

Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	6
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	9
<u>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....</u>	11
I : L'insuffisance rénale chronique féline : étude clinique.....	13
1- Rappels anatomiques	13
2- Définitions.....	14
3- Physiopathologie de l'IRC	15
A- Les différentes théories physiopathologiques.....	15
B- Mise en jeu du SRAA.....	17
a- Rappels généraux sur le SRAA.....	17
a-1- Les différents constituants du SRAA.....	17
a-2- SRAA plasmatique et SRAA tissulaire.....	19
a-3- Effets du SRAA.....	19
b- Activation du SRAA lors d'IRC.....	21
c- Effets de l'angiotensine II sur le néphron.....	21
4- Epidémiologie de l'IRC féline.....	23
5- Démarche diagnostique face à une IRC.....	23
A- Diagnostic clinique de l'IRC.....	23
B- Diagnostic biologique de l'IRC.....	24
a- Paramètres plasmatiques.....	24
a-1- La créatinine.....	24
a-2- L'urée.....	25
b- Paramètre urinaire.....	26
C- Classification des stades d'IRC.....	26
D- Diagnostic étiologique de l'IRC.....	27
a- Imagerie médicale.....	27
b- Analyses histologique et cytologique.....	27
c- Analyses urinaires.....	27
c-1- Mise en évidence d'une protéinurie.....	27
c-2- Examen bactériologique.....	28
E- Diagnostic des complications de l'IRC.....	28
a- Troubles hydroélectrolytiques.....	28
b- Hyperparathyroïdisme secondaire.....	28
c- Hypertension artérielle.....	29
d- Anémie.....	30
e- Infection du tractus urinaire.....	30
6- Traitement de l'IRC.....	30
A- Traitements néphroprotecteurs.....	30

a- Mesures diététiques.....	30
a-1- Protéines.....	30
a-2- Phosphore.....	31
a-3- Apports caloriques.....	32
a-4- Potassium.....	32
a-5- Mise en pratique de la ration.....	33
b- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	33
B- Traitements symptomatiques.....	33
a- Traitement des vomissements.....	33
b- Traitement des troubles hydroélectrolytiques.....	33
c- Traitement de l'hyperparathyroïdisme secondaire.....	34
d- Traitement de l'hypertension artérielle.....	34
e- Traitement de l'anémie.....	34
8- Pronostic.....	35

II : Intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement de l'IRC..... 37

1- Pharmacocinétique et pharmacodynamique des IECA	37
A- Formes galéniques disponibles en médecine vétérinaire.....	37
B- De la pro-drogue au métabolite actif.....	37
C- Modèle multi-compartimental d'élimination des IECA.....	38
D- Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique des IECA.....	39
2- Intérêt des IECA dans le traitement de l'IRC chez l'homme.....	40
3- Intérêt des IECA dans le traitement de l'IRC chez le chat.....	40
4- Utilisation, précautions d'emploi et contre-indication du bédazépril chez le chat.....	42
A- Schéma thérapeutique.....	42
B- Effets indésirables.....	42
C- Contre-indications.....	43
D- Intéractions médicamenteuses.....	43

III : Exploration de la fonction rénale : intérêt de la scintigraphie..... 45

1- Exploration biologique de la fonction rénale.....	45
A- Notion de clairance rénale.....	45
a- Clairance rénale : définition.....	45
b- Caractéristiques d'une bonne substance utilisable pour la mesure de clairance... ..	45
c- Clairance urinaire et clairance plasmatique.....	45
B- Exploration de la fonction glomérulaire.....	46
a- Clairance de l'inuline.....	46
b- Clairance de la créatinine.....	46
c- Autres molécules utilisables.....	47
C- Exploration de la fonction tubulaire.....	47
a- Clairance de l'acide para-aminohippurique.....	47
b- Clairance de la phénolsulfone phtaléine.....	48
c- Clairance de marqueurs radioactifs.....	48
2- Exploration de la fonction rénale par scintigraphie.....	49
A- Réalisation pratique de la scintigraphie rénale.....	49
a- Les différents traceurs utilisables.....	49
a-1- Les traceurs statiques.....	49

a-2- Les traceurs dynamiques glomérulaires.....	49
a-3- Les traceurs dynamiques tubulaires.....	49
b- Principes de l'examen scintigraphique.....	50
B- Exploitation des données de la scintigraphie.....	51
a- Obtention de la courbe de captation rénale du traceur.....	51
b- Exploitation de la courbe de captation rénale.....	53
c- Obtention de données morphologiques.....	53
C- Intérêts et limites de la scintigraphie rénale.....	54
a- Intérêts de la scintigraphie rénale.....	54
b- Limites de la scintigraphie rénale.....	54

SECONDE PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE..... 55

Préambule : objectif de l'étude..... 57

I- Animaux, matériel et méthodes.....57

1- Matériel.....	57
A- Animaux.....	57
B- Critères d'inclusion.....	57
C- Critères d'exclusion.....	58
D- Population d'étude.....	58
E- Traitement expérimental.....	58
2- Méthodes.....	58
A- Paramètres sanguins.....	58
a- Dosages biochimiques plasmatiques.....	58
b- Hémogramme.....	59
B- Paramètres urinaires.....	59
a- Densité urinaire.....	59
b- Rapport protéines urinaires/créatinine urinaire.....	59
C- Mesure de pression artérielle.....	59
D- Scintigraphie rénale.....	59
a- Appareillage.....	59
b- Préparation du traceur.....	59
E- Méthodes d'analyse des résultats.....	60
a- Données scintigraphiques.....	60
a-1- Obtention du rénogramme.....	60
a-2- Exploitation des rénogrammes.....	61
b- Analyse statistique.....	61
3- Protocole.....	61
A- Evaluation avant traitement.....	61
a- Admission de l'animal.....	61
b- Réalisation des prélèvements sanguins et urinaires.....	62
c- Réalisation de la scintigraphie.....	62
d- Hospitalisation de l'animal.....	63
e- Sortie de l'animal.....	63
B- Suivi de l'animal.....	63
C- Evaluation après traitement.....	64

II- Résultats.....	65
1- Données d'inclusion de la population d'étude.....	65
2- Paramètres cliniques et biologiques : effets du bénazepril.....	67
A- Paramètres cliniques.....	67
B- Paramètres biologiques.....	67
a- Paramètres biochimiques plasmatiques.....	67
b- Paramètres hématologiques.....	68
c- Paramètres urinaires.....	68
C- Pression artérielle.....	69
3- Paramètres scintigraphiques : effets du bénazepril.....	70
A- Profil des rénogrammes.....	70
B- AUCcaptation.....	70
C- Pente de captation.....	71
D- Tmax.....	71
E- Pente d'élimination.....	72
F- V1840/Vmax.....	72
4- Bilan.....	73
III- Discussion.....	75
Conclusion.....	79
Bibliographie.....	81
Annexes.....	87

Liste des figures.

- Figure 1 : Anatomie du néphron.
- Figure 2 : Débit de filtration glomérulaire et glomérule.
- Figure 3 : Théorie des forces opposées et adaptation fonctionnelle.
- Figure 4 : Théorie des forces opposées et adaptation structurale.
- Figure 5 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Figure 6 : Régulation de la sécrétion de rénine active.
- Figure 7 : Effets du SRAA plasmatique.
- Figure 8 : Effets du SRAA tissulaire.
- Figure 9 : Effets de l'angiotensine II sur le néphron lors d'insuffisance rénale chronique
- Figure 10 : Relation créatinémie / DFG.
- Figure 11 : Hyperparathyroïdisme secondaire rénal.
- Figure 12 : Conséquences de l'hypertension artérielle.
- Figure 13 : Effet d'un régime restreint en phosphore sur l'espérance de vie des chats insuffisants rénaux chroniques.
- Figure 14 : Structure chimique du bénazépril et de son métabolite actif le bénazéprilate.
- Figure 15 : Concentration plasmatique en ramiprilate chez un chien après administration IV de 0.25 mg/kg.
- Figure 16 : Concentration moyenne en ramiprilate chez 10 chiens après la première et la huitième prise quotidienne.
- Figure 17 : Prédiction de l'effet de l'administration de bénazépril chez le chat à différentes posologies (allant de 0.0315 à 0.5 mg/kg) sur l'activité plasmatique de l'ECA.
- Figure 18 : Mécanisme d'action des IECA sur le néphron lors d'IRC.
- Figure 19 : Utilisation de la clairance de l'inuline pour la mesure du DFG.
- Figure 20 : Utilisation de la clairance du PAH pour la mesure du DPR.
- Figure 21 : Elimination rénale des différents traceurs radioactifs.
- Figure 22 : Dessin des zones d'intérêt et des zones de bruit de fond.
- Figure 23 : Rénogramme du chat n° 7.

Liste des tableaux.

- Tableau 1 : Néphropathies responsables d'IRC chez le chat.
- Tableau 2 : Résultats histologiques obtenus sur 74 chats insuffisants rénaux chroniques.
- Tableau 3 : Principaux signes cliniques constatés lors d'IRC.
- Tableau 4 : Classification de l'IRC féline selon l'IRIS.
- Tableau 5 : Doses de MAG 3 injectées pour chaque chat.
- Tableau 6 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des huit chats inclus dans l'étude.
- Tableau 7 : Effet du bénazépril sur les paramètres biochimiques plasmatiques.
- Tableau 8 : Effet du bénazépril sur les données hématologiques.
- Tableau 9 : Effet du bénazépril sur la densité urinaire.
- Tableau 10 : Effet du bénazépril sur le rapport PU/CU.
- Tableau 11 : Effet du bénazépril sur la pression artérielle.
- Tableau 12 : Effet du bénazépril sur l' $AUC_{\text{captation}}$.
- Tableau 13 : Effet du bénazépril sur la pente de captation.
- Tableau 14 : Effet du bénazépril sur T_{max} .
- Tableau 15 : Effet du bénazépril sur la pente d'élimination.
- Tableau 16 : Effet du bénazépril sur le rapport V_{1840}/V_{max} .

Liste des abréviations.

ADH : Anti-diuretic hormon.
Ag II : Angiotensine II.
AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
DFG : Débit de filtration glomérulaire.
DMSA : Acide di-mercapto succinique.
DPR : Débit plasmatique rénal.
DTPA : Acide diéthylene tetramine penta-acétique.
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine.
ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
EPO : Erythropoïétine.
HTA : Hypertension artérielle.
IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
IRC : Insuffisance rénale chronique.
IRIS : International Renal Interest Society.
IV : Intraveineux.
 K_f : Coefficient de perméabilité.
MAG 3 : Mercapto acétyl-glycine.
MS : Matière sèche.
OIH : Orthoiodohippurate.
PAH : Acide para-aminohippurique.
 P_{hc} : Pression hydrostatique du capillaire glomérulaire.
 P_{ht} : Pression hydrostatique intra-tubulaire.
PO : Per os.
 P_{oc} : Pression oncotique du capillaire glomérulaire.
pq : prise quotidienne.
RD1 : Rein droit avant traitement.
RD2 : Rein droit après traitement.
RG1 : Rein gauche avant traitement.
RG2 : Rein gauche après traitement.
PSP : Phénolsulfone phtaléine.
PTH : Parathormone.
 P_{uf} : Pression d'ultrafiltration.
PUPD : Polyuro-polydypsie.
SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone.
Tc : Technetium.

Introduction

L'insuffisance rénale chronique est une affection très fréquente chez le chat (deuxième cause de mortalité).

Les traitements symptomatiques et les traitements de soutien permettent une survie de plusieurs mois à plusieurs années dans de bonnes conditions de vie. L'efficacité des traitements néphroprotecteurs est plus ou moins établie. Il est prouvé qu'une alimentation spécialisée a un effet bénéfique en ralentissant la progression de l'insuffisance rénale chronique. En revanche, l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (largement prescrits chez l'homme dans cette indication) manque encore de données (peu d'études sont disponibles sur le sujet).

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets du bédazépril sur la fonction rénale chez huit chats insuffisants rénaux chroniques spontanés. Dans un souci de précision et de faisabilité, il a été choisi d'explorer le fonctionnement rénal par scintigraphie au Mercapto Acétyl-glycine Tc-99m.

Après une première partie d'étude bibliographique, la seconde partie de ce travail permet de préciser les conditions expérimentales et de rapporter avant de les discuter les résultats obtenus.

Première partie : étude bibliographique

I : L'insuffisance rénale chronique féline : étude clinique.

1- Rappels anatomiques.

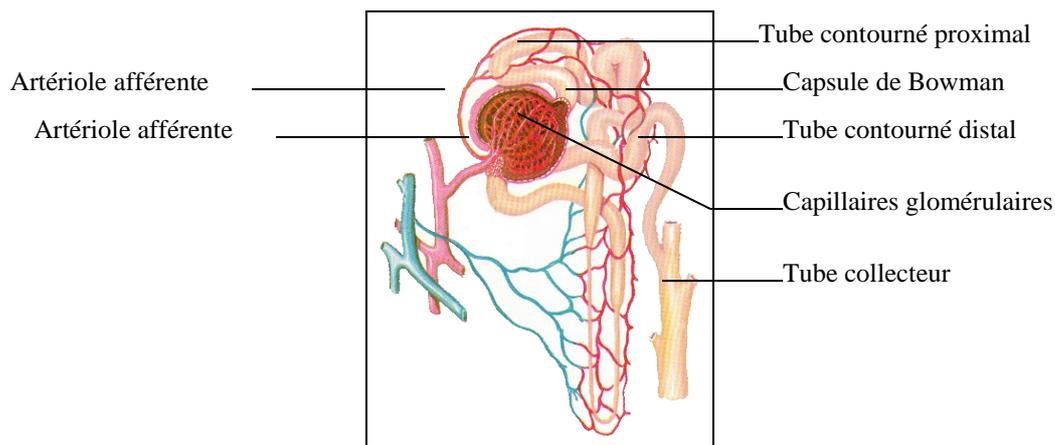
Les reins sont des organes pairs en forme de haricot. Chaque rein possède sur sa face concave un **hile** par où pénètrent une artère rénale et les vaisseaux lymphatiques et par où quittent la veine rénale et l'uretère.

Une coupe longitudinale du rein permet de distinguer trois grandes régions :

- une région externe, le **cortex** rénal situé immédiatement sous la capsule rénale,
- une région médiane, la **médulla**,
- au centre une cavité en contact direct avec le hile, le **bassinnet**.

Les reins sont constitués d'une multitude (près d'un million chez l'homme) d'unités identiques appelées **néphrons**. La figure 1 présente l'anatomie du néphron.

Figure 1 : Anatomie du néphron [25].



On peut schématiquement dissocier deux parties dans le parenchyme rénal : une partie rénale et une partie vasculaire.

La **partie rénale** débute par la capsule de Bowman qui se poursuit par le tube contourné proximal. Ce tube contourné se poursuit ensuite par un tube en forme de U que l'on appelle l'anse de Henlé subdivisée en deux branches : l'une descendante l'autre ascendante. Au delà de la branche ascendante, le tube reprend un aspect tortueux : c'est le tube contourné distal qui déverse son contenu dans le tube collecteur.

La **partie vasculaire** est intimement associée à la partie rénale. Au niveau d'un néphron, une artériole dite afférente pénètre dans la capsule de Bowman où elle se ramifie pour former un réseau très serré de petits capillaires appelé **glomérule** qui sera le siège d'échanges entre le compartiment vasculaire et le compartiment urinaire (par filtration) . Contrairement à ce qui se passe habituellement, les capillaires du glomérule se regroupent non pas pour former une veinule mais pour former une seconde artériole d'un calibre plus petit, appelée artériole efférente.

2- Définitions.

L'**insuffisance rénale chronique** (IRC) est une perte progressive et irréversible des fonctions excrétrices et endocrines du rein.

L'insuffisance rénale chronique est la conséquence d'une **néphropathie**. Les néphropathies peuvent atteindre les glomérules, les tubules, le tissu interstitiel, les vaisseaux ou encore être mixtes. Une néphropathie peut régresser, persister ou évoluer : elle peut ou non provoquer une insuffisance rénale. Le tableau 1 rappelle les différentes néphropathies pouvant entraîner une IRC chez le chat.

Tableau 1 : Néphropathies responsables d'IRC chez le chat [14].

Glomérulopathies
Glomérulonéphrites
Amyloïdose
Néphropathies interstitielles
Pyélonéphrites
Tumeurs
Lymphome, carcinome, métastases.
Hydronéphrose acquise
Anomalies congénitales
Maladie polykystique, néphropathies juvéniles (dysplasie, fibrose précoce...)

L'IRC est caractérisée par une baisse du **débit de filtration glomérulaire** (DFG). Le DFG représente le volume de plasma transitant dans les glomérules par unité de temps [6], il est défini par la formule suivante :

$$\text{DFG (en mL/min)} = P_{uf} \times K_f$$

P_{uf} : Pression d'ultra-filtration ; K_f : coefficient de perméabilité.

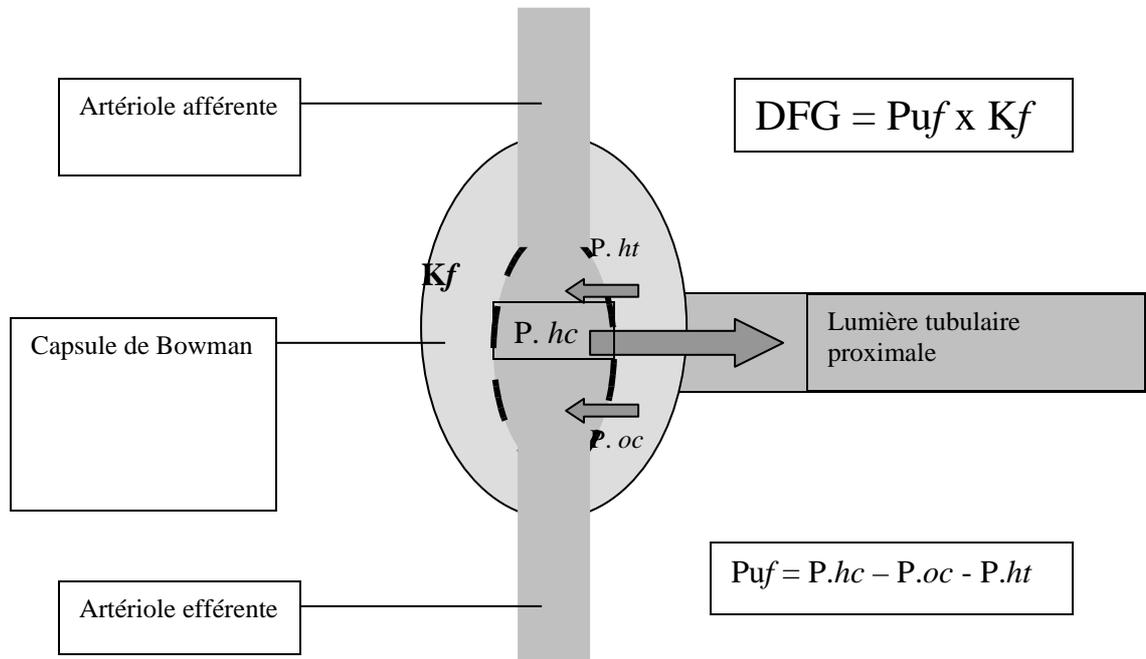
La pression d'ultra-filtration est définie par la formule suivante :

$$P_{uf} = P_{hc} - P_{oc} - P_{ht}$$

P_{hc} : Pression hydrostatique du capillaire glomérulaire ; P_{oc} : Pression oncotique du capillaire glomérulaire ; P_{ht} : Pression hydrostatique intra-tubulaire.

Ces notions sont schématisées dans la figure 2.

Figure 2 : Débit de filtration glomérulaire et glomérule.



3- Physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique.

A- Les différentes théories physiopathologiques de l'insuffisance rénale chronique.

Il est admis que quelle que soit la cause initiale de l'insuffisance rénale, cette dernière progresse inéluctablement, et cela même si la néphropathie primitive a régressé. Les théories explicatives ont évolué au cours du temps, mais toutes admettent qu'il existe des adaptations fonctionnelles et structurales du tissu rénal suite à sa propre réduction qui permettent le maintien du DFG mais qui, à terme, peuvent être délétères [9,24]. Ces mécanismes sont :

- une dilatation préférentielle des artérioles afférentes entraînant une augmentation de pression dans les capillaires glomérulaires et donc une augmentation de la pression de filtration glomérulaire,
- une hypertrophie rénale avec fusion des pédicelles et expansion mésangiale.

Avant les années 1980, ces modifications fonctionnelles et structurales étaient considérées comme des adaptations bénéfiques permettant de compenser la perte rénale fonctionnelle.

Mais dans les années 1980, les expériences de réduction néphronique réalisées sur le rat Wistar [24] ont abouti à la théorie dite « d'hyperfiltration » suivant laquelle les phénomènes compensatoires vasculaires finissent par être délétères et participent aux lésions rénales de sclérose glomérulaire.

La théorie des « forces opposées » (figure 3 et 4) tente de réconcilier les théories précédentes : les mécanismes compensatoires seraient bénéfiques en début d'évolution et deviendraient inévitablement délétères en fin d'évolution de l'IRC. Cette théorie permet d'expliquer les manifestations tardives de l'IRC (lorsque plus de 75% des néphrons sont lésés).

Figure 3 : Théorie des forces opposées et adaptation fonctionnelle.

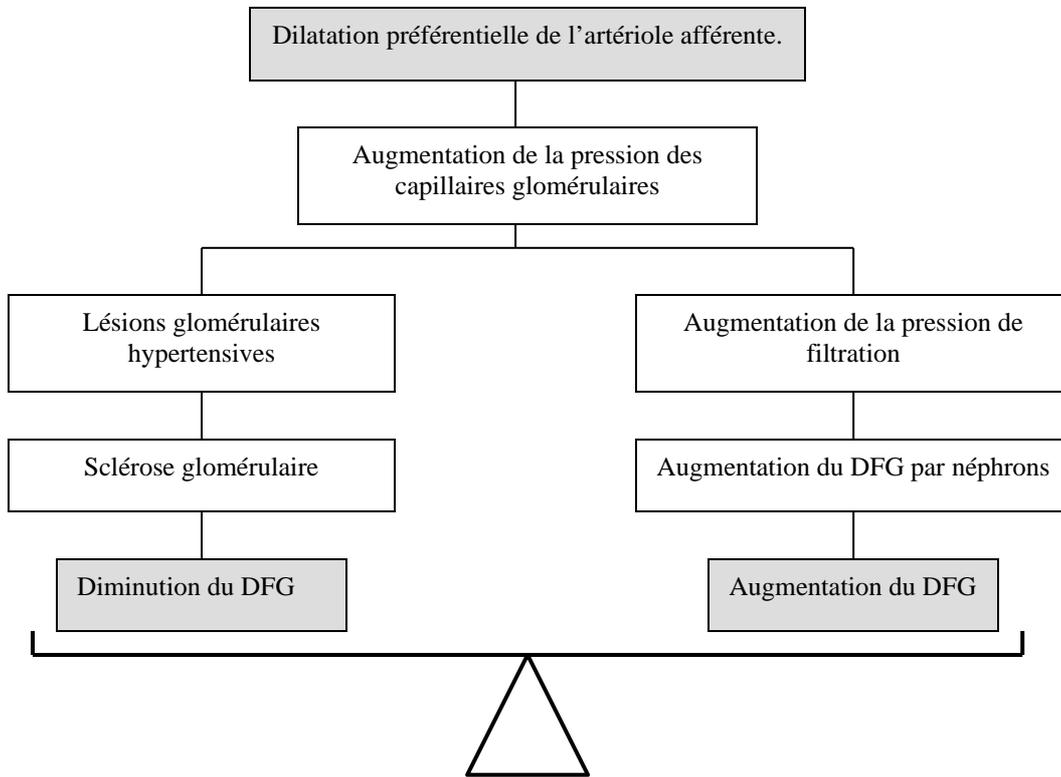
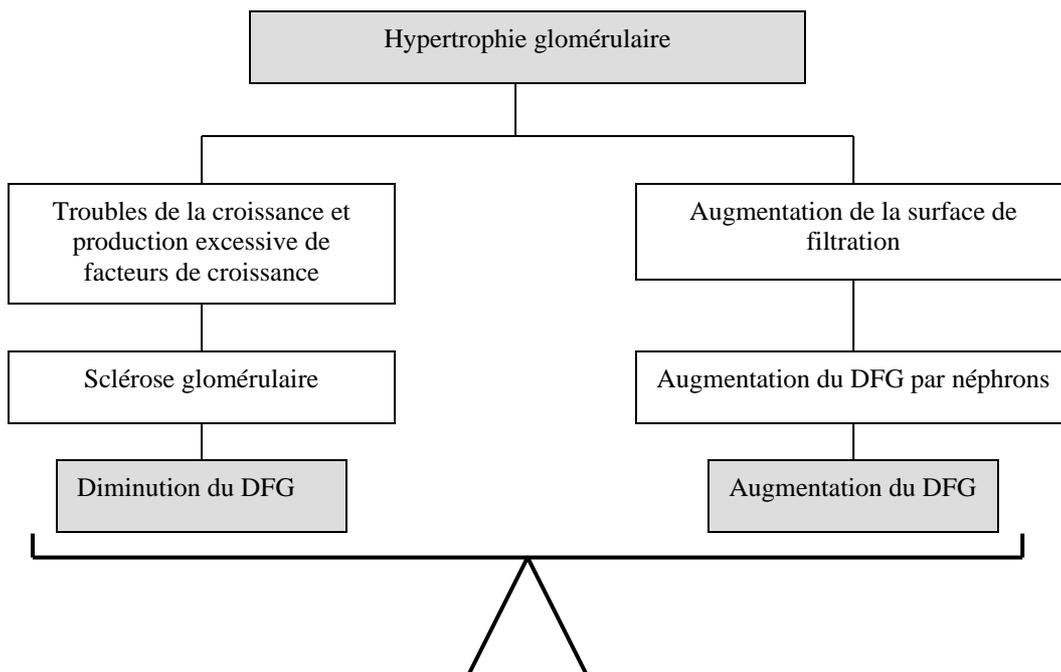


Figure 4 : Théorie des forces opposées et adaptation structurale.



