

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2010 - Thèse n°



IMPORTANCE DE L'ANEMIE CHEZ LE CHAT INSUFFISANT RENAL

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 20 Janvier 2010

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

DELEURENCE Julie

Née le 23 Décembre 1984

à VILLEURBANNE (69)



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2010 - Thèse n°



IMPORTANCE DE L'ANEMIE CHEZ LE CHAT INSUFFISANT RENAL

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 20 Janvier 2010

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

DELEURENCE Julie

Née le 23 Décembre 1984

à VILLEURBANNE (69)



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL
Directeur : Stéphane MARTINOT

Mise à jour : 22/10/2009

	PR EX	PR 1	PR 2	ISPV, MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL	ZDJELOUADJI	
Pathologie infectieuse		M. ARTOIS		J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires		G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER G. BOURGOIN		
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT C. Vernozy	A. GONTHIER S. COLARDELLE (ISPV) D. SERGENTET		
Législation et Jurisprudence		A. LACHERETZ				
Bio-informatique - Bio-statistique			ML. DELIGNETTE E. GILLOT-FROMONT	P. SABATIER (HC) K. CHALVET-MONERAY		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie		T. ROGER		S. SAWAYA C. BOULLOCHER(stagiaire)		
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS E. VIGUIER	D. FAU D. REMY	C. CAROZZO K. PORTIER S. JUNOT		
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHEL D. PIN S. BELLUCCO(stagiaire)	P. BELLI D. WATRELOT-VIRIEUX	
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine interne		JL. CADORE	L. CHABANNE	F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIOU	I. BUBLOT C. POUZOT (siamu)	
Imagerie Médicale					J. SONET	
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON S. BUFF		
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	P. GUERIN	AC. LEFRANC (HC)		
Pathologie Animaux de Production		T. ALOGINOUWA		R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND C. BECKER(stagiaire)	P. BRUYERE	G. LESOBRE P. DEBARNOT P. OTZ P. BERGERON
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique			J.M. BONNET-GARIN V. LOUZIER	J.J. THIEBAULT (HC) V. LOUZIER		
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER		T. BURONFOSSE(HC)		
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK P. JAUSSAUD	F. GRAIN P. BERNY	V. LAMBERT C. PROUILLAC		
Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament						
Langues						
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine		JL. CADORE		A. BENAMOU-SMITH	I. DESJARDINS	
Clinique équine		O. LEPAGE	A. LEBLOND		M. GANGL	

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Magaud,
De la faculté de médecine de Lyon,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Luc Chabanne,
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet, encadrée et guidée tout au
long de ce travail,
Sincères remerciements.

A Madame le Professeur Marine Hugonnard,
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
Pour sa grande disponibilité, ses qualités pédagogiques et ses conseils,
Sincères remerciements.

Au laboratoire Vétérinaire,
Pour avoir initié cette étude
Sincères remerciements.

Table des matières

Table des matières	7
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	13
Liste des annexes	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction	21
<u>PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	
I. Origine et importance de l'anémie chez les insuffisants rénaux.....	25
A. Rein et érythropoïèse	25
1. Structure et fonctions de l'érythropoïétine	25
2. Régulation de la sécrétion d'EPO	27
3. Variations physiologiques et pathologiques de la synthèse d'EPO.....	29
B. Pathogénie de l'anémie lors des maladies rénales chroniques.....	31
1. Déficit partiel ou total de synthèse d'EPO	32
2. La carence en fer	34
3. Facteurs d'exacerbation de l'anémie	43
C. Importance de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique	48
1. Prévalence de l'anémie chez les insuffisants rénaux chroniques	48
2. Importance pronostique de l'anémie chez les insuffisants rénaux.....	53
II. Conséquences diagnostiques et thérapeutiques	60
A. Abord diagnostique de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique.....	60
1. Signes cliniques associés à l'anémie.....	60
2. Diagnostic biologique de l'anémie	61
3. Diagnostic différentiel des anémies arégénératives dans l'espèce féline.....	68
B. Prise en charge thérapeutique de l'anémie.....	74
1. Correction du déficit en fer	74
2. Les transfusions chez les chats insuffisants rénaux chroniques.....	79
3. EPO et substituts de l'EPO	86
4. La transplantation rénale.....	104
5. Conclusion.....	108

