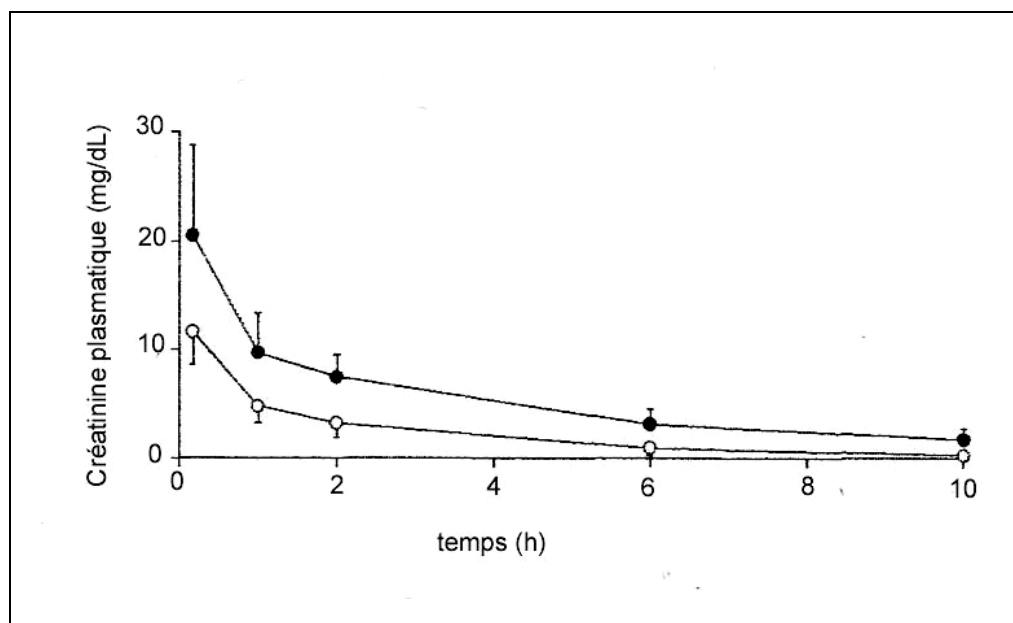
Huit chiens ont été considérés comme azotémiques. Les chiens azotémiques étaient plus vieux que les chiens non azotémiques ($13,9 \pm 2,0$ ans contre $8,9 \pm 4,6$ ans, respectivement,

$p = 0,001$). Le poids était similaire dans les deux groupes ($p = 0,094$). Les concentrations plasmatiques en urée ($1,4 \pm 0,7$ contre $0,4 \pm 0,1$ g/L, $p = 0,005$) et en créatinine ($2,0 \pm 1,0$ contre $0,8 \pm 0,2$ mg/dL, $p = 0,012$) étaient plus élevées chez les chiens azotémiques. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant le rapport de l'urée plasmatique sur la créatinine plasmatique ($p = 0,054$). La concentration plasmatique en sodium était plus élevée ($157 \pm 6,7$ contre $151 \pm 3,4$ mmol/L, $p = 0,047$) et la densité urinaire plus faible ($1,013 \pm 0,003$ contre $1,027 \pm 0,016$, $p = 0,003$) chez les chiens azotémiques. Les chiens azotémiques présentaient un feuillet mitral postérieur plus épais, un rapport AG/Ao et un rapport ARJ/LAA plus élevés et un diamètre aortique, une PPVG, IVSD et IVSS plus faibles que les chiens non azotémiques (voir tableau 21).

3.4 – DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ESTIME PAR LA CLAIRANCE PLASMATIQUE DE LA CREATININE EXOGENE

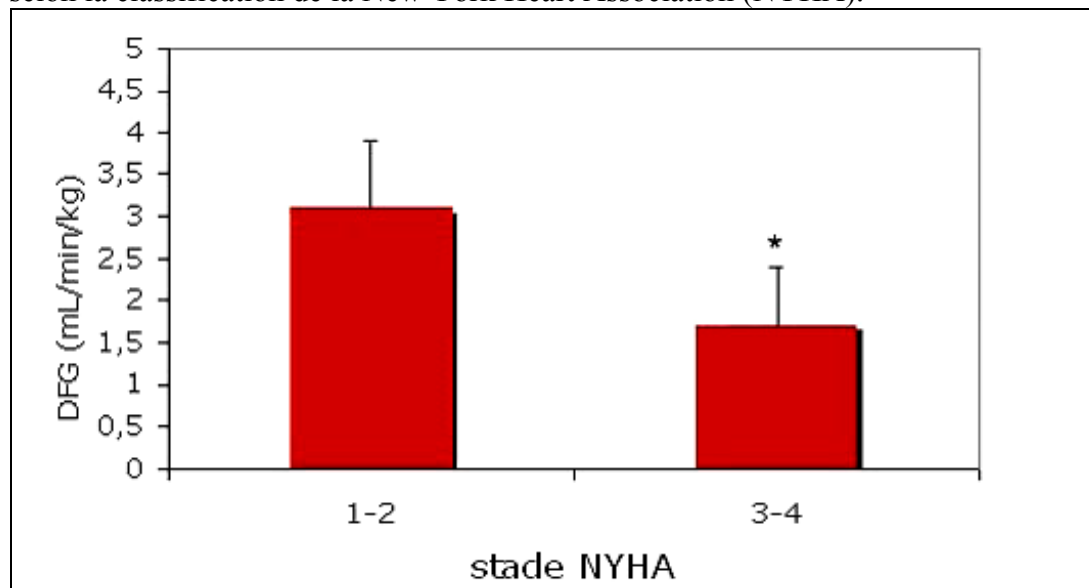
Les figures 23 et 24 montrent que le DFG était significativement plus faible ($p < 0,001$) chez les chiens du groupe III-IV ($1,7 \pm 0,7$ mL/min/kg) que chez les chiens du groupe I-II ($3,1 \pm 0,8$ mL/min/kg). Le DFG était inférieur à 2 mL/min/kg chez 8 chiens sur 24. Le DFG était inférieur à 2 mL/min/kg chez un seul chien du groupe I-II et était supérieur à 2 mL/min/kg chez seulement 2/9 chiens du groupe III-IV. Le DFG des chiens azotémiques était inférieur à celui des chiens non azotémiques ($1,4 \pm 0,48$ contre $3,2 \pm 0,62$ mL/min/kg, respectivement, $p < 0,001$). Le DFG était supérieur à 2 mL/min/kg chez tous les chiens non azotémiques et inférieur à 2 mL/min/kg chez les chiens azotémiques. Une corrélation négative a été observée entre le DFG et les concentrations plasmatiques en créatinine et en urée ($p < 0,001$; coefficient de corrélation de Pearson : -0,727 et -0,734, respectivement).

