

Les modèles expérimentaux d'insuffisance rénale chez le chien

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2003
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

VFI ANOVSKY *Alexandre*

A Monsieur le Professeur Jacques POURRAT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Service de néphrologie

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie et Thérapeutique

A Monsieur le Professeur Alain REGNIER

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiopathologie oculaire

Je tiens à dédier cette thèse :

A mes parents et à mon frère qui m'ont toujours soutenu dans mes décisions,

A ma grand mère, Baba, qui sera toujours pour moi l'exemple de la gentillesse et du courage,

A Karine, pour ta patience ces derniers temps et ton amour,

A mes amis, puisse cette amitié persister malgré l'éloignement géographique,

Aux Dr Decouvelaere, Favre et Mullot pour leur formation, leur confiance et leurs qualités humaines

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
I Méthodes d'induction de l'insuffisance rénale	13
1-1 Critères de choix d'un modèle	13
1-1-1 Définition d'un modèle animal	13
1-1-2 Prérequis dans le choix du modèle	13
1-2 Méthodes chirurgicales	15
1-2-1 Occlusion et ligature	15
1-2-2 Résection	23
1-2-3 Électrocoagulation	25
1-2-4 Obstruction des uretères	25
1-3 Agents néphrotoxiques	26
1-3-1 Noradrénaline	26
1-3-2 Glycérol	28
1-3-3 Hèmes	28
1-3-4 Dérivés du mercure	29
1-3-5 Dérivés de l'uranium	29
1-3-6 Antibiotiques	30
1-3-7 Antinéoplasiques	31
1-3-8 Immunodépresseurs	33
1-3-9 Autres	34
1-4 Radiation	35
1-5 Événements physiopathologiques de l'insuffisance rénale	35
1-5-1 Conséquences de la réduction néphronique	35
1-5-2 Évolution de la fonction rénale	36
1-5-3 Lésions rénales	39
II Méthodes d'exploration de la fonction rénale chez le chien d'expérience	
2-1 Biologie conventionnelle	40
2-1-1 Paramètres plasmatiques	40
2-1-1-1 Urée	40
2-1-1-2 Créatinine	42
2-1-1-3 Autres paramètres plasmatiques ou sanguins	43

2-1-2 Paramètres urinaires	43
2-1-2-1 Densité urinaire	43
2-1-2-2 Protéinurie	44
2-1-2-3 Glycosurie	45
2-1-2-4 Activités enzymatiques	45
2-2 Détermination du débit de filtration glomérulaire	46
2-2-1 Méthodologie générale	46
2-2-2 Clairance de l'inuline	48
2-2-3 Clairance de la créatinine endogène	50
2-2-4 Clairance urinaire et plasmatique de la créatinine exogène	50
2-2-5 Autres composés utilisés chez le chien	51
2-2-6 Clairance de produits radioactifs	51
2-2-7 Facteurs de variation de la clairance	52
III Exemples d'utilisation du modèle chien en néphrologie	55
3-1 Physiopathologie	55
3-1-1 Insuffisance rénale aiguë	55
3-1-2 Insuffisance rénale chronique	56
3-2 Pharmacologie	56
3-2-1 Antibiotiques	56
3-2-2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	59
3-2-3 Anti-inflammatoires non stéroï dien	62
3-2-4 Anesthésiques	62
3-2-5 Autres	63
3-3 Nutrition	64
3-3-1 Sodium	64
3-3-2 Phosphore	65
3-3-3 Protéines	66
3-3-4 Acides gras	68
3-4 Transplantation	

ABREVIATIONS

AGPI : acide gras polyinsaturé
AGS : acide gras saturé
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMP : adénosine monophosphate
ANF : facteur atrial natriurétique
ATP : adénosine triphosphate
AU : acétate d'uranyle
DFG : débit de filtration glomérulaire
DPR : débit plasmatique rénal
DSR : débit sanguin rénal
d.u : densité urinaire
EGF : epidermal growth factor
EPO : érythropoïétine
GGT : gamma glutamyl transpeptidase
ICC : inhibiteur des canaux calciques
IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IGF 1 : insulín growth factor
i.m : intramusculaire
i.p : intrapéritonéale
IR : insuffisance rénale
IRA : insuffisance rénale aiguë
IRC : insuffisance rénale chronique
i.v : intraveineux
Kf : coefficient d'ultrafiltration glomérulaire
NAC : N-acétyl-cystéine
NAG : N-acétyl- β -glucosaminidase
NTA : nécrose tubulaire aiguë
NU : nitrate d'uranyle
P : phosphore
PAD : pression artérielle diastolique
PAH : acide para-aminohippurique
PAP : alcool polyvinyle polymérisé
PAS : pression artérielle systolique
p.s : prise de sang
PTH : parathormone
s.c : sous-cutané

INTRODUCTION

Le rein est un organe extrêmement important, non pas par sa taille, mais par son fonctionnement. En effet, le poids des reins représente environ 4% du poids corporel, mais 20 à 25% du débit cardiaque arrive aux reins. La structure du rein en multiples néphrons (environ 0.88 million chez le chien) en fait un organe extrêmement efficace (chez le chien de 35 kg, le débit sanguin rénal (DSR) quotidien est d'environ 500 L alors que seulement 500 à 1000 mL d'urines sont produites chaque jour), mais aussi extrêmement sensible aux variations importantes de pression artérielle (hypo ou hypertension) et à différentes substances médicamenteuses pouvant entraîner une destruction plus ou moins massive de néphrons. Le risque augmente avec l'âge car le nombre de néphrons diminue progressivement avec le temps. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) et plus encore l'insuffisance rénale chronique (IRC) sont des affections fréquentes chez l'homme et chez les carnivores domestiques. C'est pourquoi la connaissance de la physiologie et de la physiopathologie rénale, ainsi que l'étude des effets de l'IR sur la pharmacocinétique des médicaments passent nécessairement par la mise en œuvre de modèles expérimentaux d'IR. Le chien est largement utilisé dans ce domaine, mais à un degré moindre que la souris et le rat (environ trois fois moins de publications).

Cependant, il existe des différences physiologiques rénales entre le rat et le chien. Ainsi, des variations de la pression de filtration glomérulaire peuvent être observées chez le chien alors que chez certaines souches de rat, un déséquilibre de la pression de filtration se développe seulement lors de périodes de restriction protéique sévère [55]. Certaines souches de rats et de souris, notamment les mâles, sont prédisposées à développer une glomérulosclérose avec l'âge, ce qui peut interférer avec les résultats d'une étude expérimentale sur la glomérulosclérose [21].

Pour l'étude des complications de l'IRC (ostéopathie, cardiopathie, etc.), le chien présente l'avantage d'avoir une espérance de vie plus longue que celle des rongeurs. Cela permet grâce à l'utilisation de modèles expérimentaux d'observer l'apparition des troubles secondaires liés à l'IRC. Le rat présente l'inconvénient d'avoir une croissance prolongée, même après la puberté. Cette caractéristique peut être une limite notamment dans l'étude des désordres métaboliques ou générer des difficultés pratiques, par exemple lors de l'administration au long cours d'un médicament à une posologie donnée [41].

Lors d'études de l'IRC chez le lapin, les modifications du métabolisme calcique associées à l'urémie diffèrent de celles observées chez l'homme [21].

Afin d'étudier les modèles expérimentaux d'IR chez le chien, nous verrons dans une première partie les méthodes d'induction de l'IR, puis dans une deuxième partie les méthodes d'exploration de la fonction rénale chez le chien, et enfin une troisième partie sera consacrée aux possibilités d'utilisation du modèle d'IR chez le chien.

I Méthodes d'induction de l'insuffisance rénale

1-1 Critères de choix d'un modèle

1-1-1 Définition d'un modèle animal

Par définition, un modèle animal n'est pas la réalité, mais une simplification à des fins expérimentales. Dans un modèle, seule une variable biologique d'intérêt (par exemple, la fonction rénale) est modifiée pour analyser par la suite la réponse de ce modèle à un traitement donné (le mot traitement ne désigne pas nécessairement un médicament, mais aussi l'effet d'un aliment, de l'environnement, de facteurs endogènes, etc). Un modèle animal permet donc d'analyser de façon pertinente une réponse avec un nombre limité d'individus et en maîtrisant tous les facteurs, contrairement à la situation des cas spontanés. Cependant il existe de nombreuses limites dans tout modèle qu'il faut connaître car elles conditionnent non seulement le choix du modèle mais aussi les variables pertinentes pour analyser la réponse du modèle à un traitement donné. [41]

1-1-2 Prérequis dans le choix du modèle

- insuffisance rénale aiguë ou chronique

L'induction d'une IRA peut être obtenue à l'aide d'agents néphrotoxiques ou d'une hypotension sévère expérimentale permettant ainsi d'obtenir des situations sensiblement identiques à celles observées spontanément chez l'homme et le chien [41]. Par exemple, la nécrose tubulaire aiguë (NTA) est une lésion très fréquente lors d'IRA et largement étudiée afin de comprendre sa physiopathologie. Un modèle animal de la NTA chez l'homme doit montrer une diminution marquée du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec le maintien de la pression artérielle à une valeur physiologique, le développement d'une urémie sévère, le retour de la fonction rénale à des valeurs initiales chez les animaux ayant survécu et une mortalité comprise entre 10 et 60%. L'oligurie n'est pas un symptôme essentiel dans ce modèle [77].

Les modèles d'IRC sont par contre plus éloignés de la pathologie spontanée par différents aspects et ne sont exploitables que par certaines caractéristiques. De plus, l'induction de l'IRC entraîne parfois dans les conditions expérimentales des atteintes d'autres organes, qui ne sont pas nécessairement associées à l'IRC chez le patient. Ces lésions indirectes doivent être parfaitement connues et documentées car elles peuvent influencer la nature de la réponse observée [41].

Par ailleurs, lors de l'induction du modèle d'IRC, une phase initiale d'hypercréatininémie générée par la disparition brutale d'une partie de la masse fonctionnelle rénale est ensuite suivie par une phase compensatrice liée à l'hypertrophie du parenchyme rénale restant. La concentration plasmatique de créatinine atteint alors des valeurs stables, mais toujours supérieures aux valeurs témoins pré-induction. Il est donc nécessaire de tester le modèle dans des conditions parfaitement standardisées avec un lot témoin pour éviter toute erreur d'interprétation dans l'effet d'un traitement [41].

Lors d'étude au long cours (plusieurs mois à années chez le chien), des troubles extrarénaux (anémie, ostéopathie, cardiopathie), conséquences de l'IRC, peuvent survenir

comme dans le cas de l'IRC spontanée. L'apparition de ces atteintes secondaires est conditionnée par la durée de l'étude. Elles ne peuvent en aucun cas être observées sur des études courtes (quelques semaines). Pour cette raison, les objectifs de l'étude conditionnent sa durée sur les modèles d'IRC [41].

Les modifications au cours du temps des différentes variables biologiques (pression artérielle, PTH...) présentant un intérêt dans la physiopathologie de l'IRC sont en outre assez mal documentées dans la littérature chez le chien [41].

- espèce

Le coût qu'engendre les expériences font que le choix se porte de préférence sur les petits mammifères (rats, souris, lapins) plutôt que chez le chien [77]. De plus se pose chez le chien un problème d'éthique. Le chien présente cependant les avantages d'avoir un plus grand format et une espérance de vie plus longue que celle des rongeurs permettant lors d'IRC expérimentale d'observer l'apparition des troubles secondaires au long cours [41].

Les résultats obtenus chez l'animal peuvent être extrapolables à l'homme, ou du moins susciter des hypothèses nécessitant des études complémentaires [21].

- individus, âge, poids

Chez le rat, l'intensité du métabolisme varie avec l'âge et est maximale (exprimé par rapport à la surface corporelle) chez des individus pesant de 100 à 200 g. Ces variations métaboliques conditionnent non seulement le degré d'hypertrophie compensatrice mais aussi la tolérance au syndrome urémique. Les jeunes rats semblent en particulier plus sensibles au développement du syndrome urémique [41].

Une étude sur 2 ans a évalué les effets de l'âge et de la teneur en protéines de la ration alimentaire sur la fonction rénale de 31 chiens âgés de 7 à 8 ans. Les résultats ont montré que le vieillissement n'a entraîné que de faibles variations non significatives DFG. Ils ont aussi montré qu'il existe chez le chien âgé une augmentation de la masse rénale ainsi qu'une augmentation de la fibrose interstitielle, de l'infiltration cellulaire et des lésions du bassinet en particulier [24].

- instrumentation et exploration fonctionnelle

L'exploration fonctionnelle rénale peut se faire sur des chiens anesthésiés ou vigiles. L'anesthésie présente l'avantage de permettre un accès direct à l'artère rénale (par exemple pour l'administration d'agents pharmacologiques), aux veines rénales (par exemple pour les prises de sang), aux uretères (pour les prélèvements répétés d'urines). L'influence de l'anesthésie et de la chirurgie sur la fonction rénale peut être minimisée par une hydratation adéquate. Cependant, l'anesthésie générale présente l'inconvénient de n'être applicable que dans le modèle de l'IRA car elle ne peut être maintenue de façon prolongée. Par ailleurs, elle peut interférer avec la mesure de différentes variables, notamment celles à caractères hémodynamiques. A l'inverse, les études chez l'animal vigile permettent de renouveler les expériences dans le temps et d'observer l'évolution des paramètres [15].

1-2 Méthodes chirurgicales

Le modèle le plus fréquemment utilisé est le modèle du "rein restant", qualifié de "remnant kidney model" par les anglo-saxons. Il consiste en une uninephrectomie (le plus souvent droite) associée à une lésion induite du rein restant. L'uninephrectomie peut être réalisée avant induction d'une lésion sur le rein restant, dans le même temps opératoire ou lors d'une seconde intervention chirurgicale après avoir lésé le rein restant. En fonction de l'étendue lésionnelle, ce modèle peut induire une IRA ou une IRC [41].

La néphrectomie unilatérale a surtout été employée pour étudier la croissance compensatrice des reins et les facteurs influençant le développement des lésions rénales au long cours. La néphrectomie sub-totale a été développée pour induire un déficit fonctionnel plus marqué, subclinique ou clinique. Après uninephrectomie, la lésion du rein restant est réalisée soit par ligature sélective des branches de l'artère rénale, soit par néphrotomie des pôles du rein controlatéral, soit par électrocoagulation. Des études ont montré chez le rat que ces méthodes diffèrent dans le fait que la ligature entraîne une hypertension artérielle immédiate due à l'ischémie rénale. La pression sanguine reste élevée ensuite et des lésions artérielles apparaissent souvent avec le temps. Aucune modification de la pression artérielle au contraire n'est observée dans les premières semaines avec le modèle néphrotomie à moins qu'il n'y ait eu cautérisation. La pression artérielle peut rester stable jusqu'au stade terminal de l'IR ou augmenter progressivement au fur et à mesure que les lésions rénales progressent [47].

La voie d'abord des reins, en vue d'une néphrectomie, d'une néphrotomie, d'une biopsie ou de l'exploration des voies urinaires, est largement décrite. L'animal est en décubitus dorsal et une laparotomie est réalisée. La rétraction ventro-médiale du duodénum et du mésoduodénum est réalisée pour plaquer les viscères abdominaux sur la gauche, exposant ainsi le rein droit et l'espace rétropéritonéal. Le colon descendant et le mésocolon sont rétractés ventro-médialement, plaquant les viscères sur la droite et exposant le rein gauche et l'espace rétropéritonéal. La néphrectomie débute par une dissection au doigt pour libérer le rein des attaches péritonéales et de la capsule rénale. Le pôle cranial du rein droit est fixé dans la fosse du lobe caudé du foie. Le ligament hépatorénal peut empêcher la mobilisation du rein. Il est incisé si nécessaire. L'artère et la veine rénales sont ligaturées séparément avec une suture non résorbable. La ligature et la division de l'uretère se font le plus près possible de la vessie [74].

1-2-1 Occlusion et ligature

Ce premier modèle consiste en l'induction d'une nécrose du tissu rénal par ligature sélective et définitive des branches collatérales de l'artère d'un rein, associée à la néphrectomie du rein controlatéral ou au clampage temporaire d'une ou des deux artères rénales. Le nombre de branches collatérales est compris entre 4 et 6 généralement (figure 1). Le degré d'IR est d'autant plus élevé que le nombre de collatérales ligaturées est grand. Le degré d'infarctissement est vérifié visuellement par le chirurgien. La technique par ligature est simple. Il s'agit du modèle le plus souvent utilisé [80].

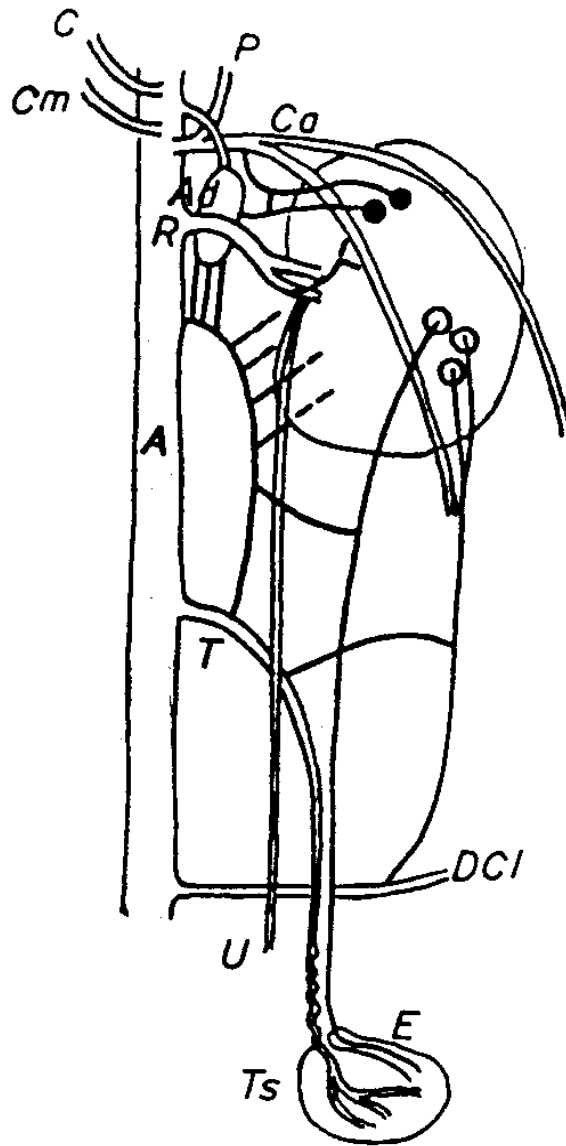


figure 1 – Vascularisation rénale collatérale chez un chien mâle [16]

A = aorte, R = artère rénale, P = artère phrénique, C = artère céliaque, Cm = artère mésentérique craniale, Ca = artère abdominale craniale, T = artère testiculaire, DCI = artère circonflexe iliaque profonde

U = uretère, Ts = testicule, E = épидидyme, Ad = glande surrénale

- = vaisseaux collatéraux perforant la surface dorsale du rein

- = vaisseaux collatéraux perforant la surface ventrale du rein

- induction d'une IRA par occlusion temporaire

Après anesthésie, les reins sont exposés chirurgicalement. De l'héparine (100 à 500 UI/kg) est injecté par voie intraveineuse (i.v) avant la réalisation de l'occlusion pour limiter le risque de thrombose intrarénale et d'infarctus. L'occlusion concerne soit l'artère rénale, soit l'artère et la veine rénale. Dans certaines études, une NTA est obtenue par ligature du pédicule rénal. Durant l'occlusion, le rein doit être recouvert (par du cellophane ou en refermant l'abdomen) et placé à température corporelle. Si le rein est exposé à l'air durant la période d'occlusion rénale, la couche la plus externe des tubules peut survivre du fait de la diffusion de l'oxygène de l'environnement. Ceci pourrait par exemple fausser les résultats des microponctions effectuées sur les néphrons superficiels. La durée de l'ischémie produite par l'occlusion détermine la sévérité de la NTA résultante. Chez le chien, tous les animaux survivent à une ischémie rénale complète de 2 heures, et 4 heures d'ischémie sont nécessaires pour entraîner la mort par urémie. Les rats sont beaucoup plus sensibles à une ischémie temporaire. Le modèle le plus fréquent est réalisé par une occlusion de l'artère rénale pendant 1 heure chez le rat, pendant 1 à 2 heures chez le lapin et de 90 minutes à 2 heures chez le chien. Ces durées d'ischémie produisent des altérations de la fonction rénale comparables et fréquemment une NTA réversible [77].

Une ischémie unilatérale a l'avantage de ne pas entraîner la mort de l'animal. Mais la situation est différente d'une NTA clinique car l'équilibre hydro-électrique de l'animal n'est pas modifié et l'animal reste cliniquement sain. Les signes de la récupération d'un rein lésé après 1 heure d'occlusion de l'artère rénale sont atténués par la présence du rein controlatéral normal. L'augmentation du volume et des fonctions du rein restant est très nette au cours des deux premières semaines qui suivent la lésion rénale [77].

Une occlusion bilatérale des artères rénales (ou une occlusion unilatérale associée à la néphrectomie du rein controlatéral) représente un modèle plus proche de l'IRA spontanée [77].

Dans une étude utilisant ce modèle d'IRA ischémique [1], 16 chiens ont été répartis en deux groupes. Dans le groupe expérimental (10 chiens), l'artère rénale a été clampée pendant 90 minutes; dans le groupe témoin (6 chiens) pendant 1 minute seulement. Environ 18 heures plus tard, le DFG était significativement plus faible dans le groupe expérimental (10 ± 4 mL/minute) que dans le groupe témoin (43 ± 9 mL/minute). Le DSR dans le groupe expérimental (189 ± 17 mL/minute) et dans le groupe témoin (206 ± 32 mL/minute) n'était pas significativement différent [1]. Dans le groupe expérimental, le coefficient d'ultrafiltration glomérulaire (Kf) est réduit et les fenestrations glomérulaires diminuent en taille et en nombre ce qui peut expliquer les anomalies glomérulaires. Il en est souvent de même chez le lapin.

Chez le chien, le modèle par occlusion est donc caractérisé par une chute du DFG et un DSR proche de la normale [77].

Chez le rat, une occlusion d'une heure de l'artère rénale entraîne une réduction du DFG (due à l'obstruction tubulaire, à la perte de tubules et à une vasoconstriction persistante), du DSR, des lésions étendues de nécrose des cellules tubulaires et la formation de calculs [77].

- induction d'une IRC par ligature des branches collatérales de l'artère rénale

L'IRC est induite en ligaturant de façon sélective les branches de l'artère rénale du rein restant. Le tissu adipeux péri-hilaire doit être complètement retiré et une dissection fine de toutes les ramifications de l'artère rénale doit être accomplie afin de compter le nombre de branches artérielles et d'estimer leur calibre. Le nombre et l'importance fonctionnelle de ces branches ne sont pas constants. Le nombre de branches ligaturées conditionne la sévérité de

l'IR. Le plus souvent, les ligatures concernent les 3/4 à 5/6 de l'apport vasculaire. Le degré de l'infarctissement est vérifié pendant l'intervention. La néphrectomie du rein droit est souvent effectuée soit dans le même temps chirurgical [11, 12, 46, 50, 61, 62, 82], soit une semaine plus tard [9, 29, 58, 80].

- effets sur la circulation rénale

La ligature des collatérales de l'artère rénale induit des remaniements vasculaires intrarénaux importants. Une étude a ainsi montré que la ligature de branches de l'artère rénale entraînait la formation d'une circulation collatérale. Une des principales communication collatérale passe du vaisseau circonflexe iliaque profond jusqu'au hile du rein. Cet apport sanguin est renforcé par des branches provenant des artères abdominale craniale, urétérale et testiculaire. L'autre vaisseau collatéral principal passe de l'artère abdominale craniale à la surface dorsale du rein pour former quatre artères perforantes. Ces vaisseaux collatéraux sont apparus environ trois semaines après la ligature de l'artère rénale [16]. La formation de cette circulation collatérale rend imprévisible les résultats obtenus par les modèles par occlusion et ligature [80].

Chez le chien normal, l'autorégulation de la fonction rénale limite les effets de changement de la pression artérielle rénale moyenne systolique sur le DSR et sur le DFG par l'ajustement du tonus vasculaire des artérioles préglomérulaires [12].