SECONDE PARTIE : PARTIE RETROSPECTIVE

Introduction	115
I. Matériel et méthodes	115
A. Animaux.....	115
B. Recueil des données.....	117
1. Données anamnestiques et cliniques.....	117
2. Données biologiques	117
3. Autres données	119
C. Traitements des données	120
II. Résultats	121
A. Animaux.....	121
1. Nature de l'insuffisance rénale	121
2. Age, race et sexe des animaux.....	122
3. Evaluation des animaux	123
4. Distribution des valeurs de l'hématocrite et de l'hémoglobine.....	124
5. Co-morbidités associées à l'IRC.....	125
B. Prévalence et caractéristiques de l'anémie.....	126
1. Prévalence globale de l'anémie chez les chats IRC	126
2. Prévalence des principaux signes cliniques en rapport avec l'anémie.....	128
3. Prévalence de l'anémie en fonction de l'âge, du sexe et de la race des individus	135
4. Caractéristiques des anémies observées chez les chats IRC.....	140
5. Prévalence des différentes co-morbidités influant sur l'anémie	144
6. Prévalence de l'anémie après exclusion des différentes co-morbidités	148
III. Discussion	152
A. Aspect technique (matériel et méthodes).....	152
B. Résultats obtenus.....	153
1. Population sélectionnée	153
2. Prévalence et caractéristiques de l'anémie	154
Conclusion de l'étude	158
Conclusion	159
BIBLIOGRAPHIE	161
ANNEXES	173

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des principales étapes de la régulation de la synthèse rénale d'EPO. D'après D. Péchereau [6].....	28
Figure 2 : Cascade d'effets résultants d'une diminution d'apport en oxygène, sur la synthèse d'EPO, d'après D. Péchereau [6].	30
Figure 3 : Schéma pathogénique de l'anémie induite par un déficit de synthèse d'érythropoïétine lors d'insuffisance rénale chronique ; modifié d'après D. Péchereau [6].....	32
Figure 4 : Cycle du fer, modifié d'après Hudson et al. et Sone M. [25, 32].	35
Figure 5 : Rôle de l'IL-6 dans le développement de l'anémie des maladies chroniques, modifié d'après Raj et al. [43]	39
Figure 6 : Pathogénie de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique, d'après D. Senior [22]	47
Figure 7 : Facteurs intervenant dans le développement des cardiopathies chez les patients présentant une maladie rénale chronique (« Cardio-renal anemia syndrome »), d'après P.S. Parfrey et al., 1996 [86].	54
Figure 8 : Principales étapes du diagnostic de l'anémie lors de maladie rénale chronique, modifié d'après [1].....	67
Figure 9 : Démarche thérapeutique lors du traitement de l'anémie due à un déficit d'EPO par l'EPO recombinante humaine, modifié d'après Hasler [1].....	96
Figure 10 : Diagramme de distribution des âges des chats inclus dans l'étude au moment du diagnostic de l'IRC	122
Figure 11 : Fréquence d'évaluation de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat.....	123
Figure 12 : Fréquence d'évaluation de l'anémie chez les chats IRC par tranche d'âge.....	124
Figure 13 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hématocrite de la population globale	124
Figure 14 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hémoglobininémie de la population globale.....	125
Figure 15 : Prévalence des principaux signes cliniques en rapport avec l'anémie chez les chats IRC anémiés.....	129
Figure 16 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « muqueuses pâles ».....	130

Figure 17 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « abattement »	131
Figure 18 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « anorexie »	132
Figure 19 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « amaigrissement chronique »	133
Figure 20 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « maigreur, cachexie »	134
Figure 21 : Répartition des âges des chats anémiés lors de la première consultation révélant une anémie	135
Figure 22 : Répartition des consultations révélant une anémie en fonction de l'âge au moment de la consultation	136
Figure 23 : Répartition des chats anémiés selon les tranches d'âge	137
Figure 24 : Répartition des chats anémiés et non anémiés dans chaque tranche d'âge	137
Figure 25 : Répartition des chats anémiés en fonction de la race	138
Figure 26 : Proportion de chats anémiés dans chaque race de chats IRC	138
Figure 27 : Proportion de chats anémiés et non anémiés dans chaque sexe	139
Figure 28 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hématocrite des chats anémiés	140
Figure 29 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hémoglobinémie des chats anémiés	140
Figure 30 : Répartition des consultations révélant une anémie en fonction du degré de sévérité de l'anémie (population globale)	141
Figure 31 : Répartition des chats anémiés en fonction du degré de sévérité de l'anémie lors de la première consultation révélant une anémie (population globale)	142
Figure 32 : Répartition des chats IRC selon le caractère régénératif ou non de leur anémie (population globale)	143
Figure 33 : Répartition des chats anémiés en fonction des caractéristiques fournies par les indices érythrocytaires (population globale)	143
Figure 34 : Fréquence des principales co-morbidités pouvant influencer l'anémie chez les chats anémiés (population globale)	146
Figure 35 : Répartition des chats anémiés en fonction de l'origine principale de l'anémie (population globale)	148
Figure 36 : Répartition des anémies selon les indices érythrocytaires (origine rénale exclusive ou prépondérante)	149
Figure 37 : Répartition des valeurs de l'hématocrite des chats anémiés	150

