

## TABLE DES MATIERES

	Page
Liste des figures	14
Liste des tableaux	15
Introduction	17
I. Partie Bibliographique	18
I.1. La race Dogue de Bordeaux	19
I.1.1. Historique de la race	19
I.1.2. Données démographiques	22
I.1.3. Standard de la race (14.04.1995)	23
I.1.4. Principales affections	24
I.1.4.1. Affections dermatologiques	25
I.1.4.2. Affections ostéo-articulaires	25
I.1.4.3. Affections endocriniennes	26
I.1.4.4. Affections cardiaques	27
I.1.4.5. Affections rénales	28
I.1.4.6. Affections oculaires	28
I.1.4.7. Autres affections	28
I.2. Mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène	29
I.2.1. La créatinine	29
I.2.1.1. Données générales	29
I.2.1.2. Facteurs analytiques et dosage de la créatininémie	30
I.2.1.3. Facteurs de variations physiologiques	31
I.2.2. Principe de clairance et débit de filtration glomérulaire (DFG)	32
I.2.2.1. Définitions et méthode de calcul	32
I.2.2.2. Principaux facteurs de variation du DFG	35
I.2.3. Test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène (TCPCE)	36
II. Partie expérimentale	38
II.1. Objectifs de l'étude	39
II.2. Matériel et méthode	39
II.2.1. Animaux	39
II.2.2. Solution de créatinine et administration	40
II.2.3. Prélèvements sanguins	40
II.2.4. Dosages biochimiques plasmatiques	41
II.2.5. Analyses pharmacocinétiques	41
II.2.6. Analyses statistiques	42
II.2.6.1. Statistiques descriptives	42
II.2.6.2. Influence des variables biologiques et modèle général linéaire	42
II.2.7. Stratégie de prélèvements limités	43
II.3. Résultats	43
II.3.1. Description de la population	43
II.3.2. Cinétique plasmatique de la créatinine exogène	45
II.3.3. Facteurs de variation de la créatinine plasmatique	47
II.3.4. Facteurs de variation de la clairance plasmatique de la créatinine	49
II.3.5. Stratégie de prélèvements limités	51
II.4. Discussion	53
Conclusion	57
Agréments	58
Bibliographie	59
Annexe 1. Standard du Dogue de Bordeaux	73

## LISTE DES FIGURES

	Page
<b>Figure 1.</b> Evolution du nombre de Dogue de Bordeaux inscrits au LOF depuis 2001.	23
<b>Figure 2.</b> Photographie d'un Dogue de Bordeaux adulte mâle.	24
<b>Figure 3.</b> Illustration de la règle des trapèzes pour le calcul de l'AUC.	34
<b>Figure 4.</b> Profils individuels de la concentration plasmatique de la créatinine en fonction du temps chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains après l'administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg).	46
<b>Figure 5.</b> Profil de la concentration plasmatique moyenne de la créatinine en fonction du temps chez 10 femelles et 10 mâles Dogues de Bordeaux adultes sains après l'administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg).	46
<b>Figure 6.</b> Valeurs de DFG calculées à partir du modèle général linéaire en fonction des valeurs de DFG observées chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains.	51
<b>Figure 7.</b> Stratégie de prélèvements limités. Valeur absolue de l'erreur relative (%) pour le calcul de la clairance plasmatique de la créatinine avec une stratégie de prélèvements limités.	52

## LISTE DES TABLEAUX

	Page
<b>Tableau 1.</b> Critères d'inclusion et de non inclusion appliqués lors de la sélection de la population étudiée.	39
<b>Tableau 2.</b> Statistiques descriptives de l'âge et du poids des 20 Dogues de Bordeaux étudiés.	43
<b>Tableau 3.</b> Statistiques descriptives des variables biochimiques plasmatiques et de l'hématocrite chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains.	44
<b>Tableau 4.</b> Effet du sexe. Résultats du test de Student pour l'influence du sexe sur les variables suivantes : âge, poids, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, chlorure, calcium, phosphore, protéines totales, ASAT, ALAT, CK, PAL, cholestérol, triglycérides et hématocrite observées chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains.	45
<b>Tableau 5.</b> Paramètres pharmacocinétiques de la créatinine chez les 20 Dogues de Bordeaux adultes sains.	47
<b>Tableau 6.</b> Résultats de l'ANOVA à un facteur pour l'influence sur la concentration plasmatique basale de la créatinine des variables suivantes : âge, poids, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, chlorure, calcium, phosphore, protéines totales, ASAT, ALAT, CK, PAL, cholestérol, triglycérides et hématocrite chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains.	48
<b>Tableau 7.</b> Valeur de $R^2$ pour les corrélations de la créatinine plasmatique avec séparément la créatinine, le poids, l'âge, les protéines totales, le phosphore, l'urée, le glucose et les PAL.	48
<b>Tableau 8.</b> Valeur de $R^2$ pour tous les modèles à deux variables ayant un effet statistiquement significatif sur la concentration plasmatique basale de la créatinine.	49
<b>Tableau 9.</b> Résultats de l'ANOVA à un facteur pour l'influence sur la clairance plasmatique de la créatinine des variables suivantes : âge, poids, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, chlorure, calcium, phosphore, protéines totales, ASAT, ALAT, CK, PAL, cholestérol, triglycérides et hématocrite observés chez 20 Dogues de Bordeaux adulte sains.	50
<b>Tableau 10.</b> Stratégie de prélèvements limités pour l'optimisation du calcul de AUC pour un nombre de prélèvements donné.	52



## Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une cause majeure de mortalité chez le chien et son diagnostic est souvent tardif et de mauvais pronostic (Lees, 2004 ; Watson et coll., 2003). En effet, les manifestations cliniques apparaissent lorsque 75 % de la masse fonctionnelle rénale est lésée (Lees, 2004 ; Almy et coll., 2002 ; Watson et coll., 2002). De plus, la créatinine plasmatique, principal marqueur plasmatique de la fonction rénale dosé en routine, est peu sensible dans les premiers stades d'évolution de la maladie (Grauer, 2005 ; Watson et Lefebvre, 2003).

Cette situation est très préjudiciable pour l'animal aujourd'hui, où l'on dispose de moyens diététiques et thérapeutiques pour ralentir l'évolution de la maladie (Watson et coll., 2003). L'exploration précoce de la fonction rénale est donc primordiale afin de profiter de ces avancées médicales.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est la variable physiologique de choix pour évaluer la fonction rénale (Lees, 2004 ; Finco et coll., 2001). Il existe plusieurs méthodes permettant de mesurer le DFG (Heiene et Moe, 1998). Certaines sont complexes donc seulement réalisables en recherche médicale, c'est le cas par exemple du calcul de la clairance urinaire de l'inuline qui est actuellement la méthode de référence de calcul du DFG (Heiene et Moe, 1998).

La détermination de la clairance plasmatique de la créatinine exogène administrée en bolus intraveineux est une méthode simple, sensible, peu onéreuse et facilement réalisable qui permet d'évaluer le DFG chez le chien sain (Watson et coll., 2002). Il est cependant nécessaire d'obtenir des valeurs de référence permettant d'interpréter les résultats.

En effet, il a été montré que le DFG est non seulement poids-dépendant mais aussi race-dépendant (Lefebvre et coll., 2004 ; Drost et coll., 2006). Il paraît donc légitime de s'intéresser à l'exploration fonctionnelle du rein dans les différentes races rencontrées tous les jours dans nos cliniques.

L'objectif de notre étude est de déterminer le débit de filtration glomérulaire chez le chien adulte sain de race Dogue de Bordeaux. Notre intérêt pour le Dogue de Bordeaux est triple : il fait parti des plus vieilles races françaises connues, sa population française et mondiale ne cesse de croître depuis 1990, et enfin, il se place dans une catégorie de poids peu représentée dans la population canine.

# **PARTIE I**

## **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

## I.1. La race Dogue de Bordeaux

I.1.1. Historique de la race (Triquet, 1943 ; SADB, 2008 ; Triquet, 1997 ; Brochier, 2008).

Bien que les origines du Dogue de Bordeaux soient incertaines, il nous est possible de retrouver les traces laissées par ses ancêtres molossoïdes dans les récits historiques et les représentations picturales ou sculpturales des grandes civilisations.

Pour démêler l'origine du Dogue, il est convenu de dire que les molossoïdes aux destins croisés, que sont le Bulldog, le Mâtin Napolitain, le Mastiff et le Dogue de Bordeaux, et qui englobent aussi les chiens de montagne, se seraient formés dans les hauts plateaux d'Asie à partir du Dogue du Tibet. La population de ce dernier se serait ensuite étendue progressivement au Moyen-Orient, notamment en Assyrie sous l'empire Mésopotamien. La présence de ce molosse assyrien est de surcroît attestée par des bas-reliefs datant du VII<sup>ème</sup> siècle av. J-C baptisés pour certains de noms tels que « *travaille des mâchoires* » ou « *videur de méchants* ».

De même, des représentations de ce fameux molosse ont été retrouvées sur certains monuments égyptiens. Elles montrent des hommes accompagnés de leurs chiens lors de la chasse au lionet. Ces animaux devaient descendre du Dogue du Tibet et il est probable que ce sont eux qui aient donné souche au molosse d'Epire, ancêtre commun des Dogues actuels le plus lointain connu en pays civilisé, réputé pour sa férocité.

Le susnommé molosse d'Epire aurait été rapporté de Perse en Grèce par Alexandre le Grand (356-323 av. J-C) au retour de sa campagne en Asie du Sud. C'est à ce moment là qu'il prit son nom légendaire de molosse d'Epire, du nom du roi grec « Molossus » qui régnait en ces temps sur les terres des actuelles Grèce du nord et Albanie.

Puis, les nombreuses conquêtes coloniales de l'empire Romain font que logiquement quelques siècles plus tard, nous retrouvons la trace du molosse dans les récits d'auteurs latins tel que Virgile (70-19 av. J-C) qui dit du Dogue d'Epire :

« *Avec de tels gardiens tu ne craindras pour tes bergeries, ni le voleur nocturne, ni le loup affamé, ni les soudaines attaques de l'indomptable Ibère. [...] Avec eux encore, tu poursuivras l'âne sauvage, tu courras le lièvre et le daim ; la meute aboyante relancera dans sa bauge le sanglier et poursuivant à grands cris le cerf sur les montagnes, elle le forcera à se jeter dans tes filets.»*

Dans l'empire romain, ce molosse étaient très apprécié pour la garde des fermes, la chasse au gros gibier ou au loup, le trait ou bien encore les jeux de cirque et la guerre.

En ce qui concerne son apparition en Gaule, certains pensent qu'il fut amené en Bretagne par un petit-fils d'Enée, nommé Brutus, lequel fut banni de sa patrie et vint se fixer en Armorique avec sa meute. L'ancêtre de nos Dogues devint ainsi le compagnon d'armes des Celtes, autrefois connu sous le nom d'Alan, et plus particulièrement de l'Alan Vautre dont Gaston PHEBUS, Comte de Foix, dit, au XIV<sup>ème</sup> siècle, dans son « *Livre de Chasse* », qu'il « *est pesant, au museau court et épais, avec grosses lèvres et oreilles, chassant le sanglier et l'ours [...] il tient plus fort sa morsure que ne feraient trois lévriers* ».

Au Moyen-âge, le mot « Dogue » fait pour la première fois son apparition. Le Dogue continue de prospérer et son usage devient exclusivement dédié à la guerre. Nos troupes s'en servaient en constituant des meutes pour mettre en déroute l'ennemi anglais. C'est ainsi qu'en 1453, lors de la bataille de Castillon, il sera équipé d'un collier à pointes de fer afin de décimer la cavalerie anglaise.

Plus tard, au XVII<sup>ème</sup> siècle, Jean de La Fontaine nous dépeint le Dogue de son époque avec une certaine ironie, le faisant passer pour un benêt gras et cruel, par exemple dans sa fable « *Le loup et le chien* » :

*« Un Loup n'avait que les os et la peau,  
Tant les chiens faisaient bonne garde.  
Ce Loup rencontre un Dogue aussi puissant que beau,  
Gras, poli, qui s'était fourvoyé par mégarde. »*

Les représentations graphiques de notre Dogue se font aussi plus précises au fil du temps, ainsi, le peintre animalier Jean-Baptiste OUDRY (1686-1755) réalisa des œuvres qui méritent toute notre attention comme par exemple l'illustration de la fable de J. DE LA FONTAINE « *Le chien à qui on a coupé les oreilles* ». Il nous présente un chien trapu et près de terre, au garrot marqué, avec un dos large et soutenu et une musculature importante.

Quelques années plus tard, BUFFON (1707-1788) dans son ouvrage « *Histoire naturelle générale et particulière* » distingue plusieurs types de Dogues, de différents formats, où l'on peut reconnaître certaines caractéristiques actuelles du Dogue de Bordeaux.

Parallèlement au développement du Dogue en France, il semblerait que des croisements de molossoïdes, descendants du molosse d'Épire, avec des types locaux auraient donné le jour à différentes races que sont le Dogue de Burgos Espagnol et le Bullenbeisser Allemand aujourd'hui disparues.



Certains auteurs pensent que ces Dogues seraient de proches parents de notre Dogue de Bordeaux actuel. Il vaut mieux semble-t-il ne pas être aussi affirmatif et situer l'origine du Dogue de Bordeaux dans le périmètre d'élection de son élevage : Pyrénées et Aquitaine, véritables berceaux de la race. C'est ainsi que J. KUNSTLER auteur du deuxième standard de la race dit : « *On l'a toujours vu à Bordeaux et sur les frontières d'Espagne pour combattre loup et ours en pays montagneux* ».

Le XIXème siècle signe la naissance de la cynophilie en France bien que l'aspect utilitaire du chien prime sur la sélection des types esthétiques. Le Dogue dit « *de Bordeaux* » conserve toute sa dimension utilitaire. Dans le sud ouest de la France, il se pratique notamment des combats clandestins de chiens dans lesquels le Dogue est très apprécié pour son tempérament belliqueux dans les fosses. Il est aussi le principal acteur de combats clandestins contre des taureaux qui se pratiqueront jusqu'en 1914.

Vers 1850, le Dogue de Bordeaux suscite l'intérêt des corporations de bouchers de la capitale girondine, qui trouve là un animal de trait presque aussi puissant qu'un cheval mais bien moins cher à nourrir.

Plus tard, en 1863 a lieu à Paris, au Jardin d'Acclimatation, la première exposition canine française. Les Dogues de Bordeaux y figuraient sous leur nom actuel. Lors de cet événement, M Pierre PICHOT, le critique des Dogues, s'exprime ainsi : « *Nous avons peu de choses à dire des Dogues dont un seul de la grande race de Bordeaux mérite une mention particulière* ».

Durant cette exposition trois types de Dogues de Bordeaux s'affrontent. Le type Parisien, s'apparentant au Mastiff, lourd et à la robe pâle. Le type Toulousain, s'apparentant au Dogue Allemand de l'époque, à tête forte et joues remplies. Et enfin le type Bordelais, trapu, le nez court et la tête énorme qui finira par s'imposer.

L'existence de ces types fut à l'origine de polémiques notamment lors de l'exposition canine de 1910. De même, l'existence de deux masques, noir et rouge, fut à l'origine de vives discussions afin de définir quelle serait la couleur reine.

Ainsi, malgré des débuts encourageants, la race reste peu homogène et les différents types de Dogues retardent la publication d'un standard. Il faudra attendre 1896 et les travaux du docteur vétérinaire Pierre MEGNIN, rédacteur en chef du journal « *L'Eleveur* », pour voir apparaître le premier standard de la race. Pierre MEGNIN se montre assez discriminatoire et prône l'unique couleur rouge pour le masque prétextant que le masque noir est issu de croisement avec le Mastiff.

Suit le professeur J. KUNSTLER, père du Dogue de Bordeaux moderne qui publie « *Etudes et Critiques* » en 1910, deuxième standard de la race, plus élaboré, et dont certaines formules sont toujours employées dans le standard actuellement en vigueur.



La Guerre de 1914 n'épargna pas la race. Elle en souffrit beaucoup mais se perpétua tout de même assez pour conserver une ascension continue lors de l'entre deux guerre. Ainsi, en 1924 fut créée la Société des Amateurs de Dogue de Bordeaux (SADB) par MM. BARES, ROULLET et DELAND. Le Dogue de Bordeaux sans devenir à la mode s'implante alors sur tout le territoire français, surtout dans l'ouest.

La seconde guerre mondiale met cependant la race en grand danger et le club ne compte plus que cinq adhérents en 1960 et seulement 24 inscriptions au LOF en 1961. Cependant, le travail acharné d'une poignée de passionnés permettra une réhabilitation rapide de la race avec près de 200 naissances enregistrées en 1979.

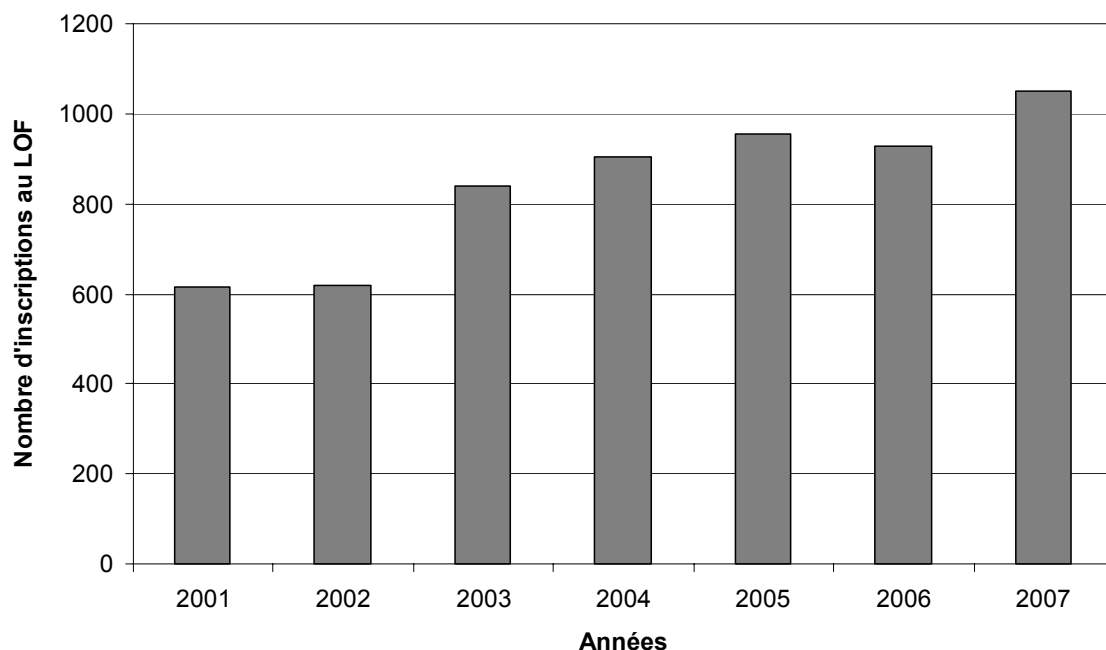
Il convient de citer M. Raymond TRIQUET, nom indissociable du renouveau du Dogue de Bordeaux, qui non seulement produira avec son élevage des champions notoires mais promouvra avec ténacité la race, mettant sur orbite des éleveurs renommés toujours en exercice.

Raymond TRIQUET est également l'auteur des troisième et quatrième standards de la race, avec la collaboration respective du Docteur Vétérinaire Maurice LUQUET en 1971 et de M. Philippe SÉROUIL en 1993.