Une étude sur 15 chiens a évalué la capacité d'autorégulation de la fonction rénale et les effets de variations de la pression artérielle rénale sur le DFG, le DSR et sur le débit sanguin dans la corticale externe (figures 2 et 3) [12]. Les animaux ont été divisés en 3 groupes de cinq chiens :

- le groupe 1 a subi une laparotomie avec manipulation du pédicule du rein gauche (groupe témoin);
- le groupe 2 a subi l'infarctissement d'environ la moitié du rein gauche par ligature d'une ou de deux branches de l'artère rénale associé à la néphrectomie du rein droit (un modèle de néphrectomie au 3/4);
- le groupe 3 a subi l'infarctissement des 3/4 du rein gauche par une technique identique à la précédente associée à la néphrectomie de rein droit (un modèle de néphrectomie au 7/8).

Les chiens ont été suivis pendant 26 à 33 jours suivant la chirurgie. Les modifications observées après la néphrectomie partielle chez le chien sont des augmentations du DFG par néphron, de la pression intraglomérulaire et de la taille des glomérules. Le DSR global a diminué, la valeur dans le groupe 3 étant 3 fois plus faible que celle du groupe 1. Néanmoins, la valeur du groupe 3 corrigée par la masse rénale était supérieure à celle du groupe 1. Une observation similaire a été faite pour le DFG.

Lors d'une baisse de la pression artérielle rénale, la limite inférieure d'autorégulation du DSR a été significativement augmentée de 75.7 ± 3.1 mmHg dans le groupe 1 à 99.5 ± 2.8 mmHg dans le groupe 2 et à 115.0 ± 10.9 mmHg dans le groupe 3. La limite inférieure d'autorégulation du débit sanguin dans la corticale externe a été modifiée de façon identique. Comme le montre la figure 3, l'autorégulation du DFG a été partiellement préservée dans le groupe 2, mais pas dans le groupe 3. En outre, la capacité d'autorégulation au dessus d'une pression artérielle rénale de 100 mmHg a été plus altérée chez les chiens ayant subi une néphrectomie plus importante. Dans l'étude, il n'y avait aucune différence significative des

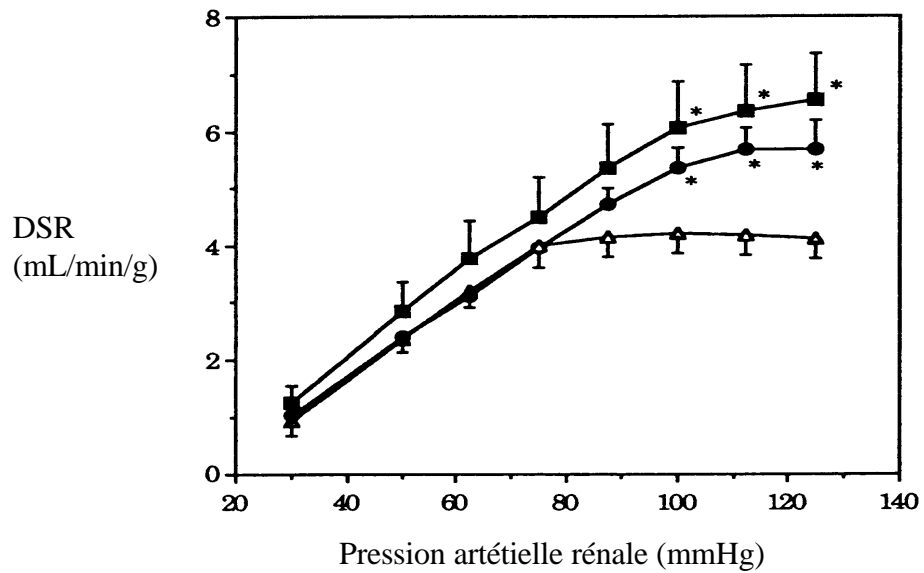


figure 2 – Relation entre la pression artérielle rénale et le DSR chez des chiens ayant subi soit une laparotomie (groupe 1) soit une néphrectomie partielle (groupe 2 et 3) [12]

- = groupe 1 : témoin
- = groupe 2 : modèle de néphrectomie au 3/4
- = groupe 3 : modèle de néphrectomie au 7/8
- * = valeurs significativement différentes de celles du groupe 1

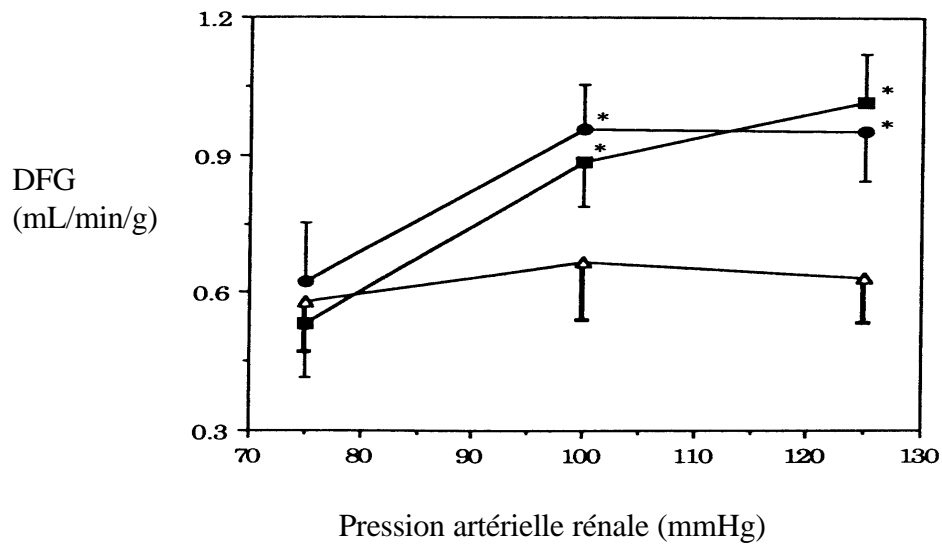


figure 3 – Relation entre la pression artérielle rénale et le DFG chez des chiens ayant subi soit une laparotomie (groupe 1) soit une néphrectomie partielle (groupe 2 et 3) [12]

= groupe 1 : témoin

= groupe 2 : modèle de néphrectomie au 3/4

= groupe 3 : modèle de néphrectomie au 7/8

* = valeurs significativement différentes de celles du groupe 1

moyennes des pressions artérielles systoliques entre les 3 groupes de chiens (groupe 1 : 128 ± 9 mmHg, groupe 2 : 132 ± 8 mmHg, groupe 3 : 122 ± 5 mmHg).

Cependant d'autres études ont montré l'existence d'une hypertension systémique modeste sur des chiens avec une réduction sévère de la masse fonctionnelle rénale (néphrectomie de 15/16). Chez ces chiens, la coexistence d'une hypertension systémique et d'une altération de l'autorégulation de la circulation rénale pourrait contribuer à la détérioration progressive de la fonction rénale [12].

Chez 15 chiens, une néphrectomie du rein droit a été réalisée et les glomérules ont été isolés pour servir de témoin [68]. Le pédicule du rein gauche a été alors clampé pendant 90 minutes. Les glomérules de ce rein, isolés par biopsies, ont été étudiés à intervalles réguliers jusque 48 heures après l'ischémie. Le Kf est resté normal ou proche de la normale lors des premières heures après l'ischémie, mais il a diminué fortement (environ 50% des valeurs des Kf témoins) 24 à 48 heures plus tard. La diminution du Kf peut être due à des modifications cellulaires, notamment des capillaires glomérulaires post-ischémiques, ou bien résultée d'une diminution de la surface de filtration effective. La baisse du Kf peut être un facteur important de la diminution du DFG du néphron dans les IRA établies post-ischémiques chez le chien [68].

- effets sur les variables biologiques

Seules les variables ayant fait l'objet d'études spécifiques seront présentées.

→ urée, créatinine

Une étude a utilisé 3 groupes de 5 animaux [12] : un groupe témoin, un groupe avec une néphrectomie au 3/4, un groupe avec une néphrectomie au 7/8. Aucune différence significative n'existait entre ces 3 groupes pour les concentrations sériques d'urée et de créatinine avant la chirurgie. Un mois après la chirurgie, comparé au groupe témoin (créat : 0.98 mg/dL, urée : 17.6 mg/dL), les chiens des groupes 2 et 3 ont présenté une augmentation significative des concentrations sériques de créatinine (groupe 2 : 1.90 mg/dL, groupe 3 : 2.51 mg/dL) et d'urée (groupe 2 : 39.4 mg/dL, groupe 3 : 65.4 mg/dL) [12].

Dans une autre étude [80], chez 8 chiens, une IRC a été induite par la ligature des 3/4 à 5/6 de la vascularisation du rein gauche suivie une semaine plus tard par la néphrectomie du rein droit. L'évolution de l'IRC a ensuite été suivie pendant 9 à 12 mois notamment à l'aide de la concentration sérique de créatinine. Parmi les 8 chiens, 5 ont survécu durant au moins 9 mois. Parmi les 5 survivants, 2 ont présenté une IR minimale (créat < 1.5 mg/dL). Deux autres ont présenté une fonction rénale se dégradant après 6 mois pour évoluer vers une IR terminale (la créatininémie a augmenté de 1 mg/dL avant l'opération à 6,1 mg/dL 12 mois plus tard pour un chien, de 0.7 mg/dL à 4.8 mg/dL 9 mois plus tard pour l'autre). Chez le cinquième chien, la créatininémie est restée relativement stable (environ 1.6 mg/dL) dans les premiers mois qui ont suivi la néphrectomie pour atteindre 1.8 mg/dL le neuvième mois. La technique par ligature ne permet pas d'obtenir un modèle stable d'IRC chez le chien. La variabilité interindividuelle est forte [80].

→ bicarbonates

L'effet de l'IRC sur la capacité de réabsorption des bicarbonates a été étudiée chez le chien. Chez les chiens avec une IRC expérimentale, la capacité du rein à réabsorber les bicarbonates (exprimée comme la réabsorption par unité de DFG) a été augmentée d'environ 22% par rapport aux chiens normaux [69].

→ parathormone (PTH)

La PTH est un facteur physiopathologique potentiel chez le chien atteint d'IRC. Les effets d'une déplétion de la PTH chez le chien avec une IR expérimentale ont été étudiés sur 38 chiens [26], 22 ayant subi une parathyroïdectomie, les 16 autres étant utilisés comme témoin après une chirurgie factice (la glande parathyroïde est exposée, mais n'est pas retirée). L'étude a été réalisée sur une période de 24 mois. L'IRC a été réalisée par ligature des branches de l'artère rénale gauche afin de créer un infarctus de 5/6 à 7/8 du rein gauche. Le rein droit a été retiré 7 jours plus tard. Les mesures des concentrations plasmatiques de PTH ont montré qu'elles étaient indétectables chez les chiens ayant subi une parathyroïdectomie, alors qu'elles étaient au dessus de la normale (40.6 ± 17.4 pg/mL) dans le groupe témoin. La parathyroïdectomie n'a pas permis la prévention de la calcification rénale. De plus il existait une faible corrélation entre la concentration de calcium dans le cortex rénal et la sévérité des lésions. Plusieurs études indiquent que les modifications du métabolisme phosphocalcique induite par la parathyroïdectomie auraient des effets bénéfiques chez les chiens présentant des minéralisations extrarénales. [26].

→ erythropoïétine (EPO)

Chez le chien, le rein est le seul organe à produire de l'EPO.

La production d'EPO a été évaluée sur 12 chiens avec une IRC [58]. Six ont subi une néphrectomie totale gauche pour donner un modèle de néphrectomie au 1/2. Sur les six autres, après néphrectomie, la ligature d'une ou plusieurs branches de l'artère rénale droite a entraîné l'infarctissement d'environ 1/4 du rein restant (soit un modèle de néphrectomie au 3/4). La phlébotomie a débuté dans les deux groupes immédiatement après les opérations. Trois retraits d'un volume sanguin représentant 2% du poids corporel chacun ont été réalisés toutes les 12 heures. Un volume double de solution de Lactate de Ringer a été perfusé immédiatement après la phlébotomie de façon à maintenir le volume de sang circulant.

Dans le groupe néphrectomie au 1/2, la quantité d'EPO dans le plasma a dépassé le seuil mesurable (≥ 0.05 U/mL) environ 6 heures après le début de la phlébotomie et a atteint sa concentration maximale (0.857 U/mL) 18 à 24 heures après la fin des prélèvements sanguins. La quantité d'EPO dans le plasma n'a cependant pas été suffisante pour compenser l'anémie. La concentration est donc restée élevée de façon prolongée. Elle est toujours mesurable 14 jours après la phlébotomie.

Dans le groupe néphrectomie au 3/4, la quantité d'EPO plasmatique est devenue mesurable seulement 12 heures après le début de la phlébotomie et a atteint sa concentration maximale (0.864 U/mL) 18 à 24 heures après la fin de celle-ci. Mais cette concentration a chuté rapidement et est passée sous le seuil mesurable environ 7 jours après la fin de la phlébotomie et ceci malgré un état d'anémie sévère chez les chiens. Les concentrations sanguines d'urée et de créatinine sont restées dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Ainsi, le potentiel du tissu fonctionnel restant semble plus faible à maintenir la production des hématies qu'à maintenir l'animal dans un état non azotémique. Il est probable que la moitié de la masse rénale soit essentielle au maintien de l'homéostasie de la production des hématies chez les chiens. La production d'EPO diminue de façon proportionnelle à la réduction de tissu fonctionnel rénal, comme cela a été montré entre des chiens normaux et des chiens avec une néphrectomie au 1/2. Cependant, cette relation n'a pas été démontrée aussi facilement dans un groupe de chiens avec une néphrectomie au 3/4. Chez ceux-ci, la production active d'EPO est apparue seulement comme un phénomène transitoire et a été suivie d'une baisse soudaine du niveau d'EPO plasmatique. Les cellules productrices d'EPO ont donc une capacité de production limitée [58].

→ autres

L'induction d'un modèle d'IRC par l'association de la ligature d'une artère rénale avec une néphrectomie controlatérale entraîne une augmentation faible et peu significative des concentrations sériques de calcium (< 10%) et de magnésium (environ 17%) [62]. Une diminution de l'hématocrite (Ht) (autour des 36%) a également été observée [12], ainsi qu'une protéinurie augmentant significativement avec le temps [80].

1-2-2 Résection

Cette technique a été principalement décrite par des auteurs européens, contrairement à la technique précédente qui semble être privilégiée par les auteurs nord-américains [41].

Après un abord sous-costal, une partie de la masse rénale est enlevée (néphrotomie) [80]. Le risque hémorragique peut être limité par une occlusion temporaire de l'artère rénale par des clamps vasculaires ou par compression digitée [74]. Le bassin est ouvert au minimum et la résection concerne principalement le tissu cortical (figure 4). La néphrectomie du rein droit est effectuée une semaine plus tard. Les chiens sont suivis pendant 9-12 mois puis sont euthanasiés. Des IR modérées à sévères sont observées dans les deux mois qui suivent la néphrectomie. Quand la quantité de tissu rénal retirée dépasse les 20 g, les chiens (pesant 11.5 à 16 kg) meurent précocement. La quantité recommandée de tissu rénal à retirer est de 16 à 18 g de tissu. Le rein est suturé et recouvert par l'omentum.

La néphrotomie peut être refermée avec ou sans suture. Mais la fonction rénale est moins altérée et sa récupération postopératoire est plus rapide lorsque le nombre de sutures est faible. Ainsi l'idéal est de refermer l'ouverture simplement par compression digitée jusqu'à ce que l'hémostase soit réalisée. Le placement des sutures provoque la destruction de néphrons et de vaisseaux sanguins et des sutures excessivement serrées conduisent à une nécrose ischémique ou à une augmentation de la pression intrarénale. La suture entraîne aussi une réduction irréversible de la fonction rénale par la formation d'une cicatrice. Enfin, ces sutures peuvent être à l'origine de la formation de calculs rénaux et peuvent augmenter la sensibilité du tissu rénal aux infections [35].

Une autre méthode efficace avec moins de risque de complications consiste en une résection transverse du rein par incision du pôle rénal caudal suivie d'une hémostase à l'aide de compresses hémostatiques [6].

Les chiens présentent une hypertrophie du rein restant et des lésions glomérulaires et tubulaires. Les résultats obtenus semblent plus reproductibles que pour le modèle par ligature [80].

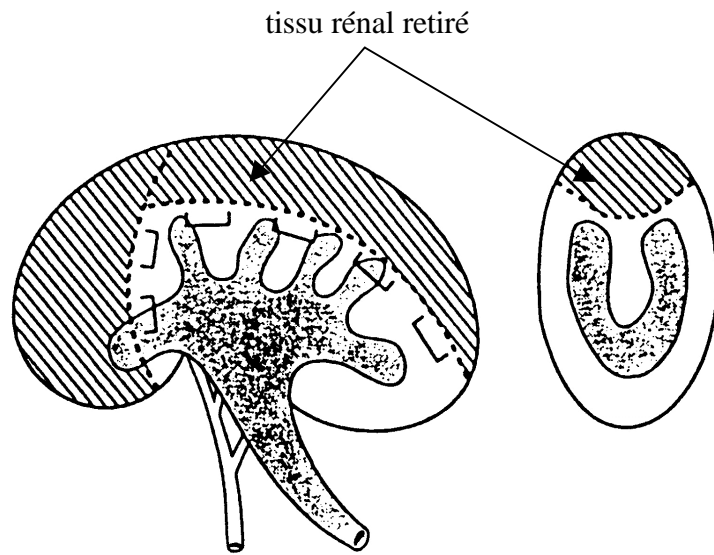


figure 4 - Lignes d'incision dans la technique par résection [80]

La technique par résection a été comparée à la technique par ligature pour étudier les modifications de l'hémostase au cours de l'IR. Sur 7 chiens, une ligature de toutes les branches artérielles du rein gauche sauf une a été réalisée suivie une semaine plus tard de la néphrectomie du rein droit. Sur 5 autres chiens, une néphrotomie du rein gauche a été réalisée suivie une semaine plus tard de la néphrectomie du rein droit. Ces deux techniques permettent une réduction de 70 à 75% du rein gauche. Mais la technique par ligature n'a pas entraîné une azotémie marquée alors que la technique par résection a induit une azotémie modérée à marquée (c'est à dire avec une urémie supérieure à 50 à 100 mg/dL et une créatininémie supérieure à 3.5 à 7 mg/dL). Quelque soit le type de technique (ligature ou résection), les déficits hémostatiques consistent en une réduction immédiate et marquée de l'adhésion plaquettaire (en moyenne de 81.7% avant la chirurgie à 9% après) et en une augmentation progressive du temps de saignement de la muqueuse buccale (de 1.8 à 7 minutes). Il existe une corrélation positive significative entre le temps de saignement de la muqueuse buccale et l'urémie laissant supposer que l'altération hémostatique peut être liée à une accumulation d'urée ou d'autres «toxines» urémiques [9].

Il est possible aussi d'utiliser un bistouri électrique. Ainsi un modèle expérimental d'IRC peut être créé par un retrait de 25% de chaque pôle du rein gauche avec un bistouri électrique suivi deux semaines plus tard par une exérèse du rein droit [39, 40].

1-2-3 Electrocoagulation

L'électrocoagulation du rein est une technique chirurgicale qui produit une IRC stable chez le chien. En particulier, il est possible d'induire une IR moyenne à sévère en fonction de la quantité de tissu ayant subi une électrocoagulation et avec un minimum d'effets systémiques délétères.

Après anesthésie, l'artère et la veine rénales et l'uretère du rein droit sont ligaturés avant l'excision du rein. Des portions du cortex rénal gauche subissent dans le même temps opératoire une électrocoagulation par insertions répétées (à 1 cm de profondeur) d'une aiguille d'électrocoagulation (1.7 cm de longueur). Le nombre d'insertions répétées de l'aiguille par rein dépend du degré d'IR souhaité défini par le pourcentage de débit de filtration glomérulaire normal (NDFG) : 50 insertions, IR légère, $\geq 40\%$ NDFG ; 150 à 200 insertions, IR modérée, 25-39% NDFG ; et 300 à 400 insertions, IR sévère, $\leq 25\%$ NDFG. L'hémorragie est contrôlée par pression sur le rein à l'aide d'une compresse [22].

1-2-4 Obstruction des uretères

L'obstruction complète des uretères est une pathologie spontanée relativement rare. Les causes les plus fréquentes sont une ligature accidentelle ou des calculs.

Un modèle expérimental d'IR par obstruction des uretères a été réalisé sur 8 chiens, 4 autres chiens servant de contrôle ont subi une chirurgie sans obstruction. L'obstruction partielle de l'uretère a été créée par insertion d'un tube étroit obstruant la lumière de l'uretère gauche du chien. Des modifications du diamètre interne du tube ont permis de faire varier le degré de l'obstruction. La pression rénale intrapelvienne a été mesurée tout au long de l'étude. Une obstruction partielle de grade 3 a été induite chez les 8 chiens grâce à l'utilisation d'un tube de 0.32 mm de diamètre interne et l'obstruction a été maintenue pendant un mois. Cette obstruction a entraîné une augmentation initiale de la pression intrapelvienne suivie d'un retour à des valeurs presque normales, en raison d'une diminution du DSR (et par là de la filtration

urinaire). L'IR (mise en évidence par une baisse de la clairance de la créatinine) a débuté peu de temps après l'obstruction des uretères. Elle semble due à la diminution progressive du DSR avec pour conséquence une hypoxie cellulaire. Cette théorie semble renforcée par le fait que l'IR a progressé malgré un retour des pressions intrapelviennes à des valeurs normales [66].

1-3 Agents néphrotoxiques

Le rein est sensible à la toxicité de nombreux agents chimiques à cause de ses caractéristiques anatomiques, physiologiques et métaboliques [60].

Pour expliquer la chute du DFG observée dans les IRA néphrotoxiques et ischémiques, quatre grands mécanismes peuvent être proposés : la vasoconstriction rénale, la chute de la perméabilité capillaire glomérulaire, l'obstruction tubulaire et la perte d'étanchéité tubulaire [76].

1-3-1 Noradrénaline

L'injection directe de noradrénaline dans l'artère rénale à une dose et pendant une durée suffisante cause une NTA et permet d'obtenir un modèle d'IRA unilatérale ischémique similaire aux formes les plus sévères d'IRA chez l'homme [3, 72]. Si la durée de l'ischémie est inférieure à 30 minutes, l'IRA est modérée, transitoire et rapidement réversible. Après 30 à 60 minutes d'ischémie, l'IRA est sévère mais réversible en quelques semaines. Au delà d'une heure d'ischémie, les lésions rénales sont définitives [59].

Chez le chien, une dose de 0.75 µg/min/kg pendant 2 heures entraîne une NTA irréversible avec diminution du DSR à 5% de la normale. Une dose de 0.75 à 1 µg/min/kg pendant 40 minutes produit une NTA réversible, mais la récupération fonctionnelle n'est pas complète [3]. Chez les chiens ayant subi une uninephrectomie, l'injection de cette dose pendant 40 minutes entraîne une diminution marquée du DFG, pouvant provoquer la mort dans les jours qui suivent l'arrêt de l'administration. Le DSR est diminué environ de moitié (pendant l'injection, ce débit est quasiment nul du fait d'une intense vasoconstriction) [72].

Dans une étude sur 7 chiens, une IRA est induite par l'injection de noradrénaline (0.75 µg/kg/min pendant 80 minutes) suivie une semaine plus tard par une néphrectomie du rein controlatéral (figure 5). Des microponctions ont montré une variabilité du DFG de chaque néphron et une capacité des néphrons fonctionnels résiduels d'entraîner une augmentation du DFG [3].

Ce modèle produit des lésions uniformes de nécrose tubulaire proximale et sans anomalie glomérulaire [72]. L'obstruction tubulaire, en plus de la réduction du DSR, semble aussi jouer un rôle majeur [77].

La diminution de la fonction rénale peut être limitée par un soluté diurétique (mannitol à 5% ou à 20%), mais pas par l'administration chronique d'une solution de chlorure de sodium ou d'un minéralocorticoïde [72].