Figure 23: Courbe des concentrations plasmatiques en créatinine en fonction du temps après l'administration de créatinine exogène chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative, d'après [80].



Les points blancs et noirs représentent, respectivement, les chiens atteints d'insuffisance cardiaque de stade I et II ($n = 15$) et les chiens atteints d'insuffisance cardiaque de stade III et IV ($n = 9$), selon la classification de la New York Heart Association. Valeurs moyennes ; barres d'erreurs représentant l'écart-type.

Figure 24: Valeur du débit de filtration glomérulaire chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).



DFG : débit de filtration glomérulaire

Valeurs moyennes ; barres d'erreur représentant l'écart-type ; (p = 0,001).

Tableau 21: Paramètres cardiovasculaires de 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction de leur statut azotémique, d'après [80].

Paramètre	Groupe azotémique	Groupe non azotémique	Valeur de p
Fréquence cardiaque (bpm)	139 ± 34	125 ± 36	0,37
PAS (mmHg)	122 ± 15	131 ± 17	0,19
PAD (mmHg)	79 ± 6,5	86 ± 14,9	0,12
Epaisseur du feuillet mitral antérieur (mm)	6,1 ± 1,9	4,8 ± 1,7	0,13
Epaisseur du feuillet mitral postérieur (mm)	4,7 ± 1,7	3,0 ± 1,2	0,029
Aorte (mm)	14,9 ± 1,9	18,3 ± 3,2	0,003
AG/Ao (mm)	1,6 ± 0,57	1,1 ± 0,39	0,029
Diamètre télédiastolique du VG (mm)	34 ± 7,3	32 ± 5,2	0,66
Diamètre télésystolique du VG (mm)	18 ± 4,2	18 ± 4,0	0,98
PPVG en diastole (mm)	5,5 ± 1,06	7,1 ± 1,11	0,004
PPVG en systole (mm)	11 ± 2,4	12 ± 1,5	0,52
Septum interventriculaire en diastole (mm)	6,0 ± 1,00	7,2 ± 1,26	0,016
Septum interventriculaire en systole (mm)	9,4 ± 1,88	11,7 ± 2,47	0,024
FR (%)	47 ± 7,5	44 ± 9,5	0,39
ARJ/LAA (%)	92 ± 22	56 ± 39	0,008

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AG/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur le diamètre de l'aorte ; VG : ventricule gauche ; PPVG : paroi postventriculaire gauche ; FR : fraction de raccourcissement ; ARJ/LAA : rapport de l'aire du jet de régurgitation mitral sur l'aire de l'atrium gauche. Valeurs moyennes ± écart-type.

4 – DISCUSSION

Les résultats de notre étude ont indiqué que le DFG était diminué chez les chiens atteints de MDV et que cette diminution était d'autant plus marquée que l'insuffisance cardiaque était avancée. En effet, les résultats ont montré une baisse de 45% du DFG chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA III-IV par rapport à ceux avec une insuffisance cardiaque de stade NYHA I-II. Sept chiens sur 9 du groupe III-IV présentaient un DFG inférieur à 2 mL/min/kg, la valeur seuil du DFG ayant été fixée d'après les résultats d'une précédente étude [41]. D'autre part, notre étude a également montré que 8 chiens sur 24 étaient azotémiques, dont un seul appartenait au groupe I-II. La prévalence de l'azotémie augmentait donc avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque. De plus, l'azotémie résultait de l'augmentation des concentrations plasmatiques en créatinine et en urée dans des proportions comparables. Ceci va à l'encontre des résultats de l'étude rétrospective menée précédemment [80]. Cette dernière a montré que 94% des chiens azotémiques avaient une concentration plasmatique en urée anormalement élevée alors que seulement 29% avaient une créatinine plasmatique augmentée. Häggström *et coll.* [43] ont obtenu des résultats encore différents puisqu'ils ont mis en évidence une diminution significative du rapport de la créatinine urinaire sur la créatinine plasmatique lors de la décompensation de l'insuffisance cardiaque, sans aucune variation de la concentration sérique en urée et de l'osmolarité urinaire. Dans notre étude prospective, le rapport de l'urée plasmatique sur la créatinine plasmatique était similaire chez les chiens du groupe III-IV et ceux du groupe I-II. Il est donc intéressant de constater que dans le cas de notre étude, les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine reflétaient la valeur du DFG. Celles-ci pourraient donc permettre de détecter une altération de la fonction rénale chez le chien atteint de MDV de manière fiable. Néanmoins, les études menées chez l'homme semblent indiquer que la concentration sérique en créatinine tend à sous-estimer le degré d'altération de la fonction rénale, le DFG étant diminué dès les stades précoces de l'insuffisance cardiaque, alors que la créatinine sérique n'est que modérément augmentée [50,74].

Une limite potentielle de notre étude est que de nombreux chiens, et notamment ceux du groupe III-IV, recevaient différents traitements pour leur insuffisance cardiaque. Les traitements, et plus particulièrement ceux à base d'IECA et de diurétiques, pourraient donc avoir affecté le statut azotémique ainsi que le DFG. Certaines études semblent cependant indiquer que l'administration au long-terme d'IECA ne modifie pas l'urée et la créatinine plasmatique [5,94,111]. En revanche, l'association d'enalapril et furosémide, comparée à l'enalapril seul, entraînerait l'augmentation de l'urée jusqu'à des valeurs azotémiques [44].

Les chiens recrutés pour notre étude reflétaient la population des chiens atteints de MDV, composée majoritairement de chiens âgés de petit et moyen format. Le choix de n'inclure que des chiens de moins de 13 kg était également dû au fait que le format peut affecter les paramètres échocardiographiques ainsi que la relation entre l'urée et la créatinine plasmatique [75].

Dans notre étude, la comparaison des paramètres échocardiographiques révèle de nombreuses modifications chez les chiens azotémiques par rapport aux chiens non azotémiques, tout en tenant compte de la variabilité des mesures en fonction du manipulateur [17]. Toutefois, les résultats indiquent que le statut azotémique n'influe pas sur les paramètres échocardiographiques au sein du même stade NYHA de l'insuffisance cardiaque. En outre, le rapport AG/Ao et le rapport de l'urée plasmatique sur la créatinine plasmatique n'étaient que faiblement corrélés. Ceci suggère que les modifications

échocardiographiques sont concomitantes du développement de l'azotémie mais qu'une relation de cause à effet ne peut être clairement établie.