Les années 80 sonnent le renouveau du Dogue de Bordeaux, aussi bien en France qu'à l'étranger. Ces ainsi que des pays comme l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, l'Italie, la Hollande, et plus récemment les Etats-Unis ou l'Australie s'intéressent voire même se passionnent pour la race. L'exemple le plus significatif n'est-il pas la future reconnaissance officielle de la race par l'American Kennel Club en juin 2008?

### I.1.2. Données démographiques.

Début des années 90, la Société Centrale Canine (SCC) enregistrait environ 250 Dogues de Bordeaux par année (SADB, 2008). A la fin de la décennie, les inscriptions au LOF avoisinaient les 400 Dogues de Bordeaux par an (SADB, 2008). De plus, on comptait 3355 Dogues de Bordeaux confirmés par la SCC entre 1975 et 2001 (Leroy et coll., 2006). Enfin, les inscriptions ont dépassé les 500 par an en 2001 pour atteindre les 1000 en 2007 (SADB, 2008) (Figure 1).



**Figure 1.** Evolution du nombre de Dogue de Bordeaux inscrits au LOF depuis 2001.

L'évolution du nombre de naissances de 1994 à 2003 est estimée à +76% (Leroy et coll., 2006). L'analyse des pedigrees de 1997-2001 révèle un +0.17% d'augmentation annuel de consanguinité ainsi qu'un taux de consanguinité maximum estimé à 8.5% sur 50 ans (Leroy et coll., 2006). Selon la méthode utilisée pour établir cette dernière estimation, la variabilité génétique du Dogue de Bordeaux n'est pas en danger (Leroy et coll., 2006).

### I.1.3. Standard de la race (14.04.1995) (SADB, 2008).

*Le standard est diffusé en annexe 1 avec l'aimable accord de la SADB et de sa présidente Mme Tompousky. Les illustrations, quant à elles, sont diffusées avec l'aimable accord de Mme Sylvie Guignard.*

Le Dogue de Bordeaux est un chien originaire de France, utilisé pour la garde, la défense et la dissuasion. Il appartient, selon la classification FCI, au groupe 2 (Chiens de type Pinscher et Schnauzer, molossoïdes et chiens de montagne et de bouvier suisses), section 2.1. (Molossoïdes de type Dogue).

Typiquement un molossoïde brachycéphale concaviligne, le Dogue de Bordeaux est un chien très puissant, dont le corps très musclé conserve un ensemble harmonieux. Il est construit plutôt près de terre, c'est-à-dire que la distance sternum-sol est légèrement inférieure à la hauteur de la poitrine. Trapu, athlétique, imposant, il a un aspect très dissuasif.



**Figure 2.** Photographie d'un Dogue de Bordeaux adulte mâle (*Diffusée avec l'aimable accord de M. et Mme Coiffard*).

Ancien chien de combat, le Dogue de Bordeaux est doué pour la garde qu'il assume avec vigilance et un grand courage mais sans agressivité. Bon compagnon, il est très attaché à son maître et très affectueux. Il est calme, équilibré avec un seuil de réponse élevé. Le mâle a un caractère généralement dominant.

#### I.1.4. Principales affections du Dogue de Bordeaux.

Le Dogue de Bordeaux est une race encore très peu citée dans la littérature vétérinaire. Cependant, le nombre de publications incluant des Dogues de Bordeaux dans leurs protocoles est croissant. Ainsi, très peu de prédispositions raciales sont confirmées, beaucoup sont présumées.

#### I.1.4.1. Affections dermatologiques.

L'affection dermatologique la plus documentée est la kératodermie naso-plantaire (KNP) familiale du Dogue de Bordeaux. Il s'agit d'une génodermatose se traduisant par une hyperkératinisation des coussinets et/ou de la truffe qui apparaît chez le chiot entre 4 et 9 mois et qui a tendance à s'améliorer avec l'âge (Paradis, 1992 ; Lévy, 2005 ; André et coll. 2007). L'analyse des pedigrees de chiens atteints montre une transmission familiale de type récessif, probablement monogénique et autosomique (André et coll., 2007). De nombreux gènes candidats sont à l'étude (André et coll., 2007 ; Lachaume et coll., 1998 ; Schleifer et coll., 2003) et d'ores et déjà certains ont été écartés (gène codant pour la kératine 9 KRT9) (André et coll., 2007).

Le diagnostic est à la fois clinique et histologique (Paradis, 1992). Le traitement est symptomatique et consiste en l'ablation de l'excédent de corne (Lévy, 2005), et en l'application de pommades antibiotiques ou corticoïdes si les fissurations, érosions ou ulcères se surinfectent (Paradis, 1992 ; Lévy, 2005). L'utilisation de pommades émoullientes est peu efficace même sous un pansement (Lévy, 2005).

Du fait du nombre important de chiens affectés, estimé à plus de 1% de la population (André et coll., 2007), un projet de recherche visant à identifier le(s) gène(s) responsable(s) a été mis en place en partenariat avec la SADB (SADB, 2008). Les travaux dans ce domaine permettraient de faire avancer la recherche pour les kératodermies homologues humaines et/ou la mise en place d'un test génétique de diagnostic et de dépistage chez le chien (André et coll., 2007).

Hormis la KNP, le Dogue de Bordeaux est prédisposé pour l'intertrigo facial, la démodécie et le syndrome du pyogranulome stérile (Guaguère et Prélaud, 2006).

#### I.1.4.2. Affections ostéo-articulaires.

Le Dogue de Bordeaux est comme de nombreuses races, moyennes à grandes, prédisposé à de nombreuses affections ostéo-articulaires : la dysplasie coxo-fémorale, la dysplasie du coude, la rupture du ligament croisé antérieur, et la polyarthrite.

La dysplasie coxo-fémorale est une pathologie de l'articulation de la hanche qui entraîne, avec l'âge, de l'arthrose. Des statistiques de l'Orthopedic Foundation for Animals (OFA) place le Dogue de Bordeaux en troisième position, derrière le Carlin et le Bouledogue Américain, avec 55,8% de chiens atteints (OFA stats, 2008). Afin de détecter cette maladie et de sélectionner les chiens indemnes, il est nécessaire de réaliser des radiographies des hanches (British Veterinary Association, 2008). La prévention de l'apparition des signes cliniques est simple : éviter les activités physiques trop intenses et surveiller l'état pondéral de l'animal (OFA hiptreat, 2008).

La dysplasie du coude est une pathologie complexe qui réunit trois entités concomitantes ou non: la fragmentation du processus coronoïde médial, la non-union du processus anconé, et l'ostéochondrite du condyle huméral médial (OFA elbowgeninfo, 2008). Aux Etats-Unis, le Dogue de Bordeaux est en neuvième position du classement des chiens prédisposés à la dysplasie du coude avec 19.3% de chiens atteints (OFA stats, 2008). Un cas de dysplasie du coude chez un Dogue de Bordeaux a été rapporté : sur un échantillon de 137 chiens, seuls un Bloodhound et un Dogue de Bordeaux présentent une atteinte bilatérale du processus anconé et du processus coronoïde médial (Meyer-Linderberg et coll., 2006). Cette pathologie fait également l'objet de radiographies.

La rupture du ligament croisé antérieur (RLCA) est la première cause de boiterie des membres postérieurs chez le chien (De Bruin et coll., 2007). Cette rupture survient le plus souvent lors des activités physiques journalières, et son étiologie exacte demeure indéterminée (De Bruin et coll., 2007). Un cas de RLCA chez un Dogue de Bordeaux est rapporté dans la littérature (De Bruin et coll., 2007). Le diagnostic est clinique et radiographique, et plusieurs techniques chirurgicales curatives sont envisageables (Slatter, 2003).

La polyarthrite se traduit cliniquement par des épisodes de boiteries migrant d'un membre à l'autre, ou de raideurs dans la démarche ou bien de refus de se déplacer. Ces manifestations locomotrices peuvent être accompagnées ou non de plaintes et de fièvre (Queroy, 2007). Il semblerait que le Dogue de Bordeaux soit prédisposé (Queroy, 2007). L'étiologie doit être recherchée car elle conditionne le succès du traitement mis en place.

#### I.1.4.3. Affections endocriniennes.

Le Dogue de Bordeaux est une race qui semble prédisposée pour l'hypothyroïdie (Herichet, 2003). D'après une étude menée sur 44 Dogues de Bordeaux (Herichet, 2003), 4.5% des individus sont hypothyroïdiens strictes ( $tT4^* < 15\text{nmol/L}$  et  $cTSH^{**} > 0.5\text{ ng/mL}$ ) et 52.3% sont hypothyroxinémiques ( $tT4 < 15\text{nmol/L}$  et  $cTSH < 0.5\text{ ng/mL}$ ). Les mâles semblent plus atteints que les femelles avec respectivement 70% et 47.1% d'hypothyroxinémiques. Cependant, il est possible que les seuils de  $tT4$  et  $cTSH$  chez le Dogue de Bordeaux soit différents du reste de la population canine. En effet, l'hypothyroxinémie ne semble pas influencer les capacités reproductrices du Dogue de Bordeaux bien que le traitement de l'hypothyroïdie améliore la fertilité chez ce dernier (Herichet, 2003).

D'après l'OFA, 0.9% des Dogues sont atteints de thyroïdite auto-immune, 1.7% d'hypothyroïdie idiopathique et 22.2% sont suspects d'hypothyroïdie (OFA stats, 2008).

\* : *T4 totale*

\*\* : *Hormone thyroïdienne canine*

L'hypothyroïdie clinique chez le Dogue de Bordeaux est peu décrite dans la littérature. Notons toutefois l'inclusion de 56 Dogues de Bordeaux cliniquement hypothyroïdiens dans une étude sur la prévalence du taux sérique d'auto-anticorps anti-T3 et anti-T4 (Nachreiner et coll., 2002).

Deux cas de tumeurs hypophysaires chez le Dogue de Bordeaux sont rapportés dans la littérature. Le premier cas est un macroadénome hypophysaire associé à un syndrome d'apoplexie pituitaire (Bertolini et coll., 2007) : hémorragie et nécrose de la glande entraînant de sévères troubles neurologiques. Le deuxième cas est un macroadénome sécrétant associé à un hyperadrénocorticisme hypophyso-dépendant (Hanson et coll., 2005). Dans les deux cas, le traitement envisagé est une hypophysectomie transphénoïdale par microchirurgie associée à des traitements hormonaux de substitution.

#### I.1.4.4. Affections cardiaques.

Le Dogue de Bordeaux est une race présumée atteinte par la cardiomyopathie dilatée (CMD) (O'Grady et O'Sullivan, 2004). La CMD est une cause importante de morbidité et mortalité chez le chien, c'est aussi la pathologie myocardique acquise la plus fréquemment rencontrée chez le chien de grande taille (Fox et coll., 1999). La CMD résulte d'un désordre myocardique primaire caractérisé par une dilatation des chambres cardiaques et une sévère dysfonction systolique (Borgarelli et coll., 2006). L'étiologie est souvent indéterminée, le plus souvent la CMD est dite idiopathique (O'Grady et O'Sullivan, 2004). Le diagnostic est avant tout morphologique (O'Grady et O'Sullivan, 2004). L'échocardiographie conventionnelle est donc un examen de choix (Borgarelli et coll., 2006). Des outils plus récemment développés en médecine vétérinaire tels que le doppler tissulaire et le dosage de marqueurs sanguins de dysfonction systolique (BNP et cTn-I) permettent un diagnostic plus précoce de la maladie (O'Grady et O'Sullivan, 2004).

Deux cas de CMD idiopathiques chez le Dogue de Bordeaux sont décrits dans la littérature (Borgarelli et coll., 2006).

Enfin, trois cas de pathologies cardiaques congénitales chez le Dogue de Bordeaux sont rapportés dans la littérature. Les deux premiers chiens sont atteints de défauts du septum inter-atrial (Chetboul et coll., 2006), le troisième d'une sténose sub-aortique (Oyama et Thomas, 2002).

#### I.1.4.5. Affections rénales.

Le Dogue de Bordeaux semble affecté par une néphropathie juvénile vraisemblablement héréditaire (SADB, 2008). Les cas diagnostiqués ont tous moins de deux ans et aucune prédisposition de sexe n'a été notée.

Les animaux présentent des signes cliniques d'insuffisance rénale chronique : amaigrissement, anorexie, troubles digestifs, polyuro-polydipsie. Une étude est lancée en relation avec la SADB pour déterminer l'origine de la maladie (SADB ulg1/2, 2008). Des analyses histologiques, immunohistochimiques et génétiques sont en cours (SADB ulg2/2, 2008).

#### I.1.4.6. Affections oculaires.

La rétinopathie multifocale canine (CMR) est une maladie génétique héréditaire qui peut affecter le Dogue de Bordeaux. Elle se développe généralement avant 4 mois et sa progression est lente. Les signes peuvent être intermittents et des rémissions peuvent survenir. La plupart des chiens ne montrent pas d'atteintes visuelles malgré l'atteinte rétinienne (Optigen, 2008).

Les recherches actuelles ont conclu que la CMR est une maladie héréditaire autosomale récessive. Un test génétique a été mis au point pour dépister la rétinopathie multifocale canine (Optigen, 2008).

#### I.1.4.7. Autres affections.

Un cas de déficience immunitaire congénitale chez un Dogue de Bordeaux de 2 ans est rapporté dans la littérature (Lobetti, 2002). Tout portait à croire, au vu de son examen clinique et des analyses cytologiques, qu'il souffrait d'une déficience en lymphocytes B. Pour pouvoir conclure à une éventuelle prédisposition raciale, l'étude d'autres cas est indispensable.

La race Dogue de Bordeaux a été incluse dans une étude sur la prévalence de l'insuffisance pancréatique exocrine. La prévalence du groupe « Other breeds » dont elle fait partie est faible, de l'ordre de 3.2% (Batchelor et coll., 2007).

Enfin, un cas de diabète auto-immun chez un Dogue de Bordeaux de 3 mois est rapporté dans la littérature. Cette maladie a, pour l'instant, seulement été décrite chez le chien adulte (Jouvion et coll., 2006).



## I.2. Mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène.

### I.2.1. La créatinine.

#### I.2.1.1. Données générales.

La créatinine est une petite molécule, de poids moléculaire faible (113 Daltons), produite par cyclisation de la créatine et de la créatine phosphate (Braun et coll., 2003). Elle est fortement hydrosoluble (environ 750 mmol/L). La créatinine et la créatine proviennent principalement de la biosynthèse des acides aminés glycine, arginine, méthionine et partiellement de l'alimentation (Braun et coll., 2003).

La concentration de créatine est élevée dans la viande crue, celle de la créatinine y est dix fois moindre. 20 à 65 % de la créatine est transformée en créatinine lors de la cuisson (Harris et coll., 1997). Dans les aliments commerciaux, les concentrations de créatine et créatinine sont moins importantes que dans la viande crue, généralement entre 0.5 et 2.0  $\mu\text{mol/g}$  (Harris et coll., 1997).

La créatine est synthétisée dans le rein et distribuée par le sang à l'ensemble de l'organisme. Elle pénètre dans les cellules du cerveau et des muscles via des transporteurs  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  dépendant où elle est réversiblement phosphorylée en créatine phosphate par la créatine kinase (Schuster et Seldin, 1992). Les muscles squelettiques contiennent environ 95% de la créatine totale de l'organisme (Lees, 2004). La créatine plasmatique est filtrée par le glomérule rénal et est réabsorbée par le tubule rénal ; ainsi, l'élimination urinaire de la créatine est faible, excepté après prise importante de créatine par voie orale (Perrone et coll., 1992).

La créatinine est le produit de la déshydratation spontanée, irréversible, non enzymatique de la créatine (Schuster et Seldin, 1992). Cette conversion se fait à rythme constant et concerne environ 2% du pool total journalier de créatine (Braun et coll., 2003).

Après sa production, la créatinine diffuse dans la totalité du secteur hydrique corporel. Son volume de distribution a été estimé entre 400-500 mL/kg et plus récemment à 600 mL/kg chez le chien sain et le chien ayant subi une réduction chirurgicale de masse rénale (Greenberg et coll., 1951 ; Sapirstein et coll., 1955 ; Schloerb, 1960 ; Labato et Ross, 1991 ; Watson et coll., 2002).

La créatinine plasmatique (P-créatinine) est totalement filtrée par le glomérule donc la concentration de créatinine dans le filtrat glomérulaire est identique à celle dans le plasma (Braun et coll., 2003). De plus, la sécrétion tubulaire rénale de créatinine est très faible chez le chien sain donc négligeable (O'Connell et coll., 1962 ; Shannon et coll., 1932 ; Swanson et Hakim, 1962 ; Robinson et coll., 1974 ; Finco et coll., 1991 ; Watson et coll., 2002).

Comme la production de créatinine est constante, l'élimination urinaire l'est aussi (Braun et coll., 2003). La concentration urinaire de créatinine ne diffère pas entre le jour et la nuit (Mc Caw et coll., 1985), mais est augmentée ou non après les repas (Uechi et coll., 1994 ; Jergens et coll., 1987). Cette différence est certainement due à la composition de l'alimentation (Bartges et coll., 1995).

La créatinine est un marqueur idéal pour la mesure du débit de filtration glomérulaire chez le chien (Schuster et Seldin, 1992): elle est physiologiquement inerte, non liée aux protéines du sang et complètement filtrée par le glomérule. De plus, elle n'est ni réabsorbée ni sécrétée (ou très faiblement) par le rein après filtration, n'est pas métabolisée par le rein, et est éliminée de façon constante.

#### I.2.1.2. Facteurs analytiques et dosage de la créatininémie.

La concentration de créatinine dans le sang total avec ou sans anticoagulant croît progressivement à température ambiante jusqu'à dépasser les +35% lors du quatrième jour. Cependant, elle reste stable à 4°C (Thoresen et coll., 1992 ; Fontaine et coll., 1986). Dans le sérum ou le plasma hépariné, la concentration de créatinine reste stable 4 jours à température ambiante et jusqu'à 3 mois à -20°C puis croît modérément ensuite (Thoresen et coll., 1995). La stabilité à long terme est augmentée si l'échantillon est placé à -70°C (Thoresen et coll., 1995).

La P-créatinine est couramment mesurée par une méthode non-spécifique dite réaction de Jaffé. Cette méthode est basée sur la formation d'un chromogène jaune-orange par la réaction d'ions picrate sur la créatinine à pH alcalin (Rock et coll., 1987). De nombreuses interférences existent avec différentes substances comme la bilirubine, les lipides, et l'acétoacétate, ce qui peut entraîner des faux négatifs, et avec le glucose et l'acétone, ce qui peut entraîner des faux positifs (Jacobs et coll., 1991 ; Jacobs et coll., 1992). La réaction de Jaffé surestime la P-créatinine de 45% chez le chien sain. Un facteur de correction ne peut être utilisé car la variation interindividuelle face à ses interférences est trop importante (Braun et coll., 2003).

Cependant, le dosage par la méthode de Jaffé est progressivement remplacé par des techniques enzymatiques spécifiques qui donnent des valeurs inférieures d'environ 20  $\mu\text{mol/L}$  (Evans, 1987 ; Finco et coll., 1993 ; Jung et coll., 1987). Les méthodes enzymatiques n'ont pas été validées pour le plasma canin, mais en médecine humaine elles apparaissent plus précises et permettent une meilleure comparaison des résultats inter-laboratoires (Blijenberg et coll., 1994 ; Blijenberg et coll., 1995). Ces méthodes utilisent comme réactifs la créatinine amidohydrolase ou créatinine iminohydrolase (Jacobs et coll., 1991). Les interférences entre ces réactifs et les analytes, autre que la créatinine, sont limitées (Jacobs et coll., 1991).

### I.2.1.3. Facteurs de variations physiologiques.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de faire varier la P-créatinine chez le chien: le sexe, l'âge, le poids, l'état d'hydratation, l'alimentation, le rythme biologique et le site de prélèvements de l'échantillon de sang. L'influence de facteurs pathologiques ou de xénobiotiques ne sera pas envisagée ici.