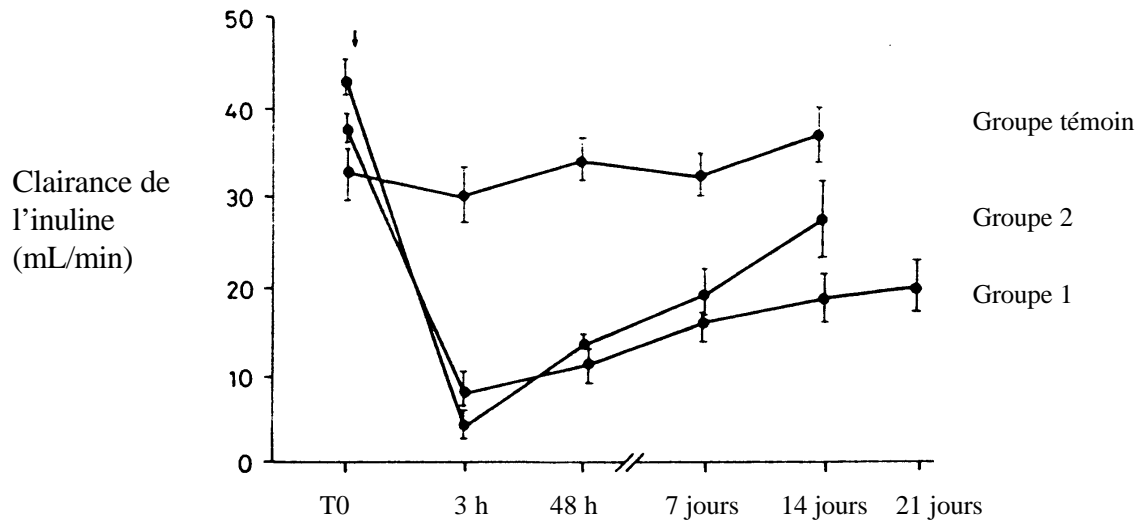


Figure 5 : effets de l'injection directe de noradrénaline dans l'artère rénale à l'instant T0 chez un groupe de 6 chiens cliniquement sains (groupe 1) et chez un groupe de 7 chiens uninephrectomisé au 7^{ième} jour. Chez le groupe témoin (3 chiens), de chlorure de sodium à 0.9% a été injecté dans l'artère rénale et les chiens ont subi une uninephrectomie au 7^{ième} jour [3].

1-3-2 Glycérol

La plupart des études ont été réalisées chez le rat.

La NTA produite par une injection sous-cutanée (s.c) ou intramusculaire (i.m) de glycérol permet d'avoir des résultats relativement uniformes, une évolution clinique réversible et des lésions morphologiques ressemblant à celles que l'on trouve dans la NTA ischémique humaine. Ainsi chez le rat, une injection i.m d'une solution à 50% de glycérol à la dose de 10 mL/kg induit une NTA. Les voies i.v et intrapéritonéale (i.p) ne sont pas recommandées car elles entraînent souvent des convulsions et la mort dans les heures qui suivent l'injection [77].

L'injection de glycérol produit des lésions musculaires sévères avec libération de constituants musculaires comme la myoglobine et les ions potassium. Elle induit aussi une hémolyse. La chute du DFG et du DSR dans les heures qui suivent l'injection, et l'hémoglobinurie ou la myoglobinurie d'apparition rapide semblent être la cause majeure de la NTA. Ce modèle sert donc souvent de modèle à l'IRA hémoglobinurique ou myohémoglobinurique [77].

La NTA induite par le glycérol est exacerbée par la déshydratation. Une perfusion de soluté de Ringer et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) limitent la baisse du DSR [77].

Une nécrose extensive des cellules tubulaires rénales et une obstruction complète des tubules par des calculs et des cristaux contenant des pigments hémiques sont les principales lésions observées dans ce modèle [77].

1-3-3 Hémes

Le modèle de NTA induite par la libération ou l'injection de pigments hémiques nécessite au préalable une déshydratation, une acidose et des lésions tubulaires antérieures ou une ischémie. Ceci favorise la précipitation des pigments hémiques dans l'urine tubulaire et favorise l'apparition d'une néphrotoxicité. L'importance des calculs de pigments est controversée car on ne sait pas si ces calculs sont la conséquence ou la cause du dysfonctionnement rénal [77].

La myoglobine peut produire une NTA et entraîne des lésions plus sévères que l'hémoglobine ou le méthémoglobine. La myoglobine, de plus faible poids moléculaire, est donc davantage filtrée par le glomérule. L'hémoglobine porte une charge négative et est donc plus filtrée que le méthémoglobine qui porte une charge positive [31].

Dans une étude chez le chien, une dose d'hémoglobine de 3-6 g/kg entraîne une IRA chez 46% des animaux et une mortalité de 40% [31]. Une autre étude a montré qu'une dose de méthémoglobine de 3-14 g par chien entraîne une IRA sur 87% d'entre eux [5].

Une addition de ferrocyanide à la solution injectée augmente les dommages créés par de petites doses de méthémoglobine ou d'hémoglobine par un mécanisme inconnu [77].

La NTA observée peut être avec ou sans oligurie. Les clairances urinaires de l'inuline ou de la créatinine endogène sont diminuées peu après l'injection et restent en dessous de la normale pendant une semaine. Le poids des reins augmente et des calculs (constitués de pigments et de débris cellulaires) se forment dans la branche de l'anse de Henlé, le tubule contourné distal et le tubule collecteur. Les tubules rénaux peuvent être dilatés ou collabés. La nécrose tubulaire observée est généralement plus faible que dans le modèle glycérol [77].

L'administration d'un diurétique osmotique, le mannitol, peu de temps après l'injection des pigments, prévient la NTA. L'obstruction tubulaire, résultant d'une chute du débit rénal,

semble donc jouer un rôle majeur. Pour d'autres, le mécanisme initiateur est l'ischémie rénale consécutive à l'injection de pigments [77].

1-3-4 Dérivés du mercure

Le chlorure de mercure (HgCl_2) est particulièrement toxique à cause de sa solubilité et de la formation d'ion mercurique (Hg^{2+}). Le rein a une très grande affinité pour Hg^{2+} comparé aux autres organes ce qui explique la prédominance des lésions rénales dans les intoxications au mercure. Le mercure agit en formant des liaisons covalentes avec le sulfure. De très faibles concentrations de mercure inactivent les enzymes sulfhydriles et ainsi interfèrent avec le métabolisme et la fonction cellulaire [77].

Pour produire une NTA, HgCl_2 est habituellement solubilisé à hauteur de 1 à 5 mg/mL dans une solution de chlorure de sodium isotonique. Les doses par voie i.v sont de 0.5 à 5 mg/kg chez le chien. Une dose de 2 mg/kg provoque la mort chez 68% des chiens 3 à 10 jours après injection. Une dose de 4 mg/kg est fatale dans tous les cas [4]. Après administration de HgCl_2 par voie i.m à la dose de 15 à 30 mg/kg, la plupart des animaux meurent à cause d'effets extrarénaux [17].

Après une injection de HgCl_2 , le DFG et le DSR diminuent de façon modérée. Une déshydratation, une action cardiotoxique du mercure ou un effet sur les muscles lisses des vaisseaux accélèrent la chute. Une obstruction tubulaire, une diminution du Kf, des perturbations hémodynamiques peuvent également expliquer la diminution du DFG [77].

Les lésions rénales observées varient suivant la dose. Une faible dose de mercure entraîne une nécrose sélective de la *pars recta* du tubule proximal. Des doses croissantes entraînent des lésions de l'ensemble du tubule contourné proximal, puis du tubule distal. Les lésions des cellules du tubule proximal sont liées à l'accumulation de mercure. Les néphrons distaux sont remplis de calculs et de débris cellulaires. Des modifications glomérulaires (gonflement des podocytes, perte de cellules endothéliales fenêtrées) ont été décrites dans la littérature [77].

Le temps de récupération fonctionnelle varie avec la dose de HgCl_2 , mais est habituellement précédé par de la polyurie. Une récupération complète peut demander plusieurs semaines [77].

1-3-5 Dérivés de l'uranium

L'uranium (sous forme de sels, le nitrate d'uranyle (NU) ou l'acétate d'uranyle (AU)) a souvent été utilisé pour produire une NTA. La toxicité du NU varie suivant la dose, la voie d'administration, l'espèce, la souche et l'âge (l'uranium est moins toxique chez les individus jeunes que chez les sujets âgés). La DL50 suite à une administration i.v est approximativement de 0.2 mg/kg chez le lapin, 2 mg/kg chez le rat et 20 à 40 mg/kg chez la souris. Chez le chien, l'administration par voie s.c d'une dose de 5 mg/kg de NU induit dans 92% des cas la mort de l'animal; et une dose i.v de 6.4 mg/kg conduit à 100% de mortalité [30].

Après injection i.v, l'uranium se complexe avec les bicarbonates et est filtré par le glomérule. Environ 2/3 de l'uranium injecté est excrété dans l'urine dans les 24 heures chez le rat, le lapin et le chat. Environ 1/5 se lie au tissu osseux qui le libère lentement [77].

Une réduction importante et dose dépendante du DSR est la principale altération de la fonction rénale observée peu après l'administration de NU chez le chien, le rat et le lapin. L'obstruction tubulaire semble limitée lors de néphrotoxicité induite par le NU [76].

Chez 5 chiens non anesthésiés, une IRA a été induite par l'administration de NU (10 mg/kg par voie i.v). Environ 6 heures après l'administration du NU, la valeur du DFG représente 25% de la valeur témoin et celle du DSR 52%. L'altération de l'hémodynamique rénale (notamment la chute du DSR) semble responsable de la diminution de la fonction rénale observée dans ce modèle d'IRA. Une diminution marquée du débit sanguin dans la corticale externe, contrairement à la corticale interne, a également été mise en évidence [30].

L'examen histologique révèle des changements tubulaires minimum 6 heures après l'administration de NU. Quatre jours après, une sévère nécrose tubulaire proximale (en particulier la *pars recta* [75]) s'est développée associée à la formation de calculs intratubulaires. Au niveau glomérulaire, les lésions concernent essentiellement les cellules épithéliales et endothéliales [30].

Le rétablissement de la fonction rénale chez les animaux ayant survécu est relativement lent (3 semaines chez le lapin) et partiel. Une IRC se développe [77].

L'administration d'une solution alcaline (bicarbonate ou citrate de sodium) réduit la néphrotoxicité de l'uranium [42].

Un modèle d'IRC a été réalisé chez 10 chiennes par l'injection i.v périodique de NU. Les chiennes ont été divisées en 2 groupes :

- le groupe 1 (8 chiennes) a reçu une dose initiale de 2 mg/kg,
- le groupe 2 (2 chiennes), une dose de 1 mg/kg.

Le groupe 1 a ensuite reçu une dose de 0.5 à 2 mg/kg de NU entre 2 et 25 jours suivant la première administration. Le groupe 2 a reçu une dose de 1 mg/kg de NU dans les 2 jours suivant la première injection.

La première injection a été suivie d'une diminution de la clairance de la créatinine (en moyenne de 65 ± 11 à 6 ± 4 mL/minute) et cette chute a été moindre chez les chiens ayant reçu la dose de 1 mg/kg. Une chute du DFG et une augmentation de la concentration plasmatique de l'urée ont pu être observées. Les administrations suivantes ont permis de maintenir le DFG à une valeur faible. Les chiens ont développé une protéinurie, une aminoacidurie, une perte de poids et une augmentation des concentrations plasmatiques des aminoacides similaires à celles observées dans l'urémie chronique de l'homme et du rat. Le NU a provoqué une NTA et les expositions répétées aux composés d'uranium ont entraîné une dégénérescence, une nécrose et une atrophie tubulaires, une fibrose interstitielle et des lésions glomérulaires. Les injections répétées de NU semblent être une méthode simple pour créer un modèle d'urémie chronique chez le chien [34].

1-3-6 Antibiotiques

La NTA due aux aminoglycosides est une cause reconnue d'IRA chez l'homme et chez les animaux [63].

Les aminoglycosides, après réabsorption proximale, s'accumulent dans les lysosomes des tubules proximaux et entraînent leur lyse [60]. L'altération de la fonction rénale semble surtout liée à l'obstruction tubulaire, bien que la formation d'une quantité massive de calculs n'ait pas été démontrée. Des études par microponctions ont également montré des altérations hémodynamiques de la filtration glomérulaire (notamment une chute de Kf pour de fortes doses de gentamicine) [76].

D'autres mécanismes ont été suggérés. Par exemple un effet angiotensine II dépendant de la gentamicine ou la formation de radicaux libres [60].

L'élévation de l'azotémie (notamment la créatininémie) et l'excrétion urinaire de protéines (notamment β_2 -microglobuline ou lysozyme) sont des signes biologiques relativement tardifs de la néphrotoxicité liée aux aminoglycosides [60].

Une étude [63, 64] a été menée sur 30 chiennes adultes cliniquement saines. Les animaux ont été divisés en 3 groupes de 10 chiens :

- le groupe 1 a reçu une dose thérapeutique de gentamicine (3 mg/kg),
- le groupe 2, une dose toxique (30 mg/kg),
- le groupe 3 (témoin), un volume de solution de chlorure de sodium à 0.9% (volume identique au volume de gentamicine injecté au deuxième groupe).

La gentamicine et le chlorure de sodium sont administrés par voie i.v, 3 fois par jour pendant 10 jours à 9, 12 et 16h00 selon le protocole clinique. Les prélèvements de sang et d'urine (par cystocentèse) sont réalisés juste avant les injections de 9h00.

Au cours des 10 jours, l'élévation (environ 3 fois les valeurs de base) dans les urines du rapport GGT sur créatinine (figure 6) a été plus précoce et donc plus sensible que l'augmentation de la créatininémie (figure 7) et de la protéinurie et que la chute de la densité urinaire pour détecter une néphrotoxicité induite par la gentamicine chez le chien [63].

Chez les mêmes chiens [64], l'index de résistance de l'artère arquée (une mesure de l'impédance du débit sanguin intrarénal) a été mesuré quotidiennement par Doppler juste après l'injection de 9h00.

Aucune différence significative des mesures des index de résistance n'a pu être mise en évidence entre les 3 groupes malgré des résultats clinico-pathologiques compatibles avec une sévère nécrose tubulaire chez les chiens ayant reçu la dose toxique de gentamicine.

La mesure par Doppler de l'index de résistance intrarénale semble donc avoir un intérêt limité dans le diagnostic précoce de la néphrotoxicité induite par la gentamicine chez le chien [64].

1-3-7 Antinéoplasiques

Les études sont rares chez le chien.

→ cisplatine

Chez l'homme, l'injection de cisplatine entraîne d'abord une chute du débit plasmatique rénal (DPR), qui a lieu avant la diminution du DFG (diminution progressive et permanente). Le cisplatine semble donc augmenter la résistance vasculaire rénale. Une excrétion urinaire d'alanine aminopeptidase (une enzyme de la membrane à bordure en brosse des tubules proximaux) et de N-acétyl- β -D-glucosaminidase (une enzyme lysosomiale avec une grande activité dans le tubule proximal) est également détectée 36-48 heures après le traitement. L'augmentation des enzymes urinaires (d'environ 250%) n'est pas accompagnée d'une chute du DFG. Une hypomagnésémie et éventuellement une hypokaliémie et une hypocalcémie ont également été rapportées [60].

L'hydratation du cisplatine donne du monochloromonohydrodiamine de platine ou du dihydrodiamine de platine qui induisent l'effet néphrotoxique (vacuolisation cytoplasmique et dilatation tubulaire, noyaux picnotiques, dégénérescence hydropique) [60].

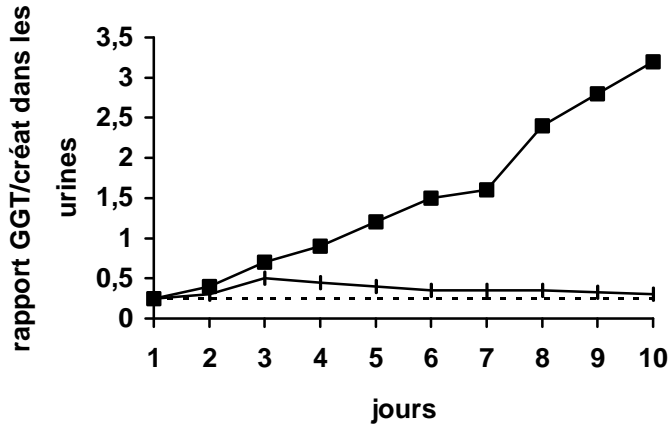


figure 6 – Variation du rapport moyen GGT/créat chez 30 chiens recevant de la gentamicine pendant 10 jours [63]

- : groupe témoin (chlorure de sodium à 0.9%)
- ◆ : groupe dose thérapeutique de gentamicine (3 mg/kg)
- : groupe dose toxique de gentamicine (30 mg/kg)

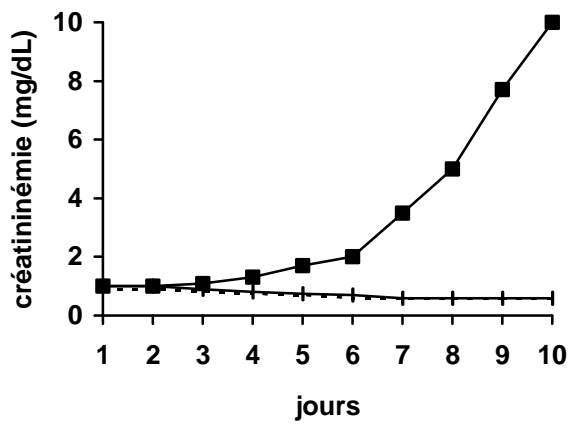


figure 7 – Variation de la concentration sérique moyenne de créatinine chez 30 chiens recevant de la gentamicine pendant 10 jours [63]

- : groupe témoin (chlorure de sodium à 0.9%)
- ◆ : groupe dose thérapeutique de gentamicine (3 mg/kg)
- : groupe dose toxique de gentamicine (30 mg/kg)

Le cisplatine se concentre préférentiellement à la jonction corticomédulaire et provoque des lésions de nécrose essentiellement au niveau du tubule contourné proximal par une interaction avec des composés du groupe sulfhydryl [76].

Une préhydratation importante (seule ou associée à l'injection de mannitol) et le thiosulfate de sodium semble avoir un effet protecteur [60].

Dans une étude sur 8 chiens [79], le méthimazole a limité la néphrotoxicité du cisplatine. Les chiens ont été divisés en deux groupes de 4 chiens :

- le groupe 1 a reçu 80 mg/kg de cisplatine par voie i.v et 40 mg/kg de méthimazole par voie i.p 30 minutes avant et 4 heures après l'administration de cisplatine,
- le groupe 2 a reçu 80 mg/kg de cisplatine par voie i.v et un placebo par voie i.p.

Les deux groupes ont présenté une diminution de la densité urinaire après l'administration du cisplatine. Chez le groupe 2, une isosthénurie s'est développée. Chez le groupe 1, la baisse de la densité urinaire a été moindre. Le groupe 1 n'a pas présenté de variation significative de l'urémie (environ 10 mg/dL) et de la créatininémie (<1 mg/dL) au cours des 5 jours qui ont suivi l'administration de cisplatine, tandis qu'une augmentation importante de l'urémie (environ 42 mg/dL) et de la créatininémie (environ 2.2 mg/dL) a été observée dans le groupe 2 respectivement au quatrième et cinquième jour suivant l'administration de cisplatine.

Les lésions observées de nécrose tubulaire ont été beaucoup moins sévères chez le groupe 1. L'effet protecteur du méthimazole semble lié à son pouvoir anti-oxydant. Cette protection est effective même si le méthimazole est donné plusieurs heures après le cisplatine [79].

→ mitomycine

La mitomycine est un antibiotique cytotoxique possédant des propriétés anti-tumorales. La néphrotoxicité de ce produit conduit à un syndrome urémique hémolytique caractérisé par une anémie hémolytique et une thrombocytopenie (purpura thrombocytopenique thrombotique) associée à une IR. Un modèle expérimental de syndrome urémique hémolytique a été réalisé chez le chien grâce à l'utilisation de mitomycine microencapsulé injecté directement dans l'artère rénale, ce qui a induit une nécrose rénale hémorragique [60].

1-3-8 Immunodépresseurs

Lors des greffes rénales, une synergie entre la néphrotoxicité de la cyclosporine et la durée de l'ischémie rénale semble augmenter le risque d'échecs de la transplantation.

Ces effets ont été évalués chez 7 groupes de chiens recevant différents traitements [18] :

- groupe 1 (cinq chiens) : néphrectomie unilatérale seule,
- groupe 2 (cinq chiens) : cyclosporine seule (10 mg/kg/j),
- groupe 3 (cinq chiens) : cyclosporine (10 mg/kg/j) et néphrectomie unilatérale,
- groupe 4 (cinq chiens) : cyclosporine (20 mg/kg/j) et néphrectomie unilatérale,
- groupe 5 (dix chiens) : ischémie seule par occlusion de 60 minutes de l'artère rénale,
- groupe 6 (huit chiens) : cyclosporine (10 mg/kg/j) et ischémie de 60 minutes,
- groupe 7 (huit chiens) : cyclosporine (20 mg/kg/j) et ischémie de 60 minutes.

Les animaux sont suivis pendant 9 jours après l'opération. Le DFG a été estimé par la clairance plasmatique du technetium 99. Les animaux ayant survécu à l'IR sont euthanasiés au dixième jour et le rein restant est retiré pour l'examen histologique.

Dans le groupe 1, la moyenne de survie était de 9 jours. La créatininémie et l'urémie étaient élevées jusqu'au septième jour après l'opération. Le DFG a diminué. Les indicateurs urinaires n'ont pas été modifiés.

Dans le groupe 2, la survie moyenne était de 9 jours. Les concentrations sériques de créatinine, d'urée et d'électrolytes sont restées dans l'intervalle de valeurs physiologiques et le rapport créatinine/urée était stable. La concentration sérique en urates était significativement plus élevée le premier jour après l'injection. Le DFG n'a pas été modifié. L'osmolarité et la concentration en sodium dans l'urine n'ont pas été modifiées dans l'urine. L'enzymurie a augmenté le jour suivant l'injection de cyclosporine.

Dans le groupe 3, la mortalité (survie moyenne de 8 ± 1 jours), le DFG, les variations de la créatininémie, de l'urémie et des concentrations sériques des électrolytes n'ont pas été significativement différentes de celles observées dans le groupe 1. Seule une augmentation de la concentration urinaire en sodium a été observée les trois premiers jours suivant l'opération.

Dans le groupe 4, la mortalité a été augmentée (survie moyenne de 4 ± 2 jours). La créatininémie n'a pas significativement varié tandis que l'urémie et la kaliémie étaient significativement plus élevées au troisième jour suivant l'opération. Une augmentation de la concentration urinaire en sodium a également été observée.

Dans le groupe 5, la survie moyenne était de 8 ± 1 jours. Par rapport au groupe 1, l'urémie, la créatininémie et la concentration en urates étaient significativement plus élevées, la kaliémie n'a pas été affectée. Le DFG était diminué. L'enzymurie et la concentration en sodium de l'urine étaient significativement plus élevées dans les jours suivant l'opération.

Dans le groupe 6, la survie moyenne était de 5 ± 3 jours. Par rapport au groupe 5, les concentrations sériques en créatinine, en urée et en urates étaient significativement plus élevées. Le DFG était plus faible. La concentration urinaire en sodium était plus élevée.

Dans le groupe 7, les variations ont été identiques à celles du groupe 6, mais la mortalité a augmenté (survie moyenne de 4 ± 3 jours).

Sur le plan histologique, dans le groupe 1, les lésions n'étaient pas significatives.

Chez 40% des animaux du groupe 2, un aplatissement des cellules épithéliales tubulaires et une vacuolisation cytoplasmique ont été observés. Ainsi, la cyclosporine est déjà néphrotoxique chez le chien à la dose de 10 mg/kg/j.

Dans les groupes 3, 4 et 5, des calculs tubulaires sont apparus en plus des lésions précédemment citées.

Dans les groupes 6 et 7, l'examen histologique a révélé en plus des thrombi artériels dans 25% des cas, des microcalcifications et des infiltrats cellulaires péri-tubulaires.