Une relation de cause à effet entre l'évolution de la MDV et l'altération de la fonction rénale est néanmoins fortement suspectée. En effet, les études menées chez l'homme montrent que l'altération de la fonction rénale augmentait de manière notable le risque de mortalité des patients insuffisants cardiaques [26,42,51]. L'activation des mécanismes neurohormonaux lors de l'évolution de la MDV pourrait être à l'origine du dysfonctionnement rénal. Des études menées chez l'homme et le chien mettent en évidence l'existence d'une forte corrélation entre la concentration plasmatique en facteur atrial natriurétique (FAN) et le rapport AG/Ao, le diamètre du ventricule gauche et le DFG [45,51]. La sécrétion de FAN s'accroît avec l'augmentation de la pression atriale gauche au cours de l'évolution de la MVD. Certains auteurs émettent cependant l'hypothèse que le rôle bénéfique du FAN sur la fonction rénale pourrait s'atténuer au fur et à mesure que l'insuffisance cardiaque progresse, résultant d'une baisse de la sensibilité du rein au FAN [43,51,82,120]. L'intervention du SRAA est également fréquemment évoquée. L'activation du SRAA tissulaire rénal pourrait entraîner une sclérose glomérulaire à l'origine de l'altération de la fonction rénale [72,73]. L'activation chronique du SRAA systémique pourrait, quant à elle, entraîner une hyperfiltration glomérulaire de par son action vasoconstrictrice sur l'artériole glomérulaire afférente, entraînant de ce fait une accélération des lésions rénales [48]. Enfin, l'augmentation de la concentration plasmatique en sodium constatée chez les chiens azotémiques de notre étude pourrait également résulter de la baisse de l'efficacité du FAN [36,95]. L'intervention des mécanismes neurohormonaux pourrait donc constituer le lien entre l'évolution de la MDV et l'altération de la fonction rénale.

CONCLUSION

Les résultats de notre étude confirment donc l'hypothèse selon laquelle le DFG est diminué de manière significative chez le chien atteint de MVD. Cette diminution est d'autant plus marquée que l'insuffisance cardiaque est avancée. Un autre fait marquant est que les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine confirmaient les valeurs du DFG. Ceci suggère donc que ces deux paramètres pourraient être employés dans des conditions strictement définies pour détecter une altération de la fonction rénale. Leur mesure étant plus simple et rapide que l'évaluation du DFG, cette méthode serait plus aisément applicable en pratique courante.

Cependant, la limite potentielle de notre étude réside dans le fait que de nombreux chiens, et notamment ceux présentant l'insuffisance cardiaque la plus sévère, recevaient un traitement à base d'IECA et de diurétiques pour leur insuffisance cardiaque. Ces médicaments pourraient donc avoir accentué l'altération de la fonction rénale.

En effet, les mécanismes à l'origine de la détérioration de la fonction rénale ne sont pas encore clairement identifiés. Il subsiste une certaine controverse quant à savoir si l'altération de la fonction rénale est simplement concomitante de l'évolution de l'insuffisance cardiaque ou s'il existe une réelle relation de cause à effet. L'intervention des mécanismes neurohormonaux (SRAA, FAN, etc.) activés lors de MVD est cependant fortement suspectée. Malgré tout, la connaissance du statut de la fonction rénale s'avère capitale. Bien que la valeur pronostique de l'altération de la fonction rénale n'ait pas été évaluée dans cette étude, il est probable que cette altération augmente de manière significative le risque de mortalité, comme cela a été constatée chez l'homme. Une gestion précoce de l'altération rénale permettrait ainsi d'améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque de manière notable.

En conclusion, d'autres études s'avèrent néanmoins nécessaires afin d'établir la séquence exacte des mécanismes physiopathologiques aboutissant à la détérioration de la fonction rénale. Il serait alors possible d'agir directement sur ces mécanismes afin de prévenir ou du moins de retarder cette détérioration.

TABLE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Version modifiée de la classification clinique, radiographique et échographique de l'insuffisance cardiaque proposée par la New York Heart Association en 1966 ; d'après [3,58,84].	14
Tableau 2 : Classification clinique, radiographique et échographique de l'insuffisance cardiaque proposée par l'International Small Animal Cardiac Health Council, d'après Amberger <i>et coll.</i> [3].	15
Tableau 3 : Classification échographique de la Maladie Valvulaire Dégénérative, d'après Chetboul <i>et coll.</i> [15].	16
Tableau 4: Rôle physiologique de l'angiotensine II	18
Tableau 5: Paramètres de la fonction rénale en fonction de la clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft-Gault, d'après Dries <i>et coll.</i> [22].	26
Tableau 6 : Rapport de la créatinine urinaire sur la créatinine plasmatique, concentration plasmatique en urée et osmolarité urinaire chez le Cavalier King Charles atteint de Maladie Valvulaire Dégénérative mitrale, d'après Häggström <i>et coll.</i> [37].	31
Tableau 7: Modifications de la fonction rénale lors d'insuffisance cardiaque induite par pacing, d'après Osorio <i>et coll.</i> [78].	31
Tableau 8: Concentrations tissulaires en angiotensine II immunoréactive chez le chien insuffisant cardiaque, d'après Luchner <i>et coll.</i> [65].	34
Tableau 9: Fonction rénale chez le chien insuffisant cardiaque suite à l'administration de Facteur Atrial Natriurétique, d'après Riegger <i>et coll.</i> [89].	35
Tableau 10: Effets des principales hormones sur le Débit de Filtration Glomérulaire et le Débit de Perfusion Rénale, d'après [13,42,56,59,78,85,98,104].	36
Tableau 11: Paramètres hémodynamiques, hormonaux et rénaux avant et après expansion volumique lors d'insuffisance cardiaque modérée chez le chien, d'après Redfield <i>et coll.</i> [85].	38
Tableau 12: Paramètres hémodynamiques, hormonaux et rénaux lors d'administration en bolus d'un antagoniste du Facteur Atrial Natriurétique chez le chien atteint d'insuffisance cardiaque induite par pacing, d'après Fukai <i>et coll.</i> [31].	38
Tableau 13: Analyse du risque de mortalité en fonction du degré d'altération de la fonction rénale, d'après Dries <i>et coll.</i> [22].	40
Tableau 14: Analyse du risque de mortalité en fonction de différents facteurs, d'après Hillege <i>et coll.</i> [45].	41
Tableau 15: Sensibilité et spécificité de différentes définitions de l'altération de la fonction rénale pour la mortalité lors d'insuffisance cardiaque, d'après Gottlieb <i>et coll.</i> [36].	42
Tableau 16: Principales propriétés des marqueurs de filtration glomérulaire, modifié d'après Heiene et Moe [43].	52
Tableau 17: Principes des méthodes de dosage de la créatinine, d'après [27,72,83].	53