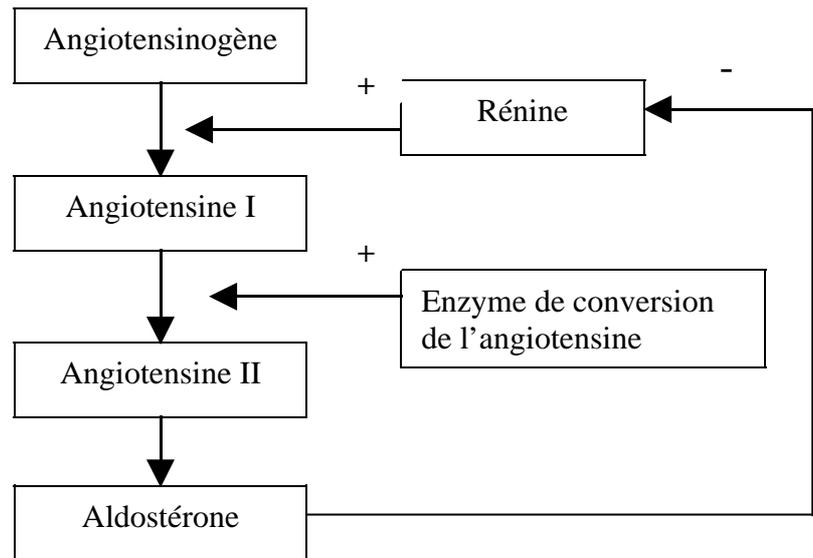
B- Mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone lors d'IRC.

Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) joue un rôle clé dans la théorie de l'hyperfiltration.

a- Rappels généraux sur le système-rénine-angiotensine aldostérone.

Le SRAA est illustré par la figure 5.

Figure 5 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone.



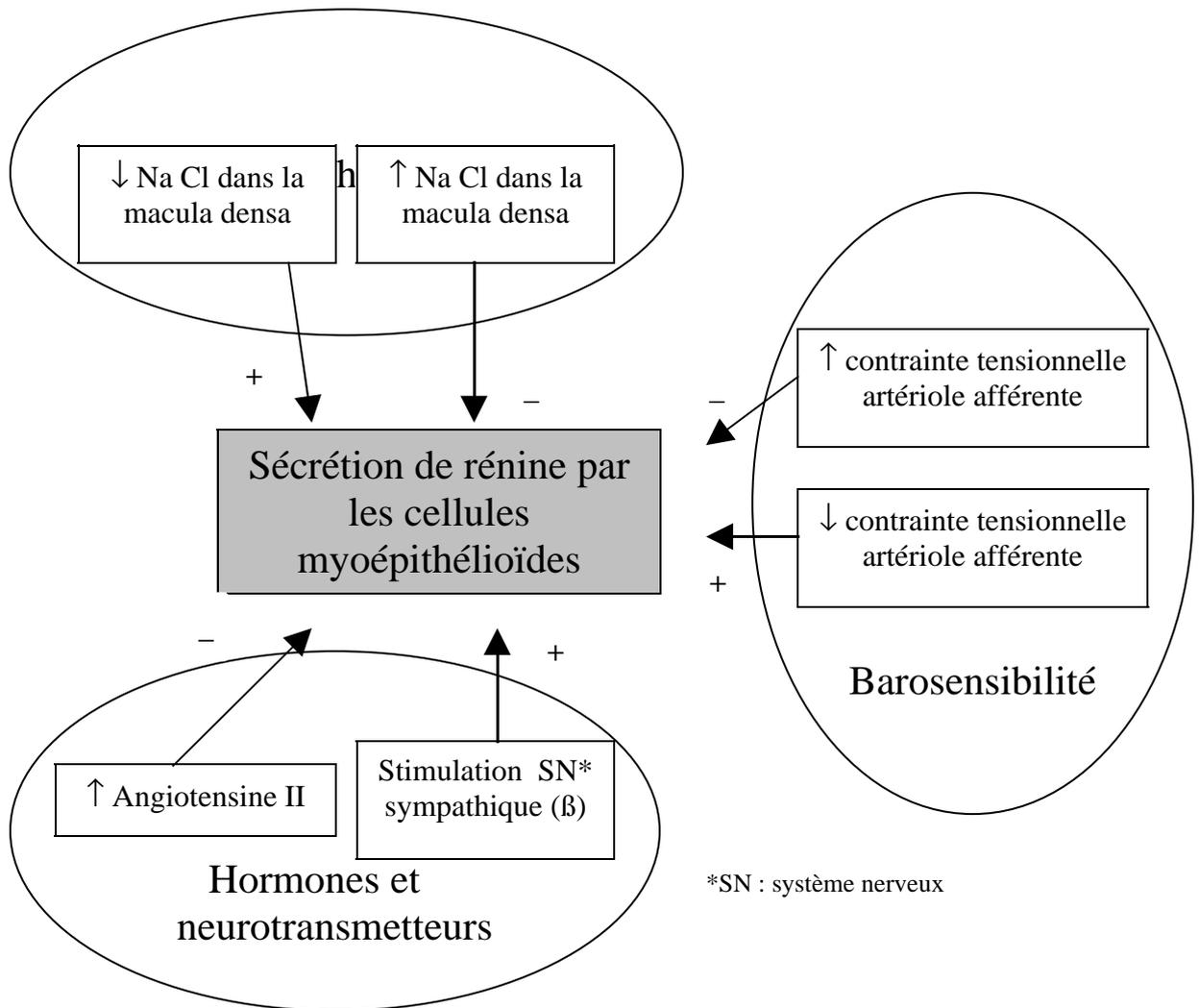
Les constituants de ce système ont une origine et un rôle propre.

a-1- Les différents constituants du système rénine-angiotensine-aldostérone.

- La **rénine** est une aspartyl protéase qui provoque l'hydrolyse de son unique substrat qu'est l'angiotensinogène. Les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente des glomérules de l'appareil juxtaglomérulaire sont le seul site de sécrétion de la rénine sous forme active. Plusieurs sites de sécrétion de la rénine sous forme inactive sont connus (rein, foie, rate, ovaire et testicule) mais la maturation reste spécifique des cellules myoépithélioïdes.

La régulation de la sécrétion de rénine dépend de trois grands facteurs résumés dans la figure 6.

Figure 6 : Régulation de la sécrétion de rénine active.



- L'**angiotensinogène** est une glycoprotéine biosynthétisée et sécrétée essentiellement par le foie. Son taux de sécrétion est régulé directement au niveau transcriptionnel (sécrétion stimulée par les oestrogènes, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'angiotensine II et l'inflammation). La régulation du taux circulant est essentiellement fonction de la sécrétion hépatique et de la consommation par la rénine qui le transforme en angiotensine I par hydrolyse.
- L'**enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)** est ubiquitaire et catabolise l'hydrolyse des deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. Elle compte de nombreux substrats comme l'angiotensine I, la bradykinine ou encore la substance P. Elle existe sous trois formes : membranaire (la plus représentée), circulante et testiculaire. Sa distribution est large puisque la forme membranaire est présente sur toutes les cellules endothéliales et épithéliales, et plus particulièrement dans tous les lits capillaires. La quantité d'enzyme ne semble donc pas être un facteur limitant dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.
- L'**angiotensine II** est l'effecteur du SRAA, en agissant sur ses organes cibles par

l'intermédiaire de deux types de récepteurs (AT1 et AT2) présents dans de nombreux tissus (cellules musculaires lisses, cellules corticosurrénales, cellules mésangiales et épithéliales rénales, cellules cardiaques, cellules nerveuses, cellules myoépithélioïdes rénales...).

- L'**aldostérone** est un minéralocorticoïde sécrété par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien sous la stimulation de l'angiotensine II. La régulation de sa sécrétion fait intervenir un rétrocontrôle négatif de l'aldostérone sur la sécrétion de rénine et un facteur environnemental qu'est le niveau d'apport de sodium alimentaire. En effet, un excès de sodium alimentaire entraîne une réduction de la sensibilité de la surrénale à l'angiotensine II, et inversement (le mécanisme de cette régulation n'étant pas clairement établi) [16].

La recherche sur les constituants du SRAA n'est pas encore achevée, comme en témoigne la découverte d'une ECA 2 dont les propriétés sont largement différentes de celles de l'ECA (elle ne convertit pas l'Angiotensine I en Angiotensine II et semble inhiber la formation d'Angiotensine II) [13].

a-2- SRAA plasmatique et SRAA tissulaire.

Les différents constituants du SRAA ont donc des lieux de synthèse prépondérants : le rein pour la rénine, le foie pour l'angiotensinogène et l'endothélium pour l'ECA. Les réactions métaboliques les faisant intervenir peuvent se produire en différents sites : il existe une médiation paracrine et une médiation exocrine.

En effet la réaction rénine /substrat peut être extra-plasmatique (interstitielle) ou plasmatique. De même pour l'ECA qui présente un pool membranaire et un pool plasmatique, le premier pouvant engendrer de l'angiotensine II indépendamment du taux d'ECA plasmatique.

On peut donc discerner deux SRAA : l'un plasmatique où a lieu 20% de la synthèse d'angiotensine I [46] et l'autre tissulaire responsable de 80% de la synthèse. Les deux secteurs (plasma et interstitium) ne sont pas indépendants et sont le siège d'échanges constants.

a-3- Effets du SRAA.

Le mécanisme cellulaire des effets de l'angiotensine II consiste en une activation de la voie des phosphoinositols (suite à la liaison de l'angiotensine II sur son récepteur) conduisant à une cascade d'événements membranaires et cytosoliques aboutissant à une ouverture des canaux calciques et à l'activation de la protéine kinase C.

Les effets d'une stimulation du SRAA sont résumés dans les figures 7 et 8.

Figure 7 : Effets du SRAA plasmatique [14].

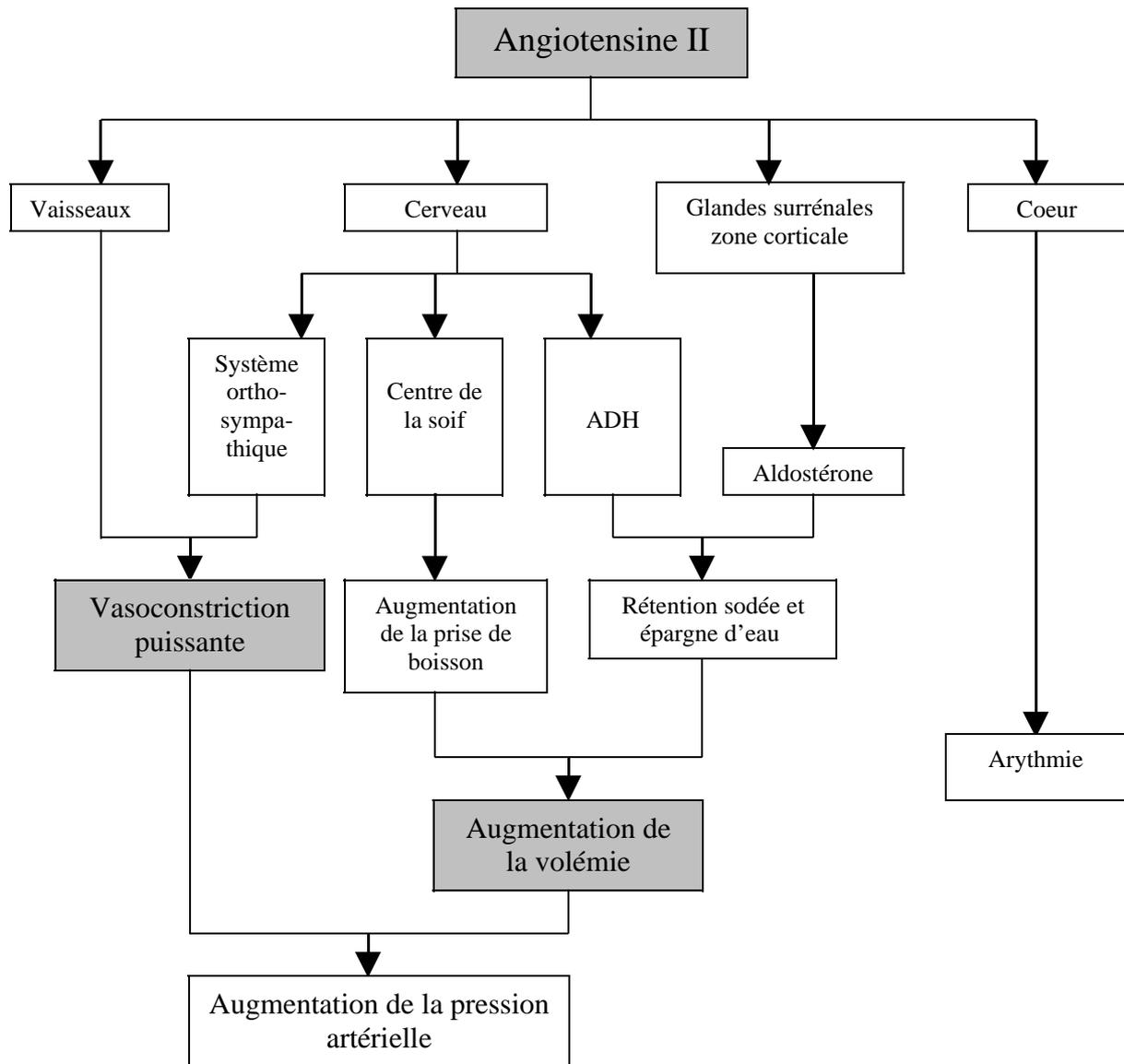
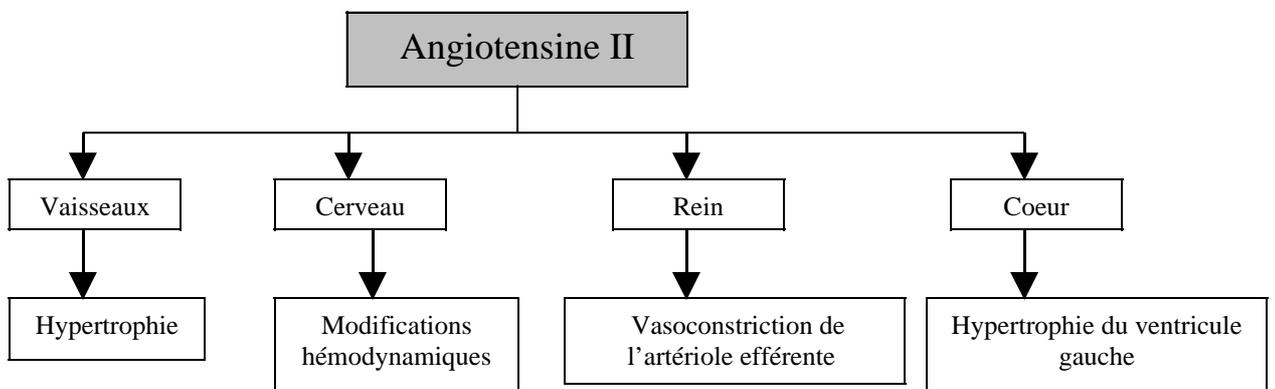


Figure 8 : Effets du SRAA tissulaire [14].



b- Activation du SRAA lors d'insuffisance rénale chronique.

- Mathur *et al.*, ont montré sur un modèle de réduction néphronique chirurgicale chez des chats (par infarctus partiel d'un rein et néphrectomie partielle ou totale de l'autre rein) une activation du SRAA (augmentation du taux plasmatique d'aldostérone et de l'activité plasmatique de la rénine 75 jours après la chirurgie) [45].
- Taugner *et al.*, ont mis en évidence la rénine tissulaire (chez des chats insuffisants rénaux chroniques spontanés et des chats sains) par immunohistochimie sur le pôle vasculaire de l'appareil juxtaglomérulaire (index IJG) et sur l'artéiole afférente (index PPR) [60]. L'analyse des résultats a permis de différencier trois groupes au sein des chats insuffisants rénaux chroniques répartis comme suit :
 - groupe A : un IJG et une PPR nettement supérieurs à ceux du groupe de chat sain, une augmentation de la quantité de cellules « rénine positives » dans l'artère interlobulaire et dans le mésangium (dans le pied et en partie centrolobulaire).
 - groupe B : un IJG et une PPR identiques à ceux du groupe de chat sain, mais avec une augmentation de la quantité de cellules « rénine positives » dans l'artère interlobulaire et dans le mésangium (témoin d'une stimulation chronique du SRAA).
 - groupe C : un IJG inférieur, une PPR semblable, une immunoréactivité sensiblement inférieure à ceux des chats sains.

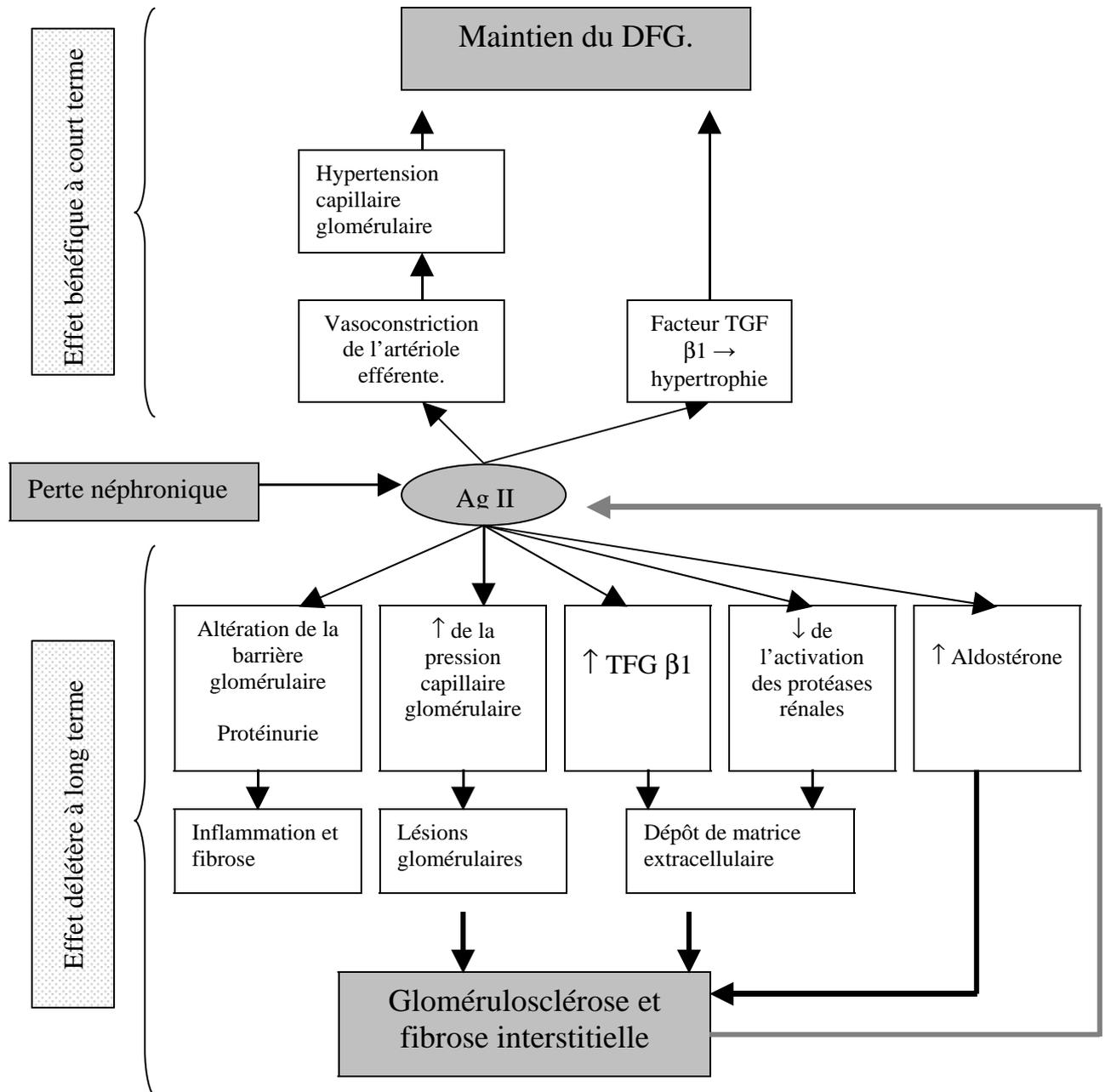
Ces données montrent une activation très hétérogène du SRAA chez les chats IRC qui pourrait évoquer un changement du degré de stimulation du SRAA (idée renforcée par le fait que les chats du groupe C sont plus âgés que les autres). Il semblerait qu'au cours de l'évolution de l'IRC il y ait une évolution de l'activité du SRAA : il est activé en début d'évolution avant d'être inhibé à un stade plus avancé. Cette notion est confortée par une relation inverse entre « statut rénal en rénine » et degré des lésions histologiques (fibrose interstitielle et hypertrophie de l'artère rénale).

Les données expérimentales et cliniques soulignent le rôle prépondérant du SRAA dans l'IRC. Toutefois, sur modèle spontané, il reste encore de nombreuses incertitudes sur son implication.

c- Effets de l'angiotensine II sur le néphron.

En début d'évolution de la néphropathie, le néphron montre des capacités d'adaptation à la baisse du DFG (il devient un super-néphron), mais les mécanismes mis en jeu sont ensuite délétères et entraînent une évolution irréversible de l'insuffisance rénale chronique. Le SRAA est un acteur clé dans ces mécanismes (figure 9).

Figure 9 : Effets de l'angiotensine II sur le néphron lors d'insuffisance rénale chronique [40].



L'Angiotensine II stimule la production d'une cytokine profibrotique, le TGF $\beta 1$, qui stimule à son tour la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire et le dépôt de cette même matrice. Arata *et al.*, ont comparé le taux urinaire du facteur de croissance TGF $\beta 1$ chez des chats sains et des chats insuffisants rénaux chroniques spontanés [52]. Ils concluent à une augmentation du taux urinaire de TGF $\beta 1$, ce qui témoigne indirectement d'une activation du SRAA chez les chats insuffisants rénaux.

Parallèlement, l'Ag II régule la croissance des cellules mésangiales, entraîne une hypertrophie des cellules tubulaires, active les cellules inflammatoires et enfin stimule la

migration de cellules mononuclées vers le glomérule et l'interstitium (cellules qui se transformeront en macrophage et participeront au processus de fibrose).

Il existe donc une activation du SRAA chez le chat insuffisant rénal chronique. Cette activation est en partie responsable de l'évolution de l'IRC et a permis de souligner le bénéfice potentiel des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans cette indication.

4- Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique féline.

Bien que l'IRC puisse survenir à tout âge, il est admis que c'est une affection dont l'incidence augmente avec l'âge. Une étude portant sur 74 chats a conclu que 53% des individus avaient plus de 7 ans [15].

Toutes les races félines peuvent être atteintes d'IRC. Certains auteurs parlent d'une prédisposition pour l'IRC chez le Maine Coon, l'Abyssin, le Siamois, le Bleu Russe et le Burmese [56] mais aucune prédisposition raciale significative n'a été constatée dans l'étude de DiBartola *et al.*, [15].

Il n'y a pas de prédisposition de sexe pour l'IRC [15].