Il existe bien une synergie entre la néphrotoxicité de la cyclosporine et l'ischémie [18].

1-3-9 Autres

→ adrénaline

Une injection i.v constante d'adrénaline pendant 6 heures peut induire une NTA [77].

→ alcool polyvinyl polymérisé (PAP)

Une étude sur 4 chiens [65] a évalué les effets d'injections i.v répétées de PAP à 5%.

Trois chiens ont reçu tous les jours pendant 3 semaines 20 mL de PAP à 5% (chaque mL contient 47 mg de PAP, 7.2 mg de NaCl, 0.18 mg de KCl, 1.0 mg de Na₂HPO₄ et 0.18 mg de KH₂PO₄). Le quatrième chien a servi de témoin.

L'urémie n'a pas été modifiée de façon significative (20 à 17 mg/dL). La densité urinaire (d.u) a augmenté de 1.035 à 1.052.

Le PAP a entraîné une réduction du nombre d'érythrocytes circulants, une baisse de la concentration en hémoglobine (de 8.2 à 5.3 g/dL) et une augmentation de la viscosité sanguine.

Les injections ont produit des glomérulonéphrites et des proliférations étendues de cellules réticulo-endothéliales, mais aussi une splénomégalie, une anémie, une thrombocytopenie et une leucopénie. Des plaques d'artériosclérose se sont aussi formées. Ainsi, l'IR induite par le PAP pourrait servir de modèle à la glomérulonéphrite à médiation immune. Mais l'importance de l'anémie et la dépression sévère du système nerveux central, qui apparaissent avant le développement de lésions rénales significatives, font que le PAP n'est pas utilisé pour créer un modèle d'IR spécifique chez le chien [65].

Le dextran 40, la globine, l'acide folique ou la glaphénine ont également été utilisés [77].

1-4 Radiation

Une irradiation bilatérale totale au Cobalt 60 chez des chiots à 55 jours *in utero* (premier groupe) ou à 2 jours après la naissance (deuxième groupe) a été réalisée. L'exposition à la radiation (270 à 435 R) a été délivrée pendant un temps constant de 10 minutes. Cette étude a été suivie pendant 4 ans. Plusieurs animaux des 2 groupes ont été euthanasiés à 70 jours d'âge, puis à 2 et 4 ans en vue de réaliser des examens histologiques des reins. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus à partir de chiots n'ayant pas été exposés aux radiations et euthanasiés aux même âges. Les résultats de cette étude ont montré une réduction de la masse de parenchyme rénal, associée à une diminution de la densité de la région des glomérules matures et totaux. Cette réduction semble être le résultat d'une destruction des blastèmes néphrogéniques et d'un arrêt de la maturation de néphrons, qui sont à un stade précoce de développement au moment de l'irradiation. L'examen histologique a montré que le développement de plusieurs glomérules a été stoppé. Tout ceci s'est accompagné de lésions rénales secondaires caractérisées par une sclérose mésangiale progressive des glomérules et une IRC [44].

1-5 Événements physiopathologiques de l'insuffisance rénale

1-5-1 Conséquences de la réduction néphronique

La réponse des reins à une réduction de masse fonctionnelle (qu'elle soit unilatérale ou sub-totale) est une croissance compensatrice [27, 47]. Pour la néphrectomie sub-totale, l'accroissement du poids du rein et la prolifération cellulaire sont plus intenses comparés à l'uninéphrectomie. Après une néphrectomie sub-totale, il existe une période d'IR sévère et

transitoire jusqu'à ce que l'adaptation compensatrice soit achevée [47], alors que l'uninéphrectomie n'a pas de répercussion clinique.

Le terme " hypertrophie rénale" a été largement utilisé pour décrire l'augmentation de la taille du rein suite à une néphrectomie contralatérale. L'augmentation du poids du rein restant est essentiellement due à une hypertrophie cellulaire (c'est à dire augmentation du volume cellulaire) et à un degré moindre à une hyperplasie cellulaire (c'est à dire une multiplication du nombre de cellules) (la part relative de ces deux événements varient dans la littérature). Des études ont montré que l'hypertrophie est le facteur le plus important, mais aussi que le degré d'hyperplasie augmentait progressivement avec la perte de masse rénale. Les adaptations fonctionnelles surviennent essentiellement dans un contexte d'IRC associée à une destruction marquée de néphrons. Les néphrons intacts compensent la perte de la filtration glomérulaire des néphrons lésés en augmentant leur capacité de filtration (phénomène d'hyperfiltration). De plus, si la fonction glomérulaire est altérée dans les néphrons par des dommages structurels, les fonctions tubulaires dans les mêmes néphrons sont modifiées de façon simultanée et proportionnelle. Ainsi, dans les néphrons restants, il existe un équilibre glomérulo-tubulaire permettant de maintenir le DFG global à une valeur se rapprochant de la normale en dépit de la réduction néphronique (figure 8)[7, 27].

1-5-2 Évolution de la fonction rénale

Les modèles expérimentaux d'IRA ischémique chez le chien et le rat montrent que celle-ci évolue systématiquement en quatre phases : vasoconstriction, altérations des fonctions tubulaires, lésions ultrastructurales de certains segments du néphron et enfin phase de réparation.

→ la vasoconstriction

Dans les modèles d'IRA ischémiques, à la phase initiale, il existe une diminution de plus de 50% du DSR et une augmentation des résistances vasculaires rénales. Si le DSR est restauré rapidement, le DFG n'est pas modifié. Après quelques heures, même en l'absence de remplissage volémique, le DSR revient spontanément à la normale mais l'IR continue d'évoluer. Ainsi, à la phase d'état d'IR, la chute du DFG reste importante alors que le DSR est revenu aux valeurs initiales. Dans plusieurs modèles expérimentaux, une perte de l'autorégulation de la circulation rénale a été démontrée, ce qui entrave la vasodilatation de l'artériole afférente et aggrave l'ischémie rénale. D'autres mécanismes ont été évoqués : hypersensibilité adrénargique (contrebalancée par les β bloquants), rôle du système rénine-angiotensine, du thromboxane A2 et de l'endothéline [59].

→ les altérations tubulaires

Elles sont caractérisées par la rétrodiffusion du fluide tubulaire à travers l'épithélium lésé et par l'obstruction tubulaire. Une réabsorption tubulaire exagérée et la rétrodiffusion du fluide tubulaire ont été observées chez l'homme et dans des modèles expérimentaux. Elles sont corrélées à la réduction importante de la bordure en brosse des tubules proximaux avec un élargissement de la lumière tubulaire et parfois une dénudation de la membrane basale tubulaire, correspondant au détachement de cellules adjacentes. Jusqu'à 90% des lumières tubulaires proximales sont obstruées par des débris cellulaires et des cylindres protéiques. La

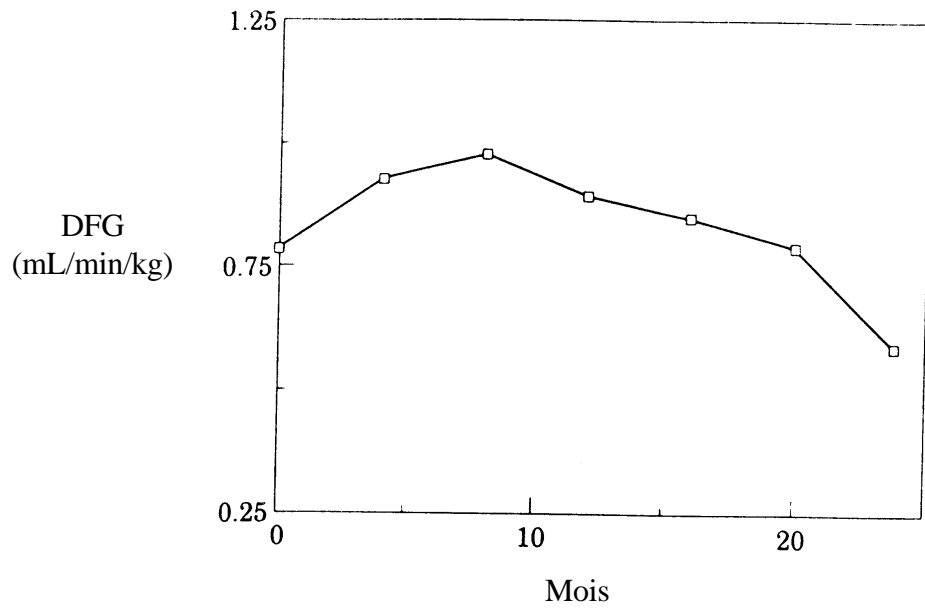


figure 8 : Valeurs moyennes du DFG chez 21 chiens après une néphrectomie au 15/16. Initialement, la fonction rénale est stable ou légèrement augmentée pour ensuite se détériorer progressivement [13].

distension tubulaire est particulièrement apparente dans les néphrons obstrués. Elle pourrait comprimer les capillaires péri-tubulaires et aggraver ainsi les lésions ischémiques. Le rôle précis de l'hypertension tubulaire et de la rétrodiffusion dans ces modèles restent mal définis, peut-être à cause de l'hétérogénéité des lésions [59].

→ les lésions ultrastructurales

Elles sont liées au détachement des cellules tubulaires. Dans les régions les plus touchées (*pars recta* et branche large ascendante de l'anse de Henlé), une hypertrophie cellulaire et une perte de la bordure en brosse en rapport avec des perturbations des protéines du cytosquelette, de même qu'un détachement des cellules tubulaires avec dénudation de la membrane basale peuvent être observés. Ces lésions ne sont pas nécessairement secondaires à une nécrose cellulaire car la plupart des cellules épithéliales éliminées dans l'urine à la phase d'IR sont viables. Ces résultats suggèrent une altération des mécanismes d'adhésion cellulaire. Les composants de la matrice extracellulaire sont également modifiés : diminution précoce de la laminine puis augmentation à la phase de guérison, la laminine favorisant la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire [59]. Les lésions tubulaires conduisent à une obstruction de la lumière des tubules par des cylindres et des débris cellulaires. L'obstruction purement mécanique conduit à la survenue d'une rétrodiffusion de l'ultrafiltrat glomérulaire au travers de l'épithélium tubulaire endommagé. Le fluide tubulaire passe de la lumière vers les capillaires péri-tubulaires [7]. L'ouabain et le furosémide préviennent en grande partie ces lésions en inhibant les transports actifs tubulaires consommant de l'oxygène et produisant à terme des radicaux libres [59].

→ la phase de réparation

La mort cellulaire peut résulter directement de l'ischémie rénale. Cependant, beaucoup de cellules rénales "meurent" pendant la phase de reperfusion (phénomène d'ischémie-reperfusion). Des phénomènes d'apoptose ont été mis en évidence chez les rats dans un modèle d'ischémie rénale complète et brève de 5, 30 et 45 minutes, suivie de reperfusion pendant 48 heures. Les facteurs de croissances semblent jouer un rôle dans les processus de réparation qui suivent l'ischémie. En effet, l'administration d'epidermal growth factor (EGF) ou d'insulin growth factor (IGF 1) recombinants augmente la prolifération des cellules tubulaires et accélère la guérison de l'IR induite chez le rat par une ischémie prolongée en favorisant la multiplication des cellules épithéliales tubulaires. L'endothéline semble jouer un rôle important dans la nécrose tubulaire aiguë car son expression rénale augmente après l'ischémie [59].

La réduction néphronique entraîne un accroissement des fonctions glomérulaires et tubulaires des néphrons restants (ainsi une compensation du DFG est observée). La fonction normale du rein n'est pas entièrement compensée bien qu'elle demeure longtemps stable. Cet accroissement de la fonction rénale ainsi que la durée de la période stable dépendent essentiellement de l'importance de l'ablation et sont influencés par des facteurs environnementaux. Les lésions rénales poursuivent leur évolution pendant la période stable, mais la détérioration de la fonction rénale ne se manifeste que lorsque la plupart des glomérules est sclérosée. Ensuite l'évolution vers la phase terminale de l'IR est très rapide (quelques jours à quelques semaines) [47].

La plupart des changements se font progressivement dans l'IRC. Ces changements sont initialement indécélables à la fois cliniquement et biochimiquement. Ce n'est que lorsque les 2/3

du parenchyme normal sont endommagés, que les signes cliniques commencent à apparaître [27].

Lorsque l'IRC progresse et l'azotémie augmente, des facteurs endogènes peuvent influencer l'évolution. L'ammoniac par exemple peut être à l'origine de lésions rénales. De plus, l'acidose métabolique (qui accompagne les IRC avancées) stimule la production d'ammoniac. L'acidose entraîne aussi une perte de masse musculaire et une augmentation du catabolisme des protéines et des acides aminés [55].

Bien que les cytokines (en particulier IGF-1) soient principalement considérées pour leurs effets locaux, leur concentration dans le plasma augmente au cours de l'IRC et elles pourraient jouer un rôle dans la progression de l'IRC [55].

1-5-3 Lésions rénales

Les lésions histologiques du rein sont inconstantes au cours des néphrites tubulo-interstitielles aiguës. Dans un modèle d'IRA induite sur 12 chiens par hypotension hémorragique (provoquée par des ponction sanguines au niveau de la carotide primitive) associée à la perfusion intra-rénale de Dextran, les lésions ischémiques (nécrose tubulaire parcellaire) commencent à apparaître 6 heures après l'induction de l'ischémie [53].

L'administration de NU (5 mg/kg) à des chiens permet d'obtenir un modèle expérimental d'IRA. Bien que l'obstruction tubulaire ne soit pas un trait dominant de la néphrotoxicité due au NU, des débris tubulaires secondaires à la nécrose cellulaire peuvent être mis en évidence lors de l'examen histologique [76].

L'aspect histologique des reins en phase terminale d'IR montre cependant des lésions assez semblables quelque soit son origine : sclérose glomérulaire, dilatation et simplification de l'épithélium tubulaire, dépôts pérیتubulaires de complément et infiltration tubulo-interstitielle abondante par des cellules mononuclées. Les mécanismes de la détérioration rénale restent encore peu connus. Des facteurs hémodynamiques interviennent comme l'hypertension ou l'hyperfiltration. L'hypertension semble être un facteur aggravant mais n'a pu être mise en évidence après une néphrectomie unilatérale et sur plusieurs expériences utilisant des résections rénales. Il existe aussi des processus d'hypertrophie et il semble qu'il existe un lien entre l'hypertrophie glomérulaire et la glomérulosclérose dans les glomérules individuels. L'augmentation de la sécrétion urinaire de protéines n'est pas immédiate lors d'IRC. Elle est due à une augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire. Son importance est liée à la sévérité des lésions glomérulaires [47].

Après une lésion rénale, toutes les fonctions tubulaires augmentent dans les néphrons restants. Toutefois, l'activité tubulaire excessive ou l'impossibilité des tubules à compenser une perte sévère de néphrons semblent jouer un rôle dans la progression de l'altération des reins. Cependant, les conclusions établies lors d'études peuvent varier en fonction du modèle choisi (modèle par ligature ou par résection où l'hypertension est absente ou tardive, néphrectomie unilatérale ou sub-totale) [47].

II Méthodes d'exploration de la fonction rénale chez le chien d'expérience

L'exploration fonctionnelle rénale reste souvent difficile en pratique et le plus souvent, des méthodes indirectes sont utilisées pour évaluer la fonction rénale.

De nombreux facteurs par ailleurs limitent la précision et l'exactitude des techniques d'exploration de la fonction rénale, facteurs liés à l'anatomie de l'appareil urinaire et aux variations physiologiques. Les fonctions rénales sont multiples et chacune d'elles est influencée par les conditions dans lesquelles a été effectuée la mesure, et par la pathologie et le type d'atteinte lésionnelle [32].

Nous envisagerons dans un premier temps les variables usuelles utilisées en biologie clinique, puis les méthodes de détermination du DFG.

2-1 Biologie conventionnelle

Parmi les paramètres plasmatiques, l'urée et la créatinine restent des variables fréquemment utilisées pour l'évaluation de la fonction rénale du chien. Les paramètres urinaires (principalement la densité urinaire, la protéinurie et à un degré moindre, la mesure des activités enzymatiques) font également partie des outils de diagnostic ou de suivi utilisés dans les études expérimentales.

2-1-1 Paramètres plasmatiques

2-1-1-1 Urée

→ origine

L'urée, produit azoté principal issu du métabolisme protéique, s'accumule dans le sang suite à une altération de la fonction rénale [15, 27, 28].

L'urée est une molécule de PM égal à 60, non chargée et très soluble. L'urée est synthétisée dans le foie à partir d'ammoniac et de CO₂. Son excrétion se fait principalement par les reins par un phénomène passif. L'urée est complètement filtrée par le glomérule et réabsorbée partiellement de façon inversement proportionnelle au débit urinaire [27, 28, 45]. En moyenne, 900 mmoles d'urée sont filtrées chaque jour alors que 300 à 500 mmoles seulement sont excrétées [45].

→ conditions pré-analytiques et analytiques

Le dosage de l'urée est facile et se fait à partir d'une prise de sang (p.s) sur anticoagulant. Il est réalisé par colorimétrie, conductimétrie ou spectrophotométrie après action de l'uréase qui catalyse la transformation de l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac produit grâce à un indicateur une réaction colorée proportionnelle à la concentration en urée [73].

Tableau I : facteurs de variations de l'urémie [45]

<p>Interférences pouvant augmenter l'urémie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la réabsorption tubulaire réactionnelle (déshydratation, diurétiques, insuffisance cardiaque...) - réabsorption tubulaire spontanément excessive (cas particulier des hyperazotémies familiales chez l'homme) - augmentation de la production d'urée : hypercatabolisme (traumatisme musculaire, infection, corticoïdes), apports protéiques importants, hémorragies digestives - augmentation du catabolisme protéique (tétracyclines)
<p>Interférences pouvant diminuer l'urémie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - diminution de la réabsorption tubulaire (hyperhydratation) - diminution de la production (insuffisance hépatique, dénutrition, apports caloriques ou protéiques diminués) - élimination digestive (vomissement, diarrhée)

→ valeurs de références

Les valeurs de référence dans le plasma sont de 3 à 8 mmol/L ou 0.2 à 0.6 g/L [45] (0.2 à 0.4 g/L [73], 0.1 à 0.3 g/L [28])

→ facteurs de variations

De nombreux facteurs de variations peuvent augmenter ou diminuer l'urémie (tableau I). L'urée n'est donc pas un indicateur précoce et fiable de l'IR [45].

2-1-1-2 Créatinine

La créatinine est également utilisée comme marqueur indirect de la fonction rénale. Le tissu musculaire contient de la phosphocréatine qui subit une cyclisation spontanée avec perte du phosphate inorganique pour former la créatine. La créatinine est formée dans le muscle à partir d'une dégradation irréversible non enzymatique de la créatine [27, 28, 73].

→ conditions pré-analytiques et analytiques

Pour mesurer la créatininémie, le sang est prélevé sur anticoagulant. La mesure se fait soit par la méthode de JAFFE, soit par la méthode enzymatique (beaucoup plus précise, mais plus onéreuse) [73].

→ valeurs de référence [73]

< 15 mg/L (< 120-140 µmol/L en fonction des auteurs)

→ facteurs de variation

La quantité de créatinine formée chaque jour dépend de la teneur corporelle en créatine, qui elle-même dépend de la ration alimentaire, de la vitesse de synthèse de la créatinine et de la masse musculaire. La différence de masse musculaire entre mâle et femelle est probablement non significative chez le chien Beagle. D'autres facteurs comme les maladies musculaires, l'atrophie musculaire et l'influence de l'exercice physique sur le muscle peuvent aussi affecter la taille du pool de créatine et ainsi la production quotidienne de créatinine [27, 28].

La créatinine est filtrée librement à travers le glomérule et se retrouve dans le filtrat glomérulaire à la même concentration que dans le plasma [27, 28]. Chez le chien mâle, une quantité extrêmement faible de créatinine est excrétée par les tubules proximaux [27, 28, 73].

Cependant l'urémie et la créatininémie sont relativement insensibles à la détection précoce de lésions rénales. Près de 75% des néphrons doivent être non fonctionnels avant d'obtenir des valeurs au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de référence. Les concentrations sériques de l'urée et de la créatinine sont donc des estimations indirectes imparfaites du DFG, mais la créatinine semble être un meilleur indicateur que l'urée [27, 28].

2-1-1-3 Autres paramètres plasmatiques ou sanguins

→ électrolytes

Lors d'IRA, une hyperkaliémie, une sévère hyponatrémie, une hypochlorémie et une hyperphosphatémie peuvent être observées. Lors d'IRC, des mécanismes compensateurs permettent le plus souvent de maintenir les concentrations plasmatiques en sodium et en potassium dans des limites physiologiques et ceci tant que la polyurie existe. Par contre, une hypermagnésémie se développe souvent. L'action de la PTH sur le mécanisme de réabsorption du phosphore compense l'hyperphosphatémie due à la diminution du DFG. Dans les états plus avancés, la PTH ne peut pas compenser les effets de la diminution du DFG donc la phosphatémie augmente. La diminution secondaire de la calcémie (conséquence de l'hyperparathyroïdisme) est le plus souvent modérée [27].

→ équilibre acido-basique

Les reins interviennent dans la régulation acido-basique. Ainsi lors d'IRA, une acidose métabolique compensatrice apparaît. Lors d'IRC, la balance acide-base penche vers l'acidose métabolique. La concentration plasmatique des bicarbonates est diminuée, celle des chlorures peut être normale ou augmentée [27].

→ modifications hématologiques

Une anémie non régénérative, normocytaire, normochrome est un signe tardif souvent observé en association avec l'IRC. Elle est essentiellement liée au manque d'érythropoïétine (par destruction du parenchyme rénal) ou de facteurs stimulant l'érythropoïèse [27].

2-1-2 Paramètres urinaires

2-1-2-1 Densité urinaire

L'aptitude des reins à concentrer l'urine est un bon indicateur de son intégrité fonctionnelle [15].

La densité urinaire (d.u) est mesurée par réfractométrie. Elle est physiologiquement très variable chez le chien : entre 1.010 et 1.065. Elle est influencée par l'équilibre hydro-électrique. Une hypersthénurie (c'est à dire une densité de l'urine supérieure à celle du plasma) indique que le rein est capable de concentrer les urines. L' hyposthénurie (d.u inférieure à 1.008) peut être observée lors de diabète insipide rénal ou hypophysaire. On parle d'isosthénurie lorsque l'urine et le plasma ont la même densité, c'est à dire entre 1.008 et 1.012 [73].

L'effet de l'IR sur la d.u a été étudié sur 15 chiens divisés en 3 groupes :

- le groupe 1 était le groupe témoin,
- le groupe 2 a subi une néphrectomie au 3/4,
- le groupe 3 une néphrectomie au 7/8.

La d.u était identique dans les 3 groupes de chiens avant l'induction de l'IR. Un mois après la néphrectomie partielle, la moyenne des valeurs de d.u dans le groupe 3 a été

significativement plus faible que dans le groupe 1. Les d.u ont été respectivement comprises entre 1.023 et 1.043 dans le groupe 1, 1.019 et 1.054 dans le groupe 2, 1.009 et 1.026 dans le groupe 3 [12].

L'interprétation de la d.u est cependant délicate, notamment lorsqu'elle est réalisée sur un prélèvement urinaire isolé. Il est recommandé de récolter des urines sur 24 heures. Par ailleurs, l'aptitude des reins à concentrer les urines peut être évaluée par un test de restriction hydrique (les animaux ne reçoivent ni alimentation ni abreuvement pendant 24 heures) [15]. L'incapacité à concentrer les urines sur 24 heures traduit un déficit fonctionnel rénal.

2-1-2-2 Protéinurie

La protéinurie est due à l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale et apparaît lorsque les mécanismes de réabsorption tubulaire sont saturés (dans les conditions physiologiques, les protéines de poids moléculaire inférieur à 68000 sont filtrées par le glomérule, mais totalement réabsorbées par le tubule contourné proximal). Elle peut être également la conséquence de lésions tubulaires [15, 73]. La protéinurie est très sensible aux modifications hémodynamiques pouvant avoir lieu lors de l'administration d'angiotensine II ou d'une quelconque substance hypertensive. Ainsi, la protéinurie peut servir de marqueur des lésions glomérulaires [15]. Mais il n'y a pas de corrélation entre le degré de la protéinurie et la sévérité des lésions [73]. La nature de la lésion glomérulaire plus que le degré d'évolution de l'affection rénale est responsable de l'intensité de la fuite protéique (amyloïdose > glomérulonéphrite > atrophie glomérulaire) [10].