Tableau 18: Principales interférences analytiques pour le dosage de la créatinine par la méthode de Jaffé et la méthode enzymatique chez le chien, d'après [47,48,62].....	54
Tableau 19: Protocole de mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène, d'après Watson <i>et coll.</i> [111].....	54
Tableau 20: Paramètres cardiovasculaires de 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Le groupe I-II correspond aux 15 chiens présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA I ou II. Le groupe III-IV correspond aux 9 chiens présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV.	63
Tableau 21: Paramètres cardiovasculaires de 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction de leur statut azotémique.	66

TABLE DES FIGURES :

Figure 1 : Conformation intérieure du cœur du chien disséqué par la face gauche, d'après Barone [5].	9
Figure 2 : Base des ventricules du cœur de chien, vue dorsale après retrait de l'ensemble atrial et des gros vaisseaux, d'après Thrusfield [103].	10
Figure 3 Principaux facteurs de régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone systémique.	18
Figure 4 : Mécanismes de régulation et rôles physiologiques du FAN.	21
Figure 5 : Corrélations entre la concentration plasmatique en FAN et la dilatation atriale gauche en fonction du stade d'insuffisance cardiaque, d'après Häggström <i>et coll.</i> [39].	22
Figure 6: Répartition de la créatinine sérique lors de l'hospitalisation de patients insuffisants cardiaques, d'après McClellan <i>et coll.</i> [67].	27
Figure 7 : Répartition du débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation de la Modified Diet in Renal Disease Study lors de l'hospitalisation de patients insuffisants cardiaques, d'après McClellan <i>et coll.</i> [67].	27
Figure 8 : Proportion cumulée de patients insuffisants cardiaques développant une insuffisance rénale de stade terminal en fonction de la créatinine sérique, d'après McClellan <i>et coll.</i> [67].	28
Figure 9: Proportion cumulée de patients insuffisants cardiaques développant une insuffisance rénale de stade terminal en fonction du Débit de Filtration Glomérulaire, d'après McClellan <i>et coll.</i> [67].	29
Figure 10: Fonction rénale lors de décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque en fonction du sexe, selon la classification de la National Kidney Foundation [50], d'après Heywood [44].	30
Figure 11: Concentration plasmatique en angiotensine II avant et lors de la décompensation chez des Cavalier King Charles atteints de Maladie Valvulaire Dégénérative, d'après Häggström <i>et coll.</i> [37].	33
Figure 12: Concentration plasmatique en aldostérone avant et lors de la décompensation chez le Cavalier King Charles atteint de Maladie Valvulaire Dégénérative, d'après Häggström <i>et coll.</i> [37].	33
Figure 13 : Modifications de la diurèse et de l'excrétion urinaire de sodium suite à la perfusion d'un antagoniste du Facteur Atrial Natriurétique chez le chien insuffisant cardiaque, d'après Fukai <i>et coll.</i> [31].	39
Figure 14 : Corpuscule rénal, d'après Burkitt <i>et coll.</i> [10].	45
Figure 15: Filtre glomérulaire, d'après Burkitt <i>et coll.</i> [10].	45
Figure 16: Différentes pressions glomérulaires (exprimées en mmHg), d'après Reece [87].	46
Figure 17: Courbe de décroissance de la concentration plasmatique du marqueur.	48
Figure 18: Illustration de la règle des trapèzes pour calculer l'aire sous la courbe.	49

Figure 19: Représentation graphique de la décroissance de la concentration plasmatique du marqueur dans le modèle à un compartiment.....	50
Figure 20: Représentation graphique de la courbe de décroissance plasmatique du marqueur dans le modèle à deux compartiments.	51
Figure 21: Concentration plasmatique en créatinine chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, selon la classification de la New York Heart Association.....	64
Figure 22: Concentration plasmatique en urée chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).	64
Figure 23: Courbe des concentrations plasmatiques en créatinine en fonction du temps après l'administration de créatinine exogène chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative.....	65
Figure 24: Valeur du débit de filtration glomérulaire chez 24 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).....	66

BIBLIOGRAPHIE

1. ABASSI ZA, GURBANOV K, MULRONEY SE, POTLOG C, OPGENORTH TJ, HOFFMAN A, HARAMATI A, WINAVER J. Impaired nitric oxide mediated renal vasodilation in rats with experimental heart failure. *Circulation*, 1997, **96**, 3655-3664.
2. ADAMS KF, FONAROW GC, EMERMAN CL, LEJEMTEL TH, COSTANZO MR, ABRAHAM WT, BERKOWITZ RL, GALVAO M, HORTON DP. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States (2001-2003) : Rationale, design and preliminary observations from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE™). *Am Heart J*, 2005, **149**, 209-216.
3. AMBERGER C, GLARDON O, LOMBARD CW. Validité des examens complémentaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par endocardiose mitrale : étude à partir de 106 cas. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1995, **30**, 659-670.
4. ARMSTRONG PW, STOPPS TP, FORD SE, DEBOLD AJ. Rapid ventricular pacing in the dog : pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation*, 1986, **74**, 1075-1084
5. ATKINS CE, BROWN WA, COATS JR, *et coll.* Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *J Am Vet Assoc*, 2002, **221**, 654-658.
6. BARONE R. Cœur. In : *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Tome 5 : Angiologie ; Paris : Vigot ;1996, 5-97.
7. BRAUN JP, COTARD JP, DELVERDIER M, GUELFY JF, LEFEBVRE H, MEDAILLE C, PAGES JP, PECHEREAU D. De A à Z: Exploration biologique des affections rénales du chien. Paris : *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 3^{ème} trimestre, 1996, 84p.
8. BRAUN JP, LEFEBVRE HP, WATSON AD. Creatinine in the dog: a review. *Vet Clin Pathol*, 2003, **32**, 162-179.
9. BROCHNER-MORTENSEN J. Current status on assessment and measurement of GFR. *Clin Physiol*, 1985, **5**, 1-17.
10. BROWN SA, FINCO DR, BOUDINOT FD, WRIGHT J, TARVER SL, COOPER T. Evaluation of a single-injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs. *Am J Vet Res*, 1996, **57**, 105-110.
11. BUCHANAN JW. Chronic valvular disease in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*, 1977, **21**, 75-106.
12. BURKITT HG, YOUNG B, HEATH JW. L'appareil urinaire. In : *Histologie fonctionnelle Weather*, 3^{ème} édition. Paris : Arnette, 1993, 283-290.
13. CARLSON GP, KANAKO JJ. Simultaneous estimation of renal function in dogs, using sodium sulfanilate and sodium iodohippurate-¹³¹I. *J Am Vet Med Assoc*, 1971, **158**, 1229-1233.