Figure 38 : Répartition des valeurs de l'hémoglobine des chats anémiés.....	150
Figure 39 : Répartition des consultations révélant une anémie en fonction du degré de sévérité de l'anémie (cas imputables exclusivement ou essentiellement à l'IRC)	151
Figure 40 : Répartition des chats anémiés en fonction du degré de sévérité de l'anémie lors de la première consultation révélant une anémie (chats IRC non atteints de comorbidités affectant l'anémie).....	152

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Origines des variations du taux sérique d'EPO chez l'Homme, d'après D. Péchereau [6].	31
<u>Tableau 2</u> : Variations de la concentration plasmatique en EPO chez les chats sains et chez les chats présentant une anémie et/ou une insuffisance rénale chronique, d'après D. Péchereau [18].	33
<u>Tableau 3</u> : Variations de la concentration en hémoglobine plasmatique chez les chats sains et chez les chats présentant une anémie et/ou une insuffisance rénale chronique, d'après D. Péchereau [18].	33
<u>Tableau 4</u> : Facteurs physiopathologiques intervenant dans l'anémie des maladies chroniques, d'après Raj et al. [43].	37
<u>Tableau 5</u> : Origines et mécanismes responsables des saignements observés chez les patients urémiques. Modifié d'après Gangji et al. [57].	41
<u>Tableau 6</u> : Classification des maladies rénales chroniques du chat selon l'International Renal Interest Society (2006), d'après [30, 32, 37, 64, 81-83].	51
<u>Tableau 7</u> : Paramètres de base des chats insuffisants rénaux à J0 de l'étude de J.N. King et S. Tasker, modifié d'après [64].	52
<u>Tableau 8</u> : Analyse statistique du risque relatif d'atteindre le terme final de l'étude en fonction des valeurs des paramètres de base des chats insuffisants rénaux, d'après JN. King et S. Tasker [64].	58
<u>Tableau 9</u> : Valeurs usuelles des paramètres sanguins chez le chat, d'après C. Trumel [42].	62
<u>Tableau 10</u> : Appréciation de la gravité de l'anémie chez le chat, selon les valeurs de l'hématocrite, d'après C. Trumel et C.G. Couto [34, 42].	62
<u>Tableau 11</u> : Fréquence d'évaluation des différents paramètres de l'IRC, en mois ; d'après Langston C. [30].	63
<u>Tableau 12</u> : Valeurs usuelles des concentrations en fer chez le chat sain (variables suivant les laboratoires et méthodes d'analyses).	65
<u>Tableau 13</u> : Diagnostic différentiel des anémies arégénératives chez le chat [4, 33, 34, 40, 42, 46, 52, 53, 55, 77, 84, 93].	68
<u>Tableau 14</u> : Molécules disponibles pour le traitement des gastropathies urémiques chez le chat [3, 12, 37, 58, 61, 90, 95].	75
<u>Tableau 15</u> : Synthèse comparative des différentes thérapies disponibles pour le traitement de l'anémie chez le chat insuffisant rénal chronique [12, 89, 120].	109

<u>Tableau 16</u> : Répartition des consultations et des animaux selon la nature de l'insuffisance rénale.	122
<u>Tableau 17</u> : Bilan du nombre de consultations et du nombre d'animaux ayant bénéficié d'une recherche d'anémie par évaluation de l'hématocrite (Ht) ou de l'hémoglobine (Hb)...	123
<u>Tableau 18</u> : Principales affections inflammatoires chroniques et principaux processus tumoraux observées chez les chats IRC inclus dans l'étude.....	126
<u>Tableau 19</u> : Répartition des consultations montrant une anémie et des animaux anémiés selon qu'ils étaient atteints par une [IRC pure] ou bien par une association [IRC + IRA], et suivant le paramètre choisi (Ht ou Hb).....	127
<u>Tableau 20</u> : Résultats obtenus pour l'hématocrite et de l'hémoglobine évalués en parallèle (NFS) lors de 77 consultations montrant un anémie.....	127
<u>Tableau 21</u> : Répartition du signe clinique « muqueuses pâles » en fonction de la présence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).....	130
<u>Tableau 22</u> : Répartition du signe clinique « abattement » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).....	131
<u>Tableau 23</u> : Répartition du signe clinique « anorexie » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).....	132
<u>Tableau 24</u> : Répartition du signe clinique « amaigrissement chronique » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).....	133
<u>Tableau 25</u> : Répartition du signe clinique « maigreur/cachexie » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).....	134
<u>Tableau 26</u> : Répartition des consultations montrant une anémie (selon Ht ou Hb) en fonction de l'âge des animaux au moment de la consultation.....	135
<u>Tableau 27</u> : Répartition des chats évalués pour l'anémie (selon Ht ou Hb) en fonction de leur âge lors de la première consultation montrant une anémie.....	136
<u>Tableau 28</u> : Répartition des consultations révélant une anémie et des chats anémiés en fonction du degré de sévérité de l'anémie observée (population globale).....	141
<u>Tableau 29</u> : Fréquence des co-morbidités à priori sans influence sur la sévérité de l'anémie.	144
<u>Tableau 30</u> : Nature des cancers observés chez les chats anémiés	145
<u>Tableau 31</u> : Répartition des chats selon les résultats des tests FIV-FeLV pratiqués.....	145
<u>Tableau 32</u> : Fréquence des principales co-morbidités susceptibles d'influencer sur le degré de sévérité de l'anémie rencontrée chez les chats IRC	145
<u>Tableau 33</u> : Caractéristiques et origines des anémies chez les 48 chats IRC anémiés.....	147
<u>Tableau 34</u> : Répartition des cas d'anémie en fonction de son degré de sévérité (cas d'anémies exclusivement ou essentiellement d'origine rénale).....	151