De petites quantités de protéines sont présentes dans les urines de toute espèce animale. Mais dans les conditions physiologiques, les protéines sont non détectables dans les urines ou présentent en très faibles quantités (0.15 à 0.50 g/24 heures) n'excédant pas 1 g/24 heures [78]. Une protéinurie supérieure à 20 mg/kg/j est souvent considérée comme pathologique [10].

Des tests semi-quantitatifs ont été mis au point afin de détecter une protéinurie pathologique. Une des méthodes consiste à utiliser du bleu de tétrabromophénol et à observer les modifications de couleur liées à différents degrés de protéinurie. La bandelette de réactif est imprégnée d'une substance tampon citraté car des modifications de pH peuvent aussi entraîner des variations de couleur. Deux autres méthodes semi-quantitatives peuvent être utilisées : le test à l'acide sulfosalicylique (utilisé surtout aux Etats-Unis) et l'épreuve d'agglutination en anneau par l'acide nitrique (réaction de Heller, utilisée surtout en France) [27].

Mais quelque soit la méthode utilisée, il existe des faux positifs et des faux négatifs [27]. La protéinurie dans les conditions expérimentales devrait autant que possible être évaluée sur des urines collectées sur 24 heures pour éviter tout effet de concentration-dilution. Ainsi, il est important de standardiser les conditions de collecte dans des cages à métabolisme et de permettre une acclimatation des animaux à ces cages avant de commencer les collectes. L'albuminurie semble être un paramètre plus sensible que la protéinurie totale pour évaluer la sélectivité du filtre glomérulaire, car certaines protéines proviennent des tubules contournés [41].

L'excrétion de créatinine est relativement constante sur des périodes de 24 heures sauf chez les animaux qui présentent une IRA. La concentration en protéines et en créatinine dans les urines dépendent du volume urinaire. Pour prendre en compte sur un prélèvement isolé le facteur concentration-dilution de l'urine, le rapport protéine sur créatinine est utilisé. Ceci permet une évaluation plus précise de l'excrétion des protéines [27]. L'interprétation suivante a été proposée pour le rapport protéine sur créatinine [10] :

< 0.5 : « normal »

0.5 à 1.0 : « douteux »

> 1.0 : « anormal »

Dans une étude, le rapport protéine sur créatinine a été mesuré sur 3 groupes de 5 chiens (groupe 1 : groupe témoin, groupe 2 : néphrectomie au 3/4, groupe 3 : néphrectomie au 7/8). Un mois après l'intervention chirurgicale, les valeurs sont les suivantes : groupe 1 : 0.25 ± 0.15 ; groupe 2 : 0.48 ± 0.11 ; groupe 3 : 0.85 ± 0.16 [12]. La protéinurie est donc limitée même chez des chiens avec une néphrectomie au 7/8.

2-1-2-3 Glycosurie

Le glucose, réabsorbé par le tubule proximal, est normalement absent des urines si la glycémie est normale [15]. La glycosurie apparaît lorsque la capacité de réabsorption maximale est dépassée. Ceci peut être la conséquence d'une hyperglycémie (diabète, perfusion de glucose) ou d'une diminution de la capacité de réabsorption du glucose par les tubules [15, 27].

2-1-2-4 Activités enzymatiques

Les enzymes sont utilisées comme marqueurs de cytolyse. Lors de lésion cellulaire, le contenu intracellulaire est déversé dans le milieu extracellulaire, qui, dans le cas des cellules tubulaires, est la lumière du néphron. De ce fait, la quantité d'enzyme éliminée dans l'urine est fortement accrue, alors que la concentration plasmatique de leur activité est pratiquement inchangée.

Les enzymes utilisées ne sont pas nécessairement spécifiques du rein et sont localisées dans différentes parties des cellules tubulaires. La gamma-glutamyl transférase (GGT), la N-acétyl- β -glucosaminidase (NAG) et les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes de PM élevé. Les autres enzymes employées sont l'alanine aminopeptidase, l'alanine et aspartate aminotransférase, la lactate déshydrogénase. La principale enzyme de faible PM utilisée est le lysozyme. L' α amylase et la lipase sont également utilisées [10].

Les intervalles de référence varient selon les méthodes utilisées. Les variations sont moins nettes lors d'IRC que lors d'IRA (même si parfois, l'excrétion d'enzymes dans les urines n'augmente pas lors d'IRA) [10].

La présence d'enzymes dans les urines peut résulter de deux processus différents selon la taille des molécules. La plupart des enzymes circulant dans le plasma ont un PM élevé (> 68 kDa) et ne sont donc pas filtrées par le glomérule. Leur présence dans l'urine a donc une origine rénale et signe en pratique une lésion tubulaire. Les enzymes de PM inférieure à 50 kDa sont plus ou moins filtrées par le glomérule et réabsorbées par le tubule. L'augmentation de leur élimination dans l'urine est donc essentiellement liée à une diminution de leur réabsorption tubulaire, donc à un trouble fonctionnel [10].

L'élimination des enzymes variant au cours du nyctémère, il est préférable d'évaluer la quantité totale éliminée par 24 heures. Il est aussi essentiel de corriger les éventuelles dilutions/concentrations des urines, par exemple en faisant le rapport de la concentration d'activité enzymatique sur la concentration de la créatinine urinaire. Ces difficultés techniques font que l'enzymurie n'a été que peu utilisée chez le chien dans des situations cliniques [10].

2-2 Détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG)

La filtration glomérulaire est la première étape de la formation de l'urine. Il s'agit d'un processus passif par lequel un filtrat du sang capillaire glomérulaire passe à travers la paroi capillaire vers la lumière de la capsule de Bowman. La mesure du DFG est actuellement considérée comme le meilleur critère d'évaluation de la fonction rénale mais on ne dispose d'aucune méthode simple pour l'évaluer avec précision. Le DFG ne peut pas être mesuré directement mais il est estimé grâce au calcul de la clairance urinaire ou plasmatique d'un marqueur de filtration. On définit un marqueur comme une substance filtrée par le glomérule non réabsorbée ni sécrétée par les tubules rénaux, non liée aux protéines plasmatiques, inerte pharmacologiquement et non métabolisée par le rein et de dosage facile dans le plasma et l'urine (critères de Smith). La substance qui répond à ces critères a une clairance urinaire égale au DFG [77]. En outre, si cette substance est complètement éliminée par le rein, sa clairance plasmatique est aussi égale au DFG. On utilise des marqueurs exogènes (l'inuline, le mannitol, l'hyposulfite de soude, la créatinine exogène) et un marqueur endogène, la créatinine [2].

2-2-1 Méthodologie générale

La clairance rénale d'une substance est le volume virtuel de plasma totalement épuré de cette substance par le rein par unité de temps. Elle correspond donc à un débit. Les clairances urinaires sont déterminées par l'équation suivante :

$$Cl = (U.V)/P$$

U = concentration urinaire de la substance

V = débit urinaire

P = concentration plasmatique de la substance

Pour un marqueur de DFG, ce qui est filtré (c'est à dire $DFG \times P$) est égal à ce qui apparaît dans l'urine (c'est à dire $U \times V$) [2, 36, 43].

Les clairances urinaires sont beaucoup plus délicates à réaliser que les clairances plasmatiques car elles exigent une mesure précise du volume des urines sur des périodes prolongées. L'état d'hydratation peut influencer la filtration glomérulaire. Des débits urinaires, permettant de minimiser l'erreur liée à l'effet espace mort des voies urinaires, sont obtenues en hydratant correctement l'animal la veille de l'épreuve et pendant l'épreuve ; cependant un débit urinaire trop élevé ($> 10 \text{ mL/minute}$) modifie la filtration glomérulaire [36].

La clairance plasmatique est mesurée à partir de la courbe des concentrations plasmatiques d'un marqueur (répondant aux critères de Smith) en fonction du temps après une injection unique [43]. Ce marqueur doit être exclusivement éliminé de l'organisme par filtration glomérulaire. La clairance plasmatique permet ainsi de s'affranchir de la collecte d'urine. Ces dosages sont réalisés après avoir effectué des prélèvements sanguins à intervalles réguliers (figure 9).

Concentration

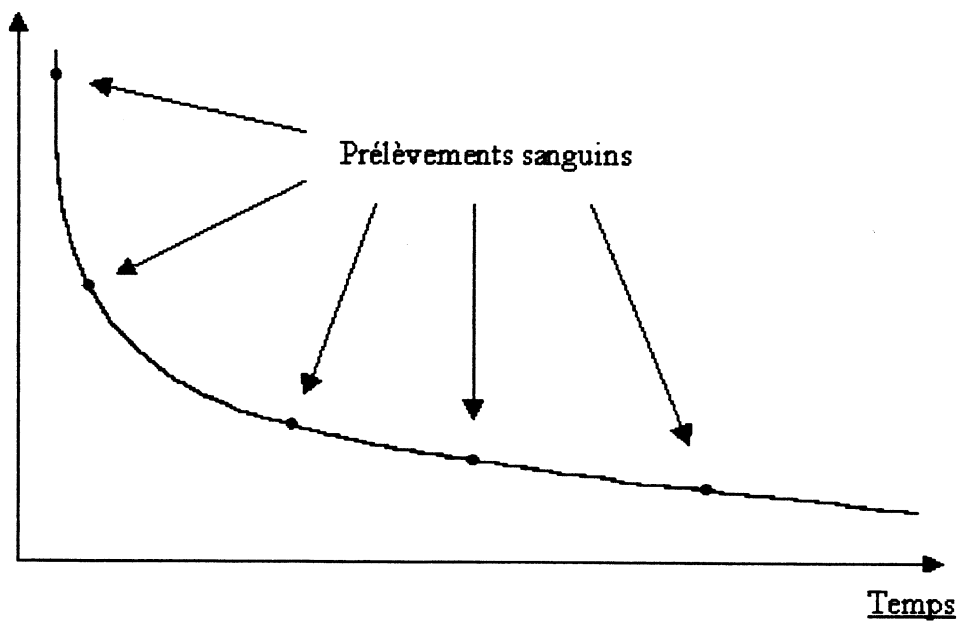


figure 9 : Evolution de la concentration plasmatique lors d'une injection unique en i.v
[43]

La clairance plasmatique est déterminée par l'équation :

$$Cl = \text{dose}/\text{AUC}$$

dose = dose exacte de marqueur injectée par voie i.v

AUC = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de marqueur en fonction du temps [36, 43].

Pour obtenir l'aire sous la courbe (AUC), deux approches sont couramment utilisées :

- l'approche compartimental : elle correspond à un modèle pharmacocinétique précis (mono ou pluricompartimental). En effet, la distribution du marqueur peut (en fonction du marqueur utilisé) s'effectuer dans différents compartiments de l'organisme. Cette approche permet de décrire les variations de concentration, d'expliquer la pharmacocinétique du marqueur, et de prédire les concentrations. L'équation mathématique correspondant à ce modèle est mono- ou polyexponentielle.
- l'approche non-compartimental : il utilise la méthode des trapèzes pour calculer l'AUC.

2-2-2 Clairance de l'inuline

La clairance rénale de l'inuline est considérée comme la méthode de référence pour l'estimation du DFG chez l'homme et chez le chien. La méthode classique est complexe. Elle est seulement réalisée par un nombre limité de laboratoires de recherche. Des précautions pour le dosage doivent en outre être prises pour éviter les interférences avec le glucose et d'autres substances endogènes (protéines) [36, 43].

La technique classique nécessite une perfusion intraveineuse d'inuline. Le premier temps consiste en l'injection d'une dose de charge d'inuline. Le deuxième temps consiste en une perfusion d'une dose d'entretien destinée à maintenir une concentration plasmatique en plateau en apportant une quantité d'inuline par minute égale à celle qui est présumée disparaître du fait de la filtration glomérulaire (figure 10). Il suffit alors de recueillir les urines (par miction spontanée chez l'homme ou cathétérisme vésical chez l'animal) et des prélèvements de sang pendant plusieurs périodes (3 à 4 prélèvements toutes les 20 à 30 minutes), de doser l'inuline dans le plasma (P_{in}) et l'urine (U_{in}) et de calculer les clairances. La clairance en inuline est alors déterminée par l'équation :

$$Cl_{in} = (U_{in} \times V) / \text{moyenne des } P_{in}$$

Pour des périodes prolongées de prélèvements et de collectes (par exemple 24 heures), on a recours au calcul de l'AUC :

$$Cl_{in} = (U_{in} \times V) / \text{AUC}$$

Il est possible également de déterminer la clairance plasmatique de l'inuline. Par exemple, lors d'une étude sur les effets d'une IR expérimentale sur la disposition de l'acide tolfénamique chez le chien, la mesure du DFG a été estimée par la clairance plasmatique de l'inuline. Pour cela, de l'inuline (75 mg/kg) est injectée par bolus i.v. Pour évaluer la cinétique de l'inuline, des p.s sont réalisées avant (T_0) et après l'administration de l'inuline puis à 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 minutes et 2, 3, 4 et 5 heures après. La clairance de l'inuline est calculée en utilisant un modèle non compartimental avec la formule : $Cl = \text{dose}/\text{AUC}$ [50]. Aucun prélèvement d'urine n'est dans ce cas nécessaire.

Concentration

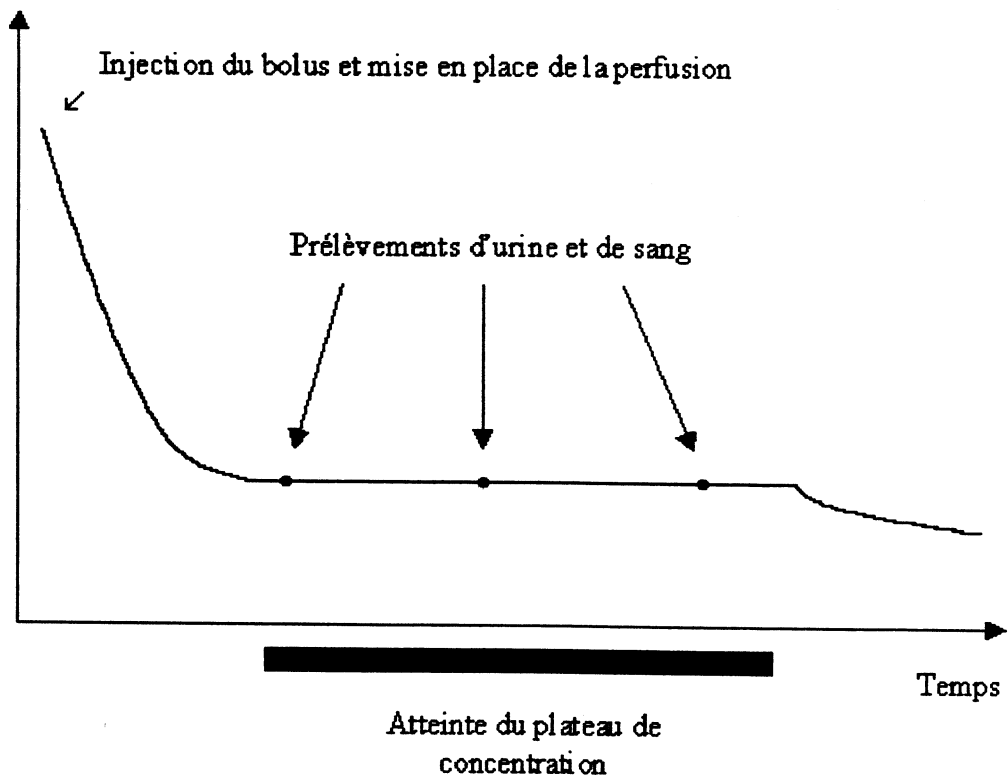


figure 10 : Evolution de la croissance plasmatique lors d'une perfusion continue [43]

Néanmoins, une étude récente a montré que la clairance plasmatique de l'inuline surestimait le DFG chez le chien [81], c'est à dire était supérieure à la clairance urinaire de l'inuline.

En raison du dosage délicat de l'inuline, d'autres marqueurs ont été proposés.

2-2-3 Clairance de la créatinine endogène

La détermination de la clairance urinaire de la créatinine endogène nécessite seulement le recueil de l'urine et la mesure de la concentration sérique de la créatinine basale [21, 28].

Deux tests peuvent être utilisés : le test sur 24 heures et le test sur 20 minutes. Avec le test sur 24 heures, les résultats sont peu influencés par les variations à court terme de la fonction rénale. La vidange complète de la vessie au début et à la fin du test est importante mais peut ne pas être aussi strict que dans le test à court terme. L'eau est donnée à volonté avant et au court du test. La vessie est cathétérisée et est totalement vidée. On collecte ensuite toutes les urines émises sur 24 heures. Après 24 heures, une prise de sang est réalisée pour mesurer la concentration sérique de créatinine, la vessie est cathétérisée et toute l'urine est prélevée et ajoutée à celle déjà collectée. Le volume total des urines émises est mesuré. La clairance de la créatinine endogène est ensuite mesurée à l'aide de la même équation que précédemment (cf 2-2-1). La clairance est ensuite corrigée par le poids vif. La clairance rénale de la créatinine endogène est de 2.5 à 4.5 mL/minute/kg chez le chien sain [28].

Le test à court terme présente l'avantage d'être réalisé en 30 minutes. Mais les résultats sont moins précis car de nombreux facteurs influencent la production de créatinine (prise alimentaire, stress) et la collecte d'urine doit être réalisée de façon très précise. L'eau est donnée à volonté avant le test et l'animal doit être à jeun de la veille. Une sonde urinaire (généralement une sonde de Foley) est mise en place et laissée pendant toute la durée du test. Au début du test, la vessie est entièrement vidangée par aspiration à la seringue, puis rincée avec une solution stérile de Chlorure de sodium à 0.9%. Après 20 minutes, la vessie est totalement vidée et rincée à nouveau. Le liquide de rinçage est ajouté à l'urine collectée. Une prise de sang est réalisée pour mesurer la concentration sérique de créatinine au début et à la fin de chaque période et permettre la mesure de la clairance de créatinine [28].

Chez le chien avec une réduction de la masse rénale, la détermination du DFG par une évaluation simultanée de la clairance de l'inuline et de la créatinine a montré que la clairance de la créatinine est une méthode efficace chez la chienne, mais qu'elle surestime légèrement le DFG chez le mâle [27, 28].

2-2-4 Clairance urinaire et plasmatique de la créatinine exogène

Cette méthode semble plus sensible que la clairance urinaire de la créatinine endogène, mais nécessite l'administration de créatinine exogène. La créatinine est injectée par voie s.c à la dose de 100 mg/kg chez les chiens de moins de 20 kg et à la dose de 75 mg/kg chez les chiens de plus de 20 kg. L'injection correspond au temps T0. Juste après l'injection, un volume d'eau équivalent à 3% du poids du corps est administré à l'aide d'une sonde gastrique pour assurer une bonne diurèse. Une sonde urinaire est mise en place et à T0 + 40 minutes, la vessie est entièrement vidée et rincée. Une p.s est réalisée pour mesurer la concentration sérique de créatinine et permettre ainsi la mesure de la clairance de la créatinine exogène. Pour une meilleure estimation, une seconde période de clairance peut être réalisée immédiatement après

le première. Une p.s est réalisée à la fin de la seconde période afin de mesurer la créatininémie. La valeur moyenne de la clairance urinaire de la créatinine exogène obtenue chez 10 chiens est de 4.1 ± 0.52 mL/minute/kg [28].

Une étude croisée [81] a déterminé sur 6 chiens (Beagle, adultes, mâles) cliniquement sains la clairance urinaire à 24 heures de la créatinine endogène et les clairances plasmatiques et urinaires de la créatinine exogène (administrée par voie i.v à la dose de 40, 80 et 160 mg/kg). La clairance urinaire de la créatinine endogène était en moyenne de 3.3 ± 0.23 mL/kg/min. Les clairances urinaires de la créatinine exogène étaient en moyenne de 2.5 ± 0.42 , 3.0 ± 0.37 et 3.4 ± 0.70 mL/kg/min respectivement pour les doses de créatinine de 40, 80 et 160 mg/kg. La mesure de la clairance urinaire de l'inuline (considérée comme la méthode de référence) a donné un résultat comparable (en moyenne 2.9 ± 0.26 mL/kg/min). La clairance plasmatique de la créatinine exogène, quelque soit la dose administrée, est également un bon marqueur.

2-2-7 Autres composés utilisés chez le chien

Les autres marqueurs les plus utilisés sont des produits de contraste.

L'iothalamate, le ditrizoate et le méglumine de sodium ont été utilisés comme marqueur du DFG chez le chien, avec un dosage de l'iode plasmatique par fluorescence par rayon X. Mais la toxicité rénale potentielle de ces produits en limite l'utilisation. Les produits de contraste de nouvelle génération, comme l'iohexol, l'iopamidol, l'iodixanol, sont non ioniques, de faible osmolarité et mieux tolérés. Parmi ceux ci, l'iohexol semble avoir le moins d'effets indésirables [37]. Chez le chien, 98% du iohexol est excrété dans les urines sans avoir été métabolisé [56].

Dans une étude sur 8 chiens [11], le DFG a été estimé à la fois par l'administration d'une dose unique d'iohexol par voie i.v et par la mesure de la clairance urinaire de la créatinine exogène. Sept chiens présentaient une IR expérimentale pour donner un modèle de néphrectomie au 3/4. Le dernier chien a servi de témoin. La créatinine a été administrée par voie i.v à la dose de 0.3 mg/kg/min. L'iohexol a été administré à la dose de 300 mg/kg chez les chiens avec une IR expérimentale, et à la dose de 400 mg/kg chez le témoin. La méthode utilisant une dose unique d'iohexol a permis une estimation correcte du DFG chez le chien avec une IR expérimentale.

Cependant, il existe un risque lié à la néphrotoxicité potentielle d'injections répétées d'iohexol chez des chiens avec une fonction rénale réduite [11].

2-2-8 Clairance de produits radioactifs

Les molécules marquées sont les marqueurs de DFG décrits précédemment, comme par exemple l'inuline [43]. Cependant, leur usage ne peut se faire que dans des structures agréées.

L'inuline marquée au carbone 14 (inuline^[14C]) a été utilisée dans la mesure de la clairance selon le protocole suivant. L'inuline^[14C] est injectée en i.v à la dose initiale de 0.12 μ Ci/kg. Ensuite, l'inuline^[14C] est perfusée avec une solution de NaCl à 0.9% (0.002 μ Ci/kg/min.) [82].

Dans une autre étude sur 30 chiens, la détermination du DFG a été estimée grâce à de l'¹²⁵I-iothalamate administré par voie i.v à la dose de 2.5 μ Ci/kg. Du sang a été collecté sur héparine à 4, 6, 10, 15, 30, 60 et 90 minutes après l'injection. La radioactivité (en dpm/mL) a été mesurée. Les chiens présentaient différents degrés d'IR (de moyen à sévère). Le DFG a été estimé par la clairance plasmatique totale du ¹²⁵I-iothalamate. Les résultats étaient en moyenne

de 1.47 ± 0.7 mL/kg/min chez les chiens sains, 1.1 ± 0.35 mL/kg/min chez les chiens avec une IR moyenne, 0.7 ± 0.25 mL/kg/min chez les chiens avec une IR modérée, 0.38 ± 0.07 mL/kg/min chez les chiens avec une IR sévère [22].

Les marqueurs radioactifs de filtration, comme le ^{131}I -iothalamate, l'acide ^{51}Cr -EDTA et l'acide ^{99}Tc -DTPA, sont acceptés comme marqueurs usuels du DFG chez le chien et sont potentiellement moins toxiques que le ^{125}I -iothalamate [18, 43].

2-2-9 Facteurs de variations de la clairance

Une correction est nécessaire pour estimer le DFG car le modèle mono-compartmental surestime la clairance du fait d'une sous estimation de l'AUC [43].

La littérature fournit de nombreuses valeurs du DFG en fonction du type de marqueur utilisé et de l'état de santé des animaux (tableau II) [43].