14. CHAFFOTTE C. Estimation du débit de filtration glomérulaire par la clairance plasmatique du iohexol chez le chien et le chat : Etablissement de valeurs usuelles. *Thèse Med Vet*, 2002, Lyon, n°56.
15. CHATTERJEE K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol*, 2005, **95**, 8-13.
16. CHEN HH, LAINCHBURY JG, BURNETT JC. Natriuretic peptide receptors and neutral endopeptidase in mediating the renal actions of a new therapeutic synthetic natriuretic peptide dendroaspis natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 1186-1191.
17. CHETBOUL V, ATHANASSIADIS N, CONCORDET N, *et coll.* Observer-dependent variability of quantitative clinical endpoints : the example of canine echocardiography. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, **27**, 49-56.
18. CHETBOUL V, TISSIER R, VILLARET F, NICOLLE A, DEAN E, BENALLOUL T, POUCHELON JL. Epidemiological, clinical, echo-doppler characteristics of mitral valve endocardiosis in Cavalier King Charles in France : a retrospective study of 451 cases (1995-2003). *Can Vet J*, 2004, **45**, 1012-1015.
19. CLAIR MJ, KING MK, GOLDBERG AT, HENDRICK JW, NISATO R, GAY DM, MORRISON AE, MCELMURRAY JH, KROMBACH RS, BOND BR, CAZAUBON C, NISATO D, SPINALE FG. Selective vasopressin, angiotensin II, or dual receptor blockade with developing congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **293**, 852-860.
20. CODY RJ, LJUNGMAN S, COVIT AB, KUBO SH, SEALEY JE, PONDOLFINO K, CLARK M, JAMES G, LARAGH JH. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int*, 1988, **34**, 361-367.
21. COLLET M. Aspects échographiques de la rupture de cordages tendineux mitraux chez le chien. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1995, **30**, 499-505.
22. CORCORAN BM, BLACK A, ANDERSON H, McEWAN JD, FRENCH A, SMITH P *et al.* Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *Am J Vet Res*, 2004, **65**, 198-206.
23. DAWSON P, BLOMLEY MJ. Contrast media as extracellular fluid space makers: adaptation of the central volume theorem. *Br J Radiol*, 1996, **69**, 717-722.
24. DI BARTOLA S. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In : ETTINGER SJ, FELDMAN EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000, 1600-1614.
25. DONADIO C, LUCCHESI A, ARDINI M, DONADIO E, GIORDANI R. Serum levels of beta-trace protein and glomerular filtration rate - preliminary results. *J Pharma Biochem Anal*, 2003, **32**, 1099-1104.
26. DRIES DL, EXNER DV, DOMANSKI MJ, GREENBERG B, STEVENSON LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**, 681-689.
27. DZAU VJ, COLUCCI WS, HOLLENBERG NK, WILLIAMS GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*, 1981, **63**, 645-651.

28. FINCO DR, BRASELTON WE, COOPER TA. Relationship between plasma iohexol clearance and urinary exogenous creatinine clearance in dogs. *J Vet Intern Med*, 2001, **15**, 368-373.
29. FINCO DR, BROWN SA, CROWELL WA, BARSANTI JA. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *Am J Vet Res*, 1991, **52**, 1029-1032.
30. FINCO DR, BROWN SA, CROWELL WA, *et coll*. Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs. *Am J Vet Res*, 2004, **55**, 1282-1290.
31. FINCO DR, COULTER DB, BARSANTI JA. Simple, accurate method for clinical estimation of glomerular filtration rate in the dog. *Am J Vet Res*, 1981, **42**, 1874-1877.
32. FINCO DR, DUNCAN JR. Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. *J Am Vet Med Assoc*, 1976, **168**, 593-600.
33. FINCO DR, TABARU H, BROWN SA, BARSANTI JA. Endogenous creatinine clearance measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Am J Vet Res*, 1993, **54**, 1575-1578.
34. FORMAN DE, BUTLER J, WANG Y, ABRAHAM WT, O'CONNOR CM, GOTTLIEB SS, LOH E, MASSIE BM, RICH MW, KRUMHOLZ HM. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43**, 61-67.
35. FRANCIS GS, BENEDICT C, JOHNSTONE DE, KIRLIN PC, NICKLAS J, LIANG C, KUBO SH, RUDIN-TORETSKY E, YUSUF S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 1982, **82**, 1724-1729.
36. FUKAI D, WADA A, TSUTAMOTO T, KINOSHITA M. Short-term and long-term inhibition of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with early-stage heart failure. *Jpn Circ J*, 1998, **62**, 604-610.
37. GABRIELSEN A, BIE P, HOLSTEIN-RATHLOU NH, CHRISTENSEN NJ, WARBERG J, DIGE-PETERSEN H, FRANDSEN E, GALATIUS S, PUMP B, SORENSEN VB, KASTRUP J, NORSEK P. Neuroendocrine and renal effects of intravascular volume expansion in compensated heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, **281**, 459-467.
38. GIBSON CM, PINTO DS, MURPHY SA, MORROW DA, HOBACH HP, WIVIOTT SD, GIUGLIANO RP, CANNON CP, ANTMAN EM, BRAUNWALD E for the TIMI study group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**, 1535-1543.
39. GLEADHILL A, MICHELL AR. Evaluation of iohexol as a marker for the clinical measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Res Vet Sci*, 1996, **60**, 117-121.
40. GLEADHILL A, PETERS AM, MICHELL AR. A simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. *Res Vet Sci*, 1995, **59**, 118-123.
41. GLEADHILL A. Evaluation of screening tests for renal insufficiency in the dog. *J Small Anim Pract*, 1994, **35**, 391-396.