L'épidémiologie des néphropathies à l'origine de l'IRC montre une majorité de néphrites tubulo-interstitielles d'origine indéterminée, à l'image des résultats obtenus par DiBartola *et al.*, présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats histologiques obtenus sur 74 chats insuffisants rénaux chroniques (d'après l'étude de DiBartola *et al.*, [15]).

Lésions histologiques	Nombre de chat	Pourcentage
Néphrite tubulo-interstitielle d'origine indéterminée	39	52.7%
Lymphome	12	16.2%
Amyloïdose	7	9.5%
Pyélonéphrite chronique	7	9.5%
Glomérulonéphrite chronique	6	8.1%
Maladie polykystique	2	2.7%
Néphrite pyogranulomateuse secondaire à une péritonite infectieuse féline	1	1.3%

5- Démarche diagnostique face à une insuffisance rénale chronique.

A- Diagnostic clinique de l'insuffisance rénale chronique

Elliot *et al.*, ont établi les signes cliniques les plus fréquemment constatés chez 80 chats insuffisants rénaux chroniques [20] (tableau 3). Les chats étaient classés en 3 stades :

- stade compensé (c'est-à-dire sans expression clinique)
- stade urémique (avec symptômes cliniques)
- stade terminal.

Tableau 3 : Principaux signes cliniques constatés lors d'IRC [20].

	Signe clinique	Pourcentage (%)
Stade compensé (n = 15)	Aucun	100
Stade urémique (n = 39)	Polydypsie	82
	Perte de poids	51
	Anorexie	43
	Polyurie	36
	Cachexie	36
	Vomissement	33
	Pelage terne	28
	Léthargie	23
Stade terminal (n = 26)	Anorexie	92
	Cachexie	81
	Deshydratation clinique	73
	Polydypsie	69
	Muqueuses pâles	50
	Pelage terne	46
	Perte de poids	42
	Petits reins (unilatéral ou bilatéral)	38
	Léthargie	34
	Polyurie	31
	Vomissement	27

B- Diagnostic biologique de l'insuffisance rénale chronique.

Diagnostiquer l'IRC nécessite la mise en évidence d'une altération de la fonction rénale. Deux grandes fonctions peuvent être explorées : la filtration glomérulaire et l'aptitude à concentrer les urines.

a- Paramètres plasmatiques.

Deux paramètres plasmatiques sont utilisés en pratique courante pour diagnostiquer une IRC : la créatinine et l'urée.

a-1- La créatinine.

La créatinine est une petite molécule azotée résultant du catabolisme musculaire de la créatine-phosphate endogène. C'est pourquoi elle doit être dosée à jeun (surtout si l'alimentation est riche en viande) et la valeur obtenue doit être interprétée en fonction de la masse musculaire de l'animal [6].

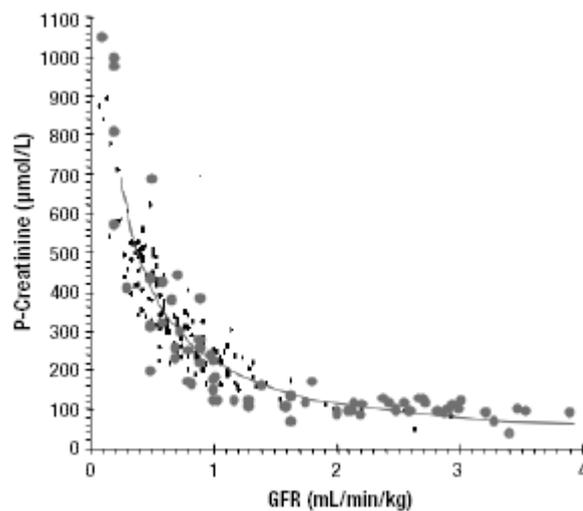
Elle présente les trois caractéristiques qui font d'elle un bon marqueur de la filtration glomérulaire :

- elle est filtrée passivement au niveau du glomérule,

- elle n'est pas réabsorbée par les tubules,
- elle n'est pas sécrétée par les tubules.

La grande limite de l'utilisation de la créatinine comme marqueur de la fonction rénale réside dans le caractère tardif de son accumulation : il faut que plus de 75% des néphrons soient non fonctionnels pour que la créatinémie dépasse la norme supérieure. Cette notion est illustrée dans la figure 10 : le profil hyperbolique de la courbe montre qu'une créatinémie de 15 $\mu\text{mol/L}$ peut être obtenue avec un DFG allant de 1 à 3 mL/min/kg. Ce n'est que lorsque la réduction du DFG atteint 50% que la valeur de créatinémie change rapidement [6]

Figure 10 : Relation créatinémie / DFG (d'après [7]).



La créatinine n'est pas un indicateur sensible de la diminution de la filtration glomérulaire mais elle permet de suivre la progression de l'affection (une fois le diagnostic d'IRC établi).

a-2- L'urée.

L'urée est synthétisée par le foie et représente la principale forme d'élimination de l'ammoniaque. Son dosage doit également être réalisé à jeun (un repas riche en protéine pouvant déclencher une élévation nette de sa concentration).

Elle dépend de nombreux facteurs extra-rénaux qui peuvent expliquer son augmentation (corticothérapie, chimiothérapie). A l'inverse, le taux d'urée peut être sous-estimé lors d'insuffisance hépatique. Elle est dosée chez un animal à jeun.

L'urée parvient à la lumière intratubulaire par filtration glomérulaire mais elle n'est pas un bon marqueur de la filtration glomérulaire car elle est à la fois sécrétée par l'anse de Henlé et réabsorbée au niveau du tube contourné proximal et du tube collecteur.

La perméabilité à l'urée du tube collecteur étant accrue lorsque le débit intratubulaire chute (comme lors de déshydratation), il est possible de constater une disproportion entre les valeurs d'urée et de créatinine lors d'insuffisance rénale aigüe pré-rénale.

b- Paramètre urinaire : la densité.

Il est admis que la perte de l'aptitude du rein à concentrer les urines est un signe précoce d'IRC. La densité urinaire est abaissée lorsque deux tiers des néphrons sont lésés [20, 52].

Dans l'étude précédemment citée portant sur 80 chats insuffisants rénaux chroniques [20], la densité urinaire est abaissée de manière significative dans les trois stades d'IRC (78% des chats au stade compensé ont une densité inférieure à 1.030), ce qui contraste avec les données tirées des réductions néphroniques expérimentales qui ne concluaient pas à une baisse de densité urinaire dans les stades relativement précoces d'IRC. Il semblerait également d'après cette même étude que plus on avance dans l'évolution de l'IRC plus la densité s'abaisse.

C- Classification des stades d'insuffisance rénale.

La première classification des stades d'IRC disponibles est celle citée précédemment : stade compensé (asymptomatique), urémique (début de l'expression clinique) et terminal.

L'International Renal Interest Society (IRIS) a récemment proposé un modèle de classification du stade d'IRC basé sur la valeur de créatinémie. Quatre stades sont ainsi définis en prenant en considération l'affection primitive, l'évolution et l'identification des complications présentes (Tableau 4).

Tableau 4 : Classification de l'IRC féline selon l'IRIS.

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Degré d'azotémie	IRC non azotémique	Azotémie faible	Azotémie modérée	Azotémie importante
Créatinine plasmatique (mg/L)	< 16	16 à 28	29 à 50	> 50

A ces stades se surajoutent des sous-stades basés sur la protéinurie et l'hypertension artérielle.

- Le **stade I** est largement sous-diagnostiqué en médecine vétérinaire (découverte fortuite suite à certains examens complémentaires comme l'imagerie rénale, la mesure de pression artérielle ou l'analyse urinaire). Le but principal est alors d'identifier la cause primaire de l'atteinte rénale, ceci pouvant nécessiter une biopsie rénale. Le traitement spécifique de cette atteinte est un point capital de la prise en charge du chat pour éviter une évolution irréversible vers l'IRC.
- Le **stade II** survient lorsque la perte néphronique est telle qu'une créatinémie augmentée est présente sans signes cliniques. A ce stade, seul un traitement

néphroprotecteur est mis en place.

- Le **stade III** correspond le plus souvent à l'apparition de signes cliniques (intermittents le plus souvent) et la prise en charge thérapeutique est surtout symptomatique (en poursuivant le traitement néphroprotecteur).
- Au **stade IV** apparaissent des complications d'IRC et la présence plus continue des symptômes. A ce stade les traitements néphroprotecteurs sont généralement moins importants que les traitements symptomatiques [10].

D- Diagnostic étiologique de l'insuffisance rénale.

Le diagnostic étiologique de l'insuffisance rénale est une étape particulièrement importante lorsqu'il s'agit d'un stade précoce : un traitement étiologique pourrait être encore indiqué. Toutefois, à un stade avancé, le diagnostic de la néphropathie en cause modifie peu la prise en charge thérapeutique de l'animal.

a- Imagerie médicale.

La radiographie avec ou sans préparation est souvent peu informative en dehors d'un contexte de néphrolithiase ou d'urétérolithiase.

L'échographie est l'examen de choix pour apprécier les modifications morphologiques rénales. Elle peut mettre en évidence des lésions caractéristiques (comme de multiples kystes intraparenchymateux lors de maladie polykystique) ou être fortement évocatrice de la néphropathie (comme lors de lymphome). Il n'est pas rare que les lésions soient peu discriminantes : seule la biopsie en vue d'un examen histologique est alors concluante.

b- Analyses histologique et cytologique.

L'examen cytologique ne présente un intérêt que dans le cas d'un lymphome rénal.

L'analyse histologique après biopsie est le seul examen permettant un diagnostic étiologique. Toutefois, elle n'est indiquée que chez les animaux pour lesquels le traitement pourrait en être modifié. Pour des animaux présentés à un stade avancé d'IRC, la biopsie n'a pas d'intérêt.

c- Analyses urinaires.

c-1- Mise en évidence d'une protéinurie.

La mise en évidence d'une protéinurie massive est un élément évocateur d'une néphropathie glomérulaire. L'évaluation quantitative de la protéinurie se mesure par :

- des techniques semi-quantitatives (réaction de Heller à l'acide nitrique ou réaction à l'acide sulfosalicylique),
- la mesure du rapport protéine urinaire / créatinine urinaire qui donne une estimation valable de l'excretion protéique sur 24 heures [1] (une valeur supérieure à 0.5 étant anormale chez le chat, un rapport supérieur à 3 signant une atteinte glomérulaire).

c-2- Examen bactériologique.

Il peut permettre d'identifier un germe responsable de pyélonéphrite.

E- Diagnostic des complications de l'insuffisance rénale.

Le rein est un organe qui assure une fonction exocrine (éliminations des déchets azotés, régulation hydroélectrolytique) et une fonction endocrine (régulation phosphocalcique, synthèse d'érythropoïétine et de rénine). Les répercussions d'une IRC sont donc multiples. Après diagnostic de l'IRC il est fondamental de détecter ces complications qui entretiennent et aggravent la morbidité.

a- Troubles hydroélectrolytiques.

Les reins ont un rôle capital dans le maintien de la composition et du volume des fluides de l'organisme.

Une déshydratation rapide peut survenir (souvent dans des stades avancés d'IRC).

Une hypokaliémie est constatée dans 30% des cas (particularité de l'IRC du chat) mais ses causes ne sont pas encore totalement élucidées. Elle se manifeste par une anorexie et une faiblesse musculaire (ventroflexion de la tête, faiblesse locomotrice).

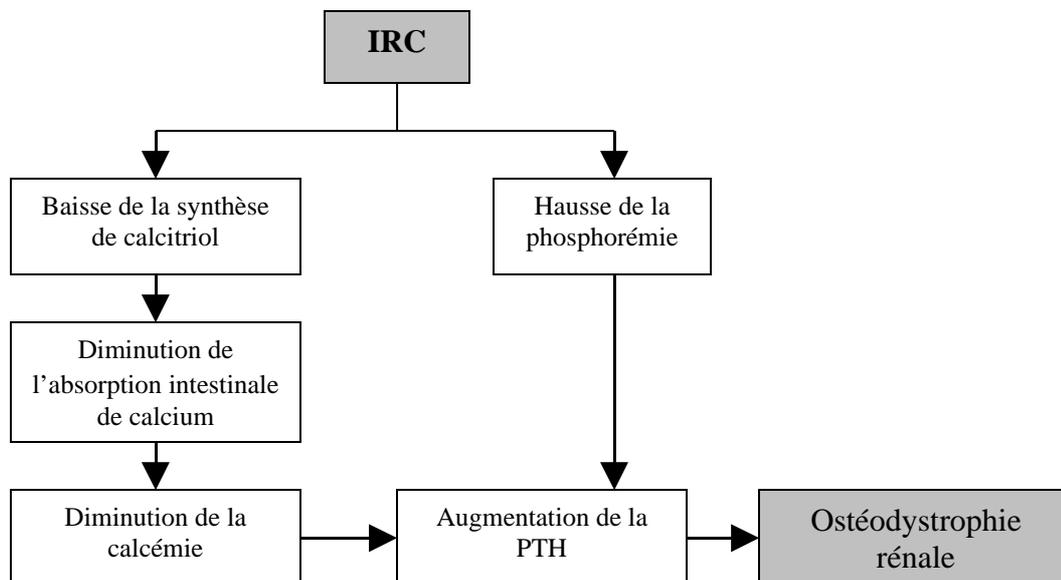
Une acidose métabolique peut être observée lorsque les mécanismes compensateurs sont épuisés (augmentation de la réabsorption des bicarbonates et augmentation de l'excrétion de l'ammoniaque par les néphrons sains), c'est-à-dire dans les stades avancés d'IRC [22].

b- Hyperparathyroïdisme secondaire.

Il s'agit d'une complication fréquente (84% des chats ont un taux de parathormone sanguin augmenté au moment du diagnostic d'IRC [2]) dont la sévérité augmente au fur et à mesure que l'IRC progresse.

Le stimulus de cet hyperparathyroïdisme est la baisse de la fraction ionisée du calcium dont l'origine est double : l'augmentation de la phosphatémie directement liée à la baisse de filtration glomérulaire (l'homéostasie exigeant un produit $Ca \times P$ stable), et la baisse de la production rénale du 1,25 Dihydrocholécalférol (qui diminue la réabsorption intestinale du calcium). Cette diminution de la calcémie va stimuler la synthèse de parathormone entraînant alors une résorption osseuse et des lésions d'ostéofibrose ou encore des calcifications ectopiques (figure 11).

Figure 11 : Hyperparathyroïdisme secondaire rénal.



Cliniquement, ces lésions osseuses peuvent se manifester en début d'évolution par des boiteries et plus tardivement par des « mâchoires caoutchouc » ou des fractures des os longs.

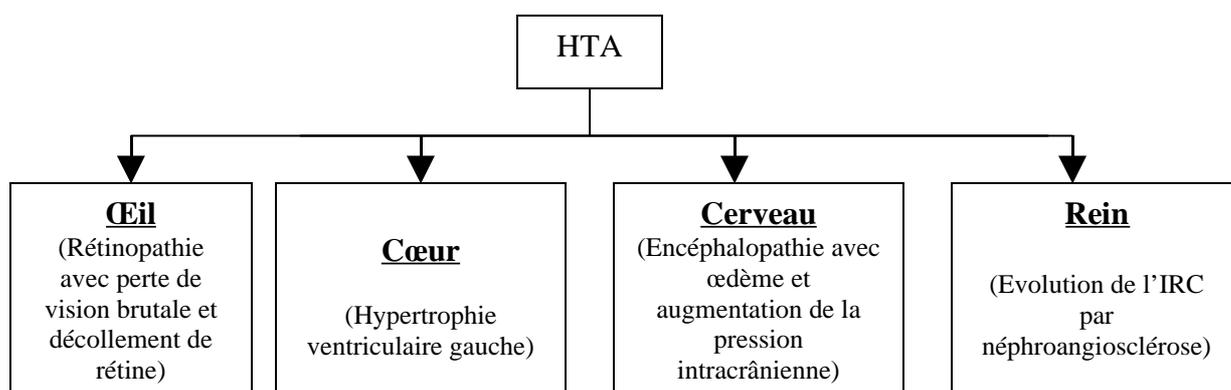
c- Hypertension artérielle.

On parle d'hypertension artérielle (HTA) lorsque la pression systolique dépasse 175 mmHg lors de trois mesures consécutives ou en présence de lésions oculaires et d'une mesure de pression artérielle supérieure à 175 mmHg [59]. Le grand facteur limitant pour la mesure de la pression artérielle chez le chat est la surestimation de cette dernière lors de stress.

Sa prévalence varie de 20 à 80% suivant les études [11, 58].

Les conséquences de l'HTA sont nombreuses, elles sont résumées dans la figure 12.

Figure 12 : Conséquences de l'hypertension artérielle.



Les effets de l'HTA sur les reins sont d'autant plus marqués en cas d'IRC car les mécanismes protecteurs (vasoconstriction de l'artériole afférente) sont inhibés par les mécanismes visant à maintenir le DFG.

d- Anémie.

Elle apparaît le plus souvent dans les stades avancés d'IRC et s'aggrave avec la progression de cette dernière.

Il s'agit d'une anémie arégénérative dont l'origine est la baisse de la synthèse d'erythropoïétine (hormone synthétisée par le rein). Toutefois, les saignements gastrointestinaux (entraînés par les toxines urémiques et l'hyperacidité gastrique) et la diminution de la durée de vie des hématies (également due aux toxines urémiques) participent à l'instauration d'une anémie hyporégénérative en début d'évolution.

e- Infection du tractus urinaire.

Le chat est très peu prédisposé aux infections du tractus urinaires. Toutefois, lors d'IRC une bactériurie souvent asymptomatique est détectée chez un chat sur trois [2,15].

Cet état de fait est imputable à l'incapacité des chats insuffisants rénaux chroniques à concentrer leurs urines supprimant ainsi un des principaux mécanismes de défense contre les surinfections urinaires.

6- Traitement de l'insuffisance rénale chronique.

Le traitement de l'IRC s'articule autour de deux grands axes : traitement néphroprotecteur et traitement symptomatique.

A- Traitements néphroprotecteurs.

a- Mesures diététiques.

Les objectifs généraux de la prise en charge nutritionnelle de l'animal insuffisant rénal chronique sont, tout en maintenant un statut nutritionnel correct, de minimiser les conséquences cliniques et physiopathologiques de l'affection et de ralentir l'évolution de la maladie.

a-1- Protéines.

La justification de la formulation d'un aliment contenant une quantité réduite de protéines de haute qualité repose sur l'hypothèse que la restriction contrôlée des protéines non essentielles a pour effet de diminuer la production de déchets azotés, avec une amélioration ou une disparition consécutive des signes cliniques.

Un certain nombre de données expérimentales confirment le bénéfice d'un régime hypoprotéique :

- Elliott *et al.*, réalisent une étude sur 50 chats insuffisants rénaux chroniques stabilisés recevant un régime hypoprotéique et concluent à :
 - une diminution de l'urémie, de la phosphorémie et du taux de parathormone,
 - une espérance de vie doublée (survie moyenne de 383 jours pour les chats non retraits contre 616 jours pour les chats retraits) [21].
- Harte *et al.*, concluent à une prise de poids, une augmentation de l'hématocrite et de la protéinémie, une diminution de l'azotémie et de la phosphorémie chez des chats insuffisants rénaux chroniques nourris avec un aliment restreint en protéines [54].
- Une limitation de la glomérulosclérose grâce au régime hypoprotéique est établie chez l'homme et le rat mais pas chez le chat [56].

Outre l'aspect quantitatif de l'apport protéique, il semble que la **qualité des protéines** joue un rôle tout aussi important. Les protéines végétales permettent une survie plus longue et une baisse de la protéinurie chez le rat [23]. L'origine des protéines (animale ou végétale) semble influencer sur l'hémodynamique rénale chez l'homme : les régimes végétariens préviendraient la glomérulosclérose. Chez le chat, Finco *et al.*, démontrent les mêmes effets bénéfiques en utilisant des protéines de soja et de la caséine [23]. Ainsi, même si aucune étude spécifique sur l'importance de la source de protéines utilisées n'a pour l'heure été menée chez le chat, on peut supposer que la qualité des protéines a son rôle à jouer dans le ralentissement de l'évolution de l'IRC.

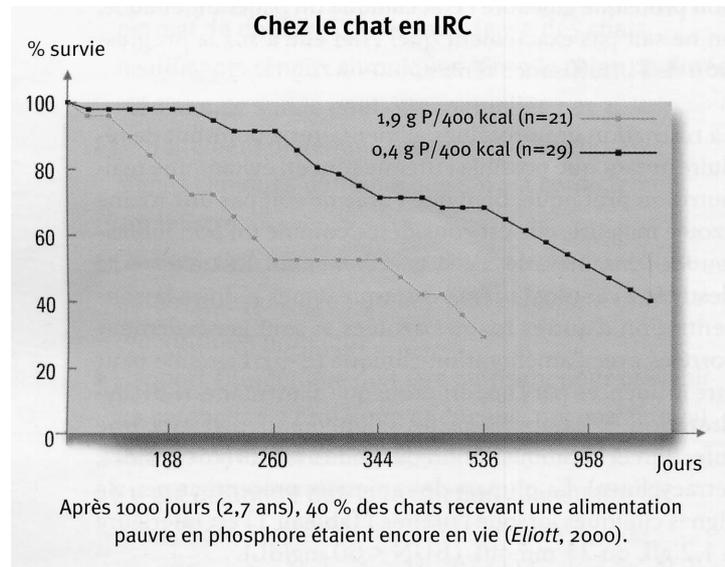
Le risque de la restriction protéique réside dans la baisse de l'appétence de la ration.

a-2- Phosphore

Une restriction alimentaire en phosphore permet de limiter l'hyperphosphatémie et donc de prévenir l'hyperparathyroïdisme secondaire et ses conséquences [18].

La restriction phosphorée a un effet bénéfique majeur sur l'espérance de vie des chats insuffisants rénaux chroniques comme l'ont montré Elliott *et al.*, [21] (figure 13).

Figure 13 : Effet d'un régime restreint en phosphore sur l'espérance de vie des chats insuffisants rénaux chroniques (d'après [18]).



Le mécanisme par lequel la restriction phosphorée permet de ralentir la progression de la maladie rénale n'est pas entièrement élucidé, il pourrait être lié à la réduction de la minéralisation des tissus mous ou à la prévention de l'hyperparathyroïdisme.

L'objectif du traitement est de normaliser la phosphatémie, la restriction alimentaire n'est toutefois pas toujours suffisante.

a-3- Apports caloriques.

Le besoin énergétique d'entretien doit absolument être couvert par la ration afin de prévenir un catabolisme protéique endogène.

Les calories sont apportées par les glucides et les lipides, et il semblerait que la composition de ces derniers soit importante. Différentes études chez le rat ont montré le bénéfice apporté par l'utilisation d'acides gras polyinsaturés sur la diminution du phénomène de glomérulosclérose [14]. Une étude rétrospective menée sur des chats insuffisants rénaux chroniques spontanés comparant 7 alimentations industrielles différentes montre une durée de survie moyenne maximale (23 mois) avec l'aliment contenant le taux le plus important en acide eicosapentanoïque [53].

Si la restriction calorique est à éviter, il en serait de même pour l'excès de calorie. Finco *et al.*, montrent une augmentation des infiltrats cellulaires dans le parenchyme rénal, des lésions tubulaires et de la fibrose chez les chats recevant une ration plus calorique (73 cal/kg/j versus 58 cal/kg/j) [23].

a-4- Potassium.

L'hypokaliémie est constatée dans environ 30% des chats IRC, elle doit être corrigée

car elle peut aggraver le tableau clinique (anorexie, perte de poids, vomissements...). C'est par l'alimentation que la correction est la plus efficace, la voie intraveineuse étant à réserver aux cas extrêmes (réanimation d'urgence chez l'animal anorexique). La supplémentation est débutée lorsque la kaliémie est inférieure à 3.5 mEq/L : le gluconate de potassium est utilisé (2 à 6 mEq/chat /j suivant la taille et la sévérité de l'hypokaliémie) [56]. Les dosages sont à ajuster selon les kaliémies mesurées et la réponse clinique. Le taux de potassium dans la ration doit être de 0,8 % MS [51].

a-5- Mise en pratique de la ration.

Il ne faut surtout pas perdre de vue dans les considérations nutritionnelles l'importance du caractère appétant de la ration dans ce contexte d'IRC ou l'anorexie est un des principaux symptômes. Outre le respect d'une transition alimentaire, il est également important de respecter la texture de l'aliment habituellement mangé par le chat. L'appétence de la ration peut être améliorée par son réchauffement, l'ajout de bouillons, de jus de poisson ou encore de graisse animale (dans les cas plus sévères, l'utilisation de cyproheptadine à 2mg/chat/12 ou 24h peut s'avérer utile).

Un régime diététique rénal sera de préférence instauré dans le lieu de vie de l'animal lorsque ce dernier sera stable afin d'éviter une aversion alimentaire (dont le risque est élevé pendant une hospitalisation).