Une première publication montre qu'il n'existe pas d'effet sexe sur la créatininémie chez le chien, quelque soit l'âge (Broulet et coll., 1986). Cependant, une étude sur 317 chiens sains adultes montre que la créatinine plasmatique chez les mâles est supérieure à celle des femelles (Craig et coll., 2006).

Il existe un effet âge sur la P-créatinine. En effet, la P-créatinine diminue dans les premiers jours de la vie puis se stabilisent jusqu'à deux mois ou croît modérément jusqu'à un an (Wolford et coll., 1988). Ensuite, la P-créatinine est stable ou croît modérément chez le chien adulte jusqu'à 8-10 ans puis diminue bien que le poids reste inchangé (Braun et coll., 2003). Il existe aussi un effet âge race-dépendant significatif (Craig et Coll., 2006). Par exemple, il n'existe pas d'effet d'âge significatif chez le Setter et le Berger Allemand mais il en existe un chez le Boxer ou le Pointer. La corrélation entre la P-créatinine et l'âge est respectivement positive et négative (Craig et Coll., 2006).

Chez l'adulte, la P-créatinine augmente avec le poids vif (Van den Brom et Biewenga, 1981) mais la variabilité interindividuelle est importante. Parallèlement à cet effet poids, il existe un effet race sur la créatinine plasmatique (Craig et coll., 2006).

La déshydratation provoque une augmentation de la P-créatinine lorsqu'elle dépasse les 5% (English et coll., 1980). Cependant, l'augmentation n'est pas proportionnelle au degré de déshydratation et encore une fois la variabilité individuelle est importante (Hardy et Osborne, 1979).

La P-créatinine est augmentée après la prise d'un repas de viande crue ou cuite et le reste jusqu'à 12 heures après (Watson et coll., 1981 ; Watson et Church, 1980). Certains auteurs observent un rythme circadien chez l'animal à jeun avec un pic de la P-créatinine à 3 heures de l'après-midi (Braun et coll., 2003), d'autres n'observent pas de rythme particulier (Epstein et coll., 1984).

Le site de ponction veineux pour le dosage de la P-créatinine n'a pas d'importance car la variation de la P-créatinine est inférieure à la variation interindividuelle observée sur un site. En effet, la P-créatinine est légèrement supérieure de 5 $\mu$ mol/L sur les échantillons issus de prélèvements réalisés à la veine jugulaire par rapport à ceux réalisés à la veine céphalique (Jensen et coll., 1994).

## I.2.2. Principe de clairance et débit de filtration glomérulaire.

### I.2.2.1. Définitions et méthode de calcul.

La clairance rénale d'une molécule est le volume de plasma complètement épuré de cette substance par voie rénale et par unité de temps (Heiene et Moe, 1998). La clairance est souvent exprimée en mL/min ou en mL/min/kg (Heiene et Moe, 1998).

La relation traduisant la clairance d'une substance totalement éliminée par l'organisme est :

$$\text{Cl totale} = \text{Cl rénale} + \text{Cl extrarénale}$$

Si la substance est totalement éliminée par le rein alors :

$$\text{Cl totale} = \text{Cl rénale}$$

Or trois mécanismes interviennent dans la formation de l'urine, ainsi :

$$\text{Cl rénale} = \text{Cl filtration} + \text{Cl sécrétion} - \text{Cl réabsorption}$$

Dans le cas d'un marqueur « idéal » (ni sécrété ni réabsorbé) :

$$\text{Cl rénale} = \text{Cl filtration}$$

Par définition, la clairance de filtration (Cl filtration) dépend de la vitesse de filtration (V filtration) et de la concentration de la substance (C) :

$$\text{Cl filtration} = \text{V filtration} / C$$

La vitesse de filtration ne dépend que du DFG et de la concentration libre de la substance (Cu) :

$$\text{V filtration} = \text{DFG} \cdot \text{Cu}$$

Enfin,  $C_u$  correspond à la fraction libre ( $F_u$ ) de  $C$  donc :

$$Cl \text{ filtration} = DFG \cdot F_u$$

Avec  $F_u = 1$  car le marqueur « idéal » ne se fixe pas aux protéines plasmatiques, ainsi :

$$Cl \text{ rénale} = Cl \text{ filtration}$$

Si le marqueur est exclusivement éliminé par les reins, sa clairance rénale est égale à sa clairance plasmatique ( $Cl_p$ ). De plus, si le marqueur est non réabsorbé, ni sécrété, sa clairance rénale est égale au DFG.

$$Cl \text{ rénale} = Cl_p = DFG$$

La clairance plasmatique totale est égale à la quantité de marqueur éliminé par unité de temps ( $dX/dt$ ) divisée par la concentration plasmatique ( $P$ ) de la substance :

$$Cl_p = (dX/dt) / P$$

$$\text{Soit } dX = Cl_p \cdot P \cdot dt$$

En intégrant de 0 à l'infini, l'équation devient :

$$\int_0^{\infty} dX = Cl_p \cdot \int_0^{\infty} P \cdot dt$$

$\int_0^{\infty} dX$  correspond à la quantité éliminée à l'infini, donc à la dose injectée par voie I.V. (Dose).

$\int_0^{\infty} P \cdot dt$  correspond à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du marqueur en fonction du temps calculée entre 0 et l'infini (AUC).

$$\text{Soit } Cl_p = \text{Dose} / \text{AUC} = DFG$$

Il est donc nécessaire pour calculer le DFG de connaître précisément la dose de marqueur administrée et de prélever régulièrement des échantillons plasmatiques afin de déterminer l'AUC.

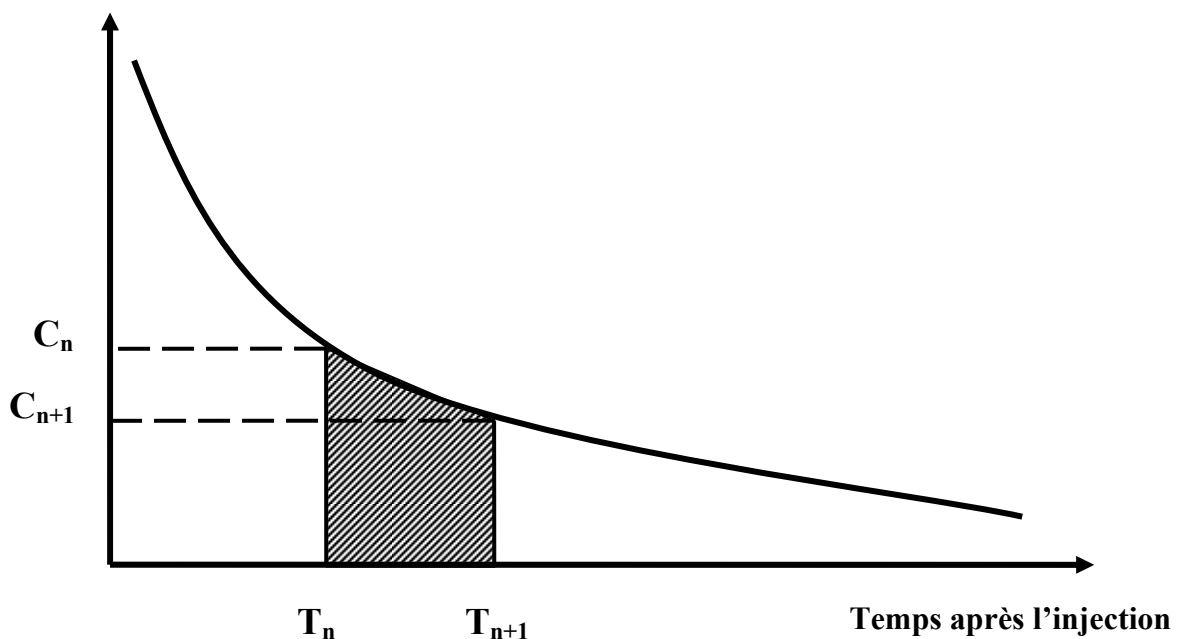
L'AUC est estimée par une analyse mathématique de la concentration en fonction du temps selon la méthode des trapèzes avec extrapolation à l'origine.

L'aire sous la courbe est calculée en additionnant l'aire de chaque trapèze définie par la courbe (Finco et coll., 2001). L'aire de chaque trapèze est déterminée selon la formule suivante (Figure 3):

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

L'AUC entre le temps du dernier prélèvement et l'infini est déterminée à partir de la concentration observée au dernier prélèvement et la pente de la phase d'élimination (Watson et coll., 2002).

### Concentration plasmatique



**Figure 3.** Illustration de la règle des trapèzes pour le calcul de l'AUC.

Le DFG peut être estimé par le calcul de la clairance plasmatique de différents marqueurs. Les principaux marqueurs décrits dans la littérature sont l'inuline (Heiene et Moe, 1998 ; Brown, 1994 ; Koopman et coll., 1996), l'iohexol (Heiene et Moe, 1998 ; Brown et coll., 1996 ; Finco et coll., 2001 ; Heiene et Moe, 1999 ; Goy-Thollot et coll., 2006 ; Gleadhill et Michell, 1996), le  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (Gleadhill et coll., 1995 ; Drost et coll., 2006 ; Finco, 2005 ; Kampa et coll. 2003), le  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (Van den Brom et Biewenga, 1981 ; Biewenga et Van den Brom, 1981), et la créatinine exogène (Labato et Ross, 1991 ; Watson et coll., 2002).

#### I.2.2.2. Principaux facteurs de variations du DFG.

Les influences de nombreux facteurs non rénaux sur la valeur du DFG tels le sexe, l'âge, le poids, l'état d'hydratation, l'alimentation, la balance sodique, ainsi que les variations circadiennes ont été étudiées chez le chien (Heiene et Moe, 1998).

Une étude sur 47 chiens en bonne santé n'a pas montré de différence significative de DFG entre mâles et femelles (Izzat et Rosborough, 1989). Une autre étude sur 18 beagles adultes sains a montré un effet sexe sur le DFG : les mâles avaient un DFG supérieur aux femelles (Kampa et coll., 2003).

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence de l'âge sur la valeur du DFG. Une étude portant sur dix chiots Beagles âgés de deux mois et dix adultes Beagles âgés de six à neuf ans a montré que le DFG chez les chiots était supérieur de 87% par rapport aux adultes (Laroute et coll., 2005). Aussi, bien que le DFG diminue avec l'âge chez l'homme (Laroute et coll., 2005) et qu'il soit généralement admis que les vieux chiens présentent des lésions rénales chroniques (Cowgill et Spangler, 1981), une étude portant sur 132 chiens sains ne trouva pas de corrélation significative entre les valeurs de clairance rénale et l'âge des chiens (Bexfield et coll., 2006). Une autre étude réalisée chez 31 chiens cliniquement sains uninephrectomisés de race Cocker, Doberman et Schnauzer pendant 36 mois, de sept ans et demi à 11 ans et demi n'a pas observé de variation de DFG au cours du temps (Finco et coll., 1994).

Deux études ont indiquées que la clairance rénale du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA variait linéairement avec le poids corporel, excepté pour les chiens pesant moins de 10 kg ou plus de 50 kg (Van den Brom et Biewenga, 1981 ; Biewenga et Van den Brom, 1981). Une étude sur 113 femelles de différentes races a mis en évidence une diminution significative de la clairance plasmatique de la créatinine exogène quand le poids vif augmentait (Lefebvre et coll., 2004). Une tendance à la diminution du DFG lorsque le poids corporel augmente a été observée dans une autre étude portant sur 132 chiens (Bexfield et coll., 2006). Enfin, une étude sur 18 beagles en bonne santé a montré que le poids n'avait pas d'effet significatif sur le DFG (Kampa et coll., 2003).

L'état d'hydratation et le volume d'eau extra cellulaire (VEEC) influent sur le DFG. Une diminution de 24% de la clairance urinaire de la créatinine exogène a été observée chez des chiens déshydratés par rapport à des chiens normo-hydratés (Tabaru et coll., 1993). Chez le chien, une augmentation brusque du VEEC entraîne une augmentation du DFG (Gans et coll., 1984).

L'alimentation constitue également un facteur de variation physiologique du DFG. Le DFG est influencé par l'apport alimentaire en protéines (Finco, 1999). Une augmentation postprandiale du DFG est observée, et cette augmentation est d'autant plus forte que le repas est riche en protéines (Brown et Finco, 1992 ; O'Connor et Summerhill, 1976). Cette augmentation de DFG se fait en réponse à l'augmentation en acides aminés circulant (Lee et Summerhill, 1982) et est plus intense chez les chiens sains que chez les chiens insuffisants rénaux (Braun et coll., 2002).

L'équilibre hydrosodé influe sur la valeur du DFG. Une étude chez le chien a observé une augmentation de 30% du DFG lors de l'administration intraveineuse d'un soluté hypertonique (NaCl 1.5%) par rapport à l'administration d'un soluté isotonique (NaCl 0.9%) (Stamler et coll., 1951). Une autre étude, portant sur huit chiens partiellement néphrectomisés, n'a pas constaté de différence de DFG lors de transitions alimentaires entre régimes pauvre (0.18% du poids sec) et riche (1.30% du poids sec) en sodium (Greco et coll., 1994).

Des études en médecine humaine ont également montré que le DFG présentait des variations circadiennes : le DFG était plus élevé le jour (valeur maximale de 122 ml/min) que la nuit (valeur minimale de 86 ml/min) (Koopman et coll., 1996 ; Koopman et coll., 1989 ; Voogel et coll., 2001). Une étude sur 18 beagles adultes sains a montré des variations circadiennes statistiquement significatives du DFG mesuré par une technique scintigraphique (Kampa et coll., 2003). La différence maximale de DFG observée entre deux mesures chez le même chien sur différents jours était de 1.22ml/min/kg (Kampa et coll., 2003).

Les valeurs de DFG chez le chien adulte sain présentent des variations importantes selon les études (de  $1.315 \pm 0.135$  à  $7.42 \pm 2.22$  mL/min/kg) (Heiene et Moe, 1998).

### I.2.3. Test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène (TCPCE).

Ce test a été récemment développé et validé chez le chien (Lefebvre et coll., 2004 ; Watson et coll., 2002).

L'évaluation de la clairance plasmatique de la créatinine exogène est beaucoup plus pertinente que la détermination de sa concentration plasmatique (Watson et coll., 2003). Cette dernière n'est qu'un indicateur indirect et relativement approximatif du DFG car elle dépend à la fois de la production de créatinine par le muscle, de son volume de distribution et de son élimination (Watson et coll., 2003). Cependant, toute augmentation de la P-créatinine est un indicateur de baisse du DFG si la production et le volume de distribution sont supposés être constants. Dans ce cas, une mesure régulière de la créatininémie peut être utile au cours d'un suivi à long terme pour détecter toute amélioration ou aggravation de la fonction rénale. Le principal avantage du TCPCE est qu'il est un indicateur direct du DFG.



La première étape de ce test consiste en la détermination de la concentration de la P-créatinine basale. Une quantité donnée de créatinine en fonction du poids du chien est ensuite administrée par bolus intraveineux, suivie de prélèvements sanguins répétés sur une durée de huit heures. Les concentrations plasmatiques de créatinine sont déterminées afin d'établir les courbes d'élimination plasmatique de la créatinine (Créatinine plasmatique versus Temps). L'AUC est ensuite calculée après soustraction de la valeur de la P-créatinine basale de chaque valeur observée après l'administration. La valeur de la clairance plasmatique de la créatinine exogène est enfin obtenue en divisant la dose exacte de créatinine administrée par l'AUC (Cf. I.2.2.1.).

Les valeurs de DFG déterminées par ce test sont semblables à celles obtenues avec d'autres méthodes validées pour l'évaluation du DFG notamment avec la méthode de référence qui est la clairance urinaire de l'inuline (Watson et coll., 2002).

Une stratégie avec sept prélèvements sanguins après administration de la créatinine entraîne un pourcentage d'erreur maximal égal à 2.3% par rapport à une stratégie complète de 11 prélèvements (Watson et coll., 2002). Des recherches ont été entreprises chez le chien afin d'étudier la validité d'un TCPCE réalisé avec un nombre réduits de prélèvements sanguins. Trois à cinq prélèvements sur 10 heures donnent de bons résultats avec une erreur maximale de 8.7% par rapport à une stratégie complète de 11 prélèvements (Watson et coll., 2002).

Le TCPCE devrait être utilisé lorsque l'IRC ne peut être clairement confirmée par les signes cliniques et les analyses biochimiques plasmatiques et urinaires, lorsqu'un risque d'insuffisance rénale nécessite d'adapter la posologie d'un traitement et lorsque le DFG est un critère à prendre en compte dans un essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament ou régime pour traiter l'IRC (Heiene et Moe, 1998 ; Watson et coll., 2003).

## **PARTIE II**

### **PARTIE EXPERIMENTALE**

## II.1. Objectifs de l'étude.

Le but de cette étude expérimentale a été de déterminer le DFG chez le chien adulte sain de race Dogue de Bordeaux par le calcul de la clairance plasmatique de la créatinine exogène et d'évaluer l'influence de différentes covariables sur le DFG.

## II.2. Matériels et méthodes.

### II.2.1. Animaux.

Les éleveurs ont été contactés par téléphone. Une visite leur a été rendue afin de les informer du protocole, des objectifs de notre étude, et d'obtenir leur consentement éclairé. Cette visite nous a permis d'évaluer les difficultés techniques inhérentes aux élevages et d'observer le caractère des chiens.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Critères d'inclusion et de non inclusion appliqués lors de la sélection de la population étudiée.

<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères de non inclusion</b>
Chien de race Dogue de Bordeaux	Chienne gestante
Chien âgé de plus de 12 mois	Chienne allaitante
Chien inscrit au LOF*	Chien sous traitement
Chien cliniquement en bonne santé, stérilisé ou non	Chien malade
Chien dont les vaccinations sont à jour	Chien susceptible de présenter une atteinte rénale infra clinique

\* LOF : *Livre des Origines Françaises*.

Des animaux pouvaient être exclus de l'étude a posteriori. Les critères d'exclusion étaient: des anomalies dans le bilan plasmatique, la déclaration d'une maladie infra clinique le jour du test, et un décès post-étude dont la cause ne pouvait être élucidée.

Une feuille de renseignements généraux a été remplie pour chaque chien à l'aide des informations fournies par les éleveurs. Les animaux ont été pesés le jour de la visite de l'élevage précédant la journée de test afin de préparer les doses de créatinine, puis, le jour du test pour calculer la dose effectivement administrée.

Les chiens ont été mis à jeun la veille au soir précédant le test. De l'eau à volonté a été mise à leur disposition. Les tests ont été réalisés dans les élevages, sur une durée de 8 heures. Un examen clinique complet a été réalisé sur chaque animal avant l'administration de la solution de créatinine exogène.

### II.2.2. Solution de créatinine et administration.

La solution de créatinine a été préparée la veille du test en dissolvant de la créatinine anhydre (Sigma Chemical Company, Saint Louis, MO, USA) dans de l'eau pour préparation injectable (Laboratoire Aguetant, Lyon, France). La concentration de la solution en créatinine était de 80 mg/mL. Elle a été administrée à 40 mg/kg.

Un cathéter intraveineux a été posé sur chaque animal à la veine céphalique. La créatinine a été injectée en bolus intraveineux au travers du cathéter. Le cathéter a ensuite été rincé avec du chlorure de sodium à 0.9% pour s'assurer que l'intégrité de la dose a été injectée. Le chronomètre a été lancé à la fin de l'administration [ $t_0$ ] et le cathéter immédiatement retiré.