Tableau 35 : Classification de la National Kidney Foundation de l'insuffisance rénale chronique chez l'Homme, d'après [76].....176

Liste des annexes

<u>Annexe 1 : Glossaire</u>	173
<u>Annexe 2 : Progression des MRC et stades IRIS</u>	175
<u>Annexe 3 : Classification des MRC chez l'Homme</u>	176
<u>Annexe 4 : Légende des tableaux de résultats de l'étude rétrospective</u>	177
<u>Annexe 5 : Résultats de l'étude rétrospective</u>	179

Liste des abréviations

2,3 DPG : 2,3 DiPhosphoGlycérate
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADP : Adénosine Diphosphate
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALR : Aplasie de la Lignée Rouge (Red Cells Aplasia en anglais)
AMC : Anémie des Maladies Chroniques
ASE : Agents Stimulant l'Erythropoïèse
ATP : Adénosine Triphosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BFU-e: Burst Forming Unit-erythroid
CFU-e: Colony Forming Unit-erythroid
COH : système de production par les Cellules Ovariennes de Hamster
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
CHOIR : Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
CREATE : Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta
CRP : C-Reactive Protein, protéine C-réactive
DFG: Débit de Filtration Glomérulaire
DU : Densité Urinaire
ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines
EDTA : Acide Ethylène-Diamine Tétra-acétique
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EPO : érythropoïétine
EPOrCa : Erythropoïétine Recombinante Canine
EPOrFe : Erythropoïétine Recombinante Féline
EPOrHu : Erythropoïétine Recombinante Humaine
FDA: Food and Drug Administration
FeLV: Feline Leukemia Virus
FIV: Feline Immunodeficiency Virus
fvW: facteur von Willebrand
GI: Gastro-intestinal
GP: Glycoprotéines
GR : Globules Rouges
Hb : Hémoglobine
Ht : Hématocrite
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Insuffisance Cardiaque
ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive
IF : Immunofluorescence
IFN : Interféron
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
IR : Insuffisance Rénale
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique ou Insuffisants Rénaux Chroniques
I.R.I.S : classification of the “International Renal Interest Society”
IV: Intraveineuse
kDa : kilo-Dalton
M/E: rapport entre lignée Myéloïde et Erythroïde
mL : millilitre
MRC : Maladies Rénales Chroniques
mU : milli-Unités
NFS: Numération et Formule Sanguines
NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute
NKF: National Kidney Foundation
NL: Nœuds Lymphatiques
NO: Oxyde Nitrique
PCR: Polymerase Chain Reaction
PM: Poids Moléculaire
PRBCs : Packed Red Blood Cells
PTH : Hormone Parathyroïdienne
PUPD: Polyuro-polydipsie
rFeEPO : Erythropoïétine Recombinante Féline
rHuEPO : Erythropoïétine Recombinante Humaine
RPCU : Rapport Protéines sur Créatinine Urinaires
RR : Risque Relatif
SC: Sous-Cutanée
SCID : severe combined immunodeficient
SPF : specific pathogen free
SRE : Système Réticulo-Endothélial
TNF : Tumor Necrosis Factor ou Facteur de Nécrose Tumorale
USI : Unité du Système International
UU : Unité Usuelle
VU : Valeurs Usuelles