42. GOTTLIEB SS, ABRAHAM W, BUTLER J, FORMAN DE, LOH E, MASSIE BM, O'CONNOR CM, RICH MW, STEVENSON LW, YOUNG J, KRUMHOLZ HM. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*, 2002, **8**, 136-141.
43. HAGGSTROM J, HANSSON K, KVART C, KARLBERG BE, VUOLTEENAH O, OLSSON K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am J Vet Res*, 1997, **58**, 77-81.
44. HAGGSTROM J, HANSSON K, KARLBERG BE, 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 acquired mitral valve regurgitation. *Am J Vet Res*, 1996, **57**, 1645-1651.
45. HAGGSTROM J, HANSSON K, KARLBERG BE, KVART C, OLSSON K. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res*, 1994, **55**, 698-703.
46. HAGGSTROM J, PEDERSEN HD, KVART C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin Small Anim*, 2004, **34**, 1209-1226.
47. HALL JE, GUYTON AC, FARR BM. A single-injection method for measuring glomerular filtration rate in dogs. *Am J Physiol*, 1977, **232**, F72-F76.
48. HALL JE. The renin-angiotensin system: renal actions and blood pressure regulation. *Compr Ther*, 1991, **17**, 8-17.
49. HEIENE R, MOE L. Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog : a review. *J Vet Intern Med*, 1998, **12**, 401-414.
50. HEYWOOD JT. The Cardiorenal Syndrome: Lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Reviews*, 2004, **9**, 195-201.
51. HILLEGE HL, GIBBS ARJ, DE KAM PJ, BOOMSMA F, DE ZEEUW D, CHARLESWORTH A, HAMPTON JR, VAN VELDHUISEN DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000, **102**, 203-210.
52. HORNG HC, LAINCHBURY JG, BURNETT JC. Natriuretic peptide receptors and neutral endopeptidase in mediating the renal actions of a new therapeutic synthetic natriuretic peptide dendroaspis natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 1186-1191.
53. JACOBS RM, LUMSDEN JH, GRIFT FE. Effects of bilirubinemia, hemolysis and lipemia on clinical chemistry analytes in bovine, canine, equine and feline sera. *Can J Vet Res*, 1992, **33**, 605-608.
54. JACOBS RM, LUMSDEN JH, TAYLOR JA, GRIFT FE. Effects of interferents on the kinetic Jaffe reaction and an enzymatic colorimetric test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses. *Can J Vet Res*, 1991, **55**, 150-154.
55. JONES RC, FRANCIS GS, LAUER MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**, 1025-1029.

56. JOSEPH N. Contribution à la mise au point d'une technique simplifiée de mesure de la clairance de la créatinine endogène pour l'évaluation de la fonction glomérulaire chez le chien. *Thèse Med Vet*, 2000, Lyon, **87**, 81p.
57. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, 266.
58. KAMPA N, BOSTROM I, LORD P, WENNSTROM U, OHAGEN P, MARIPUU E. Day-to-day variability in glomerular filtration rate in normal dogs by scintigraphic technique. *J Vet Med*, 2003, **50**, 37-41.
59. KASISKE BL, KEANE WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis and renal biopsy. In: *The Kidney*, BRENNER BM & RECTOR FC, (eds), WB Saunders Company, 1996, Philadelphia, 1137-1174.
60. KIRKWOOD FA. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic systems in heart failure. *Am J Health-Syst Pharm*, 2004, **61**(2), S4-S13.
61. KITTLESOM MD, Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESOM MD, KIENLE RD, editors. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Mosby ; 1998, 297-318.
62. KNOWLEN GC, KITTLESOM MD, NACHREINER RF, EYSTER GE. Comparison of plasma aldosterone concentration among clinical status groups of dogs with chronic heart failure. *J Am Vet Med Assoc*, 1983, **183**, 991-996.
63. KOEPPEN BM, STANTON BA. Structure and function of the kidneys and lower urinary tract. Glomerular filtration and renal blood flow. In: *Renal Physiology*, ed.3, Koeppen BM & Stanton BA (eds), Mosby, St Louis, Missouri, 2001, 17-48.
64. KOGURE K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. 1980, *Jap J Vet Sci*, **42**, 323-335.
65. KVART C, HAGGSTROM J, PEDERSEN HD, HANSSON K, ERIKSSON A, JÄRVINEN AK, TIDHOLM A, BSENKO K, AHLGREN E, ILVES M, ABLAD B, FALK T, BJERKFAS E, GUNDLER S, LORD P, WEGELAND G, ADOLFSON E, CORFITZEN J. 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**, 80-88.
66. KVART C, HÄGGSTRÖM J, PEDERSEN HD, HANSSON K, ERIKSSON A, JÄRVINEN AK *et al.* Acquired Valvular heart disease. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC, editors. *Textbook of veterinary Internal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders ; 2000, 787-800.
67. LAROUTE V, LEFEBVRE HP, COSTES G, TOUTAIN PL. Measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in the conscious beagle dog by single intravenous bolus of iohexol and p-aminohippuric acid. *J Pharmacol Toxicol*, 1999, **41**, 17-25.
68. LEFEBVRE H, LAROUTE V, CONCORDET D, TOUTAIN PL. Effects of renal impairment on the disposition of orally administered Enalapril, Benazepril, and their active metabolites. *J Vet Intern Med*, 1999, **13**, 21-27.
69. LEFEBVRE HP, WATSON ADJ, TOUTAIN PL, BRAUN JP. Absence de validation technique et biologique de la créatininémie du chien : une des difficultés de l'interprétation. *Rev Med Vet*, 1998, **149**, 7-14.

70. LIU JL, ZUCKER IH. Regulation of sympathetic nerve activity in heart failure. *Circulation Research*, 1999, **84**, 417-423.
71. LOHMEIER TE, MIZELLE HL, REINHART GA, MONTANI JP. Influence of angiotensin on the early progression of heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, **278**, 74-86.
72. LUCHNER A, STEVENS TL, BORGESON DD, REDFIELD MM, BAILEY JE, SANDBERG SM, HEUBLEIN DM, BURNETT JC. Angiotensin II in the evolution of experimental heart failure. *Hypertension*, 1996, **28**, 472-477.
73. MAGRI P, RAO MAE, CANGIANIELLO S, BELLIZZI V, RUSSO R, MELE AF, ANDREUCCI M, MEMOLI B, DE NICOLA L, VOLPE M. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by Angiotensin II antagonism. *Circulation*, 1998, **98**, 2849-2854.
74. MCCLELLAN WM, LANGSTON RD, PRESLEY R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *Am J Soc Nephrol*, 2004, **15**, 1912-1919.
75. MEDAILLE C, TRUMEL C, CONCORDET D, VERGEZ F, BRAUN JP. Comparison of plasma/serum urea and creatinine concentrations in the dog: a 5-year retrospective study in a commercial veterinary clinical pathology laboratory. *J Vet Med*, 2004, **51**, 119-123.
76. MOE L, HEIENE R. Estimation of glomerular filtration rate in dogs with ^{99m}Tc -DTPA and iohexol. *Res Vet Sci*, 1995, **58**, 138-145.
77. MOUROU MM. Utilisation de la clairance plasmatique de l'iothalamate pour a détermination du débit de filtration glomérulaire chez le chien : Comparaison avec les autres méthodes. *Thèse Med Vet*, 2002, Toulouse, **126**, 116p.
78. MOW T, PEDERSEN HD. No expression of angiotensin II receptors and Angiotensin-converting Enzyme in myxomatous Canine mitral valve leaflets. An autoradiographic study. *J Vet Med*, 1999, **46**, 465-472.
79. NARAYANAN S, APPLETON HD. Creatinine: a review. *Clin Chem*, 1980, **26**, 1119-1126.
80. NICOLLE AP, CHETBOUL V, ALLERHEILIGEN T, POUCHELON JL, GOUNI V, TESSIER-VETZEL D, SAMPEDRANO CC, LEFEBVRE HP. Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. Publication soumise.
81. OLSEN LH, MARTINUSSEN T, PEDERSEN HD. Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in Dachshunds. *Vet Rec*, 2003, **152**, 293-297.
82. OPIE LH. The neuroendocrinology of congestive heart failure. *Cardiovasc J S Afr*, 2002, **13**(4), 171-178.
83. OREN RM. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 2005, **95**, 2-7.
84. OSBORNE CA, FLETCHER TF. Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation. In: Osborne CA, Finco DR (eds), *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Lea & Febiger Book, III, Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, 3-28.