### II.2.3. Prélèvements sanguins.

Un prélèvement sanguin de 5 mL a été effectué juste avant l'administration ( $t_0$ ) afin de réaliser un bilan biochimique complet et une mesure de l'hématocrite pour chaque animal. Sept prélèvements sanguins de 2 mL ont ensuite été effectués à  $t_0 + 5$  minutes,  $t_0 + 10$  minutes,  $t_0 + 60$  minutes,  $t_0 + 120$  minutes,  $t_0 + 240$  minutes,  $t_0 + 360$  minutes, et  $t_0 + 480$  minutes.

Tous les prélèvements ont été réalisés par ponction directe de la veine céphalique à l'aide d'une aiguille montée sur seringue. La zone a été préalablement désinfectée et aucune tonte n'a été réalisée.

Les prélèvements ont ensuite été conditionnés dans des tubes héparinés puis centrifugés à 3000 g pendant 10 minutes. Le plasma a été récupéré et conditionné dans des tubes Eppendorf. Ces derniers ont été conservés dans de la glace pilée ou dans un réfrigérateur à +4°C avant d'être stockés à -20°C.

#### II.2.4. Dosages biochimiques plasmatiques.

Les dosages des prélèvements sanguins ont été réalisés au Laboratoire Central de L'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

La concentration plasmatique de créatinine a été déterminée pour chaque temps par un dosage colorimétrique enzymatique en deux points à une longueur d'onde égale à 670 nm à l'aide d'un analyseur Vitros 250 (Ortho Clinical Diagnostics, Issy les Moulineaux, France) et de réactifs utilisés d'après les recommandations du fabricant.

Les variables biochimiques plasmatiques mesurées ont été le glucose, l'urée, les ions sodium, potassium, chlorure, calcium et phosphore, les protéines totales et les enzymes Aspartate-AminoTransferase (ASAT), Alanine-AminoTransferase (ALAT) Phosphatase Alcaline (PAL) et Créatine Kinase (CK). Ces dosages ont été effectués avec l'analyseur Vitros 250 (Ortho Clinical Diagnostics) selon les recommandations du fabricant.

#### II.2.5. Analyses pharmacocinétiques.

La clairance plasmatique de la créatinine a été déterminée par un modèle non-compartmental validé chez le chien (Watson et coll., 2002). Les courbes de cinétique d'élimination plasmatique de la créatinine ont été obtenues après soustraction de la concentration plasmatique basale en créatinine aux valeurs de créatininémie observées aux différents temps après l'administration.

L'analyse pharmacocinétique a été réalisée à l'aide du logiciel WinNonlin (Version 4.0.1, Scientific Consulting Inc., Apex, NC).

La clairance plasmatique de la créatinine a enfin été calculée en divisant la dose exacte de créatinine administrée (mg) par l'AUC (mg.min/L). Les valeurs de clairance obtenues (mL/min) ont été normalisées par le poids (mL/min/kg).

Le volume de distribution de la créatinine ( $V_{ss}$ ) ainsi que le temps moyen de résidence (MRT) ont été également déterminés (Watson et coll., 2002).

## II.2.6. Analyses statistiques.

Les calculs statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Systat (Systat version 8.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de P inférieure à 0.05.

### II.2.6.1. Statistiques descriptives.

Pour chaque variable, ont été calculés la moyenne (m), l'écart-type (SD), le coefficient de variation (CV), les valeurs minimale et maximale, ainsi que la médiane. Les résultats sont exprimés sous la forme  $m \pm SD$ .

### II.2.6.2. Influences des variables biologiques et modèle général linéaire.

L'effet du sexe sur les différentes variables biologiques mesurées au cours de cette étude a été testé par le test t-student. L'influence des variables biologiques sur la créatininémie et la clairance a été testée par la méthode d'analyse de variances (ANOVA).

Un modèle général linéaire a été utilisé pour exprimer la créatininémie et la clairance plasmatique de la créatinine en fonction des différentes variables mesurées. Ce modèle général s'écrit sous la forme :

$$\text{Variable réponse} = a + (b \times \text{variable 1}) + (c \times \text{variable 2}) + \dots + \varepsilon$$

Où les variables réponses sont respectivement la clairance plasmatique de la créatinine et la créatininémie, a, b et c sont des paramètres à estimer, les variables 1 et 2 sont les variables explicatives et  $\varepsilon$  est un terme résiduel du modèle.

Une régression linéaire a été effectuée entre la P-créatinine et chacune des autres variables afin de déterminer le coefficient de détermination  $R^2$ . Il a été fait de même entre la clairance plasmatique et les autres variables. La valeur  $R^2$  correspond à la dispersion de la variable réponse expliquée par le modèle c'est-à-dire par les variations des variables explicatives.

## II.2.7. Stratégie de prélèvements limités.

Un total de 127 combinaisons différentes de temps de prélèvements, en nombre variant de 1 à 6, ont été comparées avec la méthode des sept prélèvements utilisée pour le calcul de l'AUC par la méthode trapézoïdale dans cette étude. Une analyse discriminante a été réalisée pour chaque combinaison de temps de prélèvements afin de déterminer la meilleure stratégie de prélèvements limités. L'erreur relative maximale (%) sur le calcul de l'AUC pour chaque combinaison a été calculée à partir de la formule :

$$\text{Erreur relative (\%)} = \frac{\text{AUC}_{\text{limitée}} - \text{AUC}_{\text{complète}} \times 100}{\text{AUC}_{\text{complète}}}$$

Elle représente l'erreur maximale de DFG que l'on obtient en utilisant une combinaison de prélèvements limités par rapport à une méthode complète à 7 prélèvements.

## II.3. Résultats.

### II.3.1. Description de la population.

Vingt Dogues de Bordeaux provenant de quatre élevages différents (A, B, C, D) ont été inclus dans notre étude. 10 mâles et 10 femelles, âgés de 1.0 à 7.2 ans ( $3.6 \pm 2.0$  ans), pesant de 37.3 à 73.0 kg ( $49.9 \pm 9.3$  kg). Ont été testés dans les élevages A, B, C, D respectivement 9, 8, 2, 1 chiens.

Les statistiques descriptives de l'âge et du poids des 20 Dogues de Bordeaux étudiés sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2.** Statistiques descriptives de l'âge et du poids des 20 Dogues de Bordeaux étudiés.

Paramètres	Unités	Min.	Max.	Médiane	Moyenne	SD	CV (%)
Age	année	1.0	7.2	4.2	3.6	2.0	54.0
Poids	kg	37.3	73.0	48.3	49.9	9.3	18.6

Les statistiques descriptives des variables biochimiques et de l'hématocrite mesurés chez les 20 Dogues de Bordeaux sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Statistiques descriptives des variables biochimiques plasmatiques et de l'hématocrite chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains.

Paramètres	Unités	Min.	Max.	Médiane	Moyenne	SD	CV (%)
Glucose	mmol/L	1.7	6.0	5.0	4.3	1.6	36.7
Urée	mmol/L	3.8	11.5	4.9	5.3	1.7	31.5
Créatinine	μmol/L	91	196	120	126	28	22.1
Sodium	mmol/L	142	152	147	147	4	2.4
Potassium	mmol/L	3.7	5.2	4.8	4.7	0.5	10.0
Chlorures	mmol/L	112	121	117	117	2	1.8
Calcium	mmol/L	2.5	3.1	2.7	2.8	0.2	6.6
Phosphore	mmol/L	1.2	2.3	1.5	1.6	0.3	17.2
Protéines totales	g/L	59.0	87.6	69.0	70.1	8.1	11.5
ASAT	U/L	16	43	33	32	6	19.4
ALAT	U/L	16	51	35	34	10	30.1
CK	U/L	46	343	109	126	69	54.6
PAL	U/L	52	169	95	94	28	29.8
Cholesterol	mmol/L	5.8	14.1	9.8	9.7	2.1	22.0
Triglycérides	mmol/L	0.14	1.13	0.45	0.52	0.25	48.1
Hématocrite	%	38.7	60.5	48.0	47.8	5.4	11.2

*Min. : valeur minimum observée ; Max. : valeur maximale observée ; SD : écart-type ; CV : coefficient de variation ; ASAT : aspartate amino-transférase ; ALAT : alanine amino-transférase ; CK : créatine kinase ; PAL : phosphatase alcaline.*

L'influence du sexe sur les différentes variables biologiques a été étudiée (tableau 4). Une différence significative entre mâles et femelles est observée pour la concentration plasmatique des ions chlorures. Les valeurs observées pour les mâles et femelles sont respectivement  $115 \pm 2$  mmol/L et  $118 \pm 2$  mmol/L. Aucun effet sexe n'a été observé pour les autres variables biologiques.



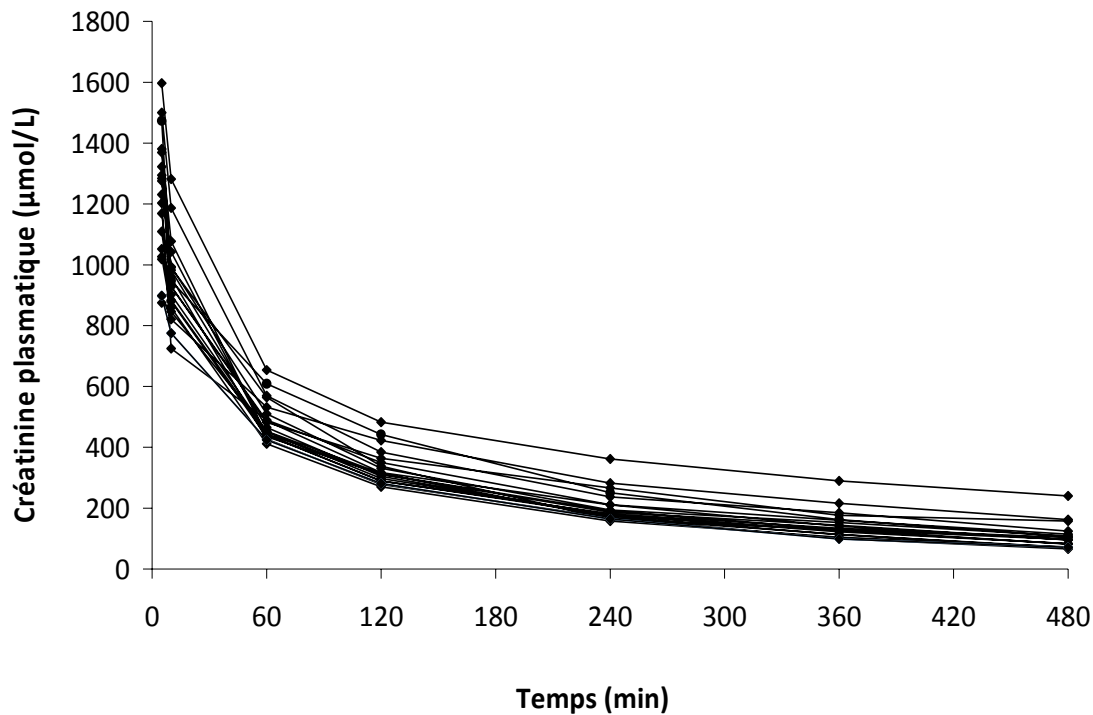
**Tableau 4.** Effet du sexe. Résultats du test de Student pour l'influence du sexe sur les variables suivantes : âge, poids, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, chlorure, calcium, phosphore, protéines totales, ASAT, ALAT, CK, PAL, cholestérol, triglycérides et hématicrite observées chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains. Les valeurs de P inférieures ou égales à 0.05, considérées comme significatives, sont représentées en gras.

	Femelles	Mâles	Influence du sexe. Valeurs de p
Age	3.6 ± 2.1	3.7 ± 2.0	0.965
Poids	47.1 ± 7.2	52.9 ± 10.6	0.170
Glucose	4.7 ± 1.5	2.0 ± 1.7	0.375
Urée	5.3 ± 0.9	5.3 ± 2.2	0.939
Créatinine	116 ± 20	137 ± 32	0.100
Sodium	147 ± 4	148 ± 4	0.323
Potassium	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.5	0.752
Chlorures	118 ± 2	115 ± 2	<b>0.006</b>
Calcium	2.8 ± 0.2	2.8 ± 0.2	0.972
Phosphore	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.3	0.658
Protéines totales	69 ± 8	71 ± 8	0.488
ASAT	33 ± 8	31 ± 5	0.630
ALAT	35 ± 10	33 ± 11	0.677
CK	135 ± 90	117 ± 41	0.586
PAL	87 ± 22	101 ± 32	0.302
Cholestérol	9.6 ± 1.9	9.8 ± 2.5	0.884
Triglycérides	0.54 ± 0.28	0.49 ± 0.23	0.660
Hématocrite	46.7 ± 5.5	48.9 ± 5.2	0.358

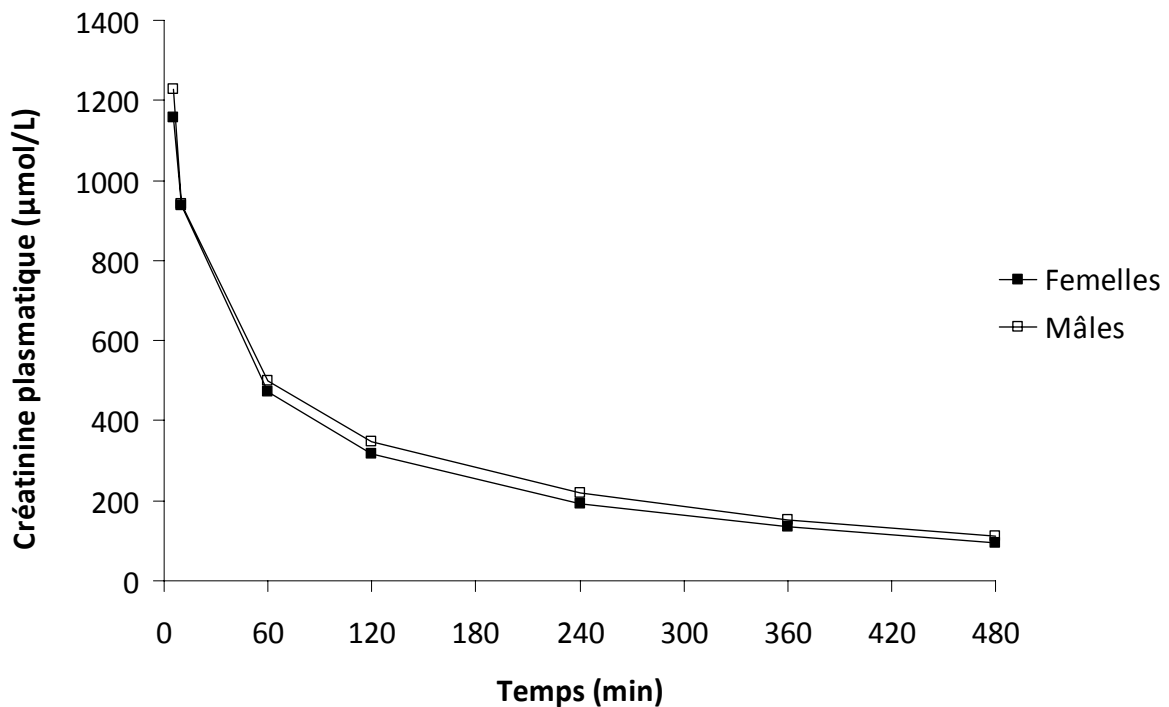
### II.3.2. Cinétique plasmatique de la créatinine exogène.

Le profil plasmatique individuel de la créatinine en fonction du temps est représenté sur la figure 4. La figure 5 représente les profils des concentrations plasmatiques moyennes de la créatinine pour chaque sexe.

Les cinétiques d'élimination de la créatinine plasmatique chez les 20 Dogues de Bordeaux adultes sains sont homogènes. On notera qu'un animal semble éliminer plus lentement que les autres malgré un examen clinique et biochimique normal (figure 4).



**Figure 4.** Profils individuels de la concentration plasmatique de la créatinine en fonction du temps chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains après l'administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg).



**Figure 5.** Profil de la concentration plasmatique moyenne de la créatinine en fonction du temps chez 10 femelles et 10 mâles Dogues de Bordeaux adultes sains après l'administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg). Les paramètres pharmacocinétiques de la créatinine sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5.** Paramètres pharmacocinétiques de la créatinine chez les 20 Dogue de Bordeaux adultes sains.

Paramètres	Unités	Min.	Max.	Médiane	Moyenne	Ecart-type	CV (%)
Clairance	mL/min/kg	1.2	2.7	2.1	2.1	0.4	18.4
V <sub>ss</sub>	mL/kg	390	655	567	559	72	12.8
T <sub>1/2</sub>	min	173	351	215	229	50	21.4
MRT	min	196	459	269	281	70	25.1

*Min. : valeurs minimales observées*

*Max. : valeurs maximales observées*

*V<sub>ss</sub> : volume de distribution de la créatinine*

*T<sub>1/2</sub> : temps de demi-vie de la créatinine*

*MRT : temps moyen de résidence de la créatinine*

### II.3.3. Facteurs de variation de la créatinine plasmatique.

Les facteurs ayant un effet statistiquement significatif sur la P-créatinine basale étaient : le glucose, l'urée, le sodium, le calcium, les protéines totales, le cholestérol et l'hématocrite (Tableau 6). La P-créatinine était corrélée positivement avec l'urée, le sodium, le calcium, les protéines totales, le cholestérol, l'hématocrite, et négativement avec le glucose.

**Tableau 6.** Résultats de l'ANOVA à un facteur pour l'influence sur la concentration plasmatique basale de la créatinine des variables suivantes : âge, poids, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, chlorure, calcium, phosphore, protéines totales, ASAT, ALAT, CK, PAL, cholestérol, triglycérides et hématoците chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains. Les valeurs de P inférieures ou égales à 0.05, considérées comme significatives, sont représentées en gras.

Paramètres	Valeur de P
Age	0.909
Sexe	0.100
Poids	0.926
Glucose	<b>0.013</b>
Urée	<b>0.026</b>
Sodium	<b>0.002</b>
Potassium	0.598
Chlorure	0.497
Calcium	<b>0.019</b>
Phosphore	0.560
Protéines totales	<b>0.031</b>
ASAT	0.762
ALAT	0.324
CK	0.578
PAL	0.721
Cholestérol	<b>0.045</b>
Triglycérides	0.151
Hématocyte	<b>0.022</b>

Les valeurs des coefficients de détermination  $R^2$  obtenues par la régression linéaire effectuée entre la concentration plasmatique basale de la créatinine et les différentes variables biologiques ayant un effet statistiquement significatif sur la P-créatinine basale sont présentées dans le tableau 7.

**Tableau 7.** Valeur de  $R^2$  pour les corrélations de la P-créatinine basale avec séparément la créatinine, le poids, l'âge, les protéines totales, le phosphore, l'urée, le glucose et les PAL.

	Sodium	Glucose	Calcium	PCV	Urée	Protéines	Cholestérol
Créatinine	0.407	0.294	0.270	0.258	0.247	0.234	0.205

Le modèle décrivant la P-créatinine basale à partir de la concentration plasmatique en sodium est intéressant car il décrit 40.7% des variations de la P-créatinine basale ( $R^2=0.407$ ). Les valeurs de  $R^2$  ont ensuite été examinées pour des modèles à deux variables en combinant toutes les paires possibles de variables associés significativement et indépendamment à la créatinine plasmatique (Tableau 8). Seuls les modèles dont les deux variables ont un effet statistiquement significatif sur la concentration plasmatique basale de la créatinine dans le même modèle ont été retenus. Les modèles à deux variables les plus pertinents dans l'estimation de la créatinine correspondent à ceux associant Urée-Protéines ( $R^2=0.489$ ) et Urée-Glucose ( $R^2=0.484$ ).