La variabilité des valeurs du DFG chez le chien sain s'explique en partie par l'influence de facteurs individuels autres que rénaux. Ainsi, les marqueurs de filtration ne remplissent pas toujours tous les critères du marqueur idéal [43].

Les valeurs de DFG sont souvent exprimées en mL/min/kg chez le chien, supposant que la clairance rénale est proportionnelle au poids corporel. Mais une étude a montré que ce n'est pas le cas pour les chiens pesant moins de 10kg et plus de 50kg [43].

La plupart des études fournissent des valeurs seulement à partir d'IR induites expérimentalement et ces résultats ne peuvent pas être directement extrapolés aux chiens avec une IR clinique. En effet, les variations de race, de sexe et d'âge ainsi que les traitements peuvent influencer les résultats du DFG [43].

L'état d'hydratation joue un rôle important lors des calculs de clairance. Des études chez le chien montrent que des modifications de l'état d'hydratation changent de façon marquée les valeurs du DFG (tableau III) [28].

Tableau II : Valeurs du débit de filtration glomérulaire obtenues dans différentes études [43].

marqueur de filtration	n	état	méthode	valeur	unités
sain					
inuline	12	A, E	CL _{rénale}	4.72 (1.82)	mL/min/kg
	12	V, E	CL _{rénale}	3.39 (0.73)	mL/min/kg
	47	V, E	CL _{rénale}	4.60±0.15	mL/min/kg
	36	A, E	CL _{rénale}	41.8 (13.9)	mL/min/m ²
	5	V, E	CL _{rénale}	26 ± 3	mL/min
Créatinine endogène	36	V, E	CL _{rénale}	3.7 (0.77)	mL/min/kg
	10	V, E	CL _{rénale}	2.97 (0.41)	mL/min/kg
	12	V, E	CL _{rénale}	3.49 (0.73)	mL/min/kg
	48	V, E	CL _{rénale}	4.10 ± 0.14	mL/min/kg
	36	A, E	CL _{rénale}	42.2 (13.3)	mL/min/m ²
Créatinine exogène	10	V, E	CL _{rénale}	4.09 (0.50)	mL/min/kg
	30	V, E	CL _{rénale}	3.45 (0.7)	mL/min/kg
	30	V, E	CL _{plasma 2c}	7.42 (2.22)	mL/min/kg
¹⁴ C-inuline	10	V, E	CL _{rénale}	4.10 (0.62)	mL/min/kg
	25	V, E	CL _{plasma 2c}	3.55 ± 0.14	mL/min/kg
	5	A, E	CL _{rénale}	2.8	mL/min/kg
^{125/131} I-iothalamate	12	V, E	CL _{plasma AUC}	5.60 (0.77)	mL/min/kg
Fonction rénale réduite ou variable					
Inuline	6	A, E	CL _{rénale}	17.2-39.2	mL/min
	14	A, E	CL _{rénale}	40-110	mL/min
	5	A, E	CL _{rénale}	24.9-70.3	mL/min
	42	V, E	CL _{plasma AUC}	6-51	mL/min
	5	V, E	CL _{rénale}	9 ± 1	mL/min
Créatinine endogène	12	V, E	CL _{rénale}	0.1-4.7	mL/min/kg
	24	V, E	CL _{rénale}	2.40 ± 0.83	mL/min/kg
Créatinine exogène	10	A, E	CL _{plasma 2c}	50-191	mL/min
	78	V, E	CL _{rénale}	1-76	mL/min
	14	A, E	CL _{rénale}	41-130	mL/min
	42	V, E	CL _{rénale}	0.24-2.76	mL/min/kg
	8	V, E	CL _{rénale}	1.48 ± 0.34	mL/min/kg
	6	V	CL _{rénale}	0.18-2.45	mL/min/kg
¹⁴ C-inuline	78	V, E	CL _{rénale}	1-84	mL/min
	6	V, E	CL _{rénale}	40.54 ± 0.70	mL/min
	24	V, E	CL _{rénale}	2.34 ± 0.82	mL/min/kg
^{125/131} I-iothalamate	11	V, E	CL _{rénale}	45-80	mL/min
	14	A, E	CL _{plasma AUC}	35-110	mL/min
	12	A, E	CL _{rénale}	39-116	mL/min
^{125/131} I-iothalamate	16	V, E	CL _{plasma 2c}	1.2-3.5	mL/min/kg
	16	V, E	CL _{plasma 2c}	41-106	mL/min/m ²
iohexol	24	V, E	CL _{plasma 2c}	10-160	mL/min
	16	V	CL _{plasma 2c}	1.2-3.0	mL/min/kg
	16	V	CL _{plasma 2c}	39-84	mL/min/m ²

n = nombre de chiens ; A = anesthésié ; V = vigile ; E = chiens d'expériences ; CL_{rénale} = clairance rénale ; CL_{plasma AUC} = clairance plasmatique mesurée à l'aide d'un modèle non compartimental ; CL_{plasma 2c} = clairance plasmatique mesurée à l'aide d'un modèle bicompartimental

Tableau III : Influence de l'état d'hydratation sur le DFG chez des chiens cliniquement sains [28].

type de clairance	état d'hydratation	clairance (mL/min/kg)
créatinine exogène	très hydraté	4.14 ± 0.20
	normal	3.64 ± 0.10
	déshydratation	2.78 ± 0.06
créatinine endogène	très hydraté	2.94 ± 0.12
	normal	2.66 ± 0.14
	déshydratation	2.15 ± 0.09

III Exemples d'utilisation du modèle chien en néphrologie

3-1 Physiopathologie

L'intérêt de ces modèles en physiopathologie a déjà été discuté dans la partie I à travers les caractéristiques de chaque modèle. Seul un résumé sera donné ici.

3-1-1 Insuffisance rénale aiguë

L'IRA correspond à une détérioration brutale et réversible des fonctions du rein. Elle peut avoir 3 origines : pré-rénale, organique et post-rénale [73].

→ IRA pré-rénale

Elle peut être due à une hypoperfusion rénale d'origine systémique ou à des lésions obstructives de l'artère rénale. Les différents modèles d'IRA pré-rénale ont permis de mieux connaître les événements physiopathologiques qui suivent l'ischémie. Ainsi, l'injection de noradrénaline dans l'artère rénale (0.75 µg/kg/min pendant 80 minutes) donne un modèle d'IRA réversible avec une certaine hétérogénéité du DFG de chaque néphron [3]. Différents degrés d'IRA ischémiques peuvent être réalisés par une ligature (associée souvent à une néphrectomie) plus ou moins importante des branches de l'artère rénale.

Les modèles d'IRA ischémiques chez le chien ont également permis de mieux connaître les effets protecteurs de certaines substances médicamenteuses (comme par exemple le N-acétyl-cystéine [67]) et de mieux connaître les conséquences de l'IRA sur la production d'EPO par le rein [58].

→ IRA organique

Elle peut être la conséquence de la nécrose tubulaire post-ischémique, d'une nécrose tubulaire toxique, d'une néphropathie interstitielle ou d'une néphropathie glomérulaire.

De nombreuses substances (aminoglycosides, mercure, cisplatine, NU...) ont été utilisées pour induire un modèle d'IRA toxique. La pathogénie est spécifique pour chacun des toxiques mais les lésions ultrastructurales et la physiopathologie des principaux modèles étudiés présentent des points communs. Les lésions sont habituellement limitées au tubule proximal et à la *pars recta*. A un stade plus avancé, des lésions de la bordure en brosse et une nécrose cellulaire se surajoutent dans le tubule proximal [59]. Les anomalies tubulaires et hémodynamiques conduisent à une vasoconstriction intrarénale à l'origine d'une baisse du DFG [7].

→ IRA post-rénale

Elle est appelée aussi IRA obstructive car elle est le plus souvent la conséquence d'une obstruction urétérale ou urétrale (lithiase). Des études expérimentales d'obstruction aiguë ou

partielle des uretères chez le chien ont permis d'étudier sa physiopathologie. Suite à une obstruction, la pression hydrostatique intratubulaire augmente dans un premier temps. Parallèlement, la pression dans les capillaires glomérulaires augmente du fait d'une diminution de la résistance de l'artériole afférente et d'une augmentation du débit sanguin glomérulaire. Cette augmentation de pression permet le maintien d'un gradient de pression hydrostatique favorable à la filtration. Le DFG est ainsi maintenu à 80% de sa valeur initiale en dépit de l'augmentation de la pression intratubulaire. Toutefois, ce mécanisme compensatoire est limité. Au bout de 5 heures d'obstruction, la pression dans le tube contourné proximal diminue ainsi que la pression intracapillaire et le DFG devient nul [7, 66].

3-1-2 Insuffisance rénale chronique

L'IRC ne peut pas être reproduite aussi facilement car elle résulte souvent de l'altération progressive et irréversible des fonctions rénales [41].

L'augmentation de l'azotémie joue également un rôle dans l'évolution de l'IRC en entraînant des modifications de la composition du plasma liées à l'accumulation de différents catabolites endogènes [55].

C'est pourtant l'un des modèles qui a été le plus souvent utilisé chez le chien car l'insuffisance rénale chronique est une pathologie majeure à la fois chez le chien et chez l'homme.

3-2 Pharmacologie

3-2-1 Antibiotiques

→ gentamicine

La pharmacocinétique et la néphrotoxicité de la gentamicine ont été étudiées sur 69 chiens répartis en 3 groupes [33] :

- groupe 1 : 12 chiens cliniquement sains,
- groupe 2 : 33 chiens avec une néphrectomie subtotale,
- groupe 3 : 24 chiens présentant différentes pathologies (lymphosarcome, myélome, gastro-entérite hémorragique, pneumonie, polyarthrite, pancréatite, cystite, IRC, septicémie...)

Les chiens des groupes 1 et 2 ont reçu 3 mg/kg de gentamicine par voie i.v toutes les 8 heures pendant 30 jours et les prélèvements sanguins ont été réalisés 8 heures après chaque administration de gentamicine.

Les chiens du groupe 3 ont reçu une seule dose de gentamicine une fois par jour (1 à 3 mg/kg par voie i.v) et les prises de sang ont eu lieu de 30 minutes à 1 heure, de 2 à 4 heures et de 6 à 8 heures après l'administration de l'antibiotique.

Chez les chiens du groupe 1, le temps de demi-vie d'élimination de la gentamicine n'a pas été corrélé avec les concentrations sériques de créatinine ou d'urée, contrairement à ce qui a été observé pour les chiens des groupe 2 et 3.

Les chiens du groupe 1 n'ont présenté que des faibles modifications de la fonction rénale après 30 jours de traitement. Les chiens du groupe 2 ont présenté une augmentation significative de l'urémie et de la créatininémie à partir du 9^{ème} jour de traitement. A partir du

14^{ème} jour, ils sont devenus anorexiques. L'urémie et la créatininémie ont continué d'augmenter même après l'arrêt de l'administration de gentamicine.

Chez les chiens des groupes 1 et 2, l'examen histologique a révélé des lésions, notamment tubulaires, identiques à celles décrites dans d'autres études sur la néphrotoxicité des aminoglycosides (cf 1-3-6). Chez les chiens du groupe 3, aucun examen histologique n'a été réalisé car il s'agissait de chiens de propriétaires.

L'administration de gentamicine à la posologie recommandée à des chiens avec une IR subclinique (groupe 2) a entraîné l'apparition de signes cliniques et sériques de néphrotoxicité et a augmenté le risque de survenu d'un syndrome urémique. Il est donc nécessaire de réaliser un ajustement du schéma posologique et un monitoring thérapeutique lors de l'administration d'aminoglycosides à des chiens avec une IR subclinique [33].

→ marbofloxacin

La disposition de la marbofloxacin et de ses métabolites a été évaluée sur 8 chiennes Beagle avant et après induction d'une IR modérée [49].

La marbofloxacin est transformée chez le chien sain par le foie en deux principaux métabolites inactifs : le N-desméthyl-marbofloxacin et le N-oxyde-marbofloxacin. Près de 40% de la marbofloxacin administrée est excrétée dans les urines sous forme inchangée chez le chien.

Après l'induction de l'IR, le DFG, évalué par la clairance plasmatique de l'iothalamate, a été divisé par deux (1.5 ± 0.2 contre 2.9 ± 0.3 mL/kg/min), l'urémie a augmenté (de 3.8 ± 0.7 à 9.8 ± 2.1 mmol/L) ainsi que la créatininémie (de 78.8 ± 3.4 à 145.8 ± 22.3 μ mol/L).

Après administration par voie i.v (2mg/kg), la clairance de la marbofloxacin a été faiblement (mais significativement) diminuée (de 1.6 ± 0.2 à 1.4 ± 0.1 mL/kg/min). Mais le volume de distribution et le temps moyen de résidence n'ont pas varié de façon significative.

Après l'administration orale de marbofloxacin (2 mg/kg, 1 fois par jour pendant 8 jours), l'AUC totale a augmenté (de 10372 ± 1710 à 11459 ± 1119 mg.min/L), mais les indices d'accumulation n'ont pas été modifiés.

Après la 1^{ère} administration orale, l'AUC de la N-oxyde-marbofloxacin (principalement éliminé par voie rénale) a augmenté (de 1.11 ± 0.40 à 2.24 ± 0.63 mg.min/L).

Ainsi, l'IR n'a pas d'influence biologique significative sur la pharmacocinétique de la marbofloxacin chez le chien. L'IR doit être compensée par une augmentation de l'élimination hépatique. Il n'est donc pas nécessaire de réaliser un ajustement du dosage de la marbofloxacin chez le chien avec une IR moyenne [49].

→ oxytétracycline

La pharmacocinétique de l'oxytétracycline a été étudiée chez 15 chiennes adultes (10.0 à 21.5 kg) avant et après induction de différents degrés d'IR par électrocoagulation [22]. Les chiens ont été divisés en 3 groupes en fonction du degré d'IR (défini par le pourcentage de DFG normal) : IR sévère : < 25% DFG normal ; IR modérée : 25-39% de DFG normal ; IR modérée : $\geq 40\%$ de DFG normal.

L'oxytétracycline a été administrée à différentes posologies par voie i.v ou orale.

Les paramètres décrivant l'absorption orale (la constante d'absorption et la biodisponibilité orale) n'ont pas varié de manière significative quelque soit le degré d'IR

Tableau IV : Paramètres de distribution et d'élimination de l'oxytétracycline à la suite d'une administration i.v unique à des chiens avant et après induction d'une IR [22]

paramètre	IR sévère	IR modérée	IR moyenne	Contrôle : chiens sains
Vd (L/kg)	0.64 ± 0.08	1.02 ± 0.36	1.07 ± 0.22	1.14 ± 0.22
Cl (mL/min/kg)	0.38 ± 0.07	0.7 ± 0.25	1.1 ± 0.35	1.47 ± 0.7

En gras les valeurs significativement différentes par rapport au groupe témoin

comparés aux valeurs avant l'induction de l'IR (mais les variations entre chaque animal d'un même groupe étaient trop grandes pour détecter un effet du traitement).

Les paramètres de distribution et d'élimination déterminés pour la voie i.v (la constante d'élimination, le volume de distribution, la clairance plasmatique totale) ont été significativement différents dans les 3 groupes de chiens (tableau IV).

La chute du DFG a été plus ou moins importante en fonction du degré d'IR, mais n'a pas été influencée par l'administration de l'oxytétracycline et par les différentes posologies utilisées.

L'oxytétracycline n'est pas métabolisée et est éliminée par excrétion rénale via la filtration glomérulaire sans transport tubulaire. Les altérations de l'élimination de l'oxytétracycline sont donc supposées être parallèles aux modifications du DFG. L'oxytétracycline pourrait donc servir de substance test pour évaluer un modèle d'IR [22].

→ céphaloridine

La pharmacocinétique de la céphaloridine a été évaluée chez 12 chiens avec des degrés variables d'IR (modèle par ligature) [46]. Les chiens ont été divisés en 4 groupes de 3 chiens :

- groupe 1 : IR à 85%,
- groupe 2 : IR à 65%,
- groupe 3 : IR à 35%,
- groupe 4 : témoin.

La céphaloridine a été administrée par voie i.m. à la dose de 11 mg/kg. Des prises de sang ont été réalisées à 30 minutes, 1, 2, 8, 12, 36, 48 et 72 heures après l'administration et l'urine a été collectée à 30 minutes, 1, 2, 8, 12, 24, 36, 48 et 72 heures après l'administration.

L'activité plasmatique de l'antibiotique (figure 11) n'a pu être détectée après 2 heures dans le groupe 4, alors qu'elle a persisté 12 heures chez les chiens du groupe 1. La demi-vie moyenne a été de 0.80 heure dans le groupe 4 et de 2.30 heures dans le groupe 1. Elle a donc augmenté en fonction de la réduction de la masse rénale, mais des modifications importantes n'ont pas eu lieu tant que la réduction de la fonction rénale n'a pas atteint environ 75%. L'activité urinaire de la céphaloridine a été plus grande dans le groupe 4 et chez les chiens du groupe 3 (respectivement en moyenne 11.025 et 7.334 μg 30 minutes après l'administration de céphaloridine) par rapport à celle des chiens du groupe 2 et 1 (respectivement en moyenne 3.825 et 4.075 μg 30 minutes après l'administration de céphaloridine).

La céphaloridine est librement filtrée par le glomérule et n'est ni sécrétée, ni réabsorbée par les tubules rénaux chez le chien. 50% de la céphaloridine administrée par voie parentérale est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Une IR peut donc entraîner une surexposition [46].

3-2-2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Une étude a évalué les effets d'un IECA non spécifié sur 34 chiens avec une IRA induite par du NU (10 mg/kg en i.v) [51]. Les chiens ont été divisés en 6 groupes :

- groupe A (6 chiens) : aucun traitement avant ou après l'induction de l'IRA,
- groupe B (5 chiens) : pas de NU et une dose d'IECA (groupe témoin),
- groupe C (8 chiens) : une dose d'IECA 15 minutes après l'administration de NU,
- groupe D (6 chiens) : une dose d'IECA 15 minutes avant l'administration de NU,
- groupe E (5 chiens) : une dose d'IECA et du furosémide après l'administration de NU,

- groupe F (4 chiens) : une dose d'IECA suivi d'une injection d'indométhacine (inhibiteur de synthèse de la prostaglandine) avant l'administration de NU.

L'IECA a été administré à la dose de 300 µg/kg par voie i.v, le furosémide à la dose de 1 mg/kg en i.v, l'indométhacine à la dose de 2 mg/kg en i.v.

Le DFG a été estimé par la clairance de l'inuline, le DSR par débitmétrie.

L'administration de l'IECA (avant et après l'induction de l'IR) a atténué la chute du DFG et du DSR durant les 6 premières heures suivant l'injection du NU.

L'injection d'indométhacine a inhibé les effets de l'IECA. Ainsi, l'angiotensine II doit jouer un rôle pathogène majeur dans la genèse de l'IRA dans ce modèle. Il doit aussi y avoir un déséquilibre entre des facteurs vasoconstricteurs (angiotensine II) et des facteurs vasodilatateurs (prostaglandine) lors de la phase de début de l'IRA induite par le NU chez le chien [51].

Une autre étude a évalué les effets préventifs de l'énalaprilate sur l'incidence de la NTA suite à une ischémie rénale prolongée (pose de clamps sur les pédicules des deux reins pendant 90 minutes) sur 34 chiens divisés en 4 groupes [52] :

- groupe 1 (6 chiens) : témoin, aucun traitement,
- groupe 2 (10 chiens) : administration i.v de mannitol 15 minutes avant la pose des clamps et du furosémide immédiatement après leur retrait,
- groupe 3 (10 chiens) : administration d'énalaprilate 15 minutes avant la mise en place des clamps,
- groupe 4 (8 chiens) : mannitol et énalaprilate 15 minutes avant la pose des clamps et du furosémide immédiatement après leur retrait.

L'énalaprilate et le furosémide ont été administrés à la dose de 1 mg/kg par voie i.v. Le mannitol a été administré à la dose de 12.5 g in toto.

L'urémie et la créatininémie ont été mesurées chez chaque animal avant l'opération et 12, 24, 48 et 72 heures après.

Après l'opération, les valeurs d'urémie et de créatininémie étaient significativement plus faibles dans le groupe 3 que dans le groupe 1, mais n'étaient pas significativement différentes de celles du groupe 2. Elles n'étaient pas significativement différentes dans les groupes 1 et 4. L'association de plusieurs agents ne donne donc pas nécessairement de meilleurs résultats [52].

Les paramètres pharmacocinétiques du bénazépril, de l'énalapril, et de leurs métabolites actifs (bénazéprilate et énalaprilate) ont été comparés après une administration unique de chaque produit par voie orale à la dose recommandée (0.5 mg/kg) chez dix chiennes Beagle avant et après induction d'une IR expérimentale modérée (néphrectomie du rein droit et électrocoagulation du rein gauche)[48]. Le DFG, estimé par le calcul de la clairance plasmatique de l'iothalamate, a diminué de 50% (1.7 ± 0.3 contre 3.3 ± 0.7 mL/kg/min). Cette étude a montré qu'il n'existait aucune différence significative avant et après chirurgie pour les cinétiques de l'énalapril et du bénazépril.

Pour l'énalaprilate, l'IR a entraîné une augmentation significative de l'AUC (de 23.589 ± 14.722 à 42.436 ± 20.853 ng.min/mL). En moyenne, le pic de concentration (C_{max}) augmente chez les chiens avec IR (43.9 ± 32.9 contre 59.1 ± 23.3 ng/mL), mais cette augmentation n'est pas significative.

Pour le bénazéprilate, l'IR n'a pas eu d'effet sur l'AUC (13.790 ± 9.829 contre 14.879 ± 4.977 ng.min/mL), mais a entraîné une baisse significative de C_{max} (de 55.0 ± 26.4 à 31.9 ± 17.7 ng/mL).

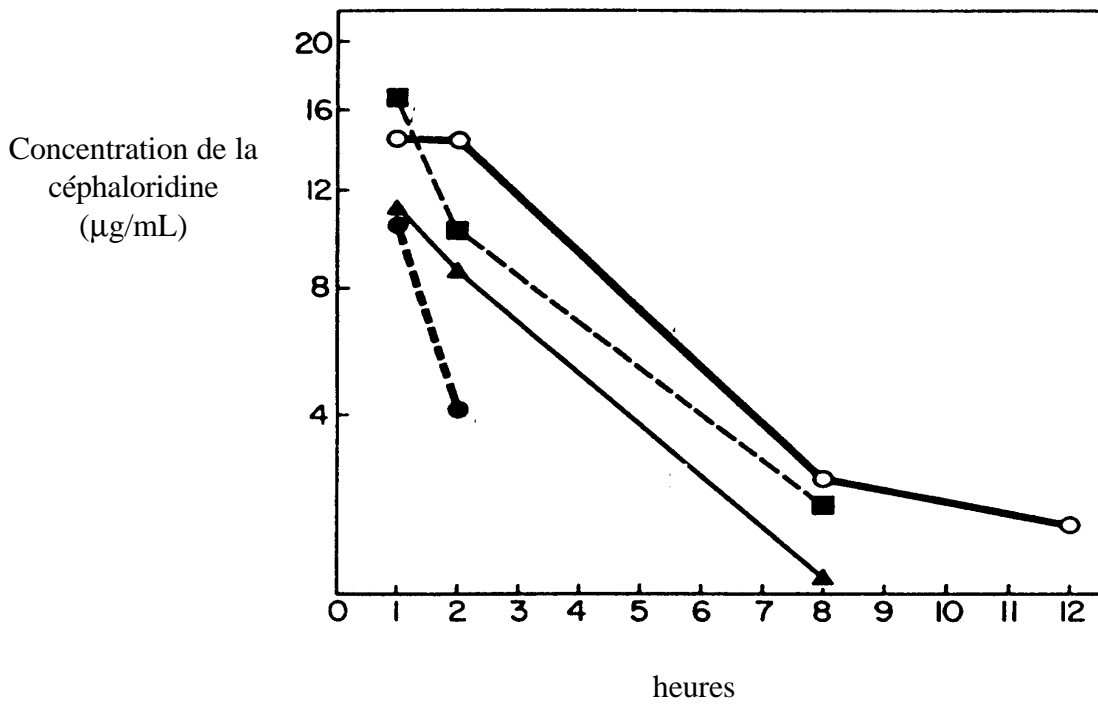


figure 11 : courbe de décroissance des concentrations sériques de la céphaloridine après une injection intramusculaire unique chez 4 groupes de chiens avec différents degrés d'IR [46]

- : groupe 1, IR à 85%
- : groupe 2, IR à 65%
- : groupe 3, IR à 35%
- : groupe 4, témoin

Les différences de disposition de l'énalaprilate et du bénazéprilate chez le chien peuvent très bien être expliquées par leur élimination différente. L'énalaprilate chez le chien est principalement éliminé par voie rénale (approximativement 85%) tandis que le bénazéprilate est excrété à la fois par la bile et les urines. L'exposition à l'énalaprilate, mais pas au bénazéprilate, étant augmentée chez le chien avec une IR subclinique, une réduction de 33% de la dose d'énalapril doit être envisagée chez le chien avec une IR moyenne afin de maintenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les chiens avec une fonction rénale normale [48].