85. OSORIO JC, XU X, VOGEL T, OCHOA M, LAYCOCK S, HINTZE T. Plasma nitrate accumulation during the development of pacing-induced dilated cardiac myopathy in conscious dogs is due to renal impairment. *Nitric Oxide*, 2001, **5**, 7-17.
86. PEDERSEN HD, KOCH J, POULSEN K, JENSEN AL, FLAGSTAD A. Activation of the Renin-Angiotensin System in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *J Vet Intern Med*, 1995, **9**, 328-331.
87. PEDERSEN HD, LORENTZEN KA, KRISTENSEN BO. Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec*, 1999, **144**, 315-320.
88. PEDERSEN HD, OLSEN LH, MOW T, CHRISTENSEN NJ. Neuroendocrine changes in Dachshunds with mitral valve prolapse examined under different study conditions. *Res Vet Sci*, 1999, **66**(1), 11-17.
89. PEDERSEN HD, SCHUTT T, SONDERGARD R, QVORTRUP K, OLSEN LH, KRISTENSEN AT. Decreased plasma concentration of nitric oxide metabolites in dogs with untreated mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 2003, **17**, 178-184.
90. PEDERSEN HD. Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Vet Scand*, 1996, **37**, 109-118.
91. PERRONE RD, MADIAS NE, LEVEY AS. Serum creatinine as a index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992, **38**, 1933-1936.
92. POLZIN DJ, OSBORNE CA, JACOB F, ROSS S. Chronic renal failure. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000, 1634-1662.
93. POUCHOLON JL, CHETBOUL V. Etude de la fraction de raccourcissement chez 110 chiens insuffisants mitraux par endocardiose. *Rec Med Vet*, 1989, **165**, 801-806.
94. POUCHOLON JL, KING J, MARTIGNONI L, *et coll.* Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. *J Vet Cardiol*, 2004, **6**, 7-13.
95. REDFIELD MM, AARHUS LL, WRIGHT RS, BURNETT JC. Cardiorenal and neurohumoral function in a canine model of early left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1993, **87**, 2016-2022.
96. REDFIELD MM, EDWARDS BS, MCGOON MD, HEUBLEIN DM, AARHUS LL, BURNETT JC. Failure of atrial natriuretic factor to increase with volume expansion in acute and chronic congestive heart failure in the dog. *Circulation*, 1989, **80**, 651-657.
97. REECE WO. The Kidneys. In: *Duke's physiology of domestic animals*, 11th edition. SWENSON MJ, REECE WO, 1993, 573-603.
98. RICHARDS AM. The natriuretic peptides in heart failure. *Basic Res Cardiol*, 2004, **99**, 94-100.
99. RIEGGER GAJ, ELSNER D, KROMER EP, DAFFNER C, FORSSMANN WG, MUDERS F, PASCHER EW, KOCHSIEK K. Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure in the dog: plasma levels, cyclic guanosine monophosphate, ultrastructure of atrial myoendocrine cells, and hemodynamic, hormonal, and renal effects. *Circulation*, 1988, **77**, 398-406.
100. ROUX F. Echographie du Chien. Dépistage de la maladie mitrale du Cavalier King Charles. *Point Vet*, 2004, **243**, 72-74.

101. RUCKEBUSH Y, PHANEUF LP, DUNLOP R. The urinary system. In: *Physiology of small and large animals*. Ed Decker, D.C., Inc, 1991, 145-158.
102. SAPIRSTEIN LA, VIDT DG, MANDEL MJ, *et al*. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol*, 1955, **13**, 330-336.
103. SERFASS P. Etude rétrospective épidémiologique et clinique de la maladie valvulaire myxoïde mitrale chez les races canines de petit format en France (1088 cas ; 1991-2004). *Thèse Méd Vet*, 2005, Alfort, n°37, 167p.
104. SEYMOUR AA, BURKETT DE, ASAAD MM, *et coll*. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of rapid ventricular pacing in conscious dogs. *Lab Anim Sci*, 1994, **44**, 443-452.
105. SHLIPAK MG, MASSIE BM. The clinical challenge of Cardiorenal Syndrome. *Circulation*, 2004, **110**, 1514-1517.
106. SISSON D, KVART C, DARKE P. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In : FOX P, SISSON D, MOISE N, editors. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1999, 536-565.
107. SMILDE TDJ, HILLEGE HL, VOORS AA, DUNSELMAN PHJ, VAN VELDHUISEN DJ. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 2004, **94**, 240-243.
108. SMITH HW. *The physiology of the kidney*. Oxford University Press, New York, 1937.
109. TADANO K, SUZUKI J, HADANA K, NAKAO M, NAKAO R, UEHARA S, OHTA H, MIYAUCHI T, NISHIKIBE M. Pathophysiological roles of endogenous endothelin-1 in dogs with chronic heart failure produced by rapid right ventricular pacing. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **298**, 729-736.
110. TAKEMURA N, KOYAMA H, SAKO T, ANDO K, SUZUKI K, MOTOYOSHI S *et coll*. Atrial natriuretic peptide in the dog with mitral regurgitation. *Res Vet Sci*, 1991, **50**, 86-88.
111. THE BENCH STUDY GROUP. The effects of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure : results of a multicenter, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled, long term clinical trial. *J Vet Cardiol*, 1999, **1**, 7-18.
112. THE COVE STUDY GROUP. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. *J Vet Intern Med*, 1995, **9**, 243-252.
113. THE IMPROVE STUDY GROUP. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic and clinical effects of enalapril maleate in dog with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Prospective Veterinary Evaluation of Enalapril Study. *J Vet Intern Med*, 1995, **9**, 234-242.
114. THOMAS WP, GABER CE, JACOBS GJ, *et coll*. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Speciality of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med*, 1993, **7**, 247-252.
115. THRUSFIELD MV, AITKEN CG, DARKE PG. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *J Small Anim Pract*, 1985, **26**, 709-717.