**Tableau 8.** Valeur de  $R^2$  pour tous les modèles à deux variables ayant un effet statistiquement significatif sur la concentration plasmatique basale de la créatinine. Tous ces modèles incluent l'urée et une autre variable (glucose, calcium, protéines, cholestérol, hématoците).

	Glucose	Calcium	Protéines	Cholestérol	Hématocyte
Urée	0.484	0.463	0.489	0.441	0.460

Les trois modèles linéaires les plus pertinents sont donc définis pour la P-créatinine basale par les équations suivantes :

$$\text{P-créatinine basale} = 5.060 \times \text{Sodium} - 618.953$$

$$\text{P-créatinine basale} = 8.453 \times \text{Urée} + 1.705 \times \text{Protéines} - 37.912$$

$$\text{P-créatinine basale} = 7.358 \times \text{Urée} - 8.658 \times \text{Glucose} + 124.963$$

Où la P-créatinine basale, le sodium, l'urée, les protéines, et le glucose sont respectivement en  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\text{mmol/L}$ ,  $\text{mmol/L}$ ,  $\text{g/L}$  et  $\text{mmol/L}$ .

#### II.3.4. Facteurs de variations de la clairance plasmatique de la créatinine

Le seul facteur ayant une influence significative sur la clairance plasmatique de la créatinine est la concentration plasmatique basale de la créatinine (Tableau 9). La clairance est corrélée négativement avec la créatinine plasmatique.

**Tableau 9.** Résultats de l'ANOVA à un facteur pour l'influence sur la clairance plasmatique de la créatinine des variables suivantes : âge, poids, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, chlorure, calcium, phosphore, protéines totales, ASAT, ALAT, CK, PAL, cholestérol, triglycérides et hématoците observés chez 20 Dogues de Bordeaux adulte sains. Les valeurs de P inférieures ou égales à 0.05, considérées comme significatives, sont représentées en gras.

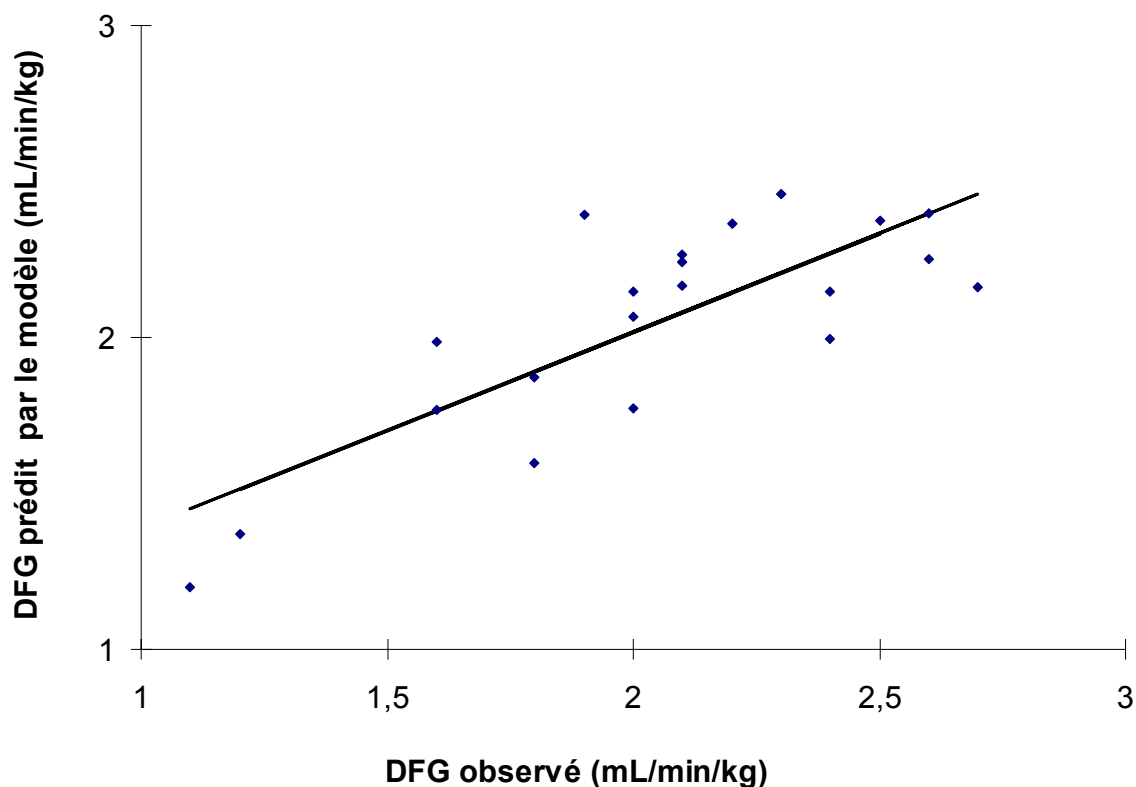
Paramètres	Valeur de P
Age	0.365
Sexe	0.539
Poids	0.314
Glucose	0.658
Urée	0.285
Créatinine	<b>0.000</b>
Sodium	0.652
Potassium	0.820
Chlorure	0.880
Calcium	0.377
Phosphore	0.076
Protéines totales	0.483
ASAT	0.855
ALAT	0.132
CK	0.578
PAL	0.375
Cholestérol	0.261
Triglycérides	0.586
Hématocyte	0.273

Le seul modèle significatif permettant d'estimer la clairance est fonction de la P-créatinine basale ( $R^2=0.513$ ). Le modèle linéaire d'estimation de la clairance plasmatique est :

$$\text{Clairance} = 3.341 - 0.010 \times \text{P-créatinine basale}$$

Où la clairance plasmatique et la concentration de la P-créatinine basale sont respectivement en mL/kg/min et  $\mu\text{mol/L}$ .

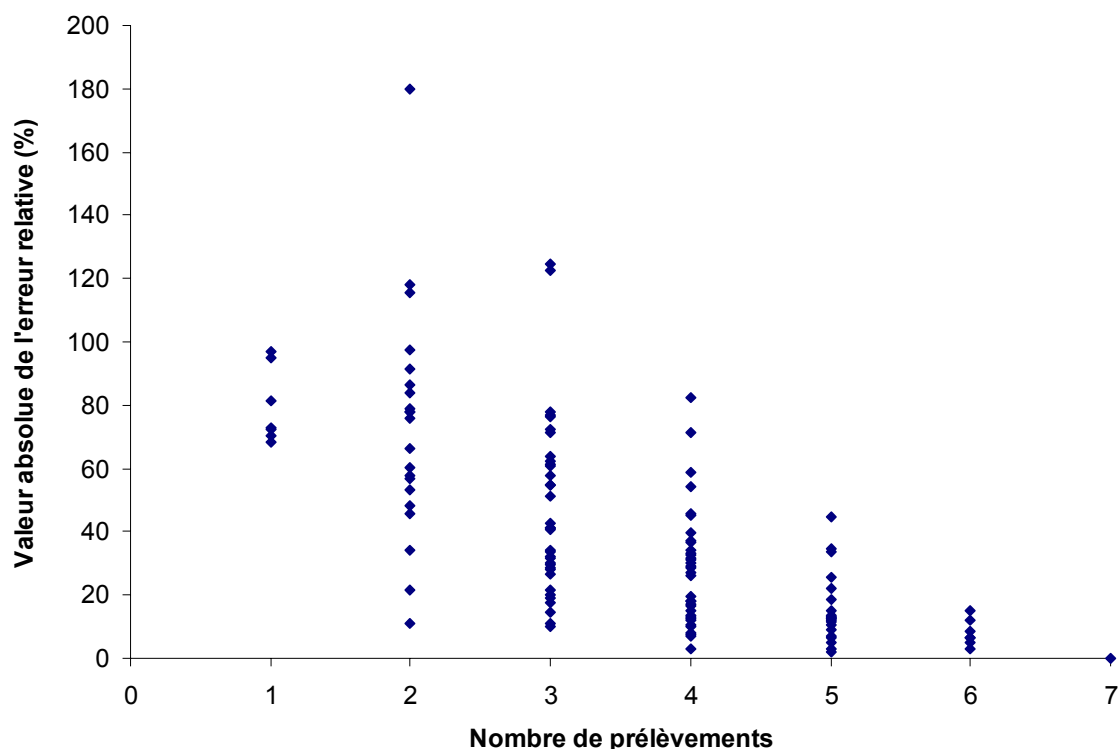
Les relations entre les valeurs de DFG observées et les valeurs prédites à partir de l'équation sont présentées sur la figure 6.



**Figure 6.** Valeurs de DFG calculées à partir du modèle général linéaire en fonction des valeurs de DFG observées chez 20 Dogues de Bordeaux adultes sains.

### II.3.5. Stratégie de prélèvements limités.

La valeur absolue de l'erreur relative pour le calcul de l'AUC a été déterminée pour les 127 combinaisons possibles de temps de prélèvements (Figure 7).



**Figure 7.** Stratégie de prélèvements limités. Valeur absolue de l'erreur relative (%) pour le calcul de la clairance plasmatique de la créatinine avec une stratégie de prélèvements limités. Chaque point représente l'erreur maximale pour une combinaison donnée de temps de prélèvements sanguins.

Les stratégies optimales de prélèvements pour un nombre donné de prises de sang ont ainsi pu être déterminées (Tableau 10).

**Tableau 10.** Stratégie de prélèvements limités pour l'optimisation du calcul de l'AUC pour un nombre de prélèvements donné. Chaque combinaison est la meilleure pour limiter l'erreur dans le calcul. L'erreur maximale exprimée en pourcentage correspond au degré de surestimation ou de sous-estimation (signe négatif) pour chaque combinaison par rapport à la combinaison complète avec 7 prélèvements.

Nombre de prélèvements	Temps de prélèvements (minutes)							Erreur max. %
	5	10	60	120	240	360	480	
1						*		- 68.3
2			*				*	- 11.1
3		*		*		*		-10.2
4		*	*		*		*	+ 2.8
5		*	*		*	*	*	+ 2.0
6	*	*	*	*	*		*	+ 2.8
7	*	*	*	*	*	*	*	0



La stratégie avec 4 prélèvements (en plus de celui nécessaire à la détermination de la P-créatinine basale) présentée dans le tableau 9 est intéressante car l'erreur maximale par rapport au modèle des 7 prélèvements est faible (+2.8%). Cependant, le prélèvement de  $t_0 + 480$  minutes est nécessaire. Le modèle à 3 prélèvements permet de réduire la durée du test et l'erreur maximale de -10.2 % reste acceptable.

## II.4. Discussion.

Les résultats présentés dans cette étude ont été obtenus sur une population de 20 Dogues de Bordeaux adultes sains et provenant de quatre élevages différents. C'est à notre connaissance l'étude la plus complète jusqu'alors réalisée sur la fonction rénale du Dogue de Bordeaux dans des conditions physiologiques.

Le choix de sélectionner des chiens d'élevage plutôt que des chiens de particuliers nous a paru pertinent pour trois raisons principales. Il était tout d'abord évident que nous trouverions dans les élevages des chiens inscrits au Livre des Origines Françaises (LOF). Ensuite, un élevage professionnel de Dogue de Bordeaux nous paraissait être le meilleur endroit pour trouver la population saine et régulièrement suivie par des vétérinaires, telle que recherchée pour cette étude. Enfin, les chiens testés au sein d'un même élevage présentaient des caractéristiques communes (alimentation, conditions d'hébergement, activité,...), alors qu'un chien de propriétaire est toujours un cas particulier.

Un analyseur particulier a en revanche été utilisé (Vitros 250, Ortho Clinical Diagnostics). Ainsi toute transposition des résultats obtenus à d'autres méthodes de dosage doit être faite avec une grande précaution : les valeurs de P-créatinine et de DFG obtenues dans cette étude ne sont pas forcément valables si la P-créatinine est mesurée au moyen d'un autre analyseur ou si une technique de dosage différente est utilisée. De plus, l'utilisation d'autres marqueurs du DFG que la créatinine conduirait certainement à l'obtention de valeurs de DFG différentes.

Il serait intéressant d'agrandir la population de Dogue de Bordeaux étudiée afin de calculer des intervalles de références pour la P-créatinine et le DFG.

Dans notre étude, la P-créatinine est de  $126 \pm 28$   $\mu\text{mol/L}$ . L'intervalle de référence de la P-créatinine basale chez le chien défini à partir du même protocole que celui utilisé dans cette étude est de 44 - 133  $\mu\text{mol/L}$ . Le Dogue de Bordeaux semble donc se situer dans la limite supérieure de cet intervalle.

La clairance observée dans notre étude est  $2.10 \pm 0.39$  mL/kg/min ( $m \pm SD$ ). Les valeurs de clairance plasmatique de la créatinine exogène déterminées sur 113 femelles en bonne santé sont égales à  $3.00 \pm 0.68$  mL/kg/min ( $m \pm SD$ ) (Lefebvre et coll., 2004). La valeur moyenne de la clairance obtenue dans notre étude est donc inférieure à la valeur moyenne observée dans la littérature. La clairance semble bien être race-dépendante en accord avec la littérature (Lefebvre et coll., 2004).

Dans notre étude l'âge, le sexe et le poids de l'animal n'ont aucune influence sur la P-créatinine basale. Ceci est en désaccord avec les données présentées dans la littérature dans des groupes de chiens ayant une hétérogénéité raciale (Craig et coll., 2006 ; Braun et coll., 2003 ; Van den Brom et Biewenga, 1981).

Comme cela avait déjà été démontré (Izzat et Rosborough, 1989), le sexe n'est pas un facteur de variation du DFG chez le Dogue de Bordeaux. De même, l'âge n'est pas un facteur de variation du DFG chez le Dogue de Bordeaux conformément aux données présentées dans la littérature (Bexfield et coll., 2006 ; Finco et coll., 1994). Enfin, le poids n'est pas un facteur de variation chez le Dogue de Bordeaux, contrairement aux données publiées jusqu'alors (Van den Brom et Biewenga, 1981 ; Biewenga et Van den Brom, 1981 ; Lefebvre et coll., 2004 ; Bexfield et coll., 2006), et malgré un poids variant de 37 à 73 kg.

Les modèles proposés pour prédire la P-créatinine n'ont pas de réel intérêt car ils nécessitent la mesure de paramètres plasmatiques tels que le sodium, l'urée, le glucose ou les protéines totales. Il est plus simple, plus rapide, moins onéreux et surtout plus réaliste de doser directement la P-créatinine.

Le modèle définitif proposé pour prédire la clairance plasmatique de la créatinine exogène donne un coefficient de détermination  $R^2$  de 0.513. Ce modèle doit être considéré comme peu satisfaisant, étant donné qu'il n'explique que 51.3% de la variation de la clairance plasmatique de la créatinine exogène. Nous pouvons remarquer que d'après le modèle linéaire proposé, lorsque la P-créatinine basale augmente, une diminution de la clairance plasmatique est observée. Cette relation est bien connue en biologie clinique et explique que la P-créatinine soit utilisée comme marqueur indirect de la fonction rénale. Néanmoins, près de 50% de la variation du DFG en raison de la valeur du  $R^2$  n'est pas associée à une variation concomitante de la créatininémie, ce qui souligne les limites de l'utilisation indirecte de la créatinine. Le type de relation entre la P-créatinine basale et le DFG est variable (hyperbolique, curvilinéaire, ou exponentielle) selon les publications (Braun et coll., 2003). Une relation entre la valeur inverse de la P-créatinine basale et le DFG a été démontrée par régression linéaire avec une valeur de  $R^2$  de 0.844 (Finco et coll., 1995). Une telle relation a été observée également ici chez le Dogue de Bordeaux (résultat non fourni), mais ce modèle est moins satisfaisant ( $R^2=0.436$ ) que celui utilisant directement la valeur de la P-créatinine basale.

Néanmoins, le nombre d'animaux étant limité et le DFG présentant peu de variations au sein du groupe étudié, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Enfin, nous pouvons penser que les stratégies de prélèvements limités présentées dans le Tableau 9 à 2, 3, 4 prélèvements sont acceptables car les erreurs maximales engendrées sont respectivement de - 11.1%, - 10.2 % et + 2.8 %. Cependant, elles nécessitent des prélèvements après 240 min. La stratégie de prélèvement la plus rapide est réalisée avec 3 prélèvements, à 5, 10, 240 minutes, mais présente cependant une erreur maximale de -18.9%, ce qui semble excessif pour permettre d'évaluer le DFG chez des animaux asymptomatiques mais suspects d'IRC.

## Conclusion.

Cette étude a permis d'étudier, au travers du test de clairance plasmatique de la créatinine exogène, le DFG du Dogue de Bordeaux adulte sain. Une meilleure connaissance des valeurs usuelles du DFG au sein de la race Dogue de Bordeaux et de la population canine dans son ensemble serait particulièrement utile afin de diagnostiquer précocement l'insuffisance rénale chronique et d'en suivre son évolution. Enfin, le test de la clairance de la créatinine exogène réalisé avec 7 prélèvements est un outil encore peu usité dans les cabinets vétérinaires français et sa démocratisation passera très certainement par une réduction du nombre de prélèvements sanguins. Pour compléter cette étude, il serait utile de tester un nombre plus important de Dogues de Bordeaux et de trouver d'autres covariables explicatives que celles testées ici.

# **BIBLIOGRAPHIE**

ALMY, F.S., CHRISTOPHER, M.M., KING, D.P., BROWN, S.A.  
Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs.  
*J Vet Intern Med*, 2002, **16**, 45-51.

ANDRE, C., GUAGUERE, E., THOMAS, A., BENSIGNOR, E., QUENEY, G.  
Identification of genes involved in genodermatoses: example of naso-plantar keratoderma in the French breed Dogue de Bordeaux.  
*Bull Acad Vet Fr*, 2007, **160**, 245-250.

BARTGES, J.W., OSBORNE, C.A., FELICE, L.J., ALLEN, T.A., BROWN, C., UNGER, L.K., KOEHLER, L.A., BIRD, K.A., CHEN, M.  
Diet effect on activity product ratios of uric acid, sodium urate, and ammonium urate in urine formed by healthy beagles.  
*Am J Vet Res*, 1995, **56**, 329-333.

BATCHELOR, D.J., NOBLE, P.-J., CRIPPS, P.J., TAYLOR, R.H., MC LEAN, L., LEIBL, M.A., GERMAN, A.J.  
Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency.  
*J Vet Intern Med*, 2007, **21**, 207-214.

BERTOLINI, G., ROSSETTI, E., CALDIN, M.  
Pituitary apoplexy-like disease in 4 dogs.  
*J Vet Intern Med*, 2007, **21**, 1251-1257.

BEXFIELD, N.H., HEIENE, R., GERRITSEN, R.J.  
Effects of age and bodyweight on the glomerular filtration rate in healthy dogs [Abstract].  
*Vet Clin Pathol*, 2006, **35**, 489-490.

BIEWENGA, W.J., VAN DEN BROM, W.E.  
Assessment of glomerular filtration rate in dogs with renal insufficiency: analysis of the <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance and its relation to the plasma concentrations of urea and creatinine.  
*Res Vet Sci*, 1981, **30**, 158-160.

BLIJENBERG, B.G., BROUWER, H.J., BAADENHUIJSEN, H., BOERMA, G.J.  
Creatinine and surveys: an assessment.  
*Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1995, **33**, 855-858.

BLIJENBERG, B.G., BROUWER, H.J., KULLER, T.J., LEENEMAN, R., VAN LEEUWEN, C.J.  
Improvements in creatinine methodology: a critical assessment.  
*Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994, **32**, 529-537.