Introduction

Les maladies rénales chroniques (MRC) sont classiquement responsables de l'apparition d'une insuffisance rénale chronique (IRC). L'insuffisance rénale chronique est un syndrome caractérisé par une perte progressive et irréversible des fonctions rénales qui s'exprime cliniquement lorsque plus de deux tiers du parenchyme rénal sont lésés. Elle affecte en particulier les animaux âgés, mais pas seulement. L'insuffisance rénale chronique est fréquente chez les carnivores domestiques, chez qui sa prévalence s'accroît d'année en année. Certains auteurs estiment que la prévalence globale est passée de 2% de la population féline dans les années 90, à 11 à 20% dans les années 2000. Alors qu'elle affectait près de 8% des chats de plus de dix ans et 15% des chats de plus de 15 ans dans les années 90, elle concernerait aujourd'hui près de 27% des chats de plus de dix ans et 30 à 49% des chats de plus de quinze ans. La prévalence de l'IRC serait également trois à dix fois plus élevée chez le chat que chez le chien.

L'anémie et l'hypoplasie de la lignée érythroïde constituent des complications fréquentes des maladies rénales chroniques, connues depuis longtemps chez toutes les espèces de mammifères. L'anémie se caractérise par une diminution de la quantité d'hémoglobine circulante, alors responsable d'une insuffisance d'approvisionnement en oxygène des organes vitaux. Chez l'Homme, il apparaît clairement que l'anémie contribue à l'état débilisé de l'individu insuffisant rénal chronique et que ses conséquences multiples influencent le pronostic vital des patients. Actuellement sous-diagnostiquée en médecine vétérinaire, l'importance de l'anémie associée aux MRC chez le chat mérite d'être réévaluée afin d'améliorer sa prise en charge. Tel est l'objectif de cette thèse qui présente une étude rétrospective visant à étudier la prévalence et la sévérité des cas d'anémie chez les chats insuffisants rénaux chroniques reçus à l'école vétérinaire de Lyon entre 2004 et 2008, ainsi que les principaux facteurs qui semblent influencer sur cette prévalence. Ce travail original sera précédé d'une partie bibliographique qui s'intéresse dans un premier temps aux origines, à la prévalence et à l'importance pronostique de l'anémie chez les chats atteints de MRC, et décrit, dans un second temps, les étapes diagnostiques et thérapeutiques permettant de la prendre en charge.

La notion même d'insuffisance rénale se heurtant depuis plusieurs années à des problèmes de définitions, nous avons choisi, en accord avec la terminologie française, d'employer dans ce manuscrit les termes « d'insuffisance rénale chronique » pour désigner l'ensemble des stades azotémiques des maladies rénales chroniques.

PREMIERE PARTIE :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Origine et importance de l'anémie chez les insuffisants rénaux

L'étiologie de l'anémie des maladies rénales chroniques (MRC) est complexe et multifactorielle. Cependant, il est clairement établi que l'insuffisance de synthèse d'érythropoïétine liée à l'altération de la fonction rénale représente la principale cause de l'anémie chez les insuffisants rénaux chroniques [1-3]. L'érythropoïèse des mammifères fait intervenir trois entités : les cellules souches hématopoïétiques, l'érythropoïétine et un microenvironnement cellulaire particulier, qui comprend notamment la présence de fer et de vitamines en quantité adéquate [4].

A. Rein et érythropoïèse

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique produite par le rein des mammifères en réponse à une hypoxie rénale [5, 6].

1. Structure et fonctions de l'érythropoïétine

a. Structure

L'EPO naturelle est un glycopeptide dont le poids moléculaire est de 30,4 kDa. Elle se compose de 165 acides aminés richement glycosylés, les sucres représentant 40 % du poids moléculaire. Cette glycosylation est principalement représentée par l'acide sialique, la lactosamine ou la N-acétylglycosamine, non indispensables à l'action de l'EPO mais déterminants pour la clairance de celle-ci. L'absence ou la modification des parties glycosylées entraînent une élimination plus ou moins rapide de l'EPO et donc, des variations majeures quant à son efficacité [5, 6]. Sa structure est très conservée entre les espèces de mammifères, notamment entre l'Homme, le chien et le chat. L'érythropoïétine canine et féline comportent en effet respectivement 85,8% et 85% d'homologies structurales avec l'EPO humaine [7, 8].

b. Récepteur

Le récepteur de l'EPO (EPO-R) est un homodimère transmembranaire comportant deux sous-unités. Il comporte 508 acides aminés pour un poids moléculaire de 66 à 78 kDa. Il est exprimé à la surface des progéniteurs érythroïdes engagés : CFU-e (Colony Forming Unit-erythroid) et BFU-e (Burst Forming Unit-erythroid), au nombre d'environ 1000 par cellule. Il n'est exprimé ni sur les réticulocytes, ni *à fortiori* sur les érythrocytes circulants [5].