En pratique il existe des aliments industriels spécifiques. Si nécessaire, une ration ménagère peut être calculée (un exemple est disponible en annexe 1).

b- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la progression de l'IRC féline seront détaillés dans la partie II.

B- Traitements symptomatiques.

a- Traitement des vomissements.

Le traitement des vomissements comprend l'administration :

- d'un antiémétique central (métoprolamide de 0,5 à 1 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises quotidienne (pq) trente minutes avant le repas)
- d'un inhibiteur de la sécrétion acide (cimétidine de 5 à 10 mg/kg/j PO en 2 pq pendant deux semaines puis 2,5 à 5 mg/j PO en 1 pq)
- un protecteur de la muqueuse gastrique dans les cas plus sévères (sucralfate de 0,25 à 0,5 g/kg avant chaque repas).

b- Traitement des troubles hydroélectrolytiques.

Une fluidothérapie intraveineuse est mise en place lors de déshydratation clinique. Le volume de perfusion tient compte du besoin d'entretien, du pourcentage de déshydratation et des pertes hydriques [30].

Exemple de perfusion pour un chat de 4 kg déshydraté à 8% ne présentant pas de diarrhée ni vomissement.

Perfusion de NaCl à 0.9%

Volume de perfusion (mL/24h) = $(60 \times 4) + 0.08 \times 4 \times 1000 = 560$ mL/24h.

Débit avec un perfuseur pédiatrique : 1 goutte toute les 2 secondes

Dans le cas d'une hypokaliémie ou d'une acidose la perfusion peut être complémentée respectivement en potassium et en bicarbonates, mais le traitement de choix reste la complémentation nutritionnelle.

c- Traitement de l'hyperparathyroidisme secondaire.

La restriction phosphatée suffit souvent à normaliser la phosphatémie comme le montre Barber *et al.*, en 1999 [3], toutefois il est parfois nécessaire d'y associer des chélateurs de Phosphate (si la phosphatémie n'est pas revenue à la normale en 2 à 4 semaines). On peut utiliser l'hydroxyde d'aluminium (30 à 40 mg/kg/j po en 2pq) ou encore l'acétate de calcium qui semblerait plus efficace sans risquer une hypercalcémie pour autant [56].

L'administration orale de calcitriol est possible mais le rétablissement d'une phosphorémie normale est un pré requis.

L'étude de Nagode *et al.*, en 1996 [50] démontre les bénéfices du calcitriol dans la prévention et la suppression de l'hyperparathyroïdisme chez les chiens et les chats insuffisants rénaux chroniques (étude rétrospective sur 570 chiens et 1360 chats urémiques traités au calcitriol). Les vétérinaires traitants interrogés dans cette étude semblent confirmer en grande majorité (entre 79 et 88%) les idées suivantes :

- les chats traités sont plus alertes
- les chats traités montrent une augmentation d'appétit
- les chats traités font preuve d'une meilleure condition physique
- les chats traités ont une espérance de vie plus importante.

Il semblerait que le bénéfice du traitement au calcitriol soit maximal lorsque celui-ci est mis en place aux stades précoces d'IRC (créatinine entre 20 et 25 mg/L) [50]. Le schéma thérapeutique est résumé dans l'annexe 2.

d- Traitement de l'hypertension artérielle.

La molécule la plus fréquemment utilisée dans cette indication est l'amlodipine. La posologie de l'amlodipine est de 0,625 mg/chat/j avec une augmentation possible jusqu'à 1,25 mg/chat/j [2], la réponse au traitement étant en général observée après 12 à 48h [56]. L'amlodipine est un traitement sûr et efficace de l'hypertension artérielle chez le chat [19, 32]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont peu antihypertenseurs chez le chat et ne sont donc pas indiqués en monothérapie lors d'HTA [35, 40, 47, 57].

e- Traitement de l'anémie.

Le traitement de choix reste l'administration d'érythropoïétine (EPO) recombinante d'origine humaine à la dose de 100 UI/kg trois fois par semaine en sous-cutané [56]. Le but est d'atteindre un hématokrite de 30% lors de la phase d'induction. Dès cet objectif

atteint, une injection d'entretien deux fois par semaine doit suffire.

L'EPO présente l'intérêt d'améliorer très nettement l'état général et possède un puissant effet orexigène.

Les inconvénients de cette molécule sont :

- un développement d'anticorps anti-EPO dans 40% des cas (qui vont engendrer un échappement progressif au traitement et qui peuvent détruire l'EPO native),
- un coût important,
- une disponibilité réduite.

Tous ces traitements sont généralement mis œuvre dans les stades avancés d'IRC.

8- Pronostic.

Il n'existe aucun lien entre les valeurs de créatinémie et l'espérance de vie du chat [20]. L'évolution de la maladie n'est pas linéaire : l'état de ces animaux peut rester stable (avec une qualité de vie satisfaisante) pendant une période plus ou moins longue. L'évolution se fait toujours par une décompensation brutale.

II : Intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

1- Pharmacocinétique et pharmacodynamique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

La pharmacocinétique et la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont différentes de celles de la plupart des autres médicaments, ce qui complique leur mise en place.

A- Formes galéniques disponibles en médecine vétérinaire.

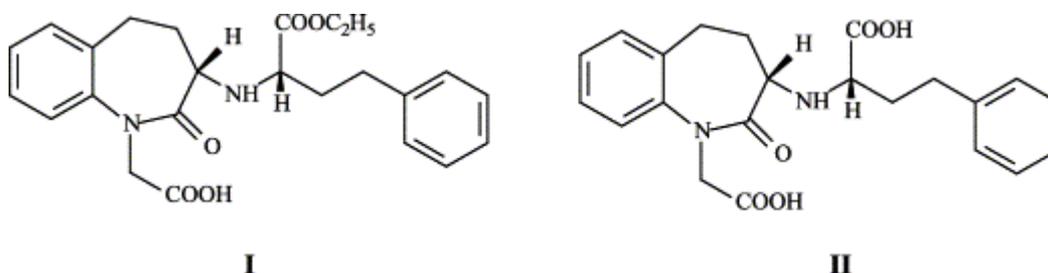
Les principes actifs utilisés en médecine vétérinaire sont des esters de bénazéprilate, d'énalaprilate, de ramiprilate et d'imidaprilate. Le traitement nécessite une administration à long terme du médicament, c'est pourquoi la voie *per os* est la plus adaptée. Mais la biodisponibilité des différents métabolites actifs est très faible par cette voie ce qui a poussé les industries pharmaceutiques à mettre sur le marché des pro-drogues sous la forme d'esters (bénazépril, enalapril...) pouvant être absorbés passivement par le tube digestif grâce à leur propriété liposoluble.

Les formes galéniques disponibles sont selon les principes actifs des comprimés ou des poudres pour solutions buvables.

B- De la pro-drogue au métabolite actif.

Après son absorption intestinale, la pro-drogue gagne le parenchyme hépatique *via* la circulation porte. Le pic plasmatique de concentration en pro-drogue est atteint rapidement après administration (30 à 40 min pour le bénazépril [62]). C'est alors que la pro-drogue est transformée en son métabolite actif par l'action d'une carboxyl estérase (l'exemple du bénazépril est détaillé dans la figure 14).

Figure 14 : Structure chimique du bénazépril (I) et de son métabolite actif le bénazéprilate (II).



Chez l'homme et le chien il a été établi que le foie est le site exclusif de cette

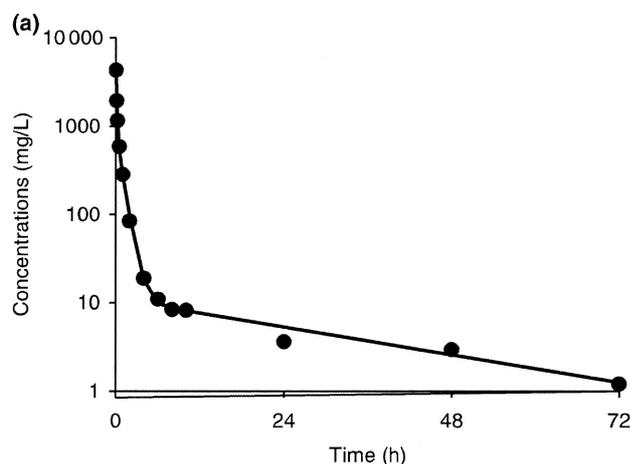
activation, à la différence du rat où une partie de l'activation peut se faire grâce à une estérase plasmatique [62]. Aucune information n'est disponible chez le chat à ce sujet.

C- Modèle multi-compartimental d'élimination des IECA.

L'élimination de la pro-drogue se fait essentiellement par son activation hépatique, celle des métabolites actifs varie suivant les molécules et les espèces. Le bémazéprilate est éliminé à 85% par voie biliaire et 15% par voie rénale chez le chat [40]. L'énalaprilate est éliminé principalement par voie rénale.

La courbe de distribution des IECA présente le profil conventionnel d'une molécule obéissant à un modèle multi-compartimental (figure 15) : on y voit une phase initiale de distribution suivie d'une phase d'élimination caractérisée par une demi-vie terminale d'élimination longue.

Figure 15 : Concentration plasmatique en ramiprilate chez un chien après administration IV de 0.25 mg/kg (d'après [62]).

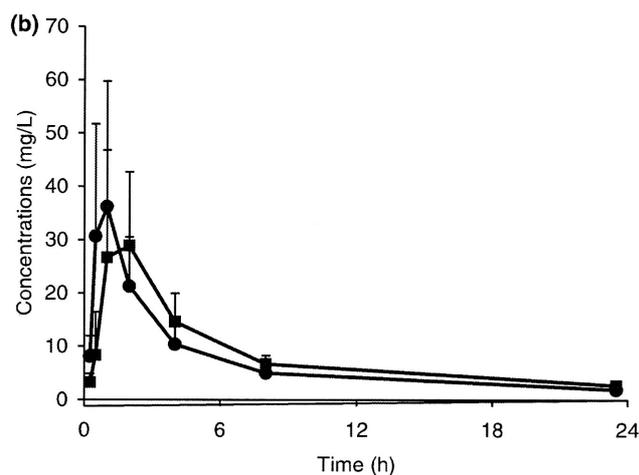


Mais l'absence d'accumulation des IECA lors de l'administration de plusieurs doses quotidiennes (figure 16) n'est pas cohérente avec une demi-vie terminale d'élimination longue.

Pour expliquer ce phénomène il faut détailler le devenir du métabolite actif. Une fois dans la circulation sanguine, le métabolite actif va se lier de façon non spécifique et non saturable à l'albumine, se lier de façon spécifique et saturable à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou encore rester libre. Mais la complication vient du pool d'ECA : une partie est circulante, l'autre se trouve enchâssée dans la membrane des cellules endothéliales.

On comprend donc l'absence de proportionnalité entre dose administrée et concentration plasmatique en métabolite actif (cette dernière ne tenant pas compte de la partie liée à l'ECA tissulaire) ainsi que l'absence d'accumulation plasmatique.

Figure 16 : Concentration moyenne en ramiprilate chez 10 chiens après la première (●) et la huitième (■) prise quotidienne (0,25 mg/kg PO). (D'après [62]).

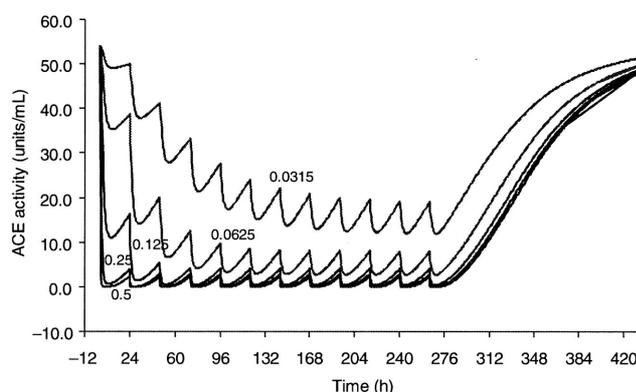


Un modèle basé sur des données physiologiques a été mis en place en 1989 et appliqué avec succès au chien (par Toutain *et al.*, 2000 [61]) et au chat (par King *et al.*, 2003 [39]). Il tient compte du taux d'élimination du métabolite actif, de la capacité de liaison de l'ECA et de l'affinité de l'IECA pour l'ECA. Il permet d'interpréter la concentration plasmatique du métabolite actif et ainsi d'ajuster le schéma thérapeutique [39].

D- Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie des IECA.

L'activité plasmatique de l'ECA (mesurée par des techniques de cinétique enzymatique *in vitro*) sert de marqueur de substitution pour évaluer la pharmacodynamie de l'IECA. Il est donc possible grâce au modèle disponible de simuler différents *scenarii* afin d'aboutir à un protocole thérapeutique optimal permettant une inhibition optimale du pool d'ECA. On citera ici l'exemple du bédazépril chez le chat (figure 17): le modèle montre qu'il est inutile de dépasser la dose de 0,25mg/kg/j, car l'intensité et la durée d'inhibition restent les mêmes pour des posologies supérieures [62].

Figure 17 : Prédiction de l'effet de l'administration de bédazépril chez le chat à différentes posologies (allant de 0,0315 à 0,5 mg/kg) sur l'activité plasmatique de l'ECA. (D'après [62]).



En conclusion, la complexité de la pharmacocinétique des IECA a nécessité la mise en place d'un modèle informatique permettant d'assister le clinicien dans la sélection d'un schéma thérapeutique approprié.

2- Intérêt des IECA dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique

chez l'homme.

De nombreuses études ont montré l'efficacité des IECA chez l'homme insuffisant rénal chronique [33, 40]. Ces études ont été menées suite aux différentes expérimentations réalisées chez le rat (IR induite et administration d'IECA) montrant une baisse de la pression capillaire glomérulaire, une inhibition de l'hypertrophie cellulaire, une diminution de la protéinurie et une prévention de la glomérulosclérose [44].

- Mashio *et al.*, ont réalisé une étude en 2002 [44] dans 49 hôpitaux européens qui a porté sur 583 patients IRC (souffrant de diverses affections rénales) traités avec du bédazépril ou un placebo. Ils concluent à :
 - un effet protecteur du bédazépril contre la détérioration progressive de la fonction rénale (les patients atteints de glomérulopathies et de néphropathies diabétiques en bénéficiant le plus, ceux atteints de polykystose en bénéficiant le moins), effet d'autant plus marqué que le stade d'insuffisance rénale est précoce.
 - une efficacité supérieure dans le contrôle de l'HTA lorsque le bédazépril est associé aux autres principes actifs antihypertenseurs.
 - une diminution significative de la protéinurie qui vient elle-même intervenir dans la limitation de la perte de fonction rénale.

Ces résultats sont à l'image de ceux obtenus par les différents travaux réalisés sur le sujet qui s'accordent à conclure que les IECA permettent de prévenir ou réduire l'albuminurie et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale vers un stade terminal [12].

3- Intérêt des IECA dans le traitement de l'IRC chez le chat.

- Brown *et al.*, ont réalisé une étude en 2001 [8] dans le but de déterminer les effets d'un traitement au bédazépril sur un modèle expérimental d'IRC féline. Trente deux chats ont subi une réduction néphronique chirurgicale et ont été répartis en 4 groupes (un groupe témoin recevant le placebo et trois groupes recevant du bédazépril à une dose allant de 0,25 à 2 mg/kg/j pendant 34 semaines). Les paramètres mesurés ont été :
 - la pression artérielle,
 - le DFG (par mesure de la clairance de l'inuline),
 - le débit plasmatique rénal (par mesure de la clairance de l'acide para-amminohypurique),
 - le DFG néphronique (DFG / nombre de glomérule),
 - la pression capillaire glomérulaire.

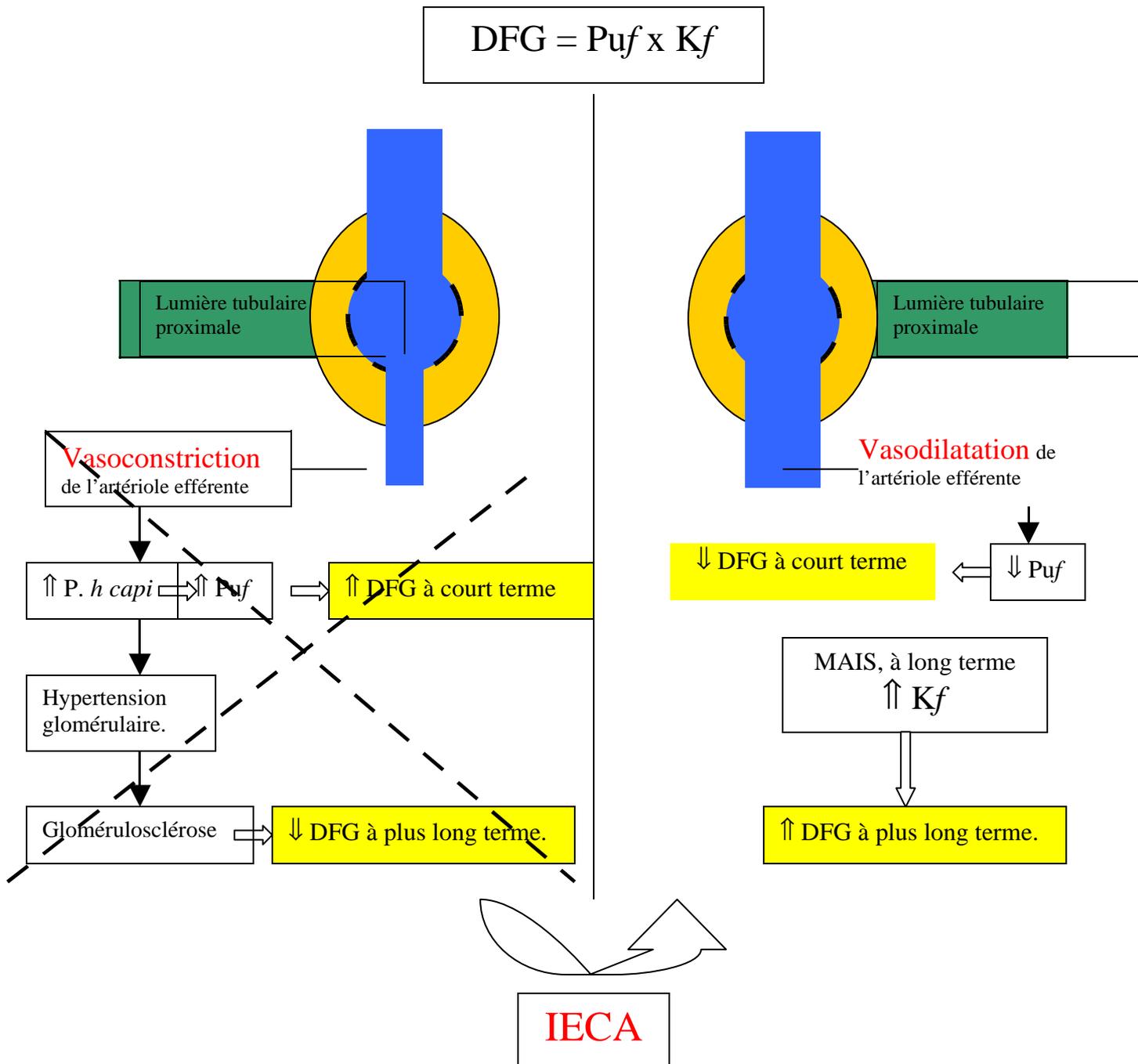
Les résultats montraient pour les chats traités:

- une diminution légère mais significative de la pression artérielle,
- une diminution significative de la pression capillaire glomérulaire,
- une augmentation significative du DFG,
- aucune différence significative de l'appétit et de la courbe de poids.

Le traitement au bédazépril soutient donc le DFG des néphrons fonctionnels, ceci étant associé à une baisse de pression artérielle et une augmentation du DFG global. Le

mécanisme d'action bénéfique des IECA est schématisé dans la figure 18.

Figure 18 : Mécanisme d'action des IECA sur le néphron lors d'IRC.



- Une seule étude en double aveugle a été menée par le « BENRIC Study Group » chez des chats insuffisants rénaux chroniques spontanés (recevant du bénazépril ou un placebo) mais elle n'a pas été publiée. Elle montre une diminution significative du rapport PU/CU chez les chats insuffisants rénaux chroniques traités au bénazépril [38]. L'étude BENRIC conclue également à une espérance de vie doublée et une meilleure qualité de vie grâce au traitement chez les chats ayant une forte protéinurie (rapport PU/CU > 1). Il n'est pas constaté de différence sur l'incidence des effets secondaires ni sur les valeurs biochimiques et

hématologiques. Ces données suggèrent donc un effet bénéfique et une bonne tolérance du bédazépril chez les chats insuffisants rénaux chroniques.

4- Utilisation, précautions d'emploi et contre-indications du bédazépril chez le chat.

A- Schéma thérapeutique.

L'action inhibitrice du bédazéprilate sur l'ECA étant effective à 90% 24 heures après l'administration [57], une seule prise quotidienne est suffisante.

Les différentes études cliniques ayant étudié les effets du bédazépril pour différentes posologies et le modèle de pharmacocinétique/pharmacodynamique que nous avons cités insistent sur l'idée qu'aucun bénéfice ne peut être tiré à utiliser des doses supérieures à 0,25 mg/kg/j. Pourtant la posologie donnée dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires pour le bédazépril dans son indication chez le chat IRC est de 0,5 mg/kg/j.

B- Effets indésirables.

Un certains nombres d'effets indésirables ont été décrits chez l'homme comme chez les carnivores domestiques.

- Le SRAA est fortement activé durant la grossesse chez la femme et joue un rôle primordial dans la néphrogénèse. On a ainsi imputé un certain nombre d'anomalies rénales à l'administration d'IECA chez la femme dans les 6 derniers mois de grossesse [40]. Des anomalies structurales rénales ont également été mises en évidence lors d'utilisation d'IECA chez la ratte en gestation. On peut donc supposer que les mêmes conséquences seraient causées par l'utilisation d'IECA chez la chatte gestante.
- Un des effets néfastes les plus courants des IECA reste la provocation d'une crise d'insuffisance rénale aigue (chez un sujet sain ou sur un fond d'IRC compensée). L'utilisation d'IECA inhibe la vasoconstriction de l'artériole efférente et provoque alors une diminution du débit de filtration glomérulaire. Cette baisse est anodine si aucun effet aggravant n'est présent. En dehors de ce contexte pathologique, une discrète augmentation de la créatinémie est tolérée suite à la mise en place du traitement (jusqu'à 30% chez l'homme [40]), mais il est conseillé de réaliser un contrôle biochimique une semaine après l'instauration du traitement. En médecine humaine, la pratique courante permet de mesurer le DFG avant de débiter la thérapie : si celui-ci est inférieur à 20mL/min alors aucune augmentation de la créatinémie n'est tolérée [40], mais une telle précaution n'est pas réalisable en médecine vétérinaire. On se contentera donc d'appliquer le principe de précaution du seuil des 30% d'augmentation de la créatininémie.
- Une hyperkaliémie sévère est parfois décrite en médecine humaine. Le mécanisme l'expliquant étant une inhibition de l'action stimulatrice de l'aldostérone sur

l'excrétion rénale de potassium. Les risques d'hyperkaliémie semblent très réduits en pratique vétérinaire.

- Les études réalisées chez l'homme traité à l'énalapril ont montré une diminution progressive de l'hémoglobinémie et de la concentration en erythropoïétine [40]. Une étude menée chez des chats atteints de polykystose rénale montre également une baisse significative de l'hématocrite (de 32 à 27%) après une semaine de traitement [47]. Peu de données sont disponibles à ce sujet, il convient donc d'être prudent sur leur interprétation.

C- Contre-indications.

Les différents effets néfastes précités imposent d'énumérer un certain nombre de contre-indication à l'utilisation des IECA.

- Les IECA ne doivent pas être administrés chez la chatte gestante sous peine d'engendrer des anomalies rénales chez les chatons.
- Suite aux constatations de risques d'hypotension et d'insuffisance rénale aigue, les IECA ne doivent pas être administrés chez un sujet présentant une deshydratation extracellulaire, une hypotension artérielle, une hyperkaliémie ou encore une hyponatrémie.

D- Interactions médicamenteuses.

Il n'existe pas d'association médicamenteuse contre-indiquée formellement, mais il convient d'être vigilant lors de l'association des IECA avec deux classes pharmacologiques.