BORGARELLI, M., SANTILLI, R.A., CHIAVEGATO, D., D'AGNOLO, G., ZANATTA, R., MANNELLI, A., TARDUCCI, A.  
Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy.  
*J Vet Intern Med*, 2006, **20**, 104-110.

BRAUN, J.P., LEFEBVRE, H.P., WATSON, A.D.  
Creatinine in the dog: a review.  
*Vet Clin Pathol*, 2003, **32**, 162-79.

BRAUN, J.P., PERXACHS, A., PECHEREAU, D., DE LA FARGE, F.  
Plasma cystatin C in the dog: reference values and variations with renal failure.  
*Comp Clin Path*, 2002, **11**, 44-49.

BRITISH VETERINARY ASSOCIATION. (Page consultée le 05 Avril 2008).  
*Hip Dysplasia Scheme - British Veterinary Association*. [En ligne]. Adresse URL :  
[http://www.bva.co.uk/public/chs/hip\\_scheme.asp](http://www.bva.co.uk/public/chs/hip_scheme.asp).

BROCHIER, R.  
Le Dogue de Bordeaux.  
*Vos chiens*, 2008, **261**, 20-31.

BROULET, V., FAYOLLE, P., BRAUN, J.-P., THOUVENOT, J.-P., RICO, A.G.  
Influence du sexe et de l'âge sur les valeurs usuelles de l'hématologie et de la biochimie sérique de chiens tout-venant.  
*Prat Med Chir Anim Comp*, 1986, **21**, 221-225.

BROWN, S.A.  
Evaluation of a single-injection method for estimating glomerular filtration rate in dogs with reduced renal function.  
*Am J Vet Res*, 1994, **55**, 1470-1473.

BROWN, S.A., FINCO, D.R.  
Characterization of renal response to protein ingestion in dogs with experimentally induced renal failure.  
*Am J Vet Res*, 1992, **53**, 569-573.

BROWN, S.A., FINCO, D.R., BOUDINOT, F.D., WRIGHT, J., TAVER, S.L., COOPER, T.  
Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs.  
*Am J Vet Res*, 1996, **57**, 105-110.

CHETBOUL, V., CHARLES, V., NICOLLE, A., CARLOS SAMPEDRANO, C., GOUNI, V., POUCHELON, J.-L., TISSIER, R.  
Retrospective study of 156 atrial septal defects in dogs and cats (2001–2005).  
*J Vet Med A*, 2006, **53**, 179-184.

COWGILL, L.D., SPANGLER, W.L.  
Renal insufficiency in geriatric dogs.  
*Vet Clin North Am Small Anim Med*, 1981, **11**, 727-748.

CRAIG, A.J., SEGUELA, J., QUEAU, Y., MURGIER, P., CONCORDET, D., FLEEMAN, L.M., MIMOUNI, P., BRAUN, J.-P., GERMAIN, C., LEFEBVRE, H.P.  
Redefining the reference interval for plasma creatinine in dogs: Effect of age, gender, body weight, and breed [Abstract]. Research abstract program of the 24th annual ACVIM forum Louisville, KY, May 31 – June 3, 2006.  
*J Vet Intern Med*, 2006, **20**, 697-709.

DE BRUIN, T., DE ROOSTER, H., VAN BREE, H., DUCHATEAU, L., COX, E.  
Cytokine mRNA expression in synovial fluid of affected and contralateral stifle joints and the left shoulder joint in dogs with unilateral disease of the stifle joint.  
*Am J Vet Res*, 2007, **68**, 953-961.

DROST, W.T., COUTO, C.G., FISCHETTI, A.J., MATTOON, J.S., IAZBIK, C.  
Comparison of glomerular filtration rate between Greyhounds and non-Greyhound dogs.  
*J Vet Intern Med*, 2006, **20**, 544-546.

ENGLISH, P.B., FILIPPICH, L.J., THOMPSON, H.L.  
Clinical assessment of renal function in the dog with a reduction in nephron number.  
*Aust Vet J*, 1980, **56**, 305-312.

EPSTEIN, M.E., BARSANTI, J.A., FINCO, D.R., COWGILL, I.M.  
Postprandial changes in plasma urea nitrogen and plasma creatinine concentrations in dogs fed commercial diets.  
*J Am Anim Hosp Assoc*, 1984, **20**, 779-782.

EVANS, G.O.  
Post-prandial changes in canine plasma creatinine.  
*J Small Anim Pract*, 1987, **28**, 311-315.

FINCO, D.R.  
Measurement of glomerular filtration rate via urinary clearance of inulin and plasma clearance of technetium Tc 99m pentetate and exogenous creatinine in dogs.  
*Am J Vet Res*, 2005, **66**, 1046-1055.



FINCO, D.R.

Effects of dietary protein intake on renal functions.

*Compend Cont Educ Pract Vet*, 1999, **21**, 5-10.

FINCO, D.R., BRASELTON, W.E., COOPER, T.A.

Relationship between plasma iohexol clearance and urinary exogenous creatinine clearance in dogs.

*J Vet Intern Med*, 2001, **15**, 368-373.

FINCO, D.R., BROWN, S.A., CROWELL, W.A., BARSANTI, J.A., BROWN, C.A., CAREY, D.P., HIRAKAWA, D.A.

Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs.

*Am J Vet Res*, 1994, **55**, 1282-1290.

FINCO, D.R., BROWN, S.A., CROWELL, W.A., BARSANTI, J.A.

Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass.

*Am J Vet Res*, 1991, **52**, 1029-1032.

FINCO, D.R., BROWN, S.A., VADEN, S.L., FERGUSON, D.C.

Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs.

*J Vet Pharmacol Ther*, 1995, **18**, 418-421.

FONTAINE, M., HAMELIN, N., PARADIS, M.

Stabilité des paramètres plasmatiques sanguins en fonction du temps, des conditions d'entreposage et de transport chez le chien.

*Med Vet Quebec*, 1986, **16**, 157-164.

FOX, P.R., SISSON, D., MOISE, S.N.

Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice, 2<sup>nd</sup> ed.

Philadelphia, Penn, USA: W.B. Saunders, 1999, 955 p.

GANS, J.H., MERCER, P.F.

The kidneys.

In: SWENSON, M.J.

Dukes' physiology of domestic animals, 10th ed.

London, UK: Cornell University Press, 1984, 507-536.

GLEADHILL, A., MICHELL, A.R.

Evaluation of iohexol as a marker for the clinical measurement of glomerular filtration rate in dogs.

*Res Vet Sci*, 1996, **60**, 117-121.

GLEADHILL, A., PETERS, A.M., MICHELL, A.R.

A simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs.

*Res Vet Sci*, 1995, **59**, 118-123.

GOY-THOLLOT, I., CHAFOTTE, C., BESSE, S., GARNIER, F., BARTHEZ, P.-Y.

Iohexol plasma clearance in healthy dogs and cats.

*Vet Radiol Ultrasound*, 2006, **47**, 168-173.

GRAUER, G.F.

Early detection of renal damage and disease in dogs and cats.

*Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2005, **35**, 581-596.

GRECO, D.S., LEES, G.E., DZENDZEL, G.S., KOMKOV, A., CARTER, A.B.

Effect of dietary sodium intake on glomerular filtration rate in partially nephrectomized dogs.

*Am J Vet Res*, 1994, **55**, 152-159.

GREENBERG, J., SCHWARTZ, I.L., SPINNER, M., SILVER, L., STARR, N.

Apparent volumes of distribution of *p*-aminohippurate and creatinine in the dog.

*Am J Physiol*, 1951, **168**, 86-92.

GUAGUERE, E., PRELAUD, P.

Guide pratique de dermatologie canine.

Paris : Kalianxis, 2006, 597 p.

HANSON, J.M., VAN'T HOOFD M.M., VOORHOUT, G., TESKE, E., KOOISTRA, H.S., MEIJ, B.P.

Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.

*J Vet Intern Med*, 2005, **19**, 687-694.

HARDY, R.M., OSBORNE, C.A.

Water deprivation test in the dog: maximal normal values.

*J Am Vet Med Assoc*, 1979, **174**, 479-483.

HARRIS, R.C., LOWE, J.A., WARNES, K., ORME, C.E.  
The concentration of creatine in meat, offal and commercial dog food.  
*Res Vet Sci*, 1997, **62**, 58-62.

HEIENE, R., MOE, L.  
Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review.  
*J Vet Intern Med*, 1998, **12**, 401-414.

HEIENE, R., MOE, L.  
The relationship between some plasma clearance methods for estimation of glomerular filtration rate in dogs with pyometra.  
*J Vet Intern Med*, 1999, **13**, 587-596.

HERICHET, T.  
Fonction thyroïdienne et infertilité dans l'espèce canine : étude de cinq races.  
*Th.: Med. vet.* : 2003, 120 p.

IZZAT, N.N., ROSBOROUGH, J.P.  
Renal function in conscious dogs: potential effect of gender on measurement.  
*Res Exp Med*, 1989, **189**, 371-379.

JACOBS, R.M., LUMSDEN, J.H., GRIFT, E.  
Effects of bilirubinemia, hemolysis, and lipemia on clinical chemistry analytes in bovine, canine, equine, and feline sera.  
*Can Vet J*, 1992, **33**, 605-608.

JACOBS, R.M., LUMSDEN, J.H., TAYLOR, J.A., GRIFT, E.  
Effects of interferents on the kinetic Jaffe reaction and an enzymatic colorimetric test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses.  
*Can J Vet Res*, 1991, **55**, 150-154.

JENSEN, A.L., WENCK, A., KOCH, J., POULSEN, J.S.  
Comparison of results of haematological and clinical chemical analyses of blood samples obtained from the cephalic and external jugular veins in dogs.  
*Res Vet Sci*, 1994, **56**, 24-29.

JERGENS, A.E., MC CAW, D.L., HEWETT, J.E.  
Effects of collection time and food consumption on the urine protein/creatinine ratio in the dog.  
*Am J Vet Res*, 1987, **48**, 1106-1109.

JOUVION, G., ABADIE, J., BACH, J.M., ROUX, F., MICLARD, J., DESCHAMPS, J.Y., GUIGANS, L., SAI, P., WYERS, W.  
Lymphocytic insulinitis in a juvenile dog with diabetes mellitus.  
*Endocr Pathol*, 2006, **17**, 283-290.

JUNG, K., WESSLAU, C., PRIEM, F., SCHREIBER, G., ZUBEK, A.  
Specific creatinine determination in laboratory animals using the new enzymatic test kit « creatinine-PAP ».  
*J Clin Chem Clin Biochem*, 1987, **25**, 357-361.

KAMPA, N., BOSTROM, I., LORD, P., WENNSTROM, U., OHAGEN, P., MARIPUU, E.  
Day-to-day variability in glomerular filtration rate in normal dogs by scintigraphic technique.  
*J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2003, **50**, 37-41.

KOOPMAN, M.G., KOOMEN, G.C., KREDIET, R.T., MOOR, E.A., HOEK, F.J., ARISZ, L.  
Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals.  
*Clin Sci (Lond)*, 1989, **77**, 105-111.

KOOPMAN, M.G., KOOMEN, G.C., VAN ACKER, B.A., ARISZ, L.  
Circadian rhythm in glomerular transport of macromolecules through large pores and shunt pathway.  
*Kidney Int*, 1996, **49**, 1242-1249.

LABATO, M.A., ROSS, L.A.  
Plasma disappearance of creatinine as a renal function test in the dog.  
*Res Vet Sci*, 1991, **50**, 253-258.

LACHAUME, P., HITTE, C., JOUQUAND, S., PRIAT, C., GALIBERT, F.  
Identification and analysis of the dog keratin 9 (KRT9) gene.  
*Anim Genet*, 1998, **29**, 173-177.

LAROUTE, V., CHETBOUL, V., ROCHE, L., MAUREY, C., COSTES, G., POUCHELON, J.L., DE LA FARGE, F., BOUSSOUF, M., LEFEBVRE, H.P.  
Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs.  
*Res Vet Sci*, 2005, **79**, 161-167.

LEE, K.E., SUMMERILL, R.A.  
Glomerular filtration rate following administration of individual amino acids in conscious dogs.  
*Q J Exp Physiol*, 1982, **67**, 459-465.

LEES, G.E.

Early diagnosis of renal disease and renal failure.

*Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004, **34**, 867-885.

LEFEBVRE, H.P., JEUNESSE, E., CONCORDET, D., FERRE, P., DE LA FARGE, F., LAROUTE, V., GIRAUDEL, J., WATSON, A.D.J.

Assessment of glomerular filtration rate using plasma exogenous creatinine clearance test: preliminary results in a healthy canine population [Abstract].

*J Vet Intern Med*, 2004, **18**, 415.

LEROY, G., ROGNON, X., VARLET, A., JOFFRIN, C., VERRIER, E.

Genetic variability in French dog breeds assessed by pedigree data.

*J Anim Breed Genet*, 2006, **123**, 1-9.

LEVY, F.

Les g nodermatoses de l' piderme, de la jonction dermo- pidermique et des annexes folliculaires du chien.

*Th: Med. Vet.* : 2005, 165p.

LOBETTI, R.G.

Suspected primary immune deficiency in a Donge de Bordeaux dog.

*J S Afr Vet Assoc*, 2002, **73**, 133-134.

MC CAW, D.L., KNAPP, D.W., HEWETT, J.E.

Effect of collection time and exercise restriction on the prediction of urine protein excretion using urine protein/creatinine ratio in dogs.

*Am J Vet Res*, 1985, **46**, 1665-1669.

MEYER-LINDERBERG, A., FEHR, M., NOLTE, I.

Co-existence of ununited anconeal process and fragmented medial coronoid process of the ulna in the dog.

*J Small Anim Pract*, 2006, **47**, 61-65.

NACHREINER, R.F., REFSAL, K.R., GRAHAM, P.A., BOWMAN, M.M.

Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism.

*J Am Vet Med Assoc*, 2002, **220**, 466-471.

O'CONNELL, J.M.B., ROMEO, J.A., MUDGE, G.H.

Renal tubular secretion of creatinine in the dog.

*Am J Physiol*, 1962, **203**, 985-990.

O'CONNOR, W.J., SUMMERHILL, R.A.

The effect of a meal of meat on glomerular filtration rate in dogs at normal urine flow.  
*J Physiol*, 1976, **256**, 81-91.

O'GRADY, M.R., O'SULLIVAN, M.L

Dilated cardiomyopathy: an update.

*Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004, **34**, 1187-1207.

OPTIGEN. (Page consultée le 12 mars 2008). *Optigen Test - CMR - Canine Multi-focal Retinopathy*. [En ligne]. Adresse URL : [http://www.optigen.com/opt9\\_test\\_cmr.html](http://www.optigen.com/opt9_test_cmr.html).

ORTHOPEDIC FOUNDATION FOR ANIMALS. (Page consultée le 05 Avril 2008). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.offa.org/stats.html>.

ORTHOPEDIC FOUNDATION FOR ANIMALS. (Page consultée le 05 Avril 2008). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.offa.org/hiptreat.html>.

ORTHOPEDIC FOUNDATION FOR ANIMALS. (Page consultée le 05 Avril 2008). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.offa.org/elbowgeninfo.html>

OYAMA, M.A., THOMAS, W.P.

Two-dimensional and M-mode echocardiographic predictors of disease severity in dogs with congenital subaortic stenosis.

*J Am Anim Hosp Assoc*, 2002, **38**, 209-215.

PARADIS, M.

Footpad hyperkeratosis in a family of Dogues de Bordeaux.

*Vet Dermatol*, 1992, **3**, 75-78.

PERRONE, R.D., MADIAS, N.E., LEVEY, A.S.

Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts.

*Clin Chem*, 1992, **38**, 1933-1953.

QUEYROY, H.

Diagnostic étiologique des polyarthrites canines. Synthèse bibliographique et étude rétrospective.

*Th. : Med. Vet. : 2007*, 125p.

ROBINSON, T., HARBISON, M., BOVEE, K.C.

Influence of reduced renal mass on tubular secretion of creatinine in the dog.

*Am J Vet Res*, 1974, **35**, 487-491.

ROCK, R.C., WALKER, W.G., JENNINGS, C.D.  
Nitrogen metabolites and renal function. In: TIETZ, N.W. Fundamentals of clinical chemistry, 3<sup>rd</sup> ed.  
Philadelphia, PA, USA: W.B. SAUNDERS, 1987, 669-704.

SAPIRSTEIN, L.A., VIDT, D.G., MANDEL, M.J., HANUSEK, G.  
Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog.  
*Am J Physiol*, 1955, **181**, 330-336.

SCHLEIFER, S.G., VERSTEEG, S.A., VAN OOST, B., WILLEMSE, T.  
Familial footpad hyperkeratosis and inheritance of keratin 2, keratin 9, and desmoglein 1 in two pedigrees of Irish Terriers.  
*Am J Vet Res*, 2003, **64**, 715-720.

SCHLOERB, P.R.  
Total body water distribution of creatinine and urea in nephrectomized dogs.  
*Am J Physiol*, 1960, **199**, 661-665.

SCHUSTER, V.L., SELDIN, D.W.  
Renal clearance.  
In: SELDIN, D.W., GIEBISCH, G.  
The kidney: physiology and pathophysiology, 2nd ed.  
New York, NY, USA: Raven press, 1992, 943-978.

SHANNON, J.A., JOLLIFFE, N., SMITH, H.W.  
The excretion of urine in the dog. VI. The filtration and secretion of exogenous creatinine.  
*Am J Physiol*, 1932, **102**, 534-550.

SLATTER, D.  
Textbook of small animal surgery  
Philadelphia: Saunders, 2003, 3070 p.

SOCIETE DES AMATEURS DE DOGUES DE BORDEAUX. (Page consultée le 12 mars 2008). Bienvenue sur le site de la S.A.D.B. (Société des Amateurs de Dogues de Bordeaux). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.sadb.org>.

SOCIETE DES AMATEURS DE DOGUES DE BORDEAUX. (Page consultée le 12 mars 2008). ULG 1-2. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.sadb.org/IMG/tif/ULG1-2.tif>.

SOCIETE DES AMATEURS DE DOGUES DE BORDEAUX. (Page consultée le 12 mars 2008). ULG 2-2. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.sadb.org/IMG/tif/ULG2-2.tif>.

STAMLER, J., HWANG, W., KURAMOTO, K., WILLIAM, F., ELLIS, A.  
Renal clearances of sodium and chloride in Goldblatt hypertensive dogs.  
*Am J Physiol*, 1951, **165**, 328-333.

SWANSON, R.E., HAKIM, A.A.  
Stop-flow analysis of creatinine excretion in the dog.  
*Am J Physiol*, 1962, **203**, 980-984.

TABARU, H., FINCO, D.R., BROWN, S.A., COOPER, T.  
Influence of hydration state on renal function of dogs.  
*Am J Vet Res*, 1993, **54**, 1758-1764.

THORESEN, S.I., HAVRE, G.N., MORBERG, H., MOWINCKEL, P.  
Effects of storage time on chemistry results from canine whole blood, heparinized whole blood, serum and heparinized plasma.  
*Vet Clin Pathol*, 1992, **21**, 88-94.

THORESEN, S.I., TVERDAL, A., HAVRE, G.N., MORBERG, H.  
Effects of storage time and freezing temperature on clinical chemical parameters from canine serum and heparinized plasma.  
*Vet Clin Pathol*, 1995, **24**, 129-133.

TRIQUET, G.  
Le Dogue de Bordeaux.  
*Th.: Med. vet.*: 1943. 57p.

TRIQUET, R.  
La saga du Dogue de Bordeaux. Du molosse antique au Dogue moderne.  
L'Isle en Dodon : Maradi, 1997. 715p.

UECHI, M., TERUI, H., NAKAYAMA, T., MISHINA, M., WAKAO, Y., TAKAHASHI, M.  
Circadian variation of urinary enzymes in the dog.  
*J Vet Med Sci*, 1994, **56**, 849-854.