La fixation de l'EPO sur son récepteur induit la dimérisation de ce dernier et déclenche une cascade de phosphorylations. L'autophosphorylation de la kinase JAK-2, située dans la partie intracytoplasmique du récepteur, induit à son tour la phosphorylation de l'extrémité terminale du récepteur, qui peut alors se lier à divers transmetteurs (notamment la protéine STAT-5) et les phosphoryler. Une fois phosphorylée, la protéine STAT-5 forme un homodimère qui va se fixer sur un site spécifique au niveau de l'ADN et induire la transcription de plusieurs gènes. Les propriétés des protéines issues de l'expression des gènes ainsi transcrits ont pour résultat commun l'inhibition de l'apoptose. L'EPO se comporte ainsi comme un facteur de survie des cellules érythropoïétiques [5].

c. Sites et mécanismes d'action, déroulement de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse a lieu dans la moelle rouge des os plats et de l'extrémité des os longs. Des foyers d'hématopoïèse extramédullaire spléniques et hépatiques peuvent parfois se développer [9, 10].

L'érythropoïèse est un processus associant divisions cellulaires, apoptose et différenciations. A la différence des autres facteurs hématopoïétiques, l'EPO a une action très élective sur la lignée érythroïde, qui comporte plusieurs compartiments [6, 11] :

- Les cellules souches pluripotentes capables de s'auto-renouveler ;
- Les progéniteurs érythroïdes, non identifiables morphologiquement mais ne pouvant plus se différencier que vers la lignée érythroïde. On distingue les progéniteurs précoces engagés ou BFU-e (très proches de la cellule pluripotente), et des progéniteurs engagés plus tardifs ou CFU-e (proches des proérythroblastes) ;
- Les progéniteurs identifiables morphologiquement, évoluant en proérythroblastes, puis en érythroblastes de différents stades, puis en réticulocytes ;
- Enfin, les globules rouges circulants matures.

Sept jours sont nécessaires à la production d'une hématie mature et fonctionnelle [10]. La maturation des BFU-e vers les CFU-e s'accompagne d'une sensibilité croissante vis-à-vis de l'EPO. A ce stade, d'autres facteurs sont également indispensables au développement des BFU-e : les interleukines 3 (IL-3) et 9 (IL-9), et les facteurs de croissance stimulant les colonies cellulaires (*granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), *granulocyte macrophage stimulating factor* (GM-CSF) et facteur de Steel) [6, 11].

En réalité, l'EPO possède trois grands types d'action sur les cellules de la lignée rouge. D'une part, elle agit comme stimulus mitogène sur les précurseurs (surtout les CFU-e, mais aussi les BFU-e), les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles. D'autre part, elle agit comme facteur de différenciation des CFU-e en proérythroblastes. Enfin, elle augmente la libération de réticulocytes dans le sang circulant [6, 9, 10, 12]. L'EPO n'a, par contre, aucune action sur les globules rouges circulants, ni sur la production de globules blancs. Aux concentrations physiologiques, son activité sur la mégacaryopoïèse est faible [6].

De part ses actions, l'EPO constitue le facteur de croissance essentiel de l'érythropoïèse [5, 6, 13].

2. Régulation de la sécrétion d'EPO

a. Principes

L'EPO est synthétisée par les cellules fibroblastiques péri-tubulaires rénales (tubules proximaux) [5, 6]. L'étude *in vitro* de cellules rénales mises en état d'hypoxie a mis en évidence une augmentation du nombre de cellules productrices d'EPO. En revanche, chaque cellule produisait la même quantité d'ARN messager qu'à l'état basal. Il n'y a pas de réserve d'EPO [5, 6, 14]. Une partie de la synthèse de l'EPO (10 à 15%) peut être assurée par le foie [9, 12, 15].

Le rôle des globules rouges est de transporter l'oxygène jusqu'aux tissus. C'est donc de la masse érythrocytaire que dépend l'oxygénation tissulaire. L'hypoxie (diminution de la quantité d'oxygène dans le sang), quelque soit son origine, représente le principal stimulus de la production d'EPO par le rein : il existe une corrélation entre la concentration en érythropoïétine circulante et l'oxygénation tissulaire. La synthèse *de novo* d'EPO est donc, directement ou indirectement, contrôlée par la pression artérielle et veineuse locales (tissulaires) en oxygène. Chez l'Homme, il existe une relation inversement proportionnelle entre le taux d'hémoglobine sanguine et le logarithme décimal du taux d'EPO circulante pour des valeurs de concentration en hémoglobine situées entre 3 et 12 g/dL. Au-delà de cette concentration, le taux d'EPO se stabilise à son niveau le plus faible [5, 6, 14, 16].