3-2-3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La pharmacocinétique de l'acide tolfénamique a été comparée chez 7 chiens avant et après induction d'une IR expérimentale (modèle de néphrectomie au 3/4)[50]. L'acide tolfénamique a été administré à la dose de 4 mg/kg par voie i.v.

L'acide tolfénamique est fortement fixé aux protéines ($\geq 99\%$) et a un faible volume de distribution. Il est éliminé principalement par la bile chez le chien et subit un cycle entérohépatique. Ses métabolites sont épurés par les reins sous forme conjugués à l'acide glucuronique.

Le DFG a été estimé par la clairance de l'inuline, le DPR par la clairance du PAH.

La clairance plasmatique de l'acide tolfénamique a augmenté d'environ 62% (de 2.22 ± 1.68 à 3.59 ± 1.81 mL/kg/min) chez le chien avec IR au 3/4. Le temps moyen de résidence a significativement diminué (de 606 ± 199 à 373 ± 302 min).

La fraction plasmatique libre de l'acide tolfénamique n'a pas augmenté. L'augmentation de la clairance de l'acide tolfénamique n'est donc vraisemblablement pas due à une altération de la fixation aux protéines plasmatiques. Cependant, l'importance de cette fixation ($> 99\%$) fait qu'il n'est pas aisé de détecter une faible variation significative de la fraction non liée.

Le métabolisme hépatique et/ou le cycle entérohépatique de l'acide tolfénamique semble donc augmenter chez le chien avec une IRC [50].

3-2-4 Anesthésiques

L'étude de l'élimination cinétique du pentobarbital a été réalisée sur 21 chiens [19]. Dix chiens ont été étudiés avant et 24 heures après une néphrectomie bilatérale. Dix autres ont été étudiés 48 heures. Un chien a servi de témoin. Une solution de pentobarbital sodique dans laquelle est ajouté du pentobarbital marqué au ^{14}C est injectée par voie i.v. à la dose de 20 mg/kg.

L'élimination du pentobarbital est entièrement dépendante de la biotransformation du produit par le foie.

La vitesse d'élimination a diminué 24 heures après la néphrectomie et il n'y avait pratiquement plus d'effet 48 heures après l'intervention. L'inhibition des enzymes microsomales hépatiques par le méthoxyflurane, utilisé pour l'anesthésie, peut expliquer la diminution de l'élimination. Cet effet inhibiteur est sûrement transitoire car il disparaît à 48 heures.

La pharmacocinétique du pentobarbital ne semble pas altérée par la diminution de la fonction rénale. Cependant, l'augmentation de l'urémie peut rendre les chiens plus sensibles à l'action des barbituriques probablement à cause d'une diminution des capacités des protéines plasmatiques à fixer les produits acides [19].

3-2-5 Autres

→ le furosémide

Le furosémide est un diurétique (par inhibition du transport du chlorure dans la branche ascendante de l'anse de Henlé) qui a aussi des effets hémodynamiques. Chez des chiens cliniquement sains, l'administration de furosémide entraîne une augmentation transitoire du DSR et de la tension en oxygène du tissu rénal. Chez des chiens avec une pyélonéphrite unilatérale induite expérimentalement, l'administration de furosémide a augmenté le DFG d'environ 30% dans le rein atteint [27].

L'effet de fortes doses de furosémide sur le débit urinaire et sodé, et sur le DSR a été étudié chez douze chiens au cours d'une IRA expérimentale [53]. Les chiens étaient anesthésiés et sous ventilation assistée. L'étude s'est déroulée pendant trois périodes d'environ 2 heures chacune :

- une période témoin,
- une période d'IRA induite par hypotension hémorragique (la pression artérielle moyenne est abaissée entre 70 et 80 mmHg) suivie d'une perfusion dans l'artère rénale de 150 mL de Dextran,
- une période suivant l'administration intraveineuse de furosémide à la dose de 3 mg/kg, tandis que l'hypotension a été maintenue.

Le DSR a été enregistré en continu par débitmétrie électromagnétique et évalué à chaque période à partir de l'analyse pharmacocinétique d'un isotope ($^{133}\text{Xénon}$). La pression artérielle a été enregistrée en continu.

Au cours de la période de contrôle, le débit urinaire était faible chez tous les animaux (0.2 ± 0.2 mL/min).

Pendant la période d'IRA, les débits urinaires se sont effondrés (et sont significativement différents de ceux de la période de contrôle). Sept chiens étaient alors totalement anuriques. Cinq chiens étaient oligo-anuriques avec une diurèse minimale (en moyenne 0.09 ± 0.04 mL/min).

Après injection de furosémide, les 7 chiens anuriques n'ont pas repris leur diurèse, alors que chez les 5 chiens qui conservaient une faible diurèse, le débit urinaire a augmenté brutalement et significativement après l'administration de furosémide (2.4 ± 1.9 mL/min).

Le DSR s'est abaissé de 213 ± 140 mL/min à la période de contrôle à 82 ± 43 mL/min à la période d'IRA. Après l'administration de furosémide, le DSR a diminué ou est resté inchangé chez tous les chiens anuriques, tandis qu'il a augmenté de 63 ± 12 mL/min à 95 ± 31 mL/min chez 4 des 5 chiens oligo-anuriques. Cette élévation a été immédiate et a atteint son maximum en 1 minute environ. Les mesures du DSR par le $^{133}\text{Xénon}$ ont abouti aux mêmes résultats.

La réponse diurétique au furosémide est inconstante. Après injection de furosémide, le DSR augmente si la diurèse reprend. Le furosémide semble surtout agir sur le débit cortical car dans cette étude, les modifications du DSR ont été proportionnelles à celles du débit cortical [53].

→ les inhibiteurs des canaux calciques (ICC)

L'homéostasie du calcium intracellulaire semble jouer un rôle majeur dans le développement des lésions rénales ischémiques [71].

Une étude a évalué l'effet protecteur d'une injection intrarénale d'ICC (vérapamil et nifédipine) contre l'IRA ischémique chez le chien. L'IRA a été induite par l'injection de noradrénaline dans l'artère rénale pendant 40 minutes. Les fonctions hémodynamiques et

excrétrices du rein ont été analysées 1 heure (phase d'initiation) et 24 heures (phase de maintenance) après l'injection de noradrénaline. Pour chaque chien, le rein controlatéral n'ayant pas reçu d'injection a servi de témoin. Les chiens ont été divisés en 4 groupes :

- groupe A : administration de noradrénaline seule,
- groupe B : administration de vérapamil 30 minutes avant la noradrénaline,
- groupe C : administration de vérapamil pendant 2 heures dès la fin de l'injection de noradrénaline
- groupe D : administration de nifédipine pendant 2 heures dès la fin de l'injection de noradrénaline.

Le DFG a été estimé par la mesure de la clairance de l'inuline.

Le vérapamil ou la nifédipine ont permis un maintien complet du DFG 1 et 24 heures après la perfusion de noradrénaline même lorsque ces molécules ont été administrées après ischémie (groupes C et D), alors que l'effet des ICC est meilleur lorsque l'administration est réalisée avant l'ischémie. Enfin, les lésions de nécrose tubulaire sont également moins étendues après traitement par les ICC [14].

3-3 Nutrition

L'alimentation est un des aspects les plus importants du contrôle de l'IRC chez le chien. Les éléments principaux susceptibles d'avoir une influence sur la fonction rénale sont le sodium, le phosphore, les protéines et les acides gras. De nombreuses études ont été menées afin de déterminer l'effet de la teneur de chacun de ces constituants dans le régime sur l'évolution de l'IRC.

3-3-1 Sodium

Chez 8 chiens [39, 40], une IRC a été induite par exérèse au bistouri électrique de 25% de chaque pôle du rein gauche, suivie 2 semaines plus tard par la néphrectomie du rein droit. Les chiens ont été divisés en 2 groupes (A et B) de 4 animaux et ont reçu les rations alimentaires selon le plan suivant :

- Pendant les 13 premières semaines, un aliment avec une teneur en sodium de 0.18% a été distribué aux 2 groupes.
- Ensuite, le groupe A a reçu par périodes de 4 semaines un aliment à 1.3% de sodium, puis celui à 0.18%, et à nouveau celui à 1.3% de sodium.
- Pendant les mêmes périodes, le groupe B a reçu l'aliment à 0.18%, puis à 1.3%, et à nouveau 0.18%.

A la fin de l'étude, tous les animaux ont été euthanasiés.

Les deux aliments sélectionnés avaient la même teneur en protéines (13.4%). L'aliment avec une teneur à 0.18% correspond à un régime hyposodé, alors que le régime à 1.3% correspond selon les auteurs à un apport 2 à 3 fois supérieur à l'apport recommandé.

Le DFG a été évalué par la clairance de la créatinine exogène avant et après néphrectomie, puis toutes les 2 semaines [39]. L'IRC a induit une diminution de 67% du DFG. Mais ensuite, le DFG a progressivement augmenté pour atteindre environ 50% de la valeur observée avant l'induction de l'IRC. Aucune différence de valeurs de DFG entre les groupes A et B n'a été observée. Le passage d'un régime hyposodé à un régime hypersodé (et inversement) n'entraîne pas de modification majeure de DFG chez le chien avec une IRC.

Chez les mêmes chiens [40], la pression artérielle diastolique (PAD) et systolique (PAS) ont été mesurées par méthode directe 2 à 3 fois par semaine. La PAS a été significativement augmentée ($p < 0.05$) chez les chiens du groupe B (175 ± 16 mmHg) par rapport à ceux du groupe A (156 ± 14 mmHg), mais aucune différence n'a été observée pour la PAD. Une restriction sodique est donc associée à une hypertension systolique modérée chez les chiens avec une IRC. Cependant, un changement brutal de teneur alimentaire en sodium n'induit pas de variations majeures de la pression artérielle.

L'effet de la restriction sodée sur la pression artérielle peut s'expliquer par le fait qu'un défaut d'apport en sodium induit une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce dernier joue un rôle hypertenseur majeur. Lors d'apport important en sodium (aliment à 1.3%), une libération de facteur natriurétique (ANF) pourrait être induite. L'ANF est un facteur favorisant l'excrétion urinaire de sodium et donc l'hypotension [40].

3-3-2 Phosphore

Une étude a été menée sur 48 chiens avec une IR au 15/16 [25]. Quatre rations alimentaires ont été données :

- ration 1 : 16% de protéines et 0.4% de phosphore (P)
- ration 2 : 16% de protéines et 1.4% de P
- ration 3 : 32% de protéines et 0.4% de P
- ration 4 : 32% de protéines et 1.4% de P

Les chiens ont ingéré la ration 1 pendant les 3 mois qui ont suivi la chirurgie. Puis ils ont été divisés en 4 groupes de 12 chiens chacun. Ces groupes présentaient des valeurs moyennes identiques du DFG (estimé par la mesure de la clairance de la créatinine exogène). Puis les chiens des groupes 1 à 4 ont mangé respectivement les rations 1 à 4 pendant 24 mois. Durant les 24 mois de l'étude, 24 chiens ont présenté un syndrome urémique. Ils ont été euthanasiés et autopsiés. Les 24 chiens restants ont été euthanasiés à la fin de l'étude et une autopsie a également été pratiquée.

La survie des chiens a été significativement augmentée chez les chiens ayant reçu les rations à 0.4% de P (groupes 1 et 3 : 15 chiens ont survécu au total ; groupes 2 et 4 : 8 chiens ont survécu). La survie n'a pas été influencée par la teneur en protéines de la ration. Le DFG est resté stable significativement plus longtemps chez les chiens ayant reçu les rations à 0.4% de P (12.67 ± 2.04 mois) que chez les chiens ayant reçu celles à 1.4% de P (7.50 ± 2.04 mois). Chez les chiens ayant reçu les rations à 1.4% de P, la calcémie était significativement plus faible, les concentrations plasmatiques en P et en potassium étaient significativement plus élevées, et l'excrétion urinaire de P était significativement augmentée. La concentration plasmatique de PTH a augmenté dans chaque groupe avec le temps. Cependant, cette augmentation est apparue tardivement avec les rations à 0.4% de P (2 mois), tandis que pour les rations à 1.4% de P cette augmentation a été progressive. Les rations à 32% de protéines ont entraîné une élévation significative de la concentration plasmatique de PTH, probablement du fait des effets des protéines sur l'homéostasie du P (comme l'indique l'augmentation de l'excrétion urinaire de P).

Dans le groupe 4, les effets combinés du P et des protéines ont entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de PTH (à 24 mois, groupe 1 : 407 ± 113.7 pg/mL, groupe 2 : 447 ± 119.4 pg/mL, groupe 3 : 474 ± 168.5 pg/mL, groupe 4 : 801 ± 87.5 pg/mL).

La restriction en P a permis d'augmenter la survie des chiens et d'avoir une DFG stable pendant une période plus longue. Cependant, cette restriction n'a pas eu d'effet bénéfique sur

la morphologie rénale. Les effets positifs de la restriction en P semblent donc essentiellement liés à des effets extrarénaux (notamment sur la parathyroïde) [25].

3-3-2 Protéines

Les effets de l'âge et de la ration protéique ont été étudiés chez 31 chiens uninephrectomisés âgés de 7 à 8 ans [24]. Les chiens ont été divisés en 2 groupes. Ils ont reçu des rations alimentaires selon le protocole suivant :

- pendant 2 mois, les animaux des 2 groupes ont reçu un aliment à 18% de protéines,
- ensuite, pendant 48 mois, le groupe A (16 chiens) a reçu le même aliment et la groupe B (15 chiens) a reçu un aliment à 34% de protéines.

Au cours de l'étude, 6 chiens du groupe A et 2 du groupe B sont morts ou ont été euthanasiés pour raison médicale.

Au bout des 48 mois, les chiens restants ont reçu une dose orale de caséine correspondant à la quantité journalière de protéines reçue par chaque chien.

A la fin de l'étude, les chiens ont été euthanasiés. Les reins ont été prélevés pour l'histologie.

Le DFG (évalué par la clairance de la créatinine exogène et de l'inuline [^{14}C]) et la DPR (évalué par la clairance du PAH) ont été mesurés à la fin de la période de 2 mois, puis tous les 6 mois. Les mesures ont été également effectuées toutes les 45 minutes après l'administration de caséine (6 mesures au total).

Le DFG n'était pas significativement différent entre les 2 groupes au début de l'étude (groupe A : 3.3 ± 0.23 mL/min/kg ; groupe B : 3.1 ± 0.16 mL/min/kg). Après 48 mois, aucune différence significative n'était détectée (groupe A : 3.2 ± 0.16 mL/min/kg ; groupe B : 3.2 ± 0.28 mL/min/kg).

A la fin de l'étude, l'administration de caséine a entraîné dans le groupe B (mais pas dans le groupe A) une augmentation significative de la moyenne des DFG (de 32 ± 4.9 à 34.7 ± 5.9 mL/min) et une augmentation de l'excrétion urinaire des protéines. Le DPR n'a pas augmenté de manière significative dans les 2 groupes.

Une augmentation de la surface glomérulaire, de la fibrose interstitielle et périglomérulaire, de l'infiltration cellulaire et des lésions du bassinet a été observée. Mais aucun effet de la teneur en protéines de la ration n'a pu être détecté. Le poids du rein restant a augmenté dans les 2 groupes mais significativement plus dans le groupe B que dans le groupe A.

En conclusion, la fonction rénale n'est pas altérée par le vieillissement et la restriction alimentaire en protéines ne semble pas nécessaire chez le chien âgé. Les chiens âgés ont en outre une plus faible capacité à augmenter le DFG et le DPR en réponse à l'administration de protéines. La quantité de protéines des aliments pourrait également avoir une influence sur l'hypertrophie tubulaire [24].

Une autre étude [8] a suivi pendant 4 ans l'influence de la teneur en protéines d'un aliment sur 21 chiens avec une IRC à 75%. Les chiens ont été divisés en 3 groupes recevant chacun un aliment contenant 56%, 27% ou 19% de protéines 30 jours avant et jusqu'à 4 ans après la réduction de la masse rénale.

A la fin de l'étude, les 12 chiens qui avaient survécu ont été euthanasiés.

Le DFG a été évalué par la clairance urinaire de la créatinine et de l'inuline, le DSR par la clairance du PAH. Les mesures ont été effectuées à la fin de la chirurgie et 13, 22, 36, 42, 45 et 48 mois après.

Pendant toute l'étude, le DFG et le DSR sont restés stables. Mais le DFG a été plus élevé chez les chiens ayant reçu les aliments à 56% et 27% de protéines.

La teneur en protéines de l'aliment n'a pas eu d'effet significatif sur l'excrétion urinaire de protéines. Cependant, l'azotémie a été réduite chez les chiens ayant ingéré l'aliment à 19% de protéines [8].

Une autre étude a été menée sur 24 chiens avec une IRC induite par néphrectomie au 7/8 [82]. Les chiens ont été divisés en 2 groupes de 12 animaux :

- le groupe 1 a reçu un aliment contenant 31% de protéines,
- le groupe 2, un aliment contenant 15% de protéines.

Ces rations ont été distribuées pendant une première période P1 de 7 mois juste après l'induction de l'IR. Puis au cours d'une seconde période P2 de 7 mois, les rations ont été échangées entre les 2 groupes.

Deux chiens de chaque groupe ont été euthanasiés à la fin de P1. Les autres animaux ont été euthanasiés à la fin de l'étude.

Le DFG a été évalué tous les mois par la clairance de l'inuline [¹⁴C]. La valeur du DFG initial était en moyenne de 0.79 mL/min/kg dans chaque groupe. Le DFG a augmenté chez les chiens de chaque groupe durant P1 et il était significativement plus élevé à partir du 5^{ème} mois dans le groupe 1. A la fin de P1, le DFG était en moyenne de 2.0 mL/min/kg dans le groupe 1 et de 1.6 mL/min/kg dans le groupe 2. Durant P2, les différences de DFG entre les 2 groupes ont disparu rapidement (1 mois) : le DFG dans le groupe 1 a diminué de façon significative et inversement celui du groupe 2 a augmenté (figure 12).

D'après l'examen histologique, les chiens du groupe 1 présentaient une croissance rénale compensatrice significativement supérieure à celle du groupe 2 à la fin de P1. Cette croissance rénale a été significativement améliorée chez les chiens du groupe 2 à la fin de P2.

Ainsi, une ration contenant une teneur élevée en protéines (31%) semble avoir un effet bénéfique sur la croissance compensatrice rénale et sur le DFG. Cependant, les résultats de cette étude n'excluent pas les éventuels effets défavorables au long terme d'un régime riche en protéines sur la fonction rénale [82].

Dans une étude sur 18 chiens [61, 62], une IRC a été induite. Les chiens ont été divisés en 3 groupes de 6 chiens. Les groupes 1, 2 et 3 ont reçu respectivement pendant 40 semaines une ration à 8.2%, 17.2% et 44.4% de protéines.

Dans les 3 groupes, les concentrations sériques en sodium, potassium et calcium n'ont pas été significativement modifiées. Par contre, les concentrations sériques en magnésium et en phosphore ont été plus faibles dans le groupe 1.

Des biopsies osseuses, effectuées 40 semaines après l'induction de l'IRC, ont permis de détecter chez les chiens des groupes 2 et 3 des altérations de la morphologie osseuse caractéristiques de l'ostéodystrophie rénale.

L'aliment à 8.2% de protéines a donc permis de prévenir le développement d'une hypermagnésémie et de l'ostéodystrophie rénale [62].

Cependant, chez ces mêmes chiens [61], l'analyse des paramètres de l'hémostase a montré que la teneur en protéines des aliments n'avait pas d'effets significatifs sur le temps de Quick, le temps de coagulation, la concentration plasmatique en fibrinogène et le comptage plaquettaire, mais que l'aliment à 8.2% de protéines augmentait significativement le temps de thromboplastine.

Ainsi, donner à un chien IRC un aliment contenant moins de 17.2% de protéines diminue le risque d'ostéodystrophie rénale, mais il existe un risque de déplétion des protéines

corporelles pouvant contribuer à des troubles possibles de la coagulation, une immunodéficience, ou une anémie [61].

Il est important de souligner que l'effet des protéines sur le rein est dépendant de l'espèce. Ainsi, chez le rat, un aliment riche en protéines entraîne une hypertension intrarénale [24], une diminution de leur durée de survie et une augmentation des lésions rénales (glomérulosclérose). Inversement, un aliment à faible teneur en protéines a un effet protecteur sur les reins, mais entraîne de la sous nutrition et des défauts de croissance [47].

3-3-4 Acides gras (AG)

L'hypothèse [47] qu'une ration contenant de l'huile de poisson protégerait les chiens d'une IRA a été testée sur 15 femelles Beagle divisées en deux groupes :

- le groupe 1 (7 chiens) a servi de témoin,
- le groupe 2 (8 chiens) a reçu de l'huile de poisson riche en AG de la série ω -3 (acide eicosapentanoï que : 55 mg/jour, acide docosahexanoï que : 40 mg/jour) durant 6 semaines.

Trois semaines après le début de l'étude, une néphrectomie unilatérale droite a été réalisée et un manchon pneumatique a été placé autour de l'artère rénale gauche de chaque chien. Trois semaines plus tard, le manchon a été gonflé pendant 120 minutes chez le chien vigile.

Le DFG a été évalué par la clairance de l'inuline, le DSR par la clairance du PAH.

La pression artérielle, le DFG, le DSR, la résistance vasculaire rénale, le cholestérol, les triglycérides, la concentration en calcium cytosolique à l'intérieur des plaquettes et l'excrétion de prostanoï des ont été mesurés toutes les semaines pendant les 6 semaines. Le DFG, le DSR et l'excrétion de prostanoï des ont été mesurés en plus 24 et 72 heures après induction de l'ischémie.

Chez les chiens du groupe 2, au cours des 3 semaines précédant l'induction de l'ischémie, le DFG, le DSR et la résistance vasculaire rénale n'ont pas été influencés par l'administration d'huile de poisson. Par contre, les autres paramètres mesurés cités précédemment ont diminué.

L'induction de l'IRA entraîne une diminution significative du DFG et du volume d'urine, et une augmentation de l'excrétion de prostanoï des dans le groupe 1, mais pas dans le groupe 2.

Un prétraitement à l'huile de poisson semble protéger les chiens uninephrectomisés de l'IRA ischémique. Cette protection semble provenir d'une diminution des effets du thromboxane, d'une augmentation des effets vasodilatateurs des prostaglandines et de la réduction de la concentration de calcium cytosolique [57].