- L'association d'un IECA et d'un diurétique est nettement moins courante dans le cadre de l'IRC que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Nous évoquerons donc rapidement le risque majoré d'engendrer une hypotension aigue lors d'une telle association.
- En revanche il peut être plus fréquent de devoir prescrire un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) chez un animal sous IECA. Il est très souvent décrit le risque d'une telle association pour la fonction rénale. En effet l'action vasoconstrictrice sur l'artériole afférente des AINS couplée à l'action vasodilatatrice de l'artériole efférente des IECA peut conduire à une baisse de la pression capillaire glomérulaire qui pourrait elle-même engendrer une baisse du DFG et donc une aggravation de l'IRC. Mais quelques études se veulent rassurante face à ce risque qui reste limité [40]. Il est tout de même conseillé de suivre de près l'évolution de la fonction rénale pendant le traitement combiné.

III : Exploration de la fonction rénale : intérêt de la scintigraphie

L'évaluation précoce d'un dysfonctionnement rénal est problématique. Toutefois il existe des techniques qui permettent de détecter une baisse du DFG avant que les $\frac{3}{4}$ de la masse rénale ne soit lésée.

1- Exploration biologique de la fonction rénale.

Les techniques d'exploration fonctionnelle rénale décrites précédemment étaient fondées sur des marqueurs qui ne permettent qu'une mise en évidence tardive d'un dysfonctionnement : les dosages ponctuels de la créatinine ou de l'urée sont faciles, rapides et peu coûteux mais les résultats ne sont significativement affectés que lorsque plus de 75% des néphrons sont lésés. Un suivi de la cinétique d'élimination rénale d'une substance permet de mesurer la clairance de celle-ci et donc de diagnostiquer une chute précoce du DFG, mais ces techniques sont plus difficiles, plus longues et plus coûteuses.

A- Notion de clairance rénale.

a- Clairance rénale : définition.

La cadence à laquelle le plasma est épuré de certaines substances est un bon moyen d'estimer l'efficacité du fonctionnement rénal. Le paramètre permettant de quantifier cette cadence est la clairance rénale.

La clairance rénale d'une substance est le volume de plasma qui en est totalement débarrassé par unité de temps [31].

L'étude de la clairance d'une molécule permet le calcul de certains marqueurs de la fonction rénale comme le DFG ou le débit plasmatique rénal (DPR).

b- Caractéristiques d'une bonne substance utilisable pour la mesure de clairance.

La substance doit répondre aux critères suivants [6,28] :

- elle doit être exclusivement et totalement éliminée par voie rénale,
- sa filtration doit être libre (pas de liaison aux protéines plasmatiques),
- elle ne doit être ni réabsorbée ni sécrétée par les tubules (pour la mesure du DFG),
- elle ne doit pas être sujette à un métabolisme systémique.

c- Clairance urinaire et clairance plasmatique.

Deux types de clairance peuvent être calculés :

- celle qui permet de suivre l'élimination de la substance du plasma : clairance plasmatique,
- celle qui permet de suivre l'apparition d'une substance dans l'urine : clairance urinaire.

La clairance urinaire est contraignante à calculer car elle nécessite :

- l'établissement d'une concentration plasmatique de la substance stable (obtenue par

- une injection initiale suivie d'une perfusion constante),
- une récolte complète des urines sur 24 heures.

La clairance plasmatique s'affranchit de la perfusion continue et de la récolte des urines. Le temps de manipulation et le nombre de prélèvements sanguins sont les principaux inconvénients.

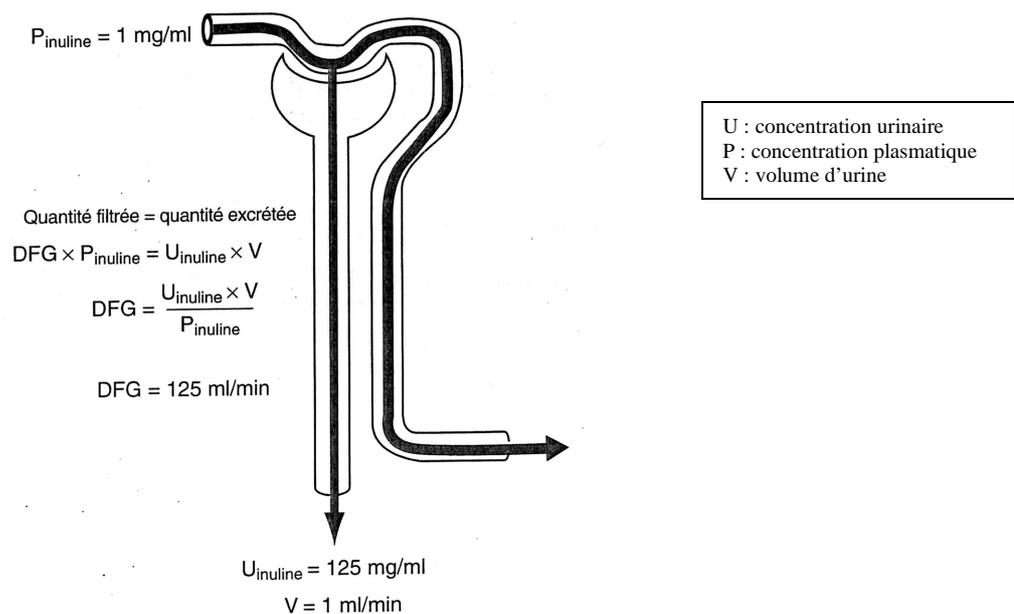
B- Exploration de la fonction glomérulaire.

La mesure de la clairance permet de quantifier la fonction glomérulaire par le calcul du DFG. Plusieurs substances sont utilisables dans cette indication.

a- Clairance de l'inuline.

L'inuline est un polysaccharide filtré librement au niveau du glomérule, ni réabsorbé et ni sécrété par le tubule. Ainsi le débit d'inuline excrété dans l'urine est égal à sa filtration glomérulaire, ce qui autorise le calcul du DFG à partir de la clairance de l'inuline [31]. Ces données sont schématisées dans la figure 19.

Figure 19 : Utilisation de la clairance de l'inuline pour la mesure du DFG (d'après [31]).



L'inuline est la référence pour mesurer le DFG mais son dosage est long et délicat : elle est donc peu utilisée en pratique courante [6].

b- Clairance de la créatinine.

Etant admis en pratique que la créatinine est entièrement épurée du plasma par filtration glomérulaire sans réabsorption ni sécrétion tubulaire, sa clairance permet une évaluation satisfaisante du DFG. La corrélation semble meilleure chez les individus sains ou ceux ayant une réduction modérée de la masse fonctionnelle rénale [6].

Watson *et al.*, ont mis au point une technique permettant, chez le chien, de mesurer le DFG à partir de la clairance de la créatinine exogène (après injection intraveineuse) [66]. Ce protocole présente l'avantage majeur d'être réalisable au sein même d'un cabinet vétérinaire.

c- Autres molécules utilisables.

Certains traceurs radioactifs sont utilisés car ils présentent l'avantage de nécessiter un nombre de prélèvement nettement moindre. Le plus utilisé est le Tc-DTPA (acide diethylene tetramine penta-acétique).

Une technique de quantification de l'épuration des traceurs iodés est également disponible (avec le iohexol par exemple) mais la méthode de dosage nécessite un équipement coûteux et un volume de plasma plus important [6]. Toutefois, une méthode intéressante a été validée tout récemment : elle permet une estimation satisfaisante de clairance du iohexol grâce à seulement un ou deux prélèvements [29].

C- Exploration de la fonction tubulaire.

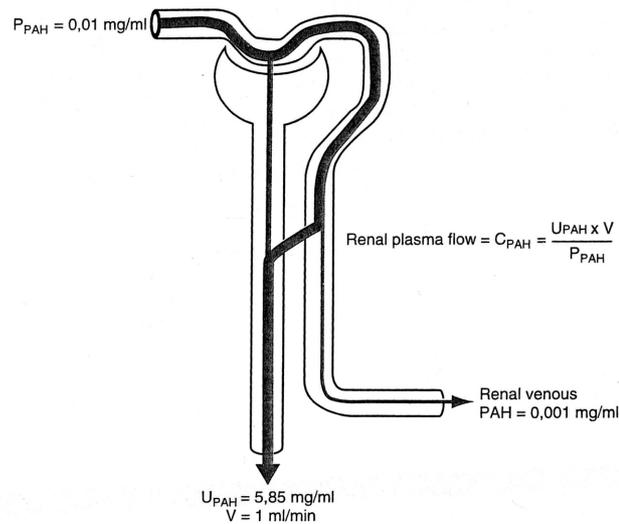
La fonction tubulaire de sécrétion peut être évaluée par la mesure de clairance d'une molécule exclusivement sécrétée. Il n'existe pas de clairance tubulaire au sens strict puisque les substances utilisées sont à la fois filtrées par le glomérule et sécrétées par le tubule.

Le paramètre permettant de quantifier la fonction tubulaire est le débit plasmatique rénal (DPR) défini comme étant le volume de plasma irriguant le parenchyme rénal fonctionnel par unité de temps [6].

a- Clairance de l'acide para-aminohippurique.

L'acide para-aminohippurique (PAH) est la forme d'élimination urinaire de l'acide para-amino benzoïque. Le PAH est transporté par l'albumine pour plus de 90% et est à la fois filtré par le glomérule et sécrété par le tubule (une faible fraction est éliminée par voie extra-rénale). Au premier passage rénal, 90% du PAH est éliminé [6]. La clairance du PAH peut donc être utilisée pour estimer le DPR (figure 20) [31].

Figure 20 : Utilisation de la clairance du PAH pour la mesure du DPR (d'après [31]).



Le débit sanguin rénal peut être déduit du DPR après correction en fonction de l'hématocrite.

b- Clairance de la phénolsulfone phtaléine (PSP).

La PSP est un colorant organique qui, après injection intraveineuse, est largement lié à l'albumine puis est éliminé principalement par sécrétion tubulaire (une faible quantité étant éliminée par filtration glomérulaire et par excrétion biliaire).

Cependant la majeure partie du PSP n'est pas épurée au premier passage rénal ce qui ne permet pas d'utiliser sa clairance pour déterminer le DPR.

c- Clairance de marqueurs radioactifs.

Comme pour les clairances glomérulaires, un certain nombre de marqueurs radioactifs sont utilisés : le I-hippurate ou le Tc-mercaptoacétyltryglycine.

Toutes ces techniques nécessitent de multiples prélèvements et des dosages souvent coûteux et peu disponibles (à l'exception de la créatinine). Une alternative plus récente à ces techniques de mesure de clairance est offerte par l'imagerie nucléaire.

2- Exploration de la fonction rénale par scintigraphie.

Il est possible d'étudier la captation rénale d'un radio-isotope au cours du temps en réalisant une scintigraphie rénale. Cette technique est basée sur l'élimination rénale d'un marqueur biologique contenant un isotope radioactif.

A- Réalisation pratique de la scintigraphie rénale.

a- Les différents traceurs utilisables.

Les traceurs utilisables en scintigraphie sont constitués d'une molécule marquée d'un isotope radioactif autrement appelé traceur (l'isotope le plus courant étant le technetium 99m ou « Tc 99 m »). Chaque traceur est spécifique d'un organe ou d'une fonction.

Différents traceurs radioactifs sont disponibles en pratique, leurs caractéristiques conditionnant le type d'examen (statique ou dynamique) et leur indication particulière.

a-1- Les traceurs statiques.

- **L'acide Di-mercapto Succinique Tc-99m (DMSA)** est filtré et excrété par les reins mais est également partiellement lié aux cellules des tubules rénaux proximaux. Il est donc indiqué dans l'exploration de la morphologie rénale. Le DMSA permet le diagnostic de pyélonéphrite (comme des séquelles de pyélonéphrite) en médecine humaine [37].

a-2- Les traceurs dynamiques glomérulaires.

Il convient d'utiliser des substances non liées aux protéines plasmatiques, filtrées par le glomérule et ni sécrétées ou réabsorbées par le tubule [49].

- **L'Acide Diethylene Tetramine Penta-acétique Tc-99m (DTPA)** est filtré par les reins et ni réabsorbé ni sécrété par les tubules. Sa captation rénale reflète donc précisément le débit de filtration glomérulaire [64]. Ce n'est toutefois pas un traceur parfait du fait de la labilité partielle de son marquage et de sa fixation aux protéines plasmatiques (10% dont 4% réversible) qui entraînent une sous-estimation du débit de filtration glomérulaire [5].

Une étude menée chez le chien [4] montre une meilleure corrélation entre la clairance plasmatique du DTPA et celle de l'inuline qu'entre le pourcentage de captation du DTPA (scintigraphie rénale) et la clairance de l'inuline. Toutefois cette étude valide les deux techniques (clairance du DTPA et scintigraphie) pour l'estimation du DFG chez le chien. Chez le chat, son utilisation pour l'estimation du DFG chez l'animal sain comme chez l'animal insuffisant rénal a été validée par une étude ayant comparé les résultats scintigraphiques avec ceux de la mesure de la clairance plasmatique de l'inuline [65].

a-3- Les traceurs dynamiques tubulaires.

- **L'I¹³¹orthoiodhippurate (OIH)** est un marqueur éliminé entièrement dès son premier passage rénal. Il permet donc l'estimation du flux plasmatique rénal. Son élimination rénale étant à la fois glomérulaire (20%) et tubulaire (80%), ce n'est

pas un bon marqueur de la fonction glomérulaire. L'OIH ne fournit pas de bonnes images scintigraphiques du fait de sa trop haute énergie d'émission [64]. De plus, sa demi-vie de 8 jours rend son utilisation pratique difficile. L'iodine 123 ne présente pas ces inconvénients mais son prix est trop élevé.

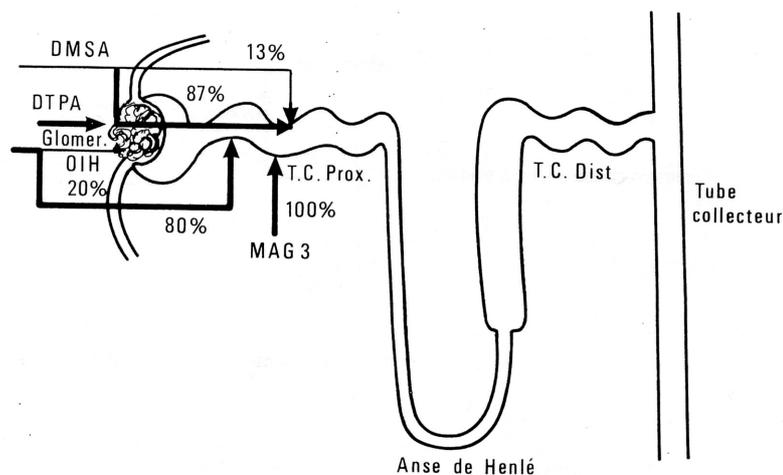
- Le **Mercapto Acétyl-glycine Tc-99m** (MAG 3) est un marqueur de choix de la fonction rénale en médecine humaine [5], son utilisation a donc été étendue à la médecine vétérinaire. Il est épuré dès son premier passage rénal, épuration qui est essentiellement tubulaire (par sécrétion) [49].

Dans le cas d'un dysfonctionnement rénal, le débit plasmatique rénal serait une estimation plus précise de la fonction rénale que la mesure du débit de filtration glomérulaire (du fait de la clairance plus grande du marqueur et d'une qualité d'image supérieure) [37, 55, 64].

L'utilisation de ce traceur dans l'espèce féline est spécialement indiquée pour la scintigraphie rénale. En effet, la clairance extra-rénale du MAG 3 dans cette espèce (qui serait due à une excrétion hépatobiliaire) fausse les mesures de clairance plasmatique. [17]. La correction de la captation hépatique par la scintigraphie permet de pallier ce défaut.

Les deux marqueurs les plus utilisés, en médecine humaine comme en médecine vétérinaire, sont donc le DTPA et le MAG 3. La figure 21 récapitule le mode d'élimination rénale (filtration et/ou sécrétion) des principaux traceurs.

Figure 21 : Elimination rénale des différents traceurs radioactifs (d'après [49]).



b- Principes de l'examen scintigraphique.

Aucune préparation spécifique n'est nécessaire avant l'examen (à l'exception du jeûne). Il conviendra de s'assurer du bon état général de l'animal et en particulier de son état d'hydratation, et de réaliser un sevrage préalable de tout traitement pouvant interférer avec la fonction rénale (comme les anti-inflammatoires) [49]. Deux cathéters céphaliques sont posés (l'un pour l'induction d'anesthésie et la mise sous perfusion, l'autre pour l'injection du marqueur radioactif).

L'animal est le plus souvent anesthésié mais il est envisageable dans certain cas de réaliser l'examen sur l'animal vigile. Une anesthésie gazeuse à l'isoflurane (après

induction au propofol) est conseillée, afin de ne pas engendrer de trop grande modification de l'hémodynamique rénale. A ce sujet, même l'isoflurane induit une diminution du débit plasmatique rénal par hypotension, mais l'ampleur de ce phénomène reste négligeable [48].

L'animal est alors placé en décubitus latéral (animal vigile ou non) ou en décubitus dorsal (animal anesthésié) sur la table et mis sous perfusion d'entretien. La gamma-caméra étant placée dorsalement afin de bien dissocier le rein droit, le rein gauche et l'aorte. Cette caméra va pouvoir enregistrer les désintégrations nucléaires du marqueur radioactif, c'est-à-dire l'émission de rayons gamma.

La dose théorique de marqueur administrée est de 5 à 10 mCi chez le chien et de 1 à 2 mCi chez le chat (cette dose étant estimée grâce à un puit sous une hotte de plomb). Afin de connaître la dose réellement administrée, il est nécessaire d'effectuer une mesure sur la seringue avant l'injection puis sur la seringue et le cathéter après l'injection (la seringue et le cathéter étant placés à 26 cm du centre de la caméra).

Le déclenchement des acquisitions d'images scintigraphiques doit être synchrone avec l'injection intraveineuse de l'isotope. Le rythme d'acquisition et la durée d'examen dépendent de l'examen effectué (animal vigile ou non). Par exemple, une scintigraphie utilisant le MAG 3 peut se dérouler ainsi :

- deux acquisitions par seconde pendant une minute puis,
- une acquisition toutes les trois secondes pendant cinq minutes puis,
- une acquisition toutes les douzes secondes pendant vingt-quatre minutes (possible uniquement chez les animaux anesthésiés.

L'ensemble des données est analysé et enregistré dans l'ordinateur de la machine de scintigraphie.

Une fois l'examen terminé, le cathéter et la seringue contaminés sont jetés dans une poubelle adaptée afin d'être traités comme l'exige la législation sur les déchets radioactifs.

L'animal doit être hospitalisé dans un chenil prévu à cet effet pendant une durée déterminée par la demi-vie de l'isotope utilisé (24 heures en pratique avec le MAG 3). Aucune consigne particulière n'est à observer passé ce délai.

B- Exploitation des données de la scintigraphie.

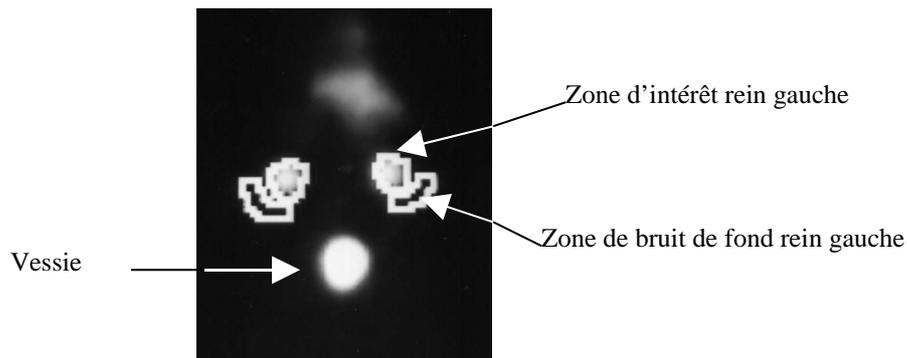
a- Obtention de la courbe de captation rénale du traceur.

La gamma-caméra capte les rayonnements gamma émis par le traceur, et le système de traitement d'information auquel elle est reliée mémorise les différentes acquisitions. Sur l'écran d'ordinateur, ceci se manifeste par des plages de couleur plus ou moins intenses matérialisant les émissions gamma enregistrées. Ainsi on peut observer une plage matérialisant le cœur en première intention, puis les plages correspondant à l'aorte, au rein droit, au rein gauche et à la vessie (figure 22).

Il s'agit alors de choisir une image où la répartition de l'intensité lumineuse est bien homogène (et donc en général une image précoce). Sont alors délimitées manuellement (à

l'aide d'un curseur) ou automatiquement des zones que l'on appelle régions d'intérêt, qui délimitent chaque rein. Ceci revient à matérialiser sur l'écran le contour de chaque rein, où plus précisément le contour de chaque plage lumineuse correspondant à chacun des reins (figure 22). D'autres zones sont alors à dessiner qui sont nommées zones de bruit de fond : elles sont dessinées manuellement le long des marges caudo-latérales de chaque rein, en prenant soin de les éloigner suffisamment des reins [63]. Ces zones de bruit de fond permettent de quantifier la captation des tissus environnants et de la soustraire à la captation rénale mesurée.

Figure 22 : Dessin des zones d'intérêt et des zones de bruit de fond.



C'est ensuite le système de traitement des données qui analyse les autres acquisitions d'après les zones d'intérêt et de bruit de fond. Il en ressort la **courbe de captation rénale** ou **rénogramme** (une courbe pour chaque rein) qui fournit le nombre de coups par seconde pour chaque rein en fonction du temps (c'est à dire le nombre de désintégrations par seconde).

Un certain nombre de corrections sont à apporter afin d'obtenir les résultats les plus précis possibles :

- correction de l'absorption tissulaire des rayonnements dépendant de la profondeur des reins dans l'organisme : ceci est nécessaire chez le chien mais pas chez le chat [37].
- correction des radiations d'interférence avec la délimitation des zones de bruit de fond qui apporte un véritable gain de précision [37, 48, 65].
- correction de la décroissance de la radioactivité au cours du temps.

Cette courbe de captation rénale reflète à elle seule par son profil le fonctionnement rénal : elle matérialise les différents stades que sont la perfusion rénale au premier passage, la captation rénale et enfin l'élimination. La morphologie traditionnelle du rénogramme est dépendante du traceur utilisé : pour le MAG 3 par exemple, on observe une croissance graduelle (pic atteint en 2 à 3 min) dont la pente maximale est généralement atteinte dans les 30 premières secondes, suivi d'une phase de décroissance graduelle [37]. Mais son exploitation plus poussée nécessite un certain nombre de calcul.

b- Exploitation de la courbe de captation rénale.

Plusieurs données peuvent être obtenues par l'exploitation de la courbe de captation rénale, les traceurs conditionnant les données calculables [26, 27, 34, 41, 42].

- Le **pourcentage de captation** du traceur.
- Le **débit de filtration glomérulaire** peut être calculé d'après la courbe de captation rénale du DTPA.

La technique la plus courante est basée sur le calcul du coefficient directeur ou pente de la courbe (défini sur la portion de courbe croissante ayant la pente la plus grande et contenant au moins 3 points [48]) et de l'ordonnée à l'origine [37]. La formule permettant alors le calcul du DFG est la suivante :

$$\text{DFG} = A \times (\text{pourcentage de dose captée par les deux reins}) + B$$

Avec A coefficient directeur et B ordonnée à l'origine.

- Le **débit plasmatique rénal** peut également être calculé par scintigraphie dynamique (utilisant le OIH I ¹²³ ou le MAG 3). C'est un marqueur de la fonction rénale plus fiable que le DFG lorsque ce dernier est diminué car les traceurs utilisés fournissent une meilleure image [37, 55, 64]. Le principe de son calcul est le même que celui du DFG mais on s'intéresse alors aux acquisitions comprises entre les secondes 76 et 165 [37].
- D'autres indicateurs de la fonction rénale peuvent être obtenus par scintigraphie : le débit sanguin rénal, les pentes de captation et d'élimination, la fraction résiduelle à 20 minutes (rapport entre nombre de coups/s à 20 min et nombre de coups/s maximal), ou encore le temps de pic (temps écoulé entre passage de l'embolie dans le cœur et l'amplitude maximale du rénogramme) [27, 48, 49].

c- Obtention de données morphologiques.

Le traceur le plus indiqué lors de recherche de données sur la morphologie rénale est le ^{99m}Tc-DMSA du fait de sa liaison aux cellules du tubule proximal. On peut alors se contenter d'un examen scintigraphique statique, avec cinq acquisitions (dans des incidences différentes) prises entre 1 et 4 heures après l'injection IV [37,64].

L'interprétation des images se fait d'après la visualisation de « zones froides » pouvant traduire la présence d'une masse ou d'un kyste, d'après l'estimation de l'homogénéité de la plage lumineuse (une irrégularité et un aspect moucheté de la captation traduisant une insuffisance rénale avancée) et d'après la forme de la silhouette rénale [37].