VAN DEN BROM, W.E., BIEWENGA, W.J.  
Assessment of glomerular filtration rate in normal dog: analysis of the <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance and its relation to several endogenous parameters of glomerular filtration.  
*Res Vet Sci*, 1981, **30**, 152-157.



VOOGEL, A.J., KOOPMAN, M.G., HART, A.A., VAN MONTFRANS, G.A., ARISZ, L.  
Circadian rhythms in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephrotic syndrome.  
*Kidney Int*, 2001, **59**, 1873-1880.

WATSON, A.D., CHURCH, D.B.  
Postprandial increase in plasma creatinine concentration in dogs fed cooked meat.  
*Aust Vet J*, 1980, **56**, 463.

WATSON, A.D., CHURCH, D.B., FAIRBURN, A.J.  
Postprandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs.  
*Am J Vet Res*, 1981, **42**, 1878-1880.

WATSON, A.D., LEFEBVRE, H.P., CONCORDET, D., LAROUTE, V., FERRE, J.P.,  
BRAUN, J.P., CONCHOU F., TOUTAIN, P.L.  
Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy.  
*J Vet Intern Med*, 2002, **16**, 22-33.

WATSON, A.D., LEFEBVRE, H.P., GERMAN, A., FONT, A.  
Diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique.  
Waltham Focus. Paris, France : Aniwa SA, 2003, 56 pp.

WATSON, A.D.J., LEFEBVRE H.P.  
Assessment of renal function using creatinine: new insights into old question.  
ACVIM 2003 [Abstract].  
*ACVIM proceeding, Charlotte, USA*, June 4-7, 2003, 330-333.

WOLFORD, S.T., SCHROER, R.A., GOHS, F.X., GALLO, P.P, FALK, H.B., DENTE,  
A.R.  
Effect of age on serum chemistry profile, electrophoresis and thyroid hormones in beagle dogs two weeks to one year of age.  
*Vet Clin Pathol*, 1988, **17**, 35-42.

**ANNEXE 1.**

**STANDARD DU DOGUE DE  
BORDEAUX**

*Le standard présenté ci-dessous est diffusé avec l'aimable accord de la SADB et de sa présidente Mme Tompousky. Les illustrations, quant à elles, sont diffusées avec l'aimable accord de Mme Sylvie Guignard.*

Le standard actuellement en vigueur a été publié le 14 avril 1995.

Origine : France.

Utilisation : Garde, défense et dissuasion.

Classification FCI :

- Groupe 2 : Chiens de type Pinscher et Schnauzer, molossoïdes et chiens de montagne et de bouvier suisses.
- Section 2.1. Molossoïdes de type dogue.
- Sans épreuve de travail.

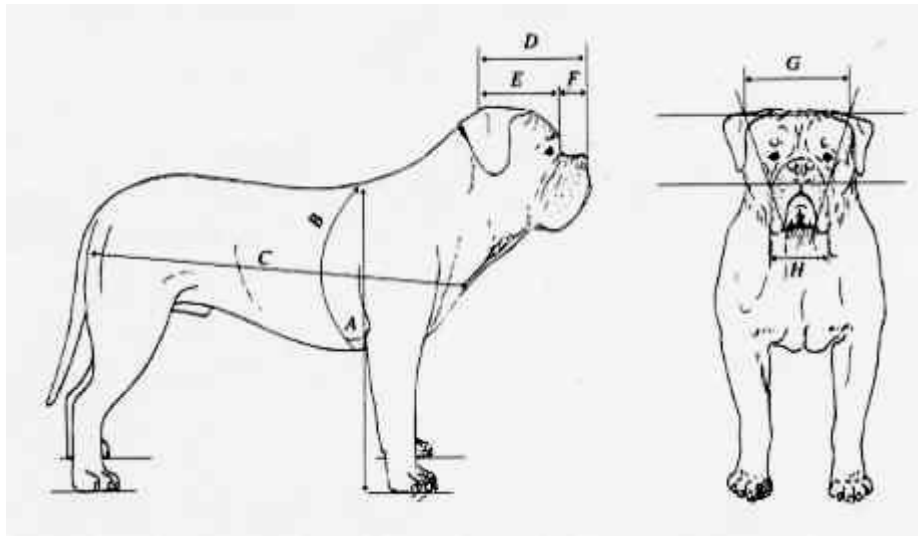
Aspect Général : Typiquement un molossoïde brachycéphale concaviligne. Le Dogue de Bordeaux est un chien très puissant, dont le corps très musclé conserve un ensemble harmonieux. Il est construit plutôt près de terre, c'est-à-dire que la distance sternum-sol est légèrement inférieure à la hauteur de la poitrine. Trapu, athlétique, imposant, il a un aspect très dissuasif.

Comportement - Caractère : Ancien chien de combat, le Dogue de Bordeaux est doué pour la garde qu'il assume avec vigilance et un grand courage mais sans agressivité. Bon compagnon, il est très attaché à son maître et très affectueux. Calme, équilibré avec seuil de réponse (réaction) élevé. Le mâle a un caractère généralement dominant.

Proportions (Figure 1):

- La longueur du corps, de la pointe de l'épaule à la pointe de la fesse, est supérieure à la hauteur au garrot dans la proportion de : 11/10.
- La hauteur de la poitrine est supérieure à la moitié de la hauteur au garrot.
- La longueur maximale du chanfrein est égale au tiers de la longueur de la tête.
- La longueur minimale du chanfrein est égale au quart de la longueur de la tête.
- Chez le mâle, le périmètre céphalique correspond à peu près à la hauteur au garrot.

**Figure 1.** Proportions chez le Dogue de Bordeaux.



*A. Hauteur au garrot = Tour de tête. B. Périmètre de poitrine pris au niveau des coudes = Hauteur au garrot + 25 à 30 cm. C. Longueur du corps (scapulo-ischiale). D. Longueur de la tête de l'occiput à la truffe =  $F \times 3$ . E. Crâne de l'occiput au stop =  $F \times 2$ . F. Longueur du chanfrein (maximale :  $D / 3$  ; minimale :  $D / 4$ ). G. Longueur du crâne vue de face = Grande base du trapèze. H. Largeur du bout du museau = petite base du trapèze.*

Tête (Figures 2, 3): Volumineuse, anguleuse, large, assez courte, trapézoïdale quand elle est vue de face et de dessus. Les axes longitudinaux du crâne et du chanfrein sont convergents (vers l'avant).

#### Région crânienne :

- Chez le mâle : le périmètre du crâne, pris au niveau de la plus grande largeur, correspond à peu près à la hauteur au garrot.
- Chez la femelle : il peut être légèrement inférieur. Son volume et sa forme sont les conséquences du développement très important des temporaux, des arcades sus-orbitaires, des arcades zygomatiques et de l'écartement des branches du maxillaire inférieur. La région supérieure du crâne est légèrement convexe d'un côté à l'autre.
- Dépression fronto-nasale ou stop très accusé formant avec le chanfrein un angle presque droit (95 à 100 degrés).
- Dépression frontale profonde s'atténuant vers l'extrémité postérieure de la tête. Le front domine la face. Il est pourtant encore plus large que haut.

- La tête est sillonnée de rides symétriques de chaque côté du sillon médian. Ces rides profondes et tourmentées sont mobiles selon que le chien est attentif ou non.

Truffe : Large, aux narines bien ouvertes, bien pigmentée selon le masque ; truffe remouchée (retroussée) admise mais pas renfoncée vers la face.

Museau : Puissant, large, épais, mais non empâté sous les yeux, assez court, profil supérieur très légèrement concave, aux plis sobrement indiqués. Sa largeur diminuant à peine jusqu'au bout du museau, il a, vu de dessus, la forme générale d'un carré. Par rapport à la région supérieure du crâne, la ligne du chanfrein forme un angle très obtus ouvert vers le haut. Lorsque la tête est horizontale, le bout du museau tronqué, épais et large à la base se trouve en avant d'une verticale tangente à la face antérieure de la truffe. Son périmètre approche des deux tiers de celui de la tête. Sa longueur se situe entre le quart et le tiers de la longueur totale de la tête, de la truffe à la crête occipitale. Les limites (supérieure du tiers et inférieure du quart de la longueur de la tête) sont admises mais non recherchées, la longueur idéale du museau se situant entre ces extrêmes.

Mâchoires : Très puissantes, larges. Le chien est prognathe inférieur (le prognathisme inférieur est un caractère racial). La face postérieure des incisives inférieures est en avant et non au contact de la face antérieure des incisives supérieures. La mâchoire inférieure s'incurve vers le haut. Le menton est bien marqué et ne doit ni dépasser exagérément la lèvre supérieure ni être recouvert par elle.

Dents : Fortes, en particulier les canines. Canines inférieures écartées et légèrement recourbées. Incisives bien alignées surtout à la mâchoire inférieure où elles forment une ligne apparemment droite.

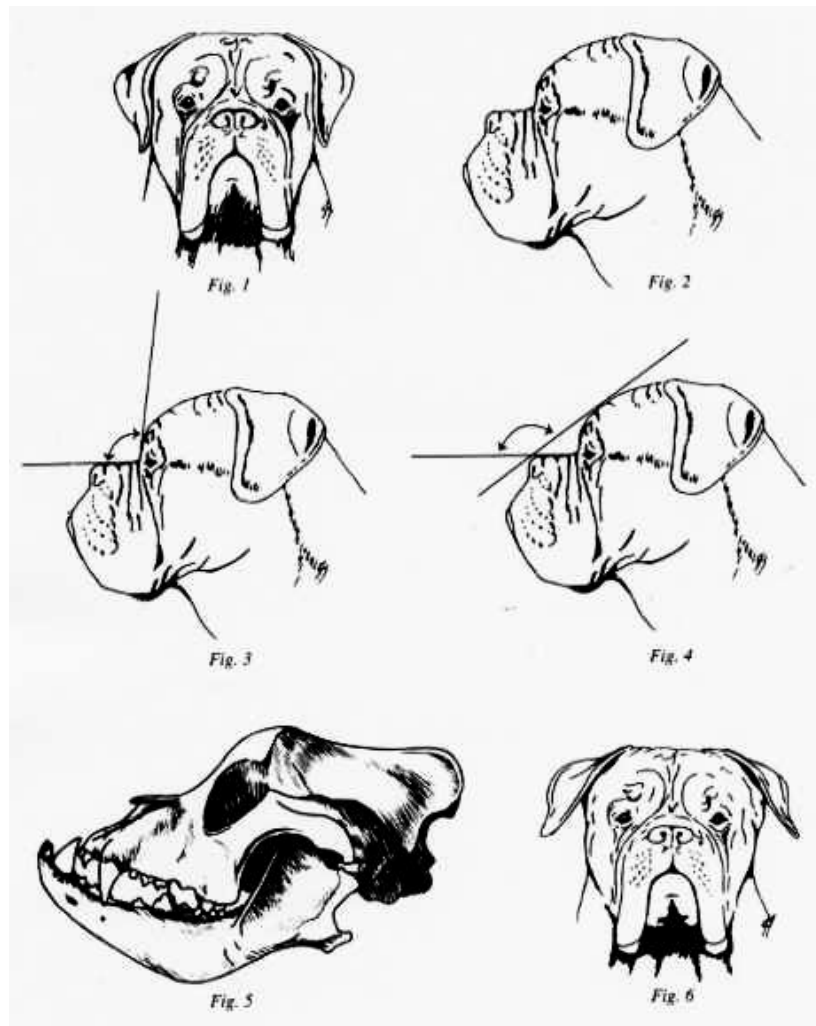
Lèvre supérieure : Épaisse, modérément pendante, rétractile. Vue de profil elle présente une ligne inférieure arrondie. Elle recouvre la mâchoire inférieure sur les côtés. À l'avant le bord de la lèvre supérieure est en contact avec la lèvre inférieure, puis descend de chaque côté en formant un V renversé évasé.

Joues : Saillantes par suite d'un très fort développement musculaire.

Yeux : Ovale, largement espacés. L'espace entre les angles internes des paupières équivaut à environ deux fois la longueur de l'œil (ouverture palpébrale). Regard franc. La conjonctive ne doit pas être apparente. Couleur noisette à brun sombre pour les dogues à masque noir, couleur moins foncée tolérée mais non recherchée chez les sujets à masque marron ou sans masque.

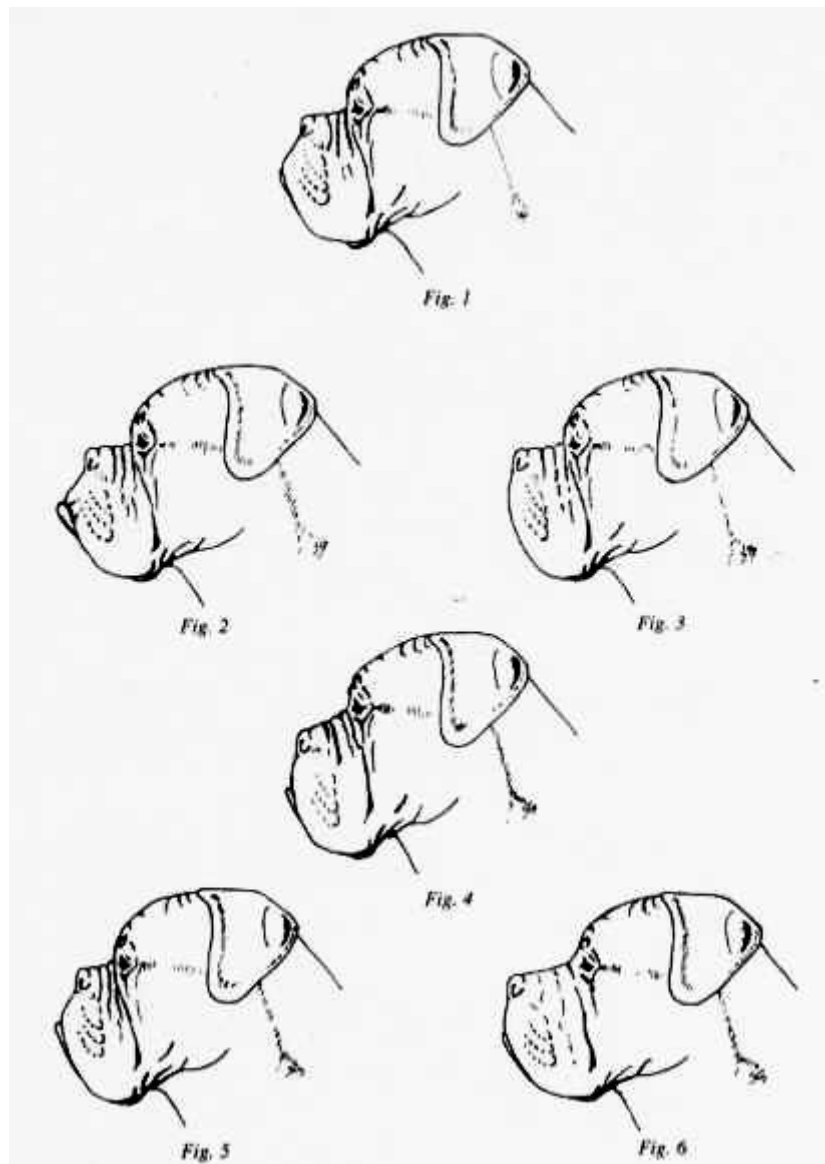
Oreilles : Relativement petites, de couleur un peu plus foncée que la robe. A leur attache, la base antérieure est légèrement relevée. Elles doivent retomber, mais non pendre mollement, le bord antérieur étant contre la joue quand le chien est attentif. L'extrémité inférieure est légèrement arrondie ; elle ne doit pas pouvoir dépasser l'œil. Elles sont attachées assez haut, au niveau de la ligne supérieure du crâne dont elles semblent encore accentuer la largeur.

**Figure 2.** Proportions de la tête du Dogue de Bordeaux.



*Fig.1 : Bonne tête trapézoïdale vue de face. Fig.2 : Bonne tête vue de profil. Fig.3 : Dépression fronto-nasale (ou stop) formant avec le chanfrein un angle presque droit (95 à 100°). Fig.4 : Le chanfrein forme avec la ligne supérieure du crâne un angle très obtus ouvert vers le haut. Fig.5 : Prognathisme correct avec bonne courbure de la mâchoire inférieure. Fig.6 : Oreilles décollées.*

**Figure 3.** Etude du profil de la tête.



*Fig.1 : Bonne tête vue de profil. Fig.2 : Prognathisme exagéré. Fig.3 : Mâchoires d'égale longueur = Prognathisme insuffisant ou inexistant. Fig.4 : Chanfrein presque parallèle à la ligne supérieure du crâne. Fig.5 : Tête légèrement bouledogüée, chanfrein trop court avec un museau empâté sous les yeux. Fig.6 : Museau long avec stop insuffisamment accusé.*

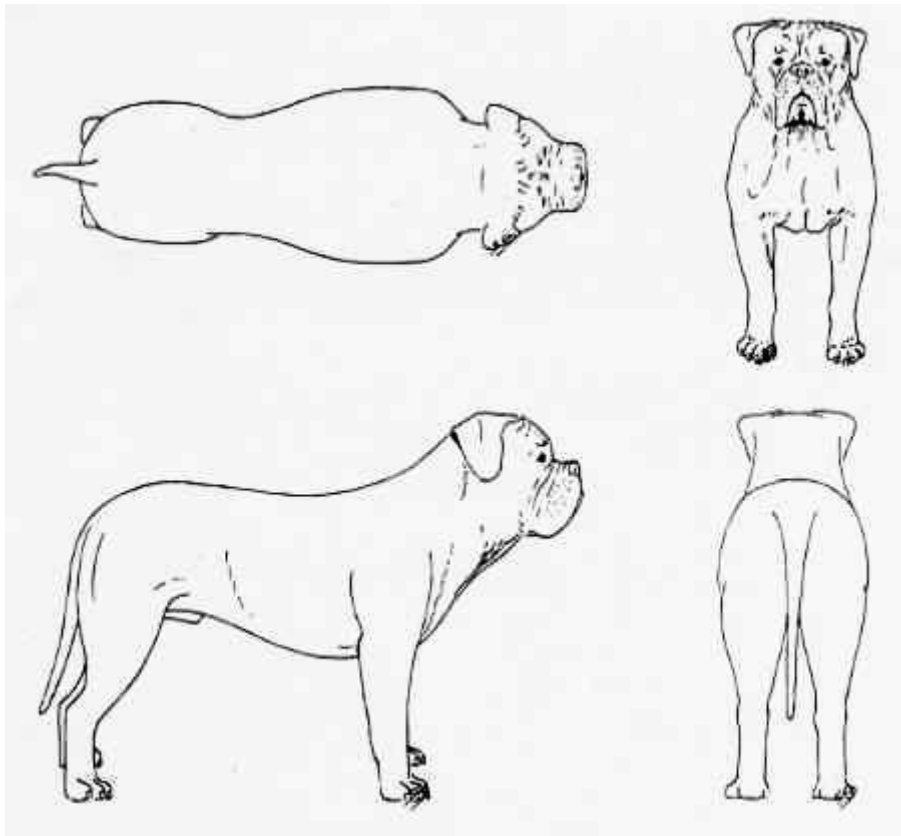
Cou : Très fort, musclé, presque cylindrique. Sa peau est ample, lâche et souple. Sa circonférence moyenne égale presque celle de la tête. Il est séparé de la tête par un sillon transversal peu accentué, légèrement courbe. Son profil supérieur est légèrement convexe. Le fanon, bien marqué, débute au niveau de la gorge formant des plis jusqu'au poitrail sans pendre exagérément. Le cou, très large à la base se fond sans heurt avec les épaules.