Dans une autre étude sur 21 chiens [13], une néphrectomie au 15/16 a été réalisée par l'infarcissement de 7/8 du rein gauche associé à l'exérèse du rein droit. Deux mois plus tard, les chiens ont été répartis dans 3 groupes de 7 chiens :

- le groupe 1 (7 chiens) a servi de témoin,
- le groupe 2 (7 chiens) a reçu de l'huile de poisson riche en AG polyinsaturé de la
- le groupe 3 (7 chiens) a reçu de l'huile de poisson riche en AG polyinsaturé de la

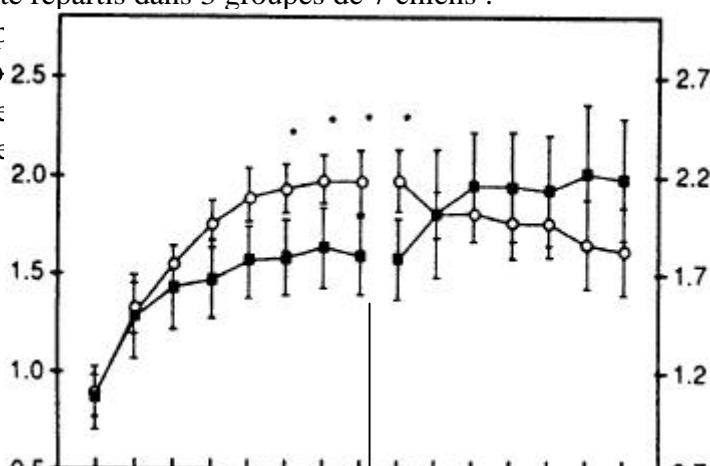


figure 12 : DFG des groupes 1 et 2, 7 mois avant et 7 mois après l'inversion des rations alimentaires [82]

: groupe 1

: groupe 2

* : valeurs significativement différentes entre les 2 groupes

mois

Deux mois après la néphrectomie partielle, la créatininémie, l'urémie, le cholestérol, les triglycérides, le rapport protéines sur créatinine dans les urines et le DFG (estimé par la clairance de la créatinine exogène) ont été mesurés chez tous les chiens. Ces mesures ont été répétées tous les mois sauf le rapport protéines sur créatinine dans les urines et le DFG déterminés tous les 4 mois.

A la fin de l'étude, les chiens ayant survécu ont été euthanasiés.

Au bout des 20 mois, les chiens du groupe 2 ont présenté un DFG moyen significativement inférieur à ceux des groupes 1 et 3 (figure 13), associé à une protéinurie et à une hypercholestérolémie. Un nombre plus important de chiens du groupe 2 a développé une IR terminale.

Chez les chiens du groupe 3, la détérioration de la fonction rénale a été plus lente que dans le groupe 2 et moins de chiens ont atteint le stade final de l'IR.

Chez les chiens du groupe 1, la fonction rénale s'est améliorée au cours des 20 mois de l'étude. Notamment, le DFG a augmenté (de 1.22 ± 0.2 à 1.43 ± 0.2 mL/kg/min) et la créatininémie a diminué (de 3.0 ± 0.4 à 2.29 ± 0.27 mg/dL), ainsi que l'urémie (de 59.5 ± 10.9 à 37.4 ± 4.5 mg/dL).

L'examen histologique a montré des lésions de fibroses interstitielles significativement plus importantes dans le groupe 2. L'expansion mésangiale glomérulaire, la glomérulosclérose et l'infiltration cellulaire interstitielle étaient similaires dans les groupes 2 et 3, mais étaient de moindre importance dans le groupe 1.

Une alimentation enrichie en ω -3 AGPI semble donc néphroprotectrice [13].

3-4 Transplantation

Les nouvelles substances immunosuppressives sont testées sur des animaux transplantés avant leur utilisation clinique chez l'homme. Le rat et le porc semblent être plus proches de l'homme, mais le chien a également été utilisé [21].

La cyclosporine est un agent immunosuppresseur fréquemment utilisé dans les centres de transplantation malgré sa néphrotoxicité (surtout lors des traitements au long cours avec de fortes doses) et son hépatotoxicité.

Une étude sur 50 chiens a tenté d'évaluer les effets de l'association synergique de faibles doses de cyclosporine et de bromocriptine (un inhibiteur de la sécrétion de prolactine qui a un rôle actif sur la régulation du système immunitaire) et a mesuré cet effet sur la survie de greffes rénales. Les chiens ont été divisés en 5 groupes :

- le groupe 1 (témoin) n'a reçu aucun agent immunosuppresseur avant et après la procédure,
- le groupe 2 a reçu de la bromocriptine seule (2 mg/kg),
- le groupe 3 a reçu de la cyclosporine seule (5 mg/kg),
- le groupe 4 a reçu une combinaison de cyclosporine (5 mg/kg) et de bromocriptine (2 mg/kg),
- le groupe 5 a reçu une forte dose de cyclosporine seule (7.5 mg/kg).

La cyclosporine a été administrée tous les jours par voie i.v à partir du jour de l'opération. La bromocriptine a été administrée en i.m sous forme retard 4 à 6 jours avant l'opération, puis toutes les 3 semaines.

Le groupe 1 a présenté une augmentation progressive de l'urémie et de la créatininémie dès le premier jour suivant l'opération. La moyenne de survie de ce groupe était de 7.4 jours.

Dans le groupe 2, la moyenne de survie (9.1 jours), n'était pas significativement différente du groupe 1.

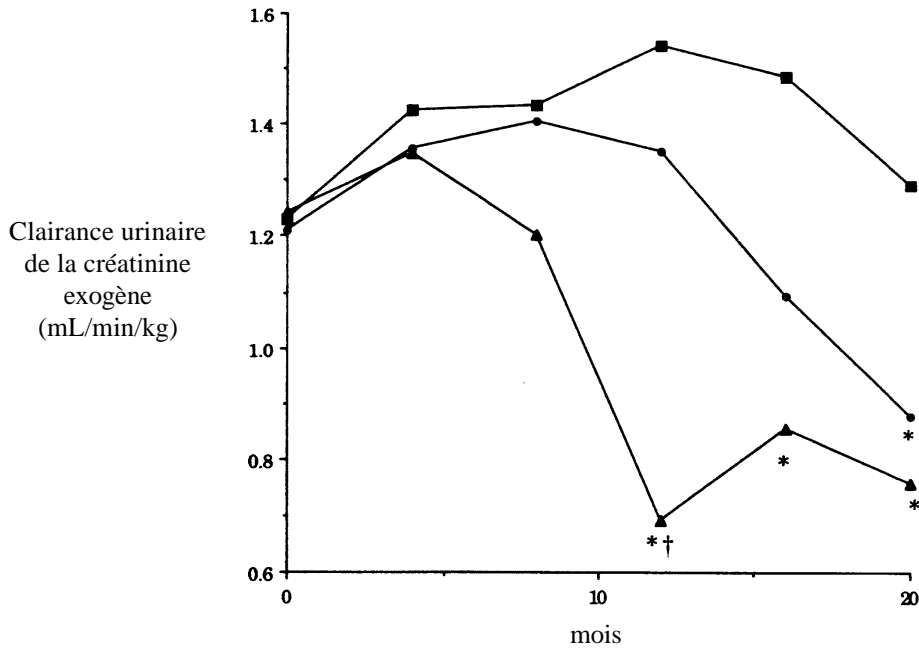


figure 13 : valeurs des clairance de la créatinine chez des chiens avec une IRC recevant un aliment enrichi à 15% soit en ω -3 AGPI (groupe 1), soit en ω -6 AGPI (groupe 2), soit en AGS (groupe 3) [13]

□ : groupe 1 :

● : groupe 2

▲ : groupe 3

* : valeurs significativement différentes par rapport au groupe 1

† : valeurs significativement différentes entre les groupes 2 et 3

Les moyennes de survie des groupes 3, 4 et 5 n'étaient pas significativement différentes entre elles (respectivement 32.5, 44.6, 38.9 jours), mais étaient significativement supérieures à celles des groupes 1 et 2.

La bromocriptine seule n'a pas un effet immunosuppresseur suffisant. Une combinaison d'une faible dose de cyclosporine (5 mg/kg par voie i.v) avec la bromocriptine (2 mg/kg par voie i.m) semble prolonger la survie des greffes tout en diminuant les effets hépatotoxiques et néphrotoxiques de la cyclosporine [83].

CONCLUSION

En conclusion, les modèles d'IR chez le chien ont permis d'améliorer les connaissances de la physiopathologie de l'IR, ainsi que le développement de stratégies thérapeutiques ou nutritionnelles. L'utilisation du chien en tant que modèle expérimental n'en reste pas moins un problème majeur en terme d'éthique animale. Certains modèles, comme la binéphrectomie, sont des modèles d'IRA induisant un syndrome urémique et une souffrance importante, alors que d'autres, notamment ceux d'IRC, sont des modèles chroniques, très souvent subcliniques. Ces derniers sont donc plus acceptables d'un point de vue éthique animale, alors que les premiers ne devraient être utilisés que dans des circonstances très précises pour documenter certains aspects pour lesquels d'autres méthodes alternatives n'existent pas. Souvent, l'extrapolation des données expérimentales du chien à l'homme est contestée. Dans le cas présent, il est clair que pour la plupart des études, la médecine canine a bénéficié de ces résultats. Citons, à titre d'exemple, le développement d'aliments adaptés pour les chiens spontanément insuffisants rénaux ou de molécules pharmacologiques pour freiner le développement de l'IRC, comme les IEC.

Il est clair que, comme cela est de plus en plus observé chez les rongeurs, des modèles plus « spécifiques » seront développés au cours des prochaines années. Par exemple, les manipulations de transfert de gène permettront d'induire des surexpressions intrarénales de certains facteurs physiopathologiques pour identifier leur éventuelle contribution au développement de l'IRC.

Les modèles « ciblés » seront certainement plus appropriés pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques ou pharmacologiques, alors que les modèles « généraux » développés dans le présent document resteront utiles pour aborder l'IR dans son ensemble.

Références bibliographiques

1. Adams P.L., Adams F.F., Bell P.D., Navar L.G. – Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.*, 1980, 18, 68-76
2. Attali J.R. - Les clearances rénales. *Gaz. Méd. de France*, 1977, 28, 3047-3055
3. Baehler R.W., Williams R.H., Work J., Gottscall J., Chuang V. - Studies on the natural history of the norepinephrine model of acute renal failure in the dog. *Nephron*, 1980, 26, 266-273
4. Balint P. - Pathogenesis of mercuric chloride-induced renal failure in the dog. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.*, 1968, 25, 287-297
5. Bing R.J. - The effect of hemoglobin and related pigments on renal functions of the normal and acidotic dog. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1944, 74, 161
6. Bolbol A.E., El-Guindi M.H. - A technique for partial nephrectomy in dog. *Zbl. Vet. Med. A*, 1979, 26, 727-732
7. Bonnet J.-M., Cadore J.-L. - Physiologie de l'insuffisance rénale. *Le Point Vétérinaire*, 1995, 25, 13-23
8. Bovée K.C. - High dietary protein intake does not cause progressive renal failure in dogs after 75% nephrectomy or aging. *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)*, 1992, 7, 227-236
9. Brassard J.A., Meyer K.M., Person M., Dhein C.R. - Experimentally induced renal failure in the dog as an animal model of uremic bleeding. *J. Lab. Clin. Med.*, 1994, 124, 48-54
10. Braun J.-P., Cotard J.-P., Delverdier M., Guelfi J.-F., Lefebvre H., Médaille C., Pagès J.-P., Péchereau D. - Exploration biologique des affections rénales du chien. ed PMCAC, 3^{ème} trim., 1996, 65p
11. Brown S.A., Finco D.R., Boudinot F.D. - 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
12. Brown S.A., Finco D.R., Navar L.G. - Impaired renal autoregulatory ability in dogs with reduced renal mass. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995, 5, 1768-1774
13. Brown S.A., Brown C.A., Crowell W.A., Barsanti J.A., Allen T., Cowell C., Finco D.R. - Beneficial effects of chronic administration of dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 1998, 131, 447-455
14. Burke T.J., Arnold P.E., Gordon J.A., Bulger R.E., Dobyen D.C., Schrier R.W. - Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological and mitochondrial studies. *J. Clin. Invest.*, 1984, 74, 1830-1841
15. Chiu P.J.S. - Models used to assess renal function. *Drug Development Research*, 1994, 26, 247-255
16. Christie B.A. - Collateral arterial blood supply to the normal and ischemic canine kidney. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, 41, 1519-1525
17. Conn H.L., Wilds L., Helwig J. – A study of the renal circulation, tubular function and morphology, and urinary volume and composition in dogs following mercury poisoning and transfusion of human blood. *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 732-741
18. Creagh T.A., Broe P.J., Murphy D.M., McLean P.A., Tormey W., Dolan J., Leader M., Walshe J.J., Bouchier Hayes D.J. - A canine model of cyclosporine enhanced ischemic renal injury. *The journal of urology*, 1991, 146, 1441-1445
19. Davis L.E., Desmond Baggot J., Neff Davis C.A., Powers T.E. - Elimination kinetics of pentobarbital in nephrectomized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, 34, 231-233

20. Deray G., Dubois M., Martinez F., Baumelou A., Jacobs C. - Rôle protecteur éventuel des inhibiteurs calciques sur la néphrotoxicité médicamenteuse. *Thérapie*, 1989, 44, 183-187
21. Dieperink H., Lillevang S.T., Kemp E. - Animal models in nephrological research., in *Handbook of Laboratory Animal Science vol. II*, edited by Svensen P and Hau J, Boca Raton 1994, chapter 9, 94-102
22. Duffee N.E., Bevill R.F., Koritz G.D., Schaeffer D.J. - An experimental model for pharmacokinetic analysis in renal failure. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1990, 18, 71-86
23. Evans H.E., Christensen G.C. - The urogenital system. *Miller's anatomy of the dog* third edition, 1993, chapter 9, 494-504
24. Finco D.R., Brown S.A., Crowell W.A., Brown C.A., Barsanti J.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
25. Finco D.R., Brown S.A., Crowell W.A., Duncan R.J., Barsanti J.A., Bennett S.E. - Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, 53, 2264-2271
26. Finco D.R., Brown S.A., Cooper T., Crowell W.A., Hoenig M., Barsanti J.A. - Effects of parathyroid hormone depletion in dogs with induced renal failure. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, 55, 867-872
27. Finco D.R. - Kidney function. In *Clinical biochemistry of domestic animals*, 3d ed., edited by Kaneko J.J, New York, 1980, 337-400
28. Finco D.R. - Evaluation of renal functions. In : *Lea & Febiger Book, Canine and feline nephrology and urology*, 1995, chap. 10, 216-229
29. Finco D.R., Brown S.C., Crowell W.A., Hoenig M.E., Ferguson D.C., Brown C.A., Cooper T.A. - Effects of parathyroidectomy on induced renal failure in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1997, 58, 188-195
30. Flamenbaum W., Mc Neil J.S., Kotchen T.A., Saladino A.J. - Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Circ. Res.*, 1972, 31, 682-698
31. Flink E.B. - Blood transfusion studies. III. The relationship of hemoglobinemia and the pH of the urine to renal damage produced by injection of hemoglobin solutions into dogs. *J. Lab. Clin. Med.*, 1947, 32, 223
32. François B. - L'exploration fonctionnelle rénale : ses concepts, ses limites, ses contraintes. *Revue française des laboratoires*, 1994, 268, 21-23
33. Frazier D.L., Aucoin D.P., Riviere J.E. - Gentamicin pharmacokinetics and nephrotoxicity in naturally acquired and experimentally induced disease in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1988, 192, 57-63
34. Fukuda S., Kopple J.D. - Chronic uremia syndrome in dog induced with uranyl nitrate. *Nephron*, 1980, 25, 139-143
35. Gahring D.R., Crowe D.T., Powers T.E., Powers J.D., Krakowka S., Wilson G.P. - Comparative renal function studies of nephrotomy closure with and without sutures in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1977, 171, 537-541
36. Ghouila T. - La filtration glomérulaire et sa mesure. *Revue française des laboratoires*, 1994, 268, 24-28
37. Gleadhill A. - Evaluation of iohexol as a marker for clinical measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Res. Vet. Sci.*, 1996, 60, 117-121
38. Grauer G.F., Greco D.S., Behrend E.N., Fettman M.J., Jaenke R.S., Allen T.A. - Effects of dietary protein conditioning on gentamicin-induced nephrotoxicosis in healthy male dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, 55, 90-97

39. 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, 152-158
40. Greco D.S., Lees G.E., Dzendzel G.S., Carter A.B. - Effect of dietary sodium intake on blood pressure measurements in partially nephrectomized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, 55, 160-165
41. Gretz N., Meisinger E., Strauch M. - Limitations and problems of animal experiments in uremia. *Contr. Nephrol.*, 1988, 60, 252-263.
42. Gustafson G.E., Koletsky S., Free A.H. - Effect of sodium citrate on uranium poisoning in dogs. *Arch. Intern. Med.*, 1944, 74, 416
43. 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
44. Jaenke R.S., Phemister R.D., Angleton G.M., Davis D.D. - Characterization of renal damage following perinatal gamma radiation in the beagle. *Radiation Research*, 1977, 72, 277-290
45. Jean G. - Les autres indicateurs sériques de la filtration glomérulaire. *Revue française des laboratoires*, 1994, 268, 90-93
46. Klausner J.S., Meunier P.C., Osborne C.A., Stevens J.B., Stowe C.M. - Half-life of cephaloridine in dogs with reduced renal function. *Am. J. Vet. Res.*, 1977, 38, 1191-1195
47. Kleinknecht C., Terzi F., Burtin M., Laouari D., Maniar S. - Experimental models of nephron reduction : some answers, many questions. *Kidney Int.*, 1995, 47, S 51-S 54
48. Lefebvre H.P., Laroute V., Concordet D., Toutain P.-L. - Effects of renal impairment on the disposition of orally administered Enalapril, Benazepril, and their active metabolites. *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, 13, 21-27
49. Lefebvre H.P., Schneider M., Dupouy V., Laroute V., Costes G., Delesalle L., Toutain P.-L. - Effect of experimental renal impairment on disposition of marbofloxacin and its metabolites in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1998, 21, 453-461
50. Lefebvre H.P., Laroute V., Alvinerie M., Schneider M., Vinclair P., Braun J.-P., Toutain P.-L. - The effect of experimental renal failure on tolfenamic acid disposition in the dog. *Biopharmaceutics & Drug disposition*, 1997, 18, 79-91.
51. Lindner A., Cutler R.E., Bell A.J. - Attenuation of nephrotoxic acute renal failure in the dog with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circ. Res.*, 1982, 51, 216-224
52. Long G.W., Misra D.C., Juleff R., Blossan G., Czako P.F., Glover J.L. - Protective effects of enalaprilate against postischemic renal failure. *J.Surg. Res.*, 1993, 54, 254-257
53. Manuel C., Dubois M., Beaufils H., Guédon J., Chapman A. - Effet du furosémide à fortes doses sur le flux sanguin rénal au cours de l'insuffisance rénale aiguë expérimentale chez le chien. *Société de néphrologie*, 1973, séance du 6 mai, 984-990
54. Mégri K., Trolliet P. - Mesure du flot plasmatique rénal. *Revue française des laboratoires*, 1994, 268, 29-32
55. Michell A.R. - Progression of chronic renal failure: have we progressed?, in *The Veterinary Annual*, thirty-fifth issue, edited by Raw M.E, Parkinson T.J, 1995, 35, 159-176
56. Mützel W., Speck U. - Pharmacokinetics and biotransformation of iohexol in the rat and the dog. *Acta Radiol.*, 1980, 335, 87-92
57. Neumayer H.H., Heinrich M., Schmissas M., Haller H., Wagner K., Luft F.C. - Amelioration of ischemic acute renal failure by dietary fish oil administration in conscious dogs. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1992, 3, 1312-1320
58. Oishi A., Sakamoto H., Shimizu R., Ohashi F., Takeuchi A. - Evaluation of erythropoietin production in dogs with reduced functional renal tissue. *J. Vet. Med. Sci.*, 1993, 55, 543-548

59. Péraldi M.N., Rondeau E. - Modèles expérimentaux de création d'une insuffisance rénale aiguë. *La Revue du Praticien*, 1995, 45, 1615-1619
60. Perico N., Garattini S. - Relation between toxicity and kinetics and models of renal disease. In *Drug Toxicokinetics*, Welling P.G. and de la Iglesia F.A., Marcel Dekker, New-York, 1993, 143-194
61. Polzin D.J., Osborne C.A., Hayden D.W., Stevens J.B. - Effects of modified protein diets in dogs with chronic renal failure. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1983, 183, 980-986
62. Polzin D.J., Osborne C.A., Stevens J.B., Hayden D.W. - Influence of modified protein diets on electrolyte, acid base, and divalent ion balance in dogs with experimentally induced chronic renal failure. *Am. J. Vet. Res.*, 1982, 43, 1978-1986
63. Rivers B.J., Walter P.A., O'Brien T.D., King V.L., Polzin D.J. - Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1996, 32, 323-336
64. Rivers B.J., Walter P.A., Letourneau J.G., Finlay D.E., Ritenour E.R., King V.L., O'Brien T.D., Polzin D.J. - Estimation of arcuate artery resistive index as a diagnostic tool for aminoglycoside-induced acute renal failure in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, 57, 1536-1544
65. Riviere J.E., Coppoc G.L., Carlton W.W., Hinsman E.J. - Polyvinyl alcohol toxicosis as a model of glomerulonephritis in beagle dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, 41, 502-505
66. Ryan P.C., Maher K.P., Murphy B., Hurley G.D., Fitzpatrick J.M. - Experimental partial ureteric obstruction : pathophysiological changes in upper tract pressures and renal blood flow. *J. Urol.*, 1987, 138, 674-678
67. Salom M.G., Ramirez P., Carbonell L.F., Lopez Conesa E., Cartagena J., Quesada T., Parrilla P., Fenoy F.J. - Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion. *Transplantation*, 1998, 65, 1315-1321
68. Savin V.J., Patak R.V., Marr G., Hermreck A.S., Ridge S.M., Lake K. - Glomerular ultrafiltration coefficient after ischemic renal injury in dogs. *Circ. Res.*, 1983, 53, 439-447
69. Schmidt R.W. - Factors affecting HCO₃ reabsorption in experimental renal insufficiency. *Am. J. Physiol.*, 1978, 234, 472-479
70. Schmidt R.W., Bricker N.S., Gavellas G. - Bicarbonate reabsorption in the dog with experimental renal disease. *Kidney Int.*, 1976, 10, 287-294
71. Schrier R.W. - Role of calcium channel blockers in protection against experimental renal injury. *Am. J. Med.*, 1991, 90, 21-26
72. Schrier R.W., Cronin R.E., Miller P., De Torrente A., Burke T., Bulger R. - Role of solute excretion in prevention of norepinephrine-induced acute renal failure. *Yale J. Biol. Med.*, 1978, 51, 355
73. Schwendenwein I. - Laboratory parameters as a diagnostic tool for practitioners in renal disease of dogs and cats. *Wien Tierärztl Mschr*, 1989, 76, 244-248
74. Smith M.M., Waldron D.R. - Abdominal Surgery, in *Atlas of Approaches for general surgery of the dog and cat*, section V, edited by W.B. Saunders Company, Philadelphia, 232-243
75. Stein J.H., Gottschall J., Osgood R.W., Ferris T.F. - Pathophysiology of nephrotoxic model of acute renal failure. *Kidney Int.*, 1975, 8, 27-41
76. Stein J.H., Fried T.A. - Experimental models of nephrotoxic acute renal failure. *Transplantation Proceedings*, 1985, 17, 72-80
77. Tanner G.A. - Experimental models of acute tubular necrosis. In *CRC handbook of animal models of renal failure*, edited by Ash S.R; Thornhill J.A, Boca Raton, 1985, 109-144
78. Trollet P. - Explorations fonctionnelles tubulaires. *Revue française des laboratoires*, 1994, 268, 29-34

79. Vail D.M., Elfarra A.A., Cooley A.J., Panciera D.L., MacEwen E.G., Soergel S.A. - Methimazole as a protectant against cisplatin-induced nephrotoxicity using the dog as model. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1993, 33, 25-30
80. Vaneerdeweg W., Buysens N., De Winne T., Sebrechts M., Babloyan A., Arakelian S., De Broe M.E. - A standardized surgical technique to obtain a stable and reproducible chronic renal failure model in dogs. *Eur. Surg. Res*, 1992, 24, 273-282
81. 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. Int. Med.*, 2002, 16, 22-33
82. White J.V., Finco D.R., Crowell W.A., Brown S.A., Hirakawa D.A. - Effect of dietary protein on functional, morphologic, and histologic changes of the kidney during compensatory renal growth in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1991, 52, 1357-1365
83. Yilmaz Z., Sözüer E., Banli O. - Effect of combination of cyclosporine A and bromocriptine on survival of renal allografts in dogs. *Transplantation Proceedings*, 1998, 30, 839-841