Le DMSA a quatre grandes indications en médecine humaine [5] :

- la recherche de séquelles de pyélonéphrite aigue,

- le diagnostic de pyélonéphrite aigue (la captation est alors focalement diminuée dans les sites d'ischémie),
- le diagnostic de dysplasie multikystique,
- la localisation d'un rein ectopique non visualisé par imagerie conventionnelle.

C- Intérêts et limites de la scintigraphie rénale.

a- Intérêts de la scintigraphie rénale.

Si la scintigraphie est devenue si courante en médecine humaine c'est grâce aux différents intérêts qu'elle apporte par rapport aux autres techniques d'exploration de la fonction rénale. Ce sont ces mêmes intérêts qui la rendent de plus en plus pratiquée en médecine vétérinaire.

- Le premier point positif est la **simplicité du protocole** de réalisation de la scintigraphie rénale : il est beaucoup moins contraignant que celui d'une mesure de clairance. L'examen est non invasif, il ne nécessite pas de cathétérisme vésical et peut effectivement être terminé en 2 heures de temps.
- L'évaluation quantitative de la fonction rénale par scintigraphie est **fiable et reproductible**. Elle peut alors prendre une place importante dans le suivi médical d'une affection rénale.
- Mais le principal atout de la médecine nucléaire est certainement de pouvoir évaluer la **fonction rénale séparée**. La scintigraphie rénale est le seul examen complémentaire non invasif pouvant quantifier le fonctionnement rénal individuel. Lors de lésions rénales unilatérales (lithiase, tumeur unilatérale) la décision d'une néphrectomie dépend de la fonction rénale controlatérale : seule la scintigraphie rénale permet de disposer de cette information.

Outre ces intérêts notables, la scintigraphie rénale montre des limites qui expliquent sa faible disponibilité en médecine vétérinaire à l'heure actuelle.

b- Limites de la scintigraphie rénale.

La principale limite rencontrée dans la scintigraphie est la **disponibilité du matériel** nécessaire. Rares sont les structures possédant tout l'équipement indispensable (appareil de scintigraphie et gamma-caméra, hotte adaptée à la manipulation de produits radioactifs, dosimètre, matériel de décontamination...). En médecine vétérinaire cet examen n'est pratiqué en France qu'à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort et à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes.

Dans le même registre, le manipulateur doit avoir reçu la formation lui permettant de manipuler les traceurs, de réaliser la scintigraphie et de l'interpréter. De tels **manipulateurs qualifiés** restent peu nombreux dans le monde vétérinaire à l'heure actuelle.

Le **coût** de la scintigraphie est également un facteur limitant au développement de la médecine nucléaire. Les produits radioactifs sont onéreux et le matériel nécessaire est également très coûteux. A titre d'exemple, une scintigraphie rénale à Maisons-Alfort est facturée 240 euros.

Les réticences rencontrées chez les propriétaires à l'idée de l'injection d'un produit radioactif à leur animal peuvent également intervenir dans certains cas.

Seconde partie : étude expérimentale

PREAMBULE : OBJECTIF DE L'ETUDE.

Si les études menées sur l'utilisation des IECA chez l'homme insuffisant rénal chronique ont prouvé leur effet bénéfique, l'effet des IECA chez le chat insuffisant rénal chronique est controversé.

L'une des difficultés majeures est l'obtention de données d'exploration fonctionnelle rénale précises permettant d'attester d'un effet.

Effectivement la mesure de clairance plasmatique ou urinaire est difficile dans l'espèce féline en raison de son manque de coopération fréquent.

Ces difficultés sont amplifiées lors d'étude sur des chats de clients souffrant d'IRC spontanée.

La scintigraphie rénale permet de pallier à ces problèmes en procurant un moyen simple et précis d'évaluer la fonction rénale.

L'objectif de cette étude est d'estimer l'efficacité du bédazépril dans le traitement de l'IRC féline spontanée grâce à une évaluation de la fonction rénale par scintigraphie.

I- Animaux, matériel et méthodes.

1- Matériel.

A- Animaux.

Ont été sélectionnés pour l'étude des chats atteints d'insuffisance rénale chronique spontanée présentés à la consultation de médecine de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA).

Les propriétaires des chats sélectionnés ont donné leur consentement éclairé et écrit avant l'inclusion de leur animal dans le protocole.

L'étude s'est déroulée de novembre 2003 à juillet 2004.

B- Critères d'inclusion.

Le chat devait être insuffisant rénal chronique spontané à un stade stable de la maladie (exclusion des animaux en phase d'insuffisance rénale aiguë).

Ce diagnostic d'IRC a été réalisé à la phase initiale de l'inclusion suite à :

- un examen clinique (recueil des commémoratifs...),
- un dosage de créatinine et d'urée,
- une analyse urinaire.

C- Critères d'exclusion.

Les chats présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ne pouvaient être inclus dans l'étude :

- propriétaire ne s'engageant pas à revenir pour les visites de contrôle,
- chatte gestante ou allaitante,
- chat présentant une pression artérielle supérieure à 180 mmHg,
- chat présentant un lymphome rénal,
- chat recevant déjà un traitement avec des IECA,
- chat présentant une pyélonéphrite,
- chat présentant une lithiase rénale ou urétérale.

Pour identifier un de ces critères d'exclusion il a fallu réaliser :

- une échographie abdominale,
- un examen bactériologique des urines,
- une mesure de pression artérielle.

D- Population d'étude.

Huit chats ont été inclus dans l'étude, tous de race européenne (6 mâles castrés et 2 femelles castrées), âgés de 4 à 15 ans (moyenne d'âge de 10 ans). Ils ont été identifiés par un chiffre allant de 1 à 8. Le tableau 5 récapitule les données d'inclusion de chaque chat.

L'examen clinique et les résultats des différents examens complémentaires ont permis de catégoriser chaque chat selon la classification IRIS.

E- Traitement expérimental.

Tous les chats inclus dans l'étude ont reçu un traitement à base de bédazépril (Fortekor 5®) à la posologie de 0,5 mg/kg de bédazépril (soit 1/2 comprimé pour un chat de 2,5 à 5 kg et 1 comprimé pour un chat de plus de 5 kg) une fois par jour pendant 6 semaines.

2- Méthodes.

A- Paramètres sanguins.

a- Dosages biochimiques plasmatiques.

Les dosages plasmatiques ont été réalisés le même jour (après décongélation du sérum) au centre de radiothérapie scanner et au laboratoire d'analyse biochimique de l'ENVA.

L'appareil utilisé a été le VET TEST* CHEMISTRY ANALYSER des laboratoires IDEXX pour les dosages de la créatinine, l'urée, le phosphore, les protéines totales et le calcium.

Les dosages de potassium et de bicarbonates ont été réalisés avec l'analyseur EKTACHEM DTE des laboratoires Kodak.

b- Hémogramme.

La numération formule sanguine est réalisée le jour de la scintigraphie au centre de radiothérapie scanner. L'appareil utilisé a été un MS9®.

B- Paramètres urinaires.

a- Densité.

La densité urinaire a été mesurée par réfractométrie.

b- Rapport protéines urinaires / créatinine urinaire.

Le rapport protéines urinaires / créatinine urinaire (PU/CU) a été mesuré au laboratoire d'analyse de l'ENVA. L'appareil utilisé a été l'analyseur Elimat des laboratoires ELITECH.

C- Mesure de pression artérielle.

La pression artérielle a été mesurée par méthode Doppler à la queue (artère caudale).

Trois mesures successives ont été réalisées afin de s'assurer de la fiabilité de la valeur obtenue.

D- Scintigraphie rénale.

a- Appareillage.

L'appareil de scintigraphie utilisé a été celui du centre de radiothérapie scanner. Il s'agissait d'une gamma caméra Elscint APEX SP-6 du laboratoire GE medical system (78533 Buc).

b- Préparation du traceur.

Le traceur a été préparé avec le kit Technescan MAG 3® (flacon de poudre lyophilisée). La préparation du Mercaptoacétylglycine (MAG 3) marqué au Technetium 99m a été réalisée de la façon suivante :

- ajout de 4 à 10 mL de pertechnetate de sodium (Tc 99m) dans le flacon après avoir désinfecté l'opercule perforable à l'alcool,
- homogénéisation du contenu du flacon,
- transfert immédiat du flacon dans l'eau portée à ébullition et incubation durant 10 minutes,
- retrait du flacon et refroidissement pendant 15 minutes à température ambiante,
- observation du contenu du flacon, celui-ci devant être limpide sans aucune particule en suspension.

La préparation de la seringue de Tc-99m-MAG3 a été faite ensuite sous hotte. La dose a été calculée grâce à un système de calibration de radioactivité (l'appareil était un MEDI-202 du laboratoire Medisystem)

E- Méthodes d'analyse des résultats.

a- Données scintigraphiques.

a-1- Obtention du rénogramme.

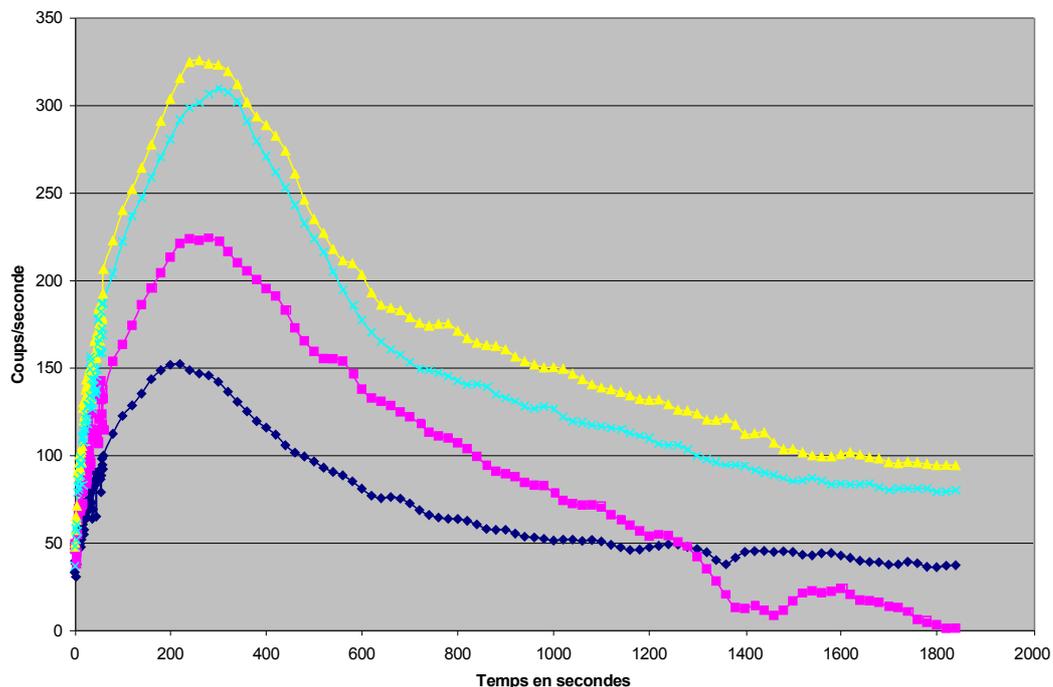
Les données ont été récupérées dans l'ordinateur de l'appareil de scintigraphie : il s'agissait des coordonnées de la courbe de captation rénale du MAG 3 (nombre de coups par seconde en fonction du temps) après correction du bruit de fond.

Quatre séries de données ont été obtenues pour chaque chat correspondant à quatre rénogrammes :

- rein droit avant traitement,
- rein gauche avant traitement,
- rein droit après traitement,
- rein gauche après traitement.

Les quatre courbes de captation ont été tracées (voir les annexes 3 à 10). La figure 23 montre en exemple les rénogrammes obtenus pour le chat n° 7.

Figure 23 : Rénogrammes du chat n°7.



a-2- Exploitation des rénogrammes.

L'analyse des rénogrammes s'est faite en calculant les paramètres suivants pour chacun d'entre eux.

- **L'aire sous la courbe de captation** ($AUC_{\text{captation}}$) entre les secondes 80 et 200, calculée par la méthode des trapèzes.
- La **Vmax** ou valeur maximale du nombre de coups par seconde.
- Le **Tmax** ou temps auquel la Vmax est atteinte.
- La **pente de captation** définie par la valeur de la pente maximale de la courbe de captation (partie ascendante de la courbe).
- La **pente d'élimination** définie par la valeur de la pente maximale de la courbe d'élimination (partie descendante de la courbe).
- La **valeur résiduelle** (V_{1840}/V_{max}) définie comme le rapport entre le nombre de coups par seconde à la fin de l'examen (V_{1840}) et le nombre de coups par seconde maximal (V_{max}).

Parmi ces paramètres, certains permettent d'évaluer :

- la captation rénale du MAG 3 ($AUC_{\text{captation}}$, Vmax, Tmax, pente de captation),
 - l'élimination rénale du MAG 3 (pente d'élimination),
 - la captation et l'élimination rénales du MAG 3 (V_{1840}/V_{max}).
- b- Analyse statistique.

L'unité statistique a été l'animal. Il s'agissait de comparer la fonction rénale avant et après traitement chez un même chat.

Les tests statistiques utilisés ont été réalisés avec une approche bilatérale en utilisant un risque de première espèce α de 5% comme seuil de signification.

Compte tenu du petit échantillon, un test de Wilcoxon apparié a été utilisé.

3- Protocole.

L'étude a compris une évaluation initiale (de l'état clinique et de la fonction rénale), une période d'administration du bédazepil de 6 semaines et une évaluation finale.

A- Evaluation avant traitement.

a- Admission de l'animal.

Après inclusion du chat dans l'étude (et obtention du consentement éclairé du propriétaire) un rendez-vous a été pris pour la réalisation des premiers examens.

L'animal a été présenté en cours de matinée, à jeun depuis la veille au soir et pris en charge au centre de radiothérapie scanner de l'ENVA.

Un examen clinique a été réalisé afin de s'assurer du bon état général de l'animal.

Une mesure de pression artérielle a été réalisée.

b- Réalisation des prélèvements sanguins et urinaires.

Les différentes investigations sont réalisées l'après-midi.

Un cathéter veineux a été mis en place dans chaque veine céphalique.

L'animal a alors été anesthésié : induction au propofol (6 mg/kg) en intraveineux dans l'un des deux cathéters puis intubation trachéale et relai gazeux à l'isoflurane et oxygène pur.

Une fois l'anesthésie stabilisée, deux prélèvements ont été réalisés :

- un prélèvement de sang veineux à la veine jugulaire (un tube sec avec gélose en vue d'analyses biochimiques et un tube EDTA en vue d'un examen hématologique),
- un prélèvement d'urine par cystocentèse à l'aiguille fine (en vue d'examens urinaires), la vessie est vidée.

Le chat a été positionné en décubitus dorsal sur la table de scintigraphie et mis sous perfusion de NaCl 0,9 % (10 mL/kg/h). La tubulure de perfusion a été branchée sur le cathéter par lequel avait été injecté le propofol.

L'animal a été maintenu sous anesthésie pendant 30 minutes afin d'obtenir une stabilisation des paramètres hémodynamiques avant de procéder à la scintigraphie rénale.

c- Réalisation de la scintigraphie.

La gamma caméra a été positionnée au dessus du chat (à quelques centimètres) et centrée sur les reins.

Il a été procédé à l'injection intraveineuse de la seringue de MAG 3 dans le cathéter inutilisé, immédiatement suivie de l'injection de 5 mL de NaCl 0,9 %, le tableau 6 récapitule les doses injectées pour chaque chat.

Tableau 5 : Doses de MAG 3 injectées pour chaque chat.

	Dose de MAG 3 en mCi à la première scintigraphie	Dose de MAG 3 en mCi à la seconde scintigraphie
Chat 1	0.6	1
Chat 2	0.8	0.8
Chat 3	0.7	0.9
Chat 4	0.9	0.9
Chat 5	0.9	0.9
Chat 6	0.9	0.8
Chat 7	0.9	0.9
Chat 8	0.9	0.8

Les acquisitions ont été déclenchées immédiatement après l'injection du MAG 3.

L'enregistrement des données a été réalisé à raison d'une acquisition par seconde pendant la première minute puis d'une acquisition toutes les vingt secondes pendant 29 minutes.

Une fois les acquisitions terminées, le cathéter ayant servi à l'injection du MAG 3 a été retiré et placé à 26 cm du centre de la gamma caméra avec la seringue ayant contenu le MAG 3 afin de mesurer l'activité résiduelle non injectée.

L'anesthésie a été stoppée, le chat a été laissé sous oxygène jusqu'à l'extubation.

d- Hospitalisation de l'animal.

Une fois extubé le chat a été placé dans une cage avec dispositif de récolte d'urine (dans un chenil réservé aux animaux ayant subi une scintigraphie). Une lampe chauffante a été placée devant la cage, le réveil a été surveillé jusqu'à obtention de mouvements volontaires et d'une température rectale supérieure à 36°C.

Le chat a été laissé sous perfusion d'entretien durant la nuit.

e- Sortie de l'animal.

Un examen clinique a été réalisé le lendemain matin, le cathéter a été retiré.

Le chat a été rendu à ses propriétaires dans l'après-midi.

B- Suivi de l'animal.

Une ordonnance a été donnée au propriétaire lors de la sortie de l'animal. Il y était prescrit le traitement au fortikor® à débiter le lendemain (le fortikor® est donné au propriétaire) ainsi qu'un contrôle une semaine plus tard.

Lors de ce contrôle ont été vérifiés :

- le bon état général du chat,
- l'observance du traitement,
- la tolérance du traitement par un contrôle de la créatinémie (dont l'augmentation éventuelle ne doit pas dépasser 20 %).

Durant toute la durée de l'étude les propriétaires ont été invités à téléphoner au clinicien responsable au moindre problème rencontré.

C- Evaluation après traitement.

Après les six semaines de traitement, il a été procédé à la deuxième série d'investigation.

Les manipulations ont été exactement similaires à celles de l'évaluation avant traitement.

II- Résultats.

1- Données d'inclusion de la population d'étude.

Le tableau 5 récapitule les données d'inclusion de chaque chat.

L'examen clinique et les résultats des différents examens complémentaires ont permis de catégoriser chaque chat selon la classification IRIS.

Tableau 6 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des huit chats inclus dans l'étude.

		Chat 1	Chat 2	Chat 3	Chat 4	Chat 5	Chat 6	Chat 7	Chat 8
Sexe		MC	MC	MC	FC	MC	FC	MC	MC
Age (ans)		8	12	11	6	9	14	15	4
Poids (kg)		4.5	4.5	4.9	3.5	4.5	6.5	5	4.6
Motif de consultation initial		Dysurie et vomissements chroniques	Vomissements chroniques	Suivi d'insuffisance rénale	Dysorexie, abattement	Vomissements	Suivi cystite, PUPD	Vomissements chroniques	PUPD
Paramètres biochimiques	Créatinine (mg/L)	23	20	25	22	23	24	23	26
	Urée (g/L)	0.75	0.61	0.46	0.47	0.64	0.57	0.77	0.72
	Phosphorémie (mg/L)	36	37	42	40	34	39	39	59
	Bicarbonates (mmol/L)	19	21	20	19	20	19	20	17
	Potassium (mmol/L)	4.1	4.4	4.2	4.5	5	4.2	5	4.1
Pression artérielle (mmHg)		180	150	170	160	170	140	160	110
Conclusion de l'échographie de l'appareil urinaire		Lipidose rénale physiologique, sédiment vésical	ras	ras	ras	ras	Compatible avec une néphrite interstitielle	Compatible avec une néphrite interstitielle, petits reins.	ras
Paramètres urinaires	Densité urinaire par refractométrie	1.050	1.045	1.030	1.025	1.035	1.048	1.030	1.045
	PU/CU*	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1	0,3	0,2	0,1
	EBU*	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Stade IRIS		2	2	2	2	2	2	2	2

* PU/CU : rapport protéines urinaires/créatinine urinaire ; EBU :examen bactériologique urinaire

2- Paramètres cliniques et biologiques : effets du bédazepril.

A- Paramètres cliniques.

Aucune modification clinique majeure n'est rapportée par les propriétaires après traitement.

Certains propriétaires constatent une amélioration de l'état général de leur chat : les chats 2, 4 et 7 ont un meilleur appétit et une vivacité accrue.

B- Paramètres biologiques.

a- Paramètres biochimiques plasmatiques.

Les résultats des différents dosages biochimiques plasmatiques sont disponibles dans le tableau 7.

Tableau 7 : Effet du bédazepril sur les paramètres biochimiques plasmatiques.

	Créatinine (en mg/L)		Urée (en g/L)		Protéines totales (en g/L)		Phosphore (en mg/L)		Calcium (en mg/L)		Potassium (en mmol/L)		Bicarbonates (en mmol/L)	
	VU : 8-18		VU : 0.3-0.65		VU : 53-85		VU : 31-75		VU : 78-113		VU : 4.3-6.1		VU : 10-21	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Chat 1	18.7	19.6	0.52	0.48	58	67	37	43	93	104	4.1	4	19	15
Chat 2	19.8	22	0.59	0.52	60	48	33	32	94	92	3.9	4,4	21	22
Chat 3	22	21	0.44	0.45	73	89	43	36	98	106	4.2	5.9	20	17
Chat 4	34.2	33	1.01	0.96	61	65	51	53	99	104	3.7	4.1	19	19
Chat 5	17	15.7	0.42	0.46	61	63	36.2	40.2	93	95	3.8	3.7	19	19
Chat 6	24.8	24.4	0.54	0.71	57	56	34	30	100	94	4	3.5	20	19
Chat 7	33.4	25.1	0.33	0.54	68	60	39	36	100	98	4	3.7	19	18
Chat 8	22.4	28.1	0.69	0.7	63	66	39	39	100	105	3.9	4	16	17

VU : Valeurs usuelles.

Aucun effet significatif du bédazepril sur les paramètres biochimiques plasmatiques n'est observé après traitement.

b- Paramètres hématologiques.

Seules les données relatives à la lignée rouge sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Effet du bédazépril sur les données hématologiques.

	Hémoglobine (x 10 ⁹ /L)		Hématocrite (%)		Globules rouges (x 10 ¹² /L)	
	Avant	Après *	Avant	Après	Avant	Après
Chat 1	8.7	5.8	48.7	33.2	10.2	7.27
Chat 2	10.4	7.8	27.3	32.2	6.5	6.8
Chat 3	7.5	4.2	34.1	42.9	7.3	7.4
Chat 4	11.1	10.7	63.5	40.1	11.2	7.7
Chat 5	7.7	7.9	25.8	30	4.8	5.5
Chat 6	11.5	9.5	32.8	30.8	6.7	5.7
Chat 7	11.1	9.8	39.5	35.1	6.7	6.4
Chat 8	8.5	8	29.9	28.9	5.6	5.4

Le taux d'hémoglobine est significativement abaissé six semaines après traitement (* p < 0,05). Aucun effet significatif n'est constaté sur l'hématocrite et le nombre de globules rouges.

c- Paramètres urinaires.

Le tableau 9 présente les densités urinaires mesurées.

Tableau 9 : Effet du bédazépril sur la densité urinaire.

	Densité urinaire	
	Avant	Après
Chat 1	> 1.050	1.046
Chat 2	> 1.050	> 1.050
Chat 3	> 1.050	> 1.050
Chat 4	1.020	1.016
Chat 5	> 1.050	> 1.050
Chat 6	1.030	1.022
Chat 7	1.030	1.044
Chat 8	1.050	1.046

Aucune variation significative n'est constatée entre les valeurs de densité avant et après le traitement au bédazépril.

Le tableau 10 présente les valeurs du rapport PU/CU.

Tableau 10 : Effet du bénazépril sur le rapport PU/CU.

	Rapport PU/CU	
	Avant	Après
Chat 1	0.13	0.27
Chat 2	0.13	0.10
Chat 3	0.11	0.13
Chat 4	0.26	0.40
Chat 5	0.13	0.16
Chat 6	0.12	0.28
Chat 7	0.10	0.17
Chat 8	0.13	0.12

Aucune différence significative n'est observ e à la suite des six semaines d'administration.

C- Pression artérielle.

Les valeurs de pression artérielle mesur es avant et après traitement sont consign es dans le tableau 11.

Tableau 11 : Effet du bénazépril sur la pression artérielle.

	Pression artérielle avant traitement (en mmHg)	Pression artérielle après traitement (en mmHg)
Chat 1	180	160
Chat 2	150	160
Chat 3	170	170
Chat 4	160	150
Chat 5	170	180
Chat 6	140	140
Chat 7	160	160
Chat 8	110	130

Aucune différence significative n'est constat e entre les deux séries de mesure avant et après traitement.

3- Paramètres scintigraphiques : effet du bénazépril.

A- Profil des rénogrammes.