Corps (Figure 4, 5) :

Ligne du dessus : Bien soutenue avec un dos large et musclé, garrot bien marqué, rein large, assez court et solide, croupe modérément oblique jusqu'à la naissance de la queue.

Poitrine : Puissante, longue, haute, large, descendant plus bas que le coude ; poitrail large et puissant dont la ligne inférieure (inter-ars) est convexe vers le bas. Côtes bien descendues et bien cintrées mais pas en tonneau. La circonférence de la poitrine doit être de 0,25 m à 0,35 m supérieure à la hauteur au garrot.

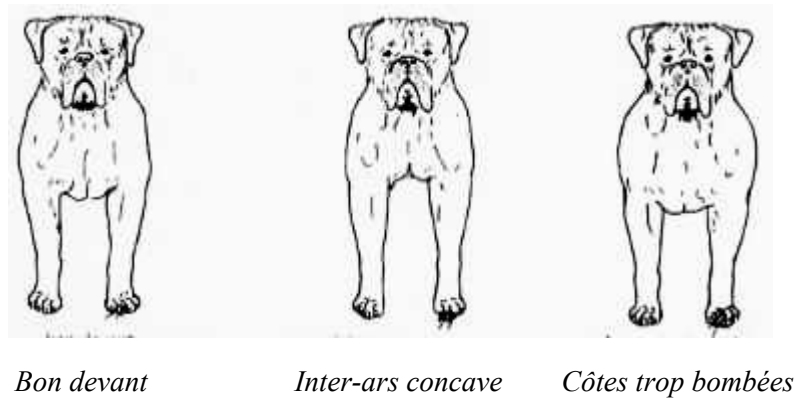
**Figure 4.** Aspect général du dogue de Bordeaux.



Ligne du dessous : Ligne harpée, de la poitrine bien descendue au ventre assez relevé et ferme, ni tombant ni levretté.

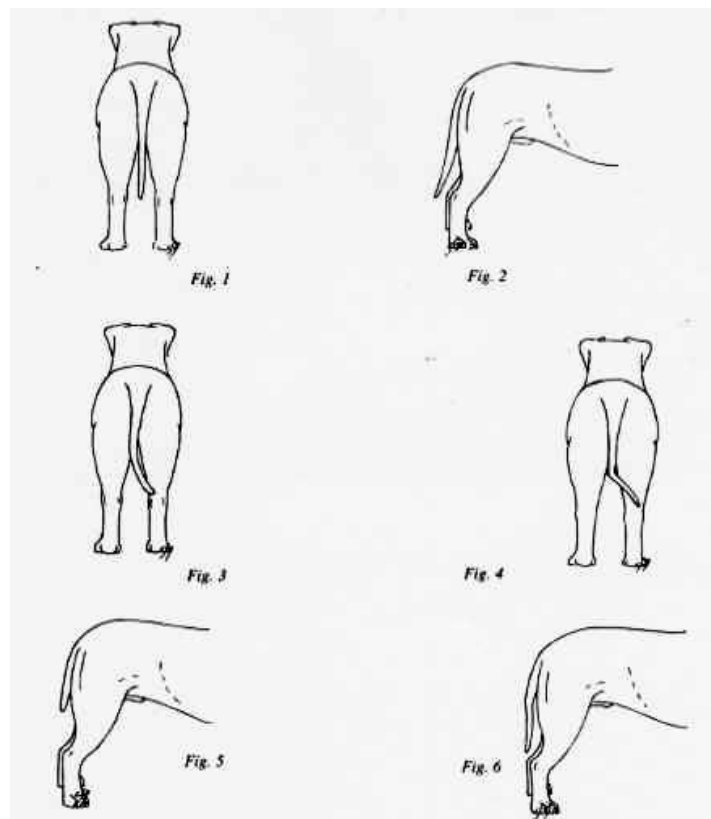


**Figure 5.** Etude du corps du Dogue de Bordeaux (vue de face).



Queue (Figure 6) : Très épaisse à la racine. Sa pointe atteint de préférence le jarret sans le dépasser. Portée bas, elle n'est ni cassée ni nouée mais souple. Tombante au repos, elle se relève en général de 90 à 120 degrés par rapport à cette position, lorsque le chien est en action, sans s'incurver sur le dos ni s'enrouler.

**Figure 6.** Queue du Dogue de Bordeaux.



*Fig.1 : Bon port de queue. Fig.2 : Bon port de queue. Fig.3 : Queue déviée. Fig.4 : Queue cassée et déviée (non confirmable). Fig.5 : Queue écourtée (non confirmable). Fig.6 : Queue nouée*

Membres (Figures 7, 8, 9):

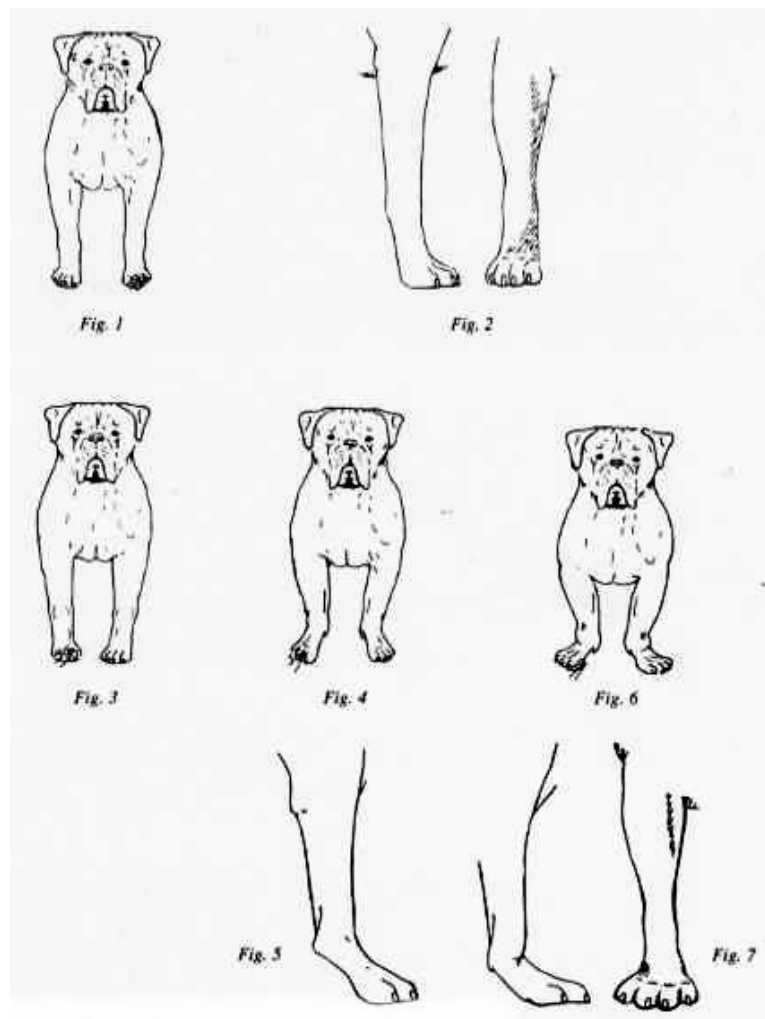
Antérieurs : Ossature forte, membres très musclés.

Épaules : Puissantes, aux muscles saillants. Obliquité de l'omoplate moyenne (45 degrés environ sur l'horizontale), angle de l'articulation scapulo-humérale : un peu plus de 90 degrés.

Bras : Très musclés.

Coudes: Dans l'axe du corps, pas trop serrés contre la paroi thoracique ni en dehors.

**Figure 7.** Membres thoraciques du Dogue de Bordeaux.



*Fig.1 : Aplombs corrects. Fig.2 : Pied normal, de profil, de face. Fig.3 : Chien cagneux du pied. Fig.4 : Panard. Fig.5 : Région métacarpienne trop oblique. Fig.6 : Panard, antérieurs tors. Fig.7 : Région métacarpienne trop oblique (écrasée) avec pied écrasé vu de face.*

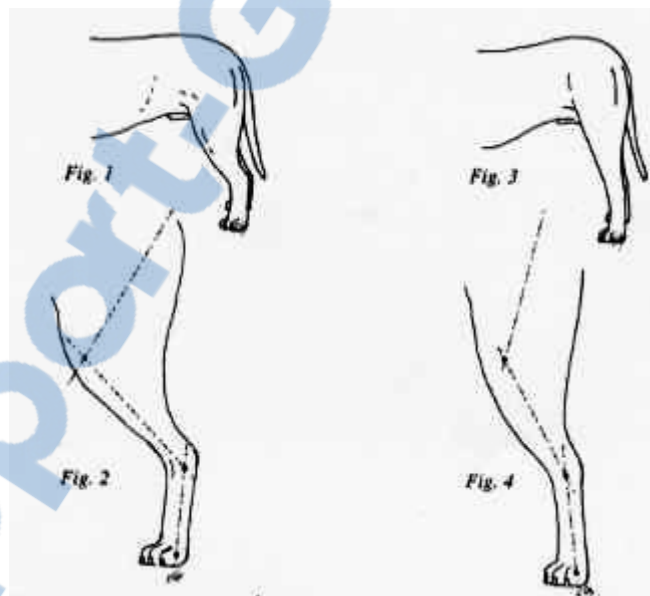
Avant-bras : Vus de face, droits ou un peu inclinés de dehors en dedans de façon à se rapprocher légèrement du plan médian, surtout chez les chiens à très large poitrine. Vus de profil, verticaux.

Région métacarpienne : Puissante. De profil, légèrement inclinée. Vue de face parfois légèrement en dehors pour compenser la légère inclinaison de l'avant-bras vers l'intérieur.

Pieds : Forts, doigt serrés, ongles courbes et forts, coussinets bien développés et souples ; le Dogue est bien digitigrade malgré son poids.

Postérieurs : Membres robustes avec forte ossature, bien angulés. Vus de derrière : les postérieurs bien parallèles et verticaux donnent une impression de puissance bien que l'arrière-main soit légèrement moins large que l'avant-main.

**Figure 8.** Profil des membres pelviens.



*Fig.1 et 2 : Bonne angulation des membres postérieurs. Fig.3 et 4 : Angulation insuffisante, jarret droit, dogue surélevé du derrière.*

Cuisse : Très développée et épaisse, aux muscles apparents.

Genou ou grasset : Dans un plan parallèle au plan médian ou légèrement en dehors.

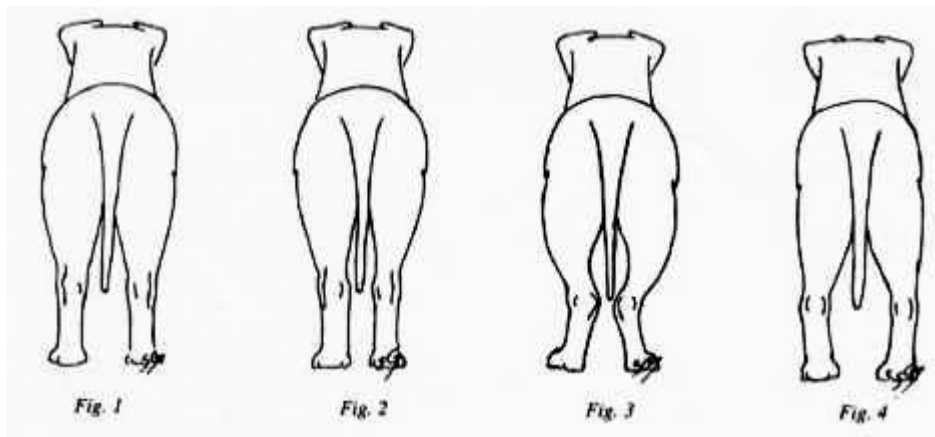
Jambe : Relativement courte, musclée, descendant bas.

Jarret : Court, nerveux, angle du jarret modérément ouvert.

Métatarse : Robuste, absence d'ergot.

Pieds : Un peu plus longs que les antérieurs, doigts serrés.

**Figure 9.** Membres postérieurs du Dogue de Bordeaux.



*Fig.1 : Aplombs postérieurs corrects. Fig.2 : Serré du derrière. Fig.3 : Jarrets trop serrés (clos), "jarrets de vache". Fig.4 : Jarrets ouvert.*

Allures : Assez souples pour un molosse. Au pas, mouvement ample et souple au ras du sol. Bonne poussée des postérieurs, bonne amplitude des mouvements des antérieurs, surtout au trot, qui est l'allure préférée. Quand le trot s'accélère, la tête a tendance à se baisser, le dessus à s'incliner vers l'avant, les pieds antérieurs à se rapprocher du plan médian en allant chercher la terre loin devant. Petit galop avec le déplacement vertical assez important. Capable de grande vitesse en déboulant au ras du sol sur de courtes distances.

Peau : Épaisse et suffisamment ample.

Poil : Fin, court et doux au toucher.

Robe : Unicolore, dans toute la gamme des fauves, de l'acajou à l'isabelle. On recherche une bonne pigmentation. Les taches blanches peu étendues sont admises au poitrail et à l'extrémité des membres.

### Masque :

- 1) Masque noir : le masque est souvent assez peu étendu et ne doit pas envahir la région crânienne. Il peut être accompagné de légères charbonnures sur le crâne, les oreilles, le cou et le dessus du corps. La truffe est alors noire.
- 2) Masque marron (anciennement dit rouge ou bistre) : la truffe est alors marron, le bord des paupières est également marron.
- 3) Sans masque : le poil est fauve ; la peau apparaît rouge (également appelé jadis <>). La truffe est alors rougeâtre ou rose.

Taille : Taille devant correspondre à peu près au périmètre céphalique. Mâle : 60 à 68 cm au garrot. Femelle : 58 à 66 cm au garrot. On tolérera 1 cm en moins et 2 cm en plus.

Poids : Mâle : 50 kg au moins. Femelle : 45 kg au moins.

Femelles : Caractères identiques mais moins accusés.

Défauts : Tout écart par rapport à ce qui précède doit être considéré comme un défaut qui sera pénalisé en fonction de sa gravité.

#### *Défauts graves :*

- *Hyper-agressif, peureux.*
- *Tête courte et ronde aux yeux exorbités.*
- *Hypertype bouledogué (crâne plat, chanfrein mesurant moins du quart de la longueur totale de la tête).*
- *Déviations latérales importantes de la mandibule.*
- *Incisives visibles de façon constante, la gueule étant fermée.*
- *Dos voussé (convexe).*
- *Queue présentant des vertèbres soudées mais non déviée.*
- *Pieds antérieurs tournés en dedans, même légèrement.*
- *Pieds antérieurs exagérément tournés en dehors.*
- *Cuisses plates.*
- *Angle du jarret trop ouvert (angulation droite).*
- *Angles trop fermés, chien sous lui du derrière.*
- *Jarrets de vache, jarrets en tonneau.*

- *Allure béquillarde ou roulis important à l'arrière.*
- *Essoufflement excessif, respiration rauque.*
- *Blanc à l'extrémité de la queue ou sur la région antérieure des membres, au-dessus du carpe et du tarse.*

*Défauts éliminatoires :*

- *Tête longue et étroite au stop peu accentué, au chanfrein mesurant plus du tiers de la longueur totale de la tête (manque de type en tête).*
- *Chanfrein parallèle à la ligne supérieure du crâne ou descendant, chanfrein busqué.*
- *Torsion de la mâchoire.*
- *Dogue non prognathe inférieur.*
- *Canines visibles de façon constante, la gueule étant fermée.*
- *Langue sortant de façon constante, la gueule étant fermée.*
- *Queue à la fois nouée et déviée latéralement ou tordue (en tire-bouchon).*
- *Queue atrophiée.*
- *Avant-bras tors avec région métacarpienne très affaissée.*
- *Angle du jarret ouvert vers l'arrière (tarse dévié vers l'avant).*
- *Blanc sur tête ou sur le corps, autre couleur de robe que le fauve.*
- *Tare invalidante repérable.*

*N.B. : Les mâles doivent avoir deux testicules d'aspect normal complètement descendus dans le scrotum.*

Toulouse, 2008

NOM : HARRAN

Prénom : Nathaniel

TITRE : DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN ADULTE SAIN DE RACE DOGUE DE BORDEAUX.

RESUME :

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est la variable physiologique de choix pour évaluer la fonction rénale. La détermination du DFG par le test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène (TCPCE) est une méthode simple, validée chez le chien Beagle sain. Le DFG chez le chien sain est non seulement poids-dépendant mais aussi race-dépendant. Les principaux objectifs de cette étude étaient de déterminer le DFG chez le chien de race Dogue de Bordeaux, puis de rechercher les covariables pouvant influencer sur le DFG chez cette race, et enfin de proposer une stratégie limitée de prélèvements sanguins pour le TCPCE. Vingt Dogues de Bordeaux adultes cliniquement sains, âgés de 1.0 à 7.2 ans ( $3.6 \pm 2.0$  ans), pesant de 37.3 à 73.0 kg ( $49.9 \pm 9.3$  kg), ont été testés. Une solution de créatinine (80mg/mL) a été administrée à 40 mg/kg par voie intraveineuse à  $t_0$ . Sept échantillons de sang ont été collectés 5, 10, 60, 120, 240, 360, 480 minutes après  $t_0$  pour obtenir la courbe de la concentration plasmatique de créatinine en fonction du temps. Le DFG observé était de  $2.10 \pm 0.39$  mL/kg/min. Seule la concentration de créatinine plasmatique avait un effet statistiquement significatif sur le DFG du Dogue de Bordeaux ( $p < 0.001$  ;  $R^2 = 0.513$ ). Des stratégies limitées de prélèvements ont été proposées pour optimiser le calcul du DFG. Une stratégie limitée à 4 prélèvements (10, 60, 240, 480 minutes après  $t_0$ ) a été retenue, permettant une estimation du DFG avec une erreur de 2.8% seulement.

MOTS-CLES : CARNIVORES ; CHIEN ; INSUFFISANCE RENALE ; CREATININE ; DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ; CLAIRANCE PLASMATIQUE ; DOGUE DE BORDEAUX.

---

ENGLISH TITLE : ASSESSMENT OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN HEALTHY ADULT DOGUE DE BORDEAUX DOG.

ABSTRACT :

The glomerular filtration rate (GFR) is considered as the best indicator of the overall renal function. The plasma exogenous creatinine clearance test (PECCT) is a simple method to assess GFR and has been validated in Beagle dogs. The GFR in healthy dog is influenced by weight but also by breed. The aims of this study was first to assess the GFR value in the breed Dogue de Bordeaux by the PECCT, secondly to determine potential covariables which could affect the GFR value in such a breed, and finally to propose a limited blood sampling strategy for the PECCT. Twenty clinically healthy adult Dogue de Bordeaux dogs, aged 1.0-7.2 years ( $3.6 \pm 2.0$  years), and weighing 37.3-73.0 kg ( $49.9 \pm 9.3$  kg), were tested. A creatinine solution (80 mg/mL) was administered intravenously at 40 mg/kg at  $t_0$ . Seven blood samples were collected at 5, 10, 60, 120, 240, 360, 480 minutes after  $t_0$  to determine the plasma creatinine concentration versus time curve. GFR was  $2.10 \pm 0.39$  mL/kg/min. Plasma creatinine concentration was the only variable with a statistically significant effect on Dogue de Bordeaux GFR ( $p < 0.001$ ;  $R^2 = 0.513$ ). A limiting sampling strategy for optimizing GFR calculation (10, 60, 240, 480 minutes after  $t_0$ ) was proposed, allowing an error lower than 2.8% with 4 samples.

KEYWORDS : CANINE ; RENAL FAILURE ; CREATININE ; GLOMERULAR FILTRATION RATE ; PLASMA CLEARANCE ; DOGUE DE BORDEAUX.