Dans la plupart des tissus (cœur, muscle, cerveau...), c'est la consommation d'oxygène qui détermine le débit circulatoire. Dans le rein, c'est le débit sanguin qui détermine la consommation d'oxygène et non l'inverse. C'est la raison pour laquelle la synthèse d'EPO et sa régulation peuvent s'effectuer à ce niveau. Dans le rein, la consommation d'oxygène a principalement lieu dans les tubes contournés proximaux lors de la réabsorption de sodium. La quantité d'oxygène consommée par le tube proximal dépend de la quantité de sodium réabsorbée et donc du débit de filtration glomérulaire (DFG, défini en annexe 1). Lorsque le DFG est constant, la consommation en oxygène par le tube proximal est constante. Les cellules fibroblastiques spécialisées qui produisent l'EPO se situent au voisinage des tubes proximaux et sont sensibles à la pression partielle en oxygène dans les capillaires péri-tubulaires. La quantité d'oxygène qui n'est pas consommée par le tube proximal sert de signal aux cellules productrices d'EPO. En cas d'hypoxie ou d'anémie, la consommation d'oxygène par le tube contourné proximal étant constante, la quantité d'oxygène résiduelle délivrée aux fibroblastes péri-tubulaires diminue, induisant ainsi une augmentation de la production d'EPO par ces cellules [1, 5, 6, 16, 17].

Lorsqu'une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle se met en place, le débit de filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire de sodium diminuent, provoquant une diminution de la consommation d'oxygène par le tube contourné proximal et une augmentation de la quantité d'oxygène délivrée aux cellules péri-tubulaires. Le signal perçu

par les cellules péri-tubulaires est faussé et induit ainsi une diminution de la synthèse d'EPO [1, 5, 6, 16, 17].

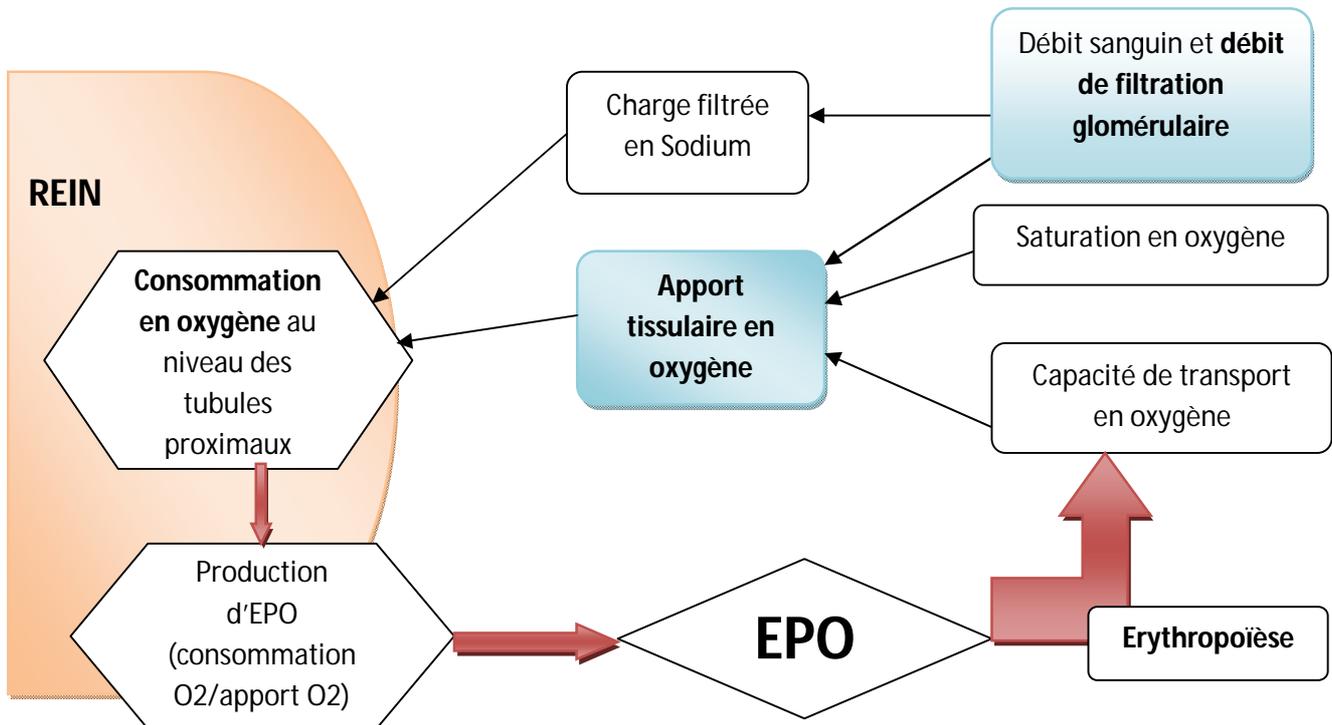


Figure 1 : Représentation schématique des principales étapes de la régulation de la synthèse rénale d'EPO. D'après D. Péchereau [6]