- 116.UECHI M, SASAKI T, UENO K, YAMAMOTO T, ISHIKAWA Y. Cardiovascular and renal effects of Carvedilol in dogs with heart failure. *J Vet Med Sci*, 2002, **64**, 469-475.
- 117.VILLARET F. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, échocardiographiques et Doppler de l'endocardiose mitrale chez le Cavalier King Charles en Ile-de-France : étude rétrospective de 451 cas. *Thèse Méd Vet*, 2004, Alfort, n°**46**, 141p.
- 118.VOLPE M, MAGRI P, RAO MAE, CANGIANELLO S, DENICOLA L, MELE AF, MEMOLI B, ENEA I, RUBATTU S, GIGANTE B, TRIMARCO B, EPSTEIN M, CONDORELLI M. Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure. *Hypertension*, 1997, **30**, 168-176.
- 119.WADA A, OHNISHI M, TSUTAMOTO T, FUJII M, MATSUMOTO T, YAMAMOTO T, WANG X, KINOSHITA M. Chronic effects of an endothelin-converting enzyme inhibitor on cardiorenal and hormonal function in heart failure. *Clin Sci*, 2002, **103** suppl.48, 254-257.
- 120.WADA A, TSUTAMOTO T, MATSUDA Y, KINOSHITA M. Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors. *Circulation*, 1994, **89**, 2232-2240.
- 121.WARE WA, LUND DD, SUBIETA AR, SCHMID PG. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc*, 1990, **197**, 1475-1481.
- 122.WATKINS JL, BURTON JA, HABER E, *et al*. The renin-angiotensin system in congestive heart failure in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1976, **57**, 1606-1617.
- 123.WATSON ADJ, LEFEBVRE HP, CONCORDET D, LAROUTE V, FERRE JP, BRAUN JP, CONCHOU F, TOUTAIN PL. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs : Comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *J Vet Intern Med*, 2002, **16**, 22-33.
- 124.WEINER DE, TIGHIOUART H, AMIN MG, *et coll*. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality : a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 1307-1315.
- 125.WHITNEY JC. Observation on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *J Small Anim Pract*, 1974, **15**, 511-522.
- 126.WILLENBROCK R, PAGEL I, SCHEUERMANN M, HOHNEL K, MACKENZIE HS, BRENNER BM, DIETZ R. Renal function in high-output heart failure in rats. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 572-580.
- 127.YNARAJA E, CARO A, MONTOYA JA. Effect of treatment with enalapril and a low-sodium diet on dogs with mitral regurgitation. *J Appl Anim Res*, 2002, **22**, 219-224.

ETUDE DE LA FONCTION RENALE PAR L'EVALUATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN ATTEINT D'ENDOCARDIOSE (OU MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE) MITRALE

Nom : ALLERHEILIGEN

Prénom : Till

Résumé :

La littérature vétérinaire n'apporte que peu d'informations sur la réelle prévalence de l'altération de la fonction rénale chez le chien insuffisant cardiaque. D'après les connaissances acquises en médecine humaine, il est néanmoins probable que l'azotémie et la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) s'aggravent avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque chez le chien atteint de maladie valvulaire dégénérative (MVD) également. Une étude prospective portant sur 24 chiens de moins de 13kg atteints de MVD a donc été réalisée afin de déterminer le DFG ainsi que les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine. Huit chiens sur 24 étaient azotémiques. L'urée et la créatinine plasmatiques étaient supérieures chez les chiens de stade NYHA III-IV par rapport aux chiens de stade NYHA I-II. Le DFG était significativement diminué ($p < 0,001$) chez les chiens du groupe III-IV ($1,7 \pm 0,7$ mL/min/kg) par rapport aux chiens du groupe I-II ($3,1 \pm 0,8$ mL/min/kg). Seulement un chien du groupe I-II présentait un DFG inférieur à 2 mL/min/kg et seulement 2 chiens sur 9 du groupe III-IV présentaient un DFG supérieur à 2mL/min/kg.

En conclusion, l'azotémie et l'altération de la fonction rénale sont fréquentes chez le chien atteint de MVD. Elles sont d'autant plus marquées que l'insuffisance cardiaque est sévère.

Mots-clés : INSUFFISANCE CARDIAQUE ; ENDOCARDIOSE MITRALE ; MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE ; INSUFFISANCE RENALE ; ECHOCARDIOGRAPHIE ; CREATININE ; UREE ; DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ; CARNIVORES ; CHIEN

JURY :

Président : M

Directeur : Mme Chetboul Valérie, Professeur de pathologie médicale à l'ENVA

Assesseur : M.Tissier Renaud, Maître de conférences de Pharmacologie et de Toxicologie à l'ENVA

Invité : M.Lefebvre Hervé, Professeur de Physiologie à l'ENVT

Adresse de l'auteur :

M.Allerheiligen Till
114, rue des Gabillons
78290 Croissy-sur-Seine

EVALUATION OF RENAL FUNCTION BY ESTIMATING THE GLOMERULAR FILTRATION RATE IN DOGS WITH CHRONIC VALVULAR DISEASE

Surname: ALLERHEILIGEN

Given name : Till

Summary:

Little information is available in the veterinary literature about the actual prevalence of renal dysfunction in dogs with heart failure. However, previous studies in human medicine suggest that azotemia and the decrease in glomerular filtration rate (GFR) worsen with increased severity of heart failure. A prospective study was then designed to determine GFR and plasmatic urea and creatinine in 24 dogs with different degrees of chronic valvular disease (CVD) severity. 8/24 dogs were considered azotemic. Plasma urea and creatinine were higher in NYHA class III-IV dogs compared to class I-II dogs. The GFR was significantly ($p < 0,001$) lower in NYHA class III-IV dogs ($1,7 \pm 0,7$ mL/min/kg) than in class I-II dogs ($3,1 \pm 0,8$ mL/min/kg). Only one dog in class I-II had a GFR below 2mL/min/kg and only 2/9 class III-IV dogs had a GFR above 2 mL/min/kg. In conclusion, azotemia and renal impairment increase with the severity of congestive heart failure and are frequent findings in dogs with CVD.

Key words: CONGESTIVE HEART FAILURE ; CREATININE ; UREA ; RENAL FUNCTION ; ECHOCARDIOGRAPHY ; CHRONIC VALVULAR DISEASE ; GLOMERULAR FILTRATION RATE ; CANINE.

JURY :

President : Pr

Director : Pr Chetboul Valerie

Assessor : M.Tissier Renaud

Guest : Pr Lefebvre Hervé

Author's address :

M.Allerheiligen Till

114, rue des Gabillons

78290 Croissy sur Seine

France