Le profil général du rénogramme reflète à lui seul la fonction rénale globale. Ainsi il est possible d'avoir une estimation grossière du fonctionnement de chaque rein grâce à la simple observation de la courbe de captation.

- Une nette amélioration est constatée pour les chats 2, 3, 4, et 7 de façon bilatérale (voir annexes 4, 5, 6 et 9) :
 - les rénogrammes des chats 3 et 7 présentent un pic et des pentes de captation et d'élimination nettement plus marqués après le traitement,
 - les rénogrammes des chats 2 et 4 retrouvent un profil montrant une première phase croissante suivie de la phase décroissante d'élimination alors qu'ils étaient plats avant le traitement.
- Une amélioration est également observée chez le chat 6, celle-ci étant nette pour le rein gauche mais plus discrète pour le rein droit (annexe 8).
- Une amélioration discrète est constatée pour les chats 5 et 8 : le pic de captation est un peu plus marqué après traitement (annexes 7 et 10).
- Une dégradation marquée du profil des rénogrammes droit et gauche est observée chez le chat 1 : aucune élimination du MAG3 n'est visible après traitement alors que les courbes de captation avant traitement montraient une silhouette normale (annexe 3).

B- $AUC_{\text{captation}}$.

Les valeurs de $AUC_{\text{captation}}$ sont fournies dans le tableau 12.

Tableau 12 : Effet du bénazépril sur l' $AUC_{\text{captation}}$.

	RG 1	RG 2 *	RD 1	RD 2 *
Chat 1	28293	40890	25146	37274
Chat 2	2695	10691	2569	14369
Chat 3	20685	33381	20522	36955
Chat 4	6296	20965	6366	23786
Chat 5	23007	28594	19150	30244
Chat 6	6692	10945	3145	3881
Chat 7	22035	29562	16234	31738
Chat 8	20170	15690	21972	20014

RG1 : rein gauche avant traitement.

RG2 : rein gauche après traitement.

RD1 : rein droit avant traitement.

RD2 : rein droit après traitement.

L' $AUC_{\text{captation}}$ est significativement augmentée après les six semaines d'utilisation du bénazépril (* $p < 0,05$).

C- Pente de captation.

Le tableau 13 fournit les pentes de captation calculées.

Tableau 13 : Effet du bénazépril sur la pente de captation.

	RG 1	RG 2 *	RD 1	RD 2 *
Chat 1	0,53	0,76	0,62	0,65
Chat 2	0,06	0,32	0,1	0,26
Chat 3	0,49	0,91	0,53	0,88
Chat 4	0,46	12,19	0,4	12,59
Chat 5	0,52	0,84	0,46	0,81
Chat 6	0,18	0,22	0,04	0,05
Chat 7	0,5	0,6	0,33	0,62
Chat 8	0,38	0,37	0,5	0,56

RG1 : rein gauche avant traitement.

RG2 : rein gauche après traitement.

RD1 : rein droit avant traitement.

RD2 : rein droit après traitement.

La pente de captation obtenue lors de la seconde scintigraphie est significativement augment e (* $p < 0,05$).

D- Tmax.

Les résultats sont consignés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Effet du bénazépril sur Tmax.

	RG 1	RG 2	RD 1	RD 2
Chat 1	140	1840	140	1840
Chat 2	240	260	180	400
Chat 3	240	180	240	180
Chat 4	28	380	24	400
Chat 5	700	160	620	160
Chat 6	1780	160	320	260
Chat 7	240	180	240	180
Chat 8	340	380	220	360

RG1 : rein gauche avant traitement.

RG2 : rein gauche après traitement.

RD1 : rein droit avant traitement.

RD2 : rein droit après traitement.

Le bénazépril n'affecte pas la valeur du Tmax.

F- Pente d'élimination.

Le tableau 15 présente les résultats des mesures de la pente d'élimination.

Tableau 15 : Effet du bénazépril sur la pente d'élimination.

	RG 1	RG 2	RD 1	RD 2
Chat 1	-0,48	0,12	-0,43	0,11
Chat 2	-0,03	-0,06	-0,04	-0,04
Chat 3	-0,39	-0,89	-0,41	-0,98
Chat 4	0	-0,09	0	-0,08
Chat 5	-0,28	-0,4	-0,22	-0,46
Chat 6	0,03	-0,1	0	-0,01
Chat 7	-0,25	-0,43	-0,18	-0,25
Chat 8	-0,16	-0,24	-0,16	-0,45

RG1 : rein gauche avant traitement.
RG2 : rein gauche après traitement.
RD1 : rein droit avant traitement.
RD2 : rein droit après traitement.

La diminution de la valeur de la pente d'élimination constatée après le traitement n'est pas significative.

G- V1840/Vmax.

Les valeurs du rapport V1840/Vmax sont répertoriées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Effet du bénazépril sur le rapport V1840/Vmax.

	RG 1	RG 2 *	RD 1	RD 2 *
Chat 1	0,0057	1	0,0379	1
Chat 2	0,21	0,45	0,22	0,61
Chat 3	0,12	0,09	0,13	0,09
Chat 4	0,82	0,4	0,88	0,45
Chat 5	0,31	0,16	0,33	0,17
Chat 6	0,99	0,35	0,93	0,47
Chat 7	0,01	0,26	0,25	0,29
Chat 8	0,39	0,4	0,44	0,39

RG1 : rein gauche avant traitement.
RG2 : rein gauche après traitement.
RD1 : rein droit avant traitement.
RD2 : rein droit après traitement.

La diminution de V1840/Vmax après les 6 semaines de traitement n'est pas significative.

4- Bilan.

Le bénazépril améliore la captation rénale comme en témoigne l'amélioration du profil des rénogrammes et l'augmentation significative de la pente de captation et de l' $AUC_{\text{captation}}$.

Aucun effet du bénazépril n'est constaté sur les paramètres biochimiques sanguins et urinaires ou encore sur la pression artérielle. La valeur du taux d'hémoglobine est significativement abaissée après le traitement.

III- Discussion.

L'IRC est une altération définitive et progressive des fonctions endocrines et exocrines du rein qui touche préférentiellement les animaux âgés.

Le SRAA joue un rôle clé dans le développement et l'aggravation des lésions rénales. Les IECA sont considérés à l'heure actuelle comme des molécules permettant de ralentir l'évolution de l'IRC par l'inhibition du SRAA. Ils agissent en limitant l'hypertension glomérulaire et systémique, en diminuant la protéinurie et en retardant le développement de lésions glomérulaires (glomérulosclérose) et tubulaires [40].

L'utilisation des IECA dans le cadre de l'IRC féline est toutefois sujette à controverse. En tout premier lieu, les données démontrant une stimulation du SRAA chez le chat insuffisant rénal chronique sont hétérogènes. Par ailleurs, les études sur l'utilisation des IECA dans cette indication sont peu nombreuses. Sur un modèle expérimental de réduction néphronique le bénazépril a permis une amélioration du DFG dans les néphrons restants. Une étude à large échelle (Benric study) a permis de démontrer une augmentation significative de la durée de survie chez les animaux protéinuriques ($PU/CU > 1$) mais l'évaluation précise de l'effet du bénazépril sur la fonction rénale chez des chats insuffisant rénaux spontanés est peu documentée.

L'exploration de la fonction rénale peut faire appel à des paramètres statiques (dosage de la créatinémie) dont les limites ont été développées précédemment, ou à une exploration dynamique appréciée pour sa précision.

L'objectif de cette étude a donc été d'évaluer l'effet du bénazépril chez le chat atteint d'IRC spontanée à l'aide de paramètres statiques et dynamiques d'exploration fonctionnelle rénale.

Le groupe d'animaux utilisés est une population volontairement homogène : absence de protéinurie et d'hypertension. Ainsi nous avons inclus huit chats appartenant tous au stade 2 de la classification IRIS. S'il peut paraître dommageable que la néphropathie primitive n'ait pas été caractérisée chez ces animaux, il est cependant fort probable que les lésions soient de nature tubulo-interstitielle. En effet, l'absence de protéinurie significative suggère des lésions intéressant préférentiellement le secteur tubulo-interstitiel. Par ailleurs, le rôle anti-protéinurique établi des IECA aurait été un facteur de confusion. De même, en dépit d'un effet anti-hypertenseur négligeable des IECA dans l'espèce féline, l'inclusion d'animaux hypertendus auraient également compliqué l'interprétation des résultats.

Certains propriétaires ont constaté une amélioration de l'état général et de l'appétit de leur chat. Cet effet a été précédemment rapporté par d'autres études [67]. Dans notre étude, l'absence de groupe placebo minore cette observation.

L'utilisation du bénazépril n'a pas modifié les valeurs des paramètres biochimiques plasmatiques, en particulier la créatinine. Sur un modèle expérimental, l'énalapril avait amélioré le DFG mais le taux de créatinine était resté inchangé, ce qui souligne l'intérêt d'une évaluation plus précise de la fonction rénale[8].

L'exploration fonctionnelle dynamique a été réalisée dans cette étude par

scintigraphie. Les méthodes de référence classiques d'exploration fonctionnelle font appel à la mesure de clairance d'une substance exclusivement et librement filtrée (mesure du DFG) ou filtrée et sécrétée (mesure du DPR). Chez le chat, la réalisation de prise de sang itératives (clairance plasmatique) est souvent tributaire du caractère et du bon vouloir de l'animal. Par ailleurs, le placement d'un chat dans une cage à métabolisme (clairance urinaire) afin de recueillir les urines de 24 heures nécessite souvent plusieurs jours d'acclimatation. Ce délai est difficilement acceptable pour les propriétaires.

La scintigraphie paraît être un moyen très séduisant d'explorer précisément la fonction rénale. Toutefois, elle présente certains inconvénients généraux (anesthésie, manque de disponibilité et coût) et des inconvénients plus spécifiques aux objectifs que nous nous étions fixés. Idéalement, nous souhaitons suivre l'évolution du DFG après traitement. Pour ce faire un autre traceur aurait dû être utilisé : le DTPA. Toutefois, les images obtenues avec ce traceur lors d'une fonction rénale altérée sont de mauvaise qualité, c'est pourquoi le MAG 3 a été choisi.

Le MAG 3 permet la mesure du DPR mais la mesure exacte de ce dernier ne peut cependant être obtenue en l'absence de prélèvements plasmatiques itératifs. C'est pourquoi seuls des indices permettant de comparer les rénogrammes ont été utilisés. La phase initiale d'activité croissante du rénogramme (en rapport avec l'accumulation du traceur dans la lumière tubulaire des néphrons) est directement dépendante de la capacité fonctionnelle du rein, et plus précisément de la sécrétion proximale et du DPR dans le cas du MAG 3.

Le bénazépril a permis d'améliorer la fonction de captation rénale comme en témoigne l'augmentation significative de la pente de captation et de l'AUC_{captation} après les six semaines de traitement. Ces données évoquent une amélioration significative du DPR et une diminution des résistances vasculaires.

Ces éléments avaient déjà été rapportés sur des modèles expérimentaux et sur des chats persans atteints de polykystose (non insuffisants rénaux et traités avec de l'énalapril). Mais à notre connaissance, il s'agit du premier travail réalisé dans une population atteinte d'IRC spontanée et symptomatique.

Nous pouvons regretter l'absence de groupe témoin, toutefois ce concept nous est apparu contraire à l'éthique.

Les résultats obtenus dans le cas du chat 1 sont surprenants. La dégradation majeure de la fonction rénale constatée lors de la seconde scintigraphie nous a conduit à arrêter le traitement malgré l'absence de dégradation de l'état général. L'explication de cette détérioration peut être plurifactorielle : lithiase urétérale obstructive, crise d'insuffisance rénale aigue. Une sténose des artères rénales aurait pu expliquer les images obtenues ; il s'agit d'une contre-indication à l'utilisation des IECA chez l'homme [43]. Cependant, cette affection est considérée comme rarissime chez les carnivores domestiques.

Nous constatons une diminution significative du taux d'hémoglobine après traitement (plus marquée chez quatre chats). La diminution de la synthèse d'érythropoïétine est considérée comme une manifestation du dysfonctionnement exocrine du rein entraînant une anémie arégénérative. L'évolution de l'IRC chez ces chats peut ainsi expliquer l'aggravation de l'anémie. Cependant, il a été également rapporté un effet propre des IECA sur le taux d'hémoglobine. Ainsi une diminution de ce paramètre est décrite chez l'homme insuffisant rénal chronique après 90 jours de traitement à l'énalapril (en comparaison à un

groupe placebo) [36]. Dans le groupe traité, une diminution du taux d'érythropoïétine est constatée, ce qui suggère un effet direct de l'IECA sur cette hormone. Nous n'avons pu étayer cette donnée dans notre projet, un dosage d'érythropoïétine aurait été intéressant pour confirmer cette hypothèse.

L'une des principales perspectives de ce travail est d'élargir ces résultats à d'autres stades de la classification IRIS. En effet, si l'utilisation d'un traitement néphroprotecteur aux stades débutants paraît séduisante, la prescription d'IECA est fortement discutée sur des animaux à un stade avancé. Toutefois, la perspective d'anesthésier à deux reprises des chats fortement urémiques est éthiquement difficile à envisager. La publication récente validant une méthode d'exploration fonctionnelle rénale ne nécessitant que deux prélèvements sanguins est un élément très intéressant pour des projets futurs [29].

Conclusion

L'utilisation bien réelle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'insuffisance rénale chronique féline est encore sujette à discussion. Le nombre d'études publiées est très limité, en particulier chez l'animal spontanément insuffisant rénal chronique.

Nous avons rapporté un effet bénéfique du bénazépril sur les résistances vasculaires rénales (évalué par scintigraphie au MAG 3) et ce pour la première fois dans un groupe de huit chats atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 2 de la classification IRIS.

Les données obtenues dans cette étude alimentent les arguments qui soutiennent le rôle clé des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la néphroprotection.

Bibliographie

1. ADAMS LG, Polzin DJ, OSBORNE CA, O'BRIEN TD. Correlation of urine protein / creatinine ratio and twenty-four- hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. *J Vet Intern Med*, 1992, **6**, 36-40.
2. BARBER P. Diagnosis and management of chronic renal failure in the cat. In *Pract*, 2003, 306-311.
3. BARBER PJ, RAWLINGS JM, MARKWELLPJ, ELLIOTT J. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *J Small Anim Pract*, 1999, **40**, 62-70.
4. BARTHEZ PY, HORNOF WJ, COWGILL LD, NEAL LA, MICKEL P. Comparison between the scintigraphic uptake and plasma clearance of 99m-Tc-diethylenetriaminepentacetic acid (DTPA) for the evaluation of the glomerular filtration rate in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 1998, **39**, 470-474.
5. BONNIN F, LOTTMAN H. Scintigraphie rénale: un examen majeur pour les uropathies de l'enfant. *Presse méd*, 1996, **25**, 571-572.
6. BRAUN JP, COTARD JP, DELVERDIER M et al. Les indispensables de l'animal de compagnie, exploration biologique du rein. *PMCAC édition*, 1996, 39-49.
7. BRAUN JP, LEFEBVRE HP, WATSON DJ. Creatinine in the dog : a review. *Vet Clin Pathol*, 2003, **32**, 162-179.
8. BROWN SA, BROWN CA, JACOBS G, STILES J, HENDI RS, WILSON S. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *Am J Vet Res*, 2001, **62**, 375-383.
9. BROWN SA, CROWELL WA, BROWN CA, BARSANTI JA, FINCO DR. Pathophysiology and management of progressive renal disease. *Vet J*, 1997, **154**, 93-109.
10. BROWN SA. Quoi de neuf dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique chez le chat ? *Waltham focus*, 2005, **15**, 2-5.
11. BROWN SA. The hypertensive cat with chronic renal insufficiency. *Waltham Focus*, 2002, **12**, 28-33.
12. CANTAROVICH, RANGOONWALA B. Therapeutic effects of angiotensin II inhibition or blockade on progression of chronic renal disease. *Int J Clin Pract*, 2003, **57**, 801-822.
13. CAREY RM, SIRAGY HM. Newly recognized components of the rennin-

angiotensine system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*, 2006, **24**, 261-271.

14. COTARD JP. Néphrologie et urologie du chien et du chat. PMCAC édition, 1993, 121-157.
15. DIBARTOLA SP, RUTGERS HC, ZACK PM, TARR MJ. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc*, 1987, **190**, 1196-1202.
16. DLUHY RG, WILLIAMS GH. Endocrine hypertension. In: WILSON JD, FOSTER DW, KRONENBERG HM, LARSEN PR. Williams textbook of endocrinology. 9th edition. Philadelphia. 1998. 729-747.
17. DROST WT, McLOUGHLIN MA, MATTOON JS, LERCHE P, SAMII VF, DIBARTOLA SP et al. Determination of extrarenal plasma clearance and hepatic uptake of technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine in cats. *Am J Vet Res*, 2003, **64**, 1076-1080.
18. ELLIOTT DA. Traitement nutritionnel de l'insuffisance rénale chronique. *Waltham focus*, 2005, **15**, 14-19.
19. ELLIOTT J, BARBER PJ, SYME HM, RAWLINGS JM, MARKWELL PJ. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. *J Small Anim Pract*, 2001, **42**, 122-129.
20. ELLIOTT J, BARBER PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, 1998, **39**, 78-85.
21. ELLIOTT J, RAWLINGS JM, MARKWELL PJ, BARBER PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract*, 2000, **41**, 235-242.
22. ELLIOTT J, SYME HM, MARKWELL PJ. Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *J Small Anim Pract*, 2003, **44**, 261-268.
23. FINCO DR, BROWN SA, BROWN CA, CROWELL WA, SUNVOLD G, COOPER TL. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *Am J Vet Res*, 1998, **59**, 575-582.
24. FONTAINE-VERDIER E, PRIYMENKO N. Physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique chez les carnivores domestiques : les différentes théories. *Rev Med Vet*, 2003, **154**, 17-29.
25. FOREST M. Département de biologie, Cegep St Jérôme, Québec.cours.cstj.net/101-902-m.f/bio903/Urinaire/anatomiedurein.htm. L'anatomie des reins. (Mars 2006).
26. FUSELLIER M, DESFONTIS JC, MADEC S, GAUTIER F, MARESCAUX

- L, DEBAILLEUL M et al. Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Vet Pharmacol Therap*, 2005, **28**, 581-586..
27. GARNIER P. Hypertension artérielle rénovasculaire et scintigraphie rénale sensibilisée par le captopril [en ligne], mis à jour le 02/05/99, [?] (consulté le 15/02/06).
 28. GOY-THOLLOT I. Les techniques de mesure de la clairance urinaire. Le point vétérinaire numéro spécial urologie et néphrologie, 2001, 30-31.
 29. GOY-THOLLOT I, BESSE S, GARNIER F, MARIGNAN M, BARTHEZ PY. Simplified methods for estimation of plasma clearance of iohexol in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 2006, **20**, 52-56.
 30. GRAUER GF. Fluid therapy in acute and chronic renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1998, **28**, 609-622.
 31. GUYTON, HALL. Précis de physiologie médicale. 2d édition, 2000, 335-338.
 32. HENIK RA, SNYDER PS, VOLK LM. Treatment of systemic hypertension in cats with amlodipine besylate. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1997, **33**, 226-234.
 33. HOU FF, ZHANG X, ZHANG GH, XIE D, CHEN PY, ZHANG WR et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 131-140.
 34. ITKIN RJ, KRAWIEC DR, TWARDOCK AR, GELBERG HB. Quantitative renal scintigraphic determination of effective renal plasma flow in dogs with normal and abnormal renal function, using ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine. *Am J Vet Res*, 1994, **55**, 1660-1665.
 35. JENSEN JL, HENIK RA, BROWNFIELD M, ARMSTRONG J. Plasma rennin activity and angiotensin I and aldosterone concentrations in cats with hypertension associated with chronic renal disease. *Am J Vet Res*, 1997, **58**, 535-540.
 36. KAMPER AL, NIELSEN OJ. Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest*, 1990, **50**, 611-618.
 37. KERL M.E, COOK CR. Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2005, **20**, 31-38.
 38. KING JN, FONT A for the Benric Study Group. Effect of benazepril in chronic renal insufficiency in cats: interim results from the Benric clinical trial.
 39. KING JN, MAURER M, TOUTAIN PL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the disposition and effect of benazepril and benazeprilat in cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, **26**, 213-224.

40. LEFEBVRE HP, TOUTAIN PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, **27**, 265-281.
41. LORA-MICHIELS M, ANZOLA K, AMAYA G, SOLANO M. Quantitative and qualitative scintigraphic measurement of renal function in dogs exposed to toxic doses of gentamicin. *Vet Radiol Ultrasound*, 2001, **42**, 553-561.
42. MAGHRABY T, ECK-SMIT B, FIJTER J, PAUWELS E. Quantitative scintigraphic parameters for the assessment of renal transplant patients. *Eur J Radiol*, 1998, **28**, 256-269.
43. MANSOOR GA, WHITE WB, FRIEDMAN NC. Normal-appearing captopril MAG 3 renal scintigraphy in hemodynamically significant renal artery stenosis. A case report. *Angiology*, 1995, **46**, 929-935.
44. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G, LOCATELLI F, MANN JFE, MOTOLESE M et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 939-945.
45. MATHUR S, BROWN CA, DIETRICH UM, MUNDAY JS, NEWELL MA, SHELDON SE et al. Evaluation of a technique of inducing hypertensive renal insufficiency in cats. *Am J Vet Res*, 2004, **65**, 1006-1013.
46. MICHEL JB, BONVALET JP. Système rénine-angiotensine, aldostérone, cœur et vaisseaux. In : HITTINGER L, BERTHEZENE F, CASTAIGNE A, DUBOIS-RANDE JL, PLOUIN PF. *Hormones, Coeur et vaisseaux*. Paris. 1997, 171-212.
47. MILLER H, LEHMKUHL LB, SMEAK DD, DIBARTOLA SP, RADIN J. Effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the rennin-angiotensin-aldosterone system in cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Vet Res*, 1999, **60**, 1516-1525.
48. MITCELL SK, TOAL RL, DANIEL GB, ROHRBACH BW. Evaluation of renal hemodynamics in awake and isoflurane-anesthetized cats with pulsed-wave Doppler and quantitative renal scintigraphy. *Vet radiol ultrasound*, 1998, **39**, 451-458.
49. MORETTI JL, RIGO P, BISCHOF-DELALOYE A, TAILLEFER R, CAILLAT-VIGNERON N, KARCHER G. *Imagerie nucléaire fonctionnelle*, Paris, 1991, 189-208.
50. NAGODE LA, CHEW DJ, PODELL M. Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1996, **26**, 1293-1322.
51. NGUYEN P, SILIART B, DUMON H. Nutrition clinique de l'insuffisant rénal chronique. *La dépêche vétérinaire, supplément technique n°83*, 2003.

52. OSBORNE CA, STEVENS JB. Analyse urinaires: guide clinique. Bayer, Leverkusen, 2001, 12-16.
53. PLANTIGA EA, EVERTS H, KASTELEIN AMC, BEYNEN AC. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Vet Rec*, 2005, **157**, 185-187.
54. POLZIN DJ, OSBORNE CA, ROSS S, JACOB F. Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed? *J Feline Med Surg*, 2000, **2**, 75-82.
55. PRIGENT A. Méthodes d'investigation radio-isotopique en uro-néphrologie [en ligne, <http://www.med.univ-rennes1.fr>] (consulté le 15/02/06).
56. RUBIN SI. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1997, **27**, 1331-1352.
57. STEELE JL, HENIK RA, STEPIEN RL. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma aldosterone concentration, plasma rennin activity, and blood pressure in spontaneously hypertensive cats with chronic renal disease. *Vet ther*, 2002, **3**, 157-166.
58. SYME HM, BARBER PJ, MARKWELL PJ, ELLIOTT J. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure in initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, **220**, 1799-1804.
59. SYME HM. Diagnostic et traitement de l'hypertension féline. *Waltham focus*, 2005, **15**, 31-37.
60. TAUGNER F, BAATZ G, NOBILING R. The renine-angiotensine system in cats with chronic renal failure. *J Comp Path*, 1996, **115**, 239-252.
61. TOUTAIN PL, LEFEBVRE HP, KING JN. Benazeprilat disposition and effect in dogs revisited with a pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling approach. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **292**, 1087-1093.
62. TOUTAIN PL, LEFEBVRE HP. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, **27**, 515-525.
63. TWARDOCK AR, KRAWIEC DR, ITKIN RJ. Fonctionnal renal scintigraphy. In: BERRY CR, DANIEL GB. *Handbook of veterinary nuclear medicine*, 122-130.
64. TWARDOCK AR, KRAWIEC DR, LAMB CR. Kidney scintigraphy. *Seminars in veterinary medicine and surgery*, 1991, **6**, 164-169.
65. URIBE D, KRAWIEC DR, TWARDOCK AR, GELBERG HB. Quantitative renal scintigraphic determination of the glomerular filtration rate in cats with

normal and abnormal kidney function, using 99m-diethylenetriaminepentaacetic acid. Am J Vet Res, 1992, **53**, 1101-1107.

66. WATSON DJ, LEFEBVRE HP, CONCORDET D, LAROUTE V, FERRE JP, BRAUN JP et al. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs : comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. J Vet Intern Med, 2002, **16**, 22-33.
67. WITTE S, GOLDENTHAL E, KING JN. Effects of benazepril HCl in healthy cats during long term treatment. J Vet Intern Med, 2003, **17**, 436.

Annexes

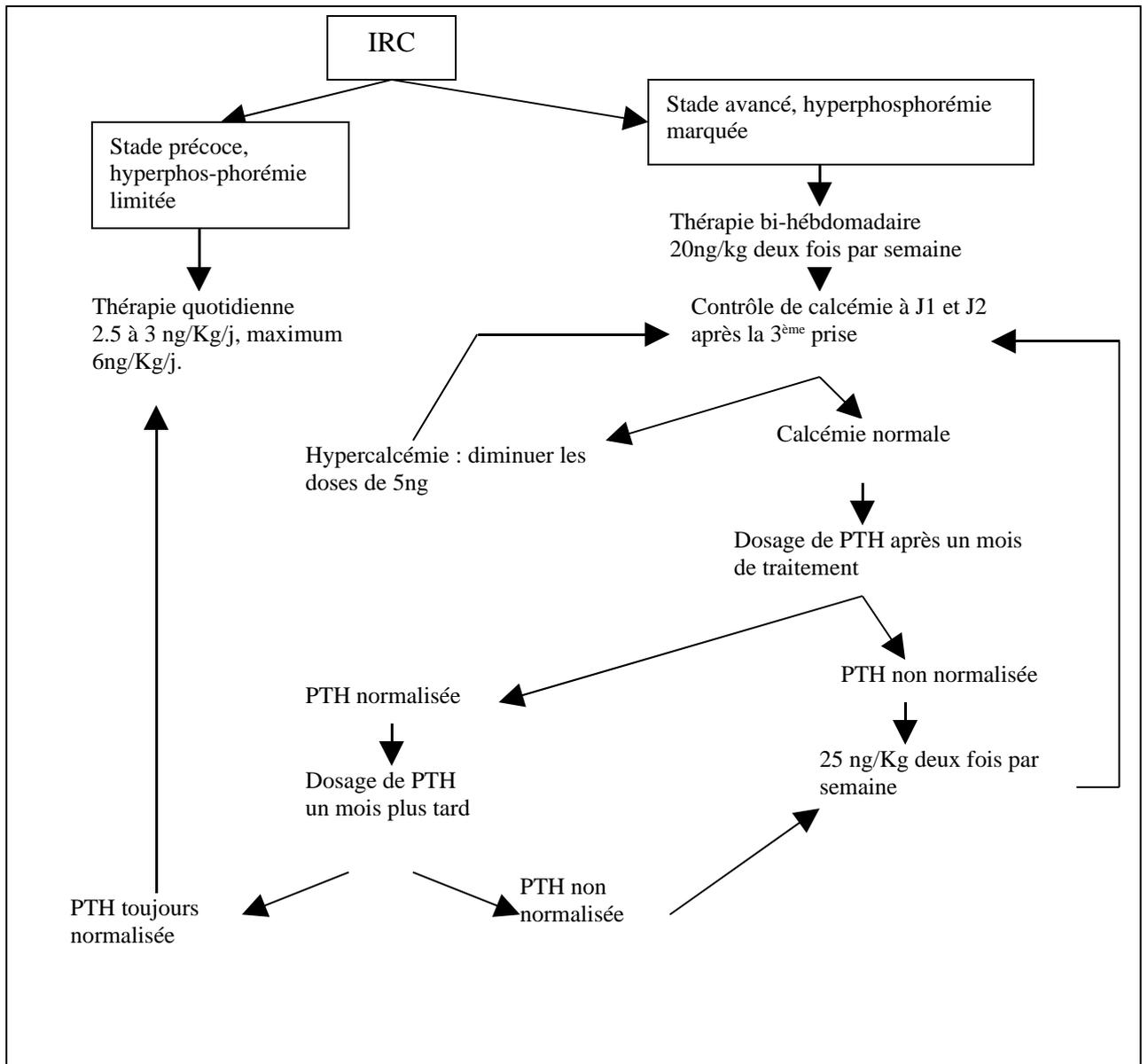
Annexe 1 : Ration ménagère type pour un chat insuffisant rénal chronique.

Les quantités proposées correspondent à un **apport énergétique d'environ 200 kcalEM**.

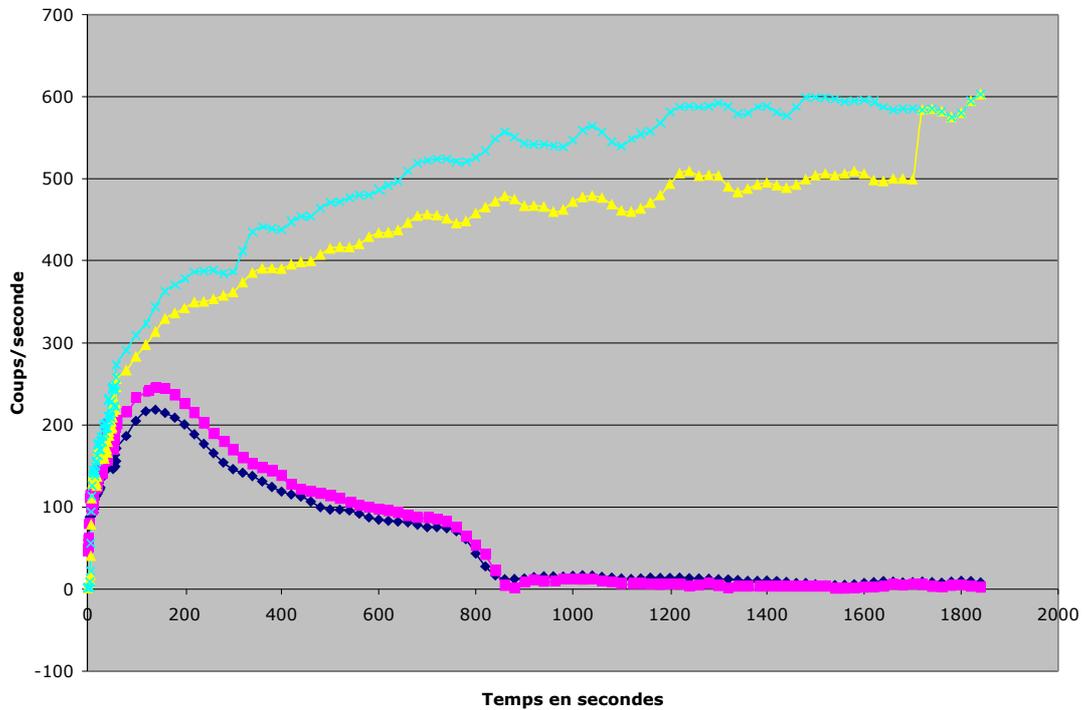
Ces valeurs sont à ajuster en fonction du poids idéal du chat, en gardant les mêmes proportions, pour couvrir son besoin énergétique.

RPC (G PROTÉINES/MCAL)	81	75	72	70
Viande maigre	75 g	25	65 g	25
Viande grasse	/	50	/	40
Riz cuit	20 g	20 g	30 g	30
Lentilles cuites	10 g	10 g	10 g	10
Huile de colza	2 cuillères à café (8g)	1 cuillère à café (4g)	2 cuillères à café (8g)	1 cuillère à café (4g)
Calicidose ND (0,5 Ca/sachet)	1 sachet			
Tonivit ND	1 goutte/kg de chat			

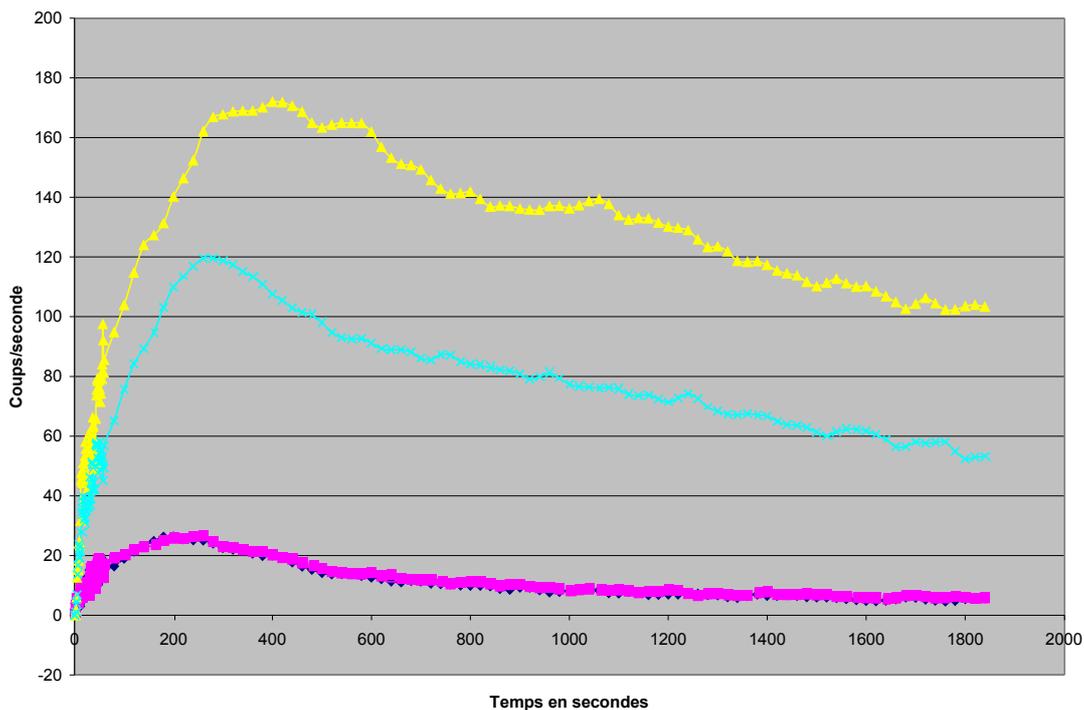
Annexe 2 : Schéma thérapeutique du calcitriol.



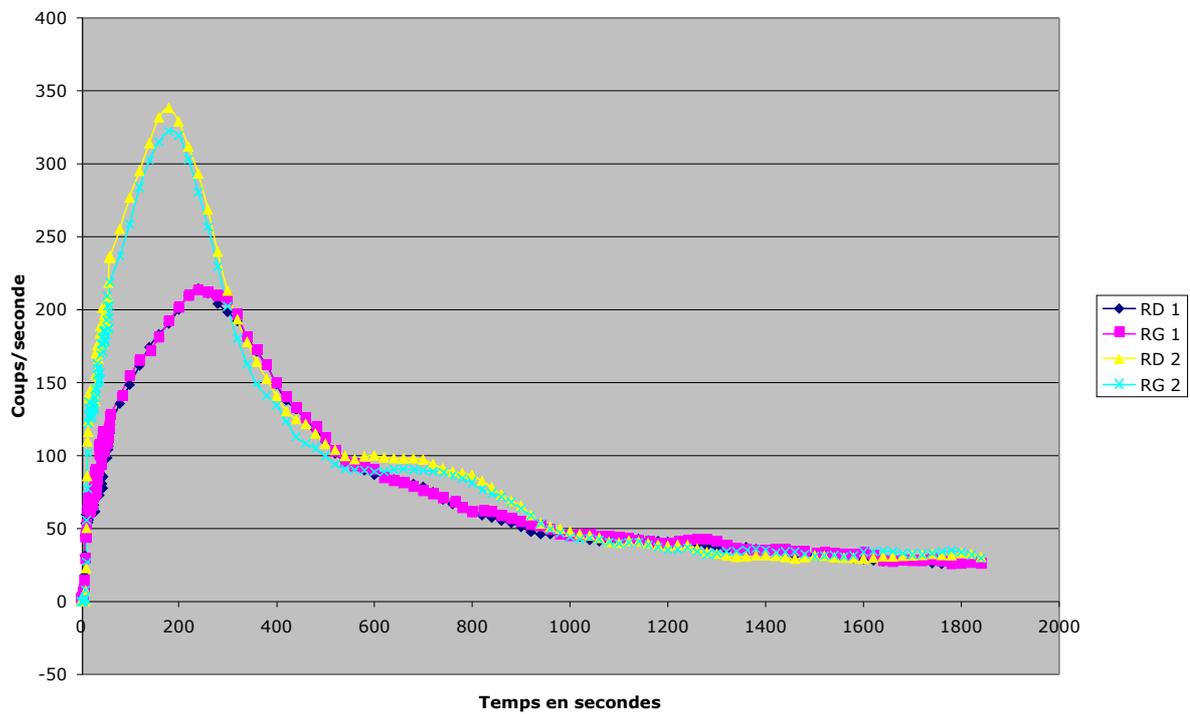
Annexe 3 : Rénogrammes du chat n°1 avant traitement (n°1) et après traitement (n°2).



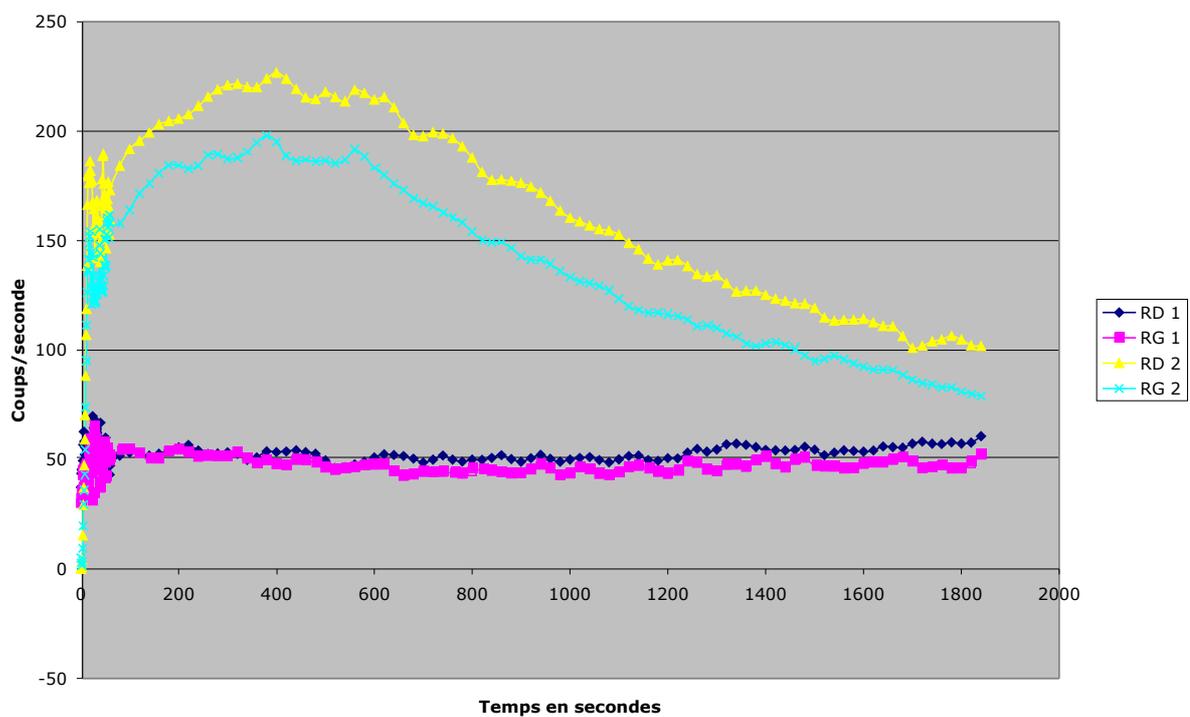
Annexe 4 : Rénogrammes du chat n°2 avant traitement (n°1) et après traitement (n°2).



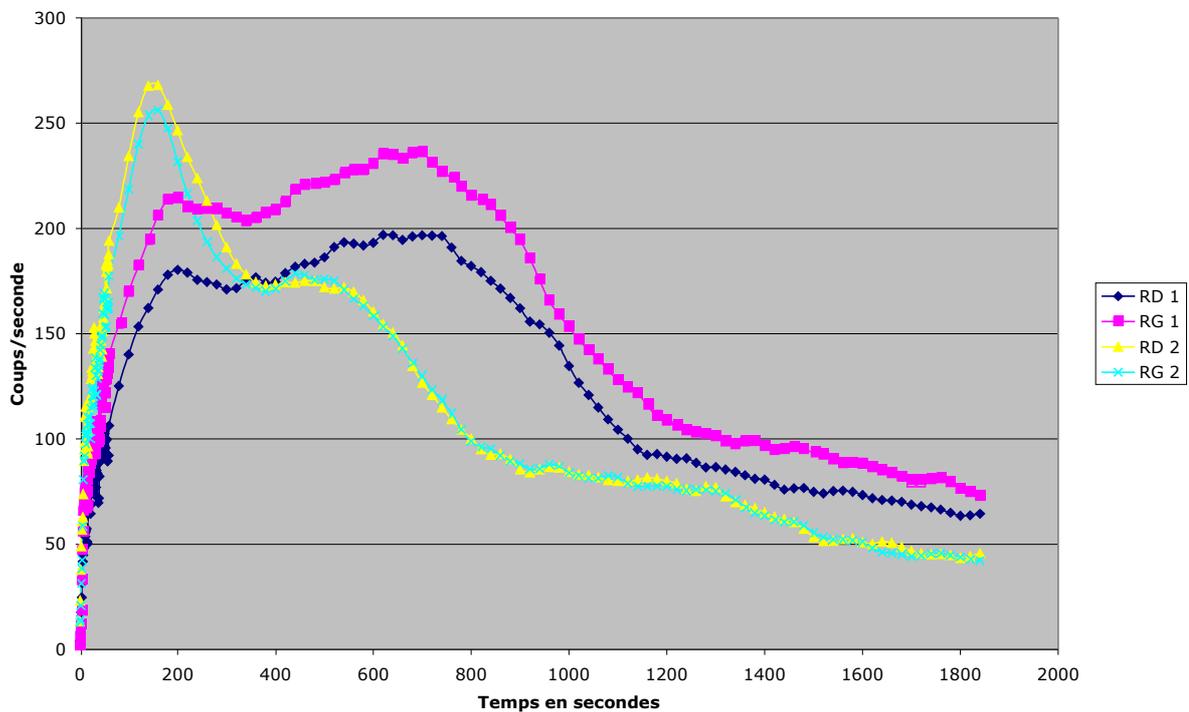
Annexe 5 : Rénogrammes du chat n°3 avant traitement (n°1) et après traitement (n°2).



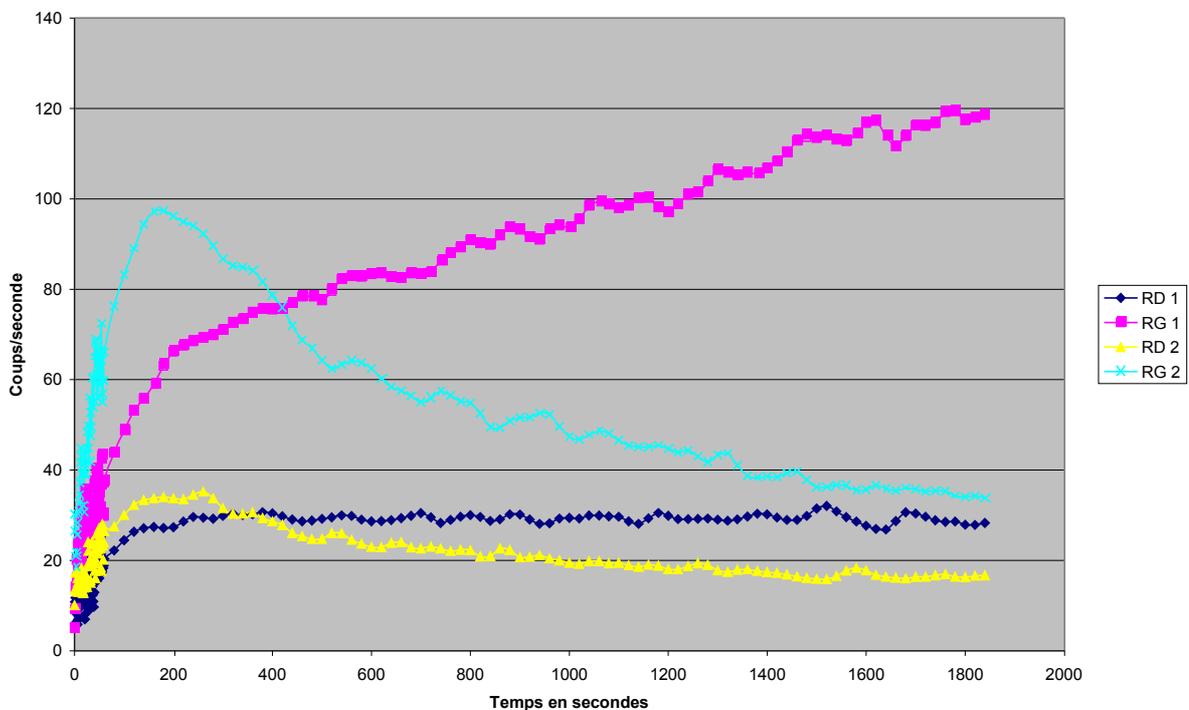
Annexe 6 : Rénogrammes du chat n°4 avant traitement (n°1) et après traitement (n°2).



Annexe 7 : Rénogrammes du chat n°5 avant traitement (n°1) et après traitement (n°2).

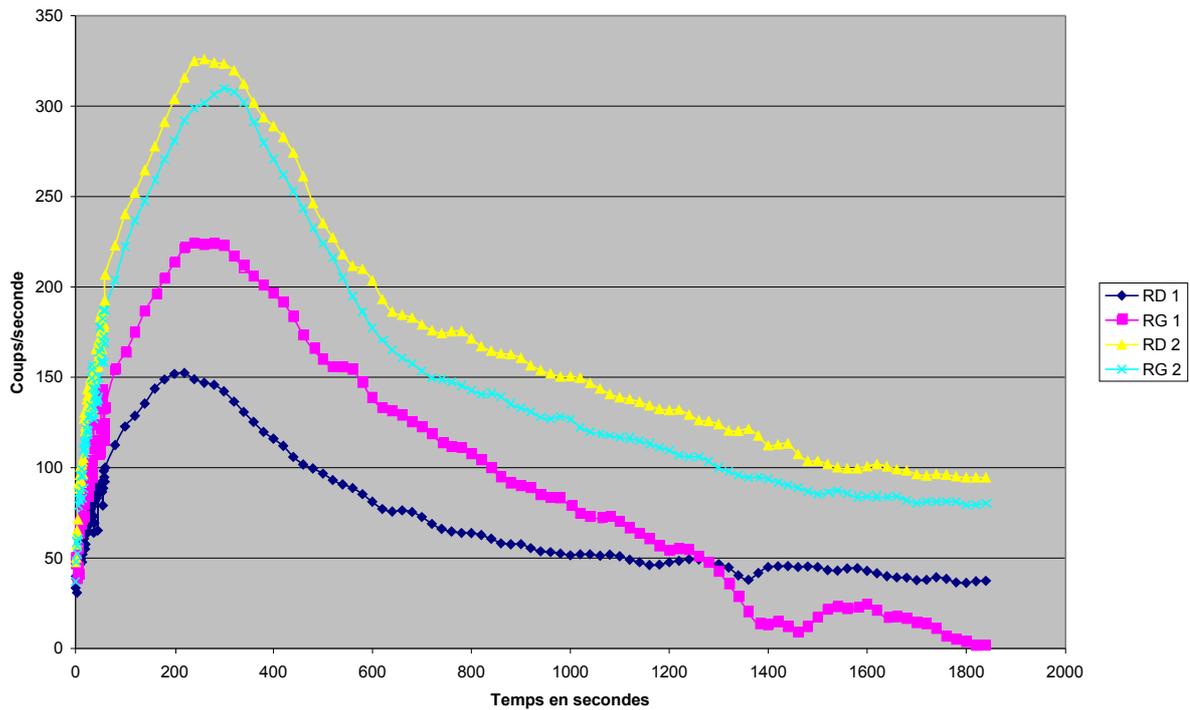


Annexe 8 : Rénogrammes du chat n°6 avant traitement (n°1) et après traitement (n°2).



Annexe 9 : Rénogrammes du chat n°7 avant traitement (n°1) et après

traitement (n°2).



Annexe 10 : Rénogrammes du chat n°8 avant traitement (n°1) et après traitement (n°2).