b. Mécanismes moléculaires

La régulation de la synthèse d'EPO par l'oxygène s'opère par l'intermédiaire de facteurs de transcription activés lors d'hypoxie, dénommés HIF (*Hypoxia Inducible Factors*). La diminution de la quantité d'oxygène diffusant dans le cytosol des cellules sécrétrices d'EPO induit l'association du facteur HIF-1 à la protéine VHL (*Von Hippel-Lindau*) pour former le complexe HIF-1-VHL, qui franchit la membrane nucléaire et déclenche la transcription du gène de l'EPO [5]. L'hypoxie entraîne en quelques heures une synthèse massive d'ARN messenger par le rein. La concentration en EPO s'accroît environ 90 minutes après l'apparition du stimulus [6]. Le taux intracellulaire de HIF-1 est très faible en situation de normoxie, car il est dégradé par une prolyl-hydrolase puis par des protéasomes. En cas d'hypoxie, on observe une accumulation de HIF et une augmentation de la transcription des gènes de l'EPO. L'une des voies de recherche en thérapeutique chez l'Homme et l'animal consiste à agir sur la voie du facteur de transcription HIF-1 β en empêchant sa dégradation par le protéasome [5].

c. Catabolisme de l'EPO

Le catabolisme de l'EPO s'effectue selon trois voies : avant tout médullaire, mais aussi hépatique et rénale [5, 16].

Dans la circulation, l'EPO peut être dégradée par des glycosydases et des protéinases. Elle est ensuite captée par les hépatocytes et catabolisée. Une partie est filtrée par le glomérule puis réabsorbée et catabolisée par le tubule proximal. Le catabolisme rénal est aboli au cours de l'insuffisance rénale terminale et chez les sujets dialysés. En réalité, la plus grande partie de l'EPO est dégradée dans les cellules cibles elles-mêmes. Une fois que la liaison de l'EPO aux récepteurs des progéniteurs érythroblastiques a déclenché le signal, le messenger STAT-5 se détache et expose le domaine intracytoplasmique phosphorylé qui sera clivé par un protéasome. L'ensemble sera ensuite phagocyté puis lysé dans des lysosomes [5]. Une partie de l'EPO retourne dans la circulation et est ainsi recyclée [5].

3. Variations physiologiques et pathologiques de la synthèse d'EPO

a. Concentration physiologique en EPO

Les premières mesures de la concentration plasmatique en EPO chez le chien et le chat ont été réalisées *in vivo* par Giger en 1991, et Cook et Lothrop en 1994. Ces expériences ont montré que les anticorps anti-EPO humaine réagissaient par réaction croisée avec l'érythropoïétine du chien et du chat et qu'ils pouvaient alors être utilisés pour réaliser des dosages radio-immunologiques ou immuno-enzymatiques de l'EPO dans ces espèces.

La concentration sérique en EPO peut varier considérablement entre 0 et plus de 300 mU/mL. Chez les chats sains, elle se situe généralement entre 0 et 30 mU/mL [6], néanmoins, ces valeurs varient suivant les méthodes de dosage et selon les auteurs : 3 - 38 mU/mL ou encore 1,9 – 22,9 mU/mL, avec une médiane de 9,1 mU/mL et une moyenne de 9,9 mU/mL (dosage par anticorps monoclonaux). La concentration en EPO est indépendante du sexe, de l'âge et de la race [18].

La concentration plasmatique en EPO est considérée comme un bon marqueur de son niveau de production dans la mesure où sa demi-vie est très courte (de 4 à 11 heures) [8, 18]. Elle est approximativement proportionnelle à la masse de parenchyme rénal fonctionnel. Elle est également corrélée à l'hématocrite qui doit être impérativement pris en compte pour l'interprétation de tout dosage [1, 8].

b. Variations physiologiques et pathologiques de la concentration

L'adaptation physiologique de la synthèse d'EPO par le rein dépend essentiellement de la masse cellulaire rouge, ou plus exactement, de la capacité d'oxygénation tissulaire par le sang. Les variations de concentration en EPO s'effectuent en fonction de l'hématocrite sanguin et de la pression partielle en oxygène au niveau des tubules rénaux [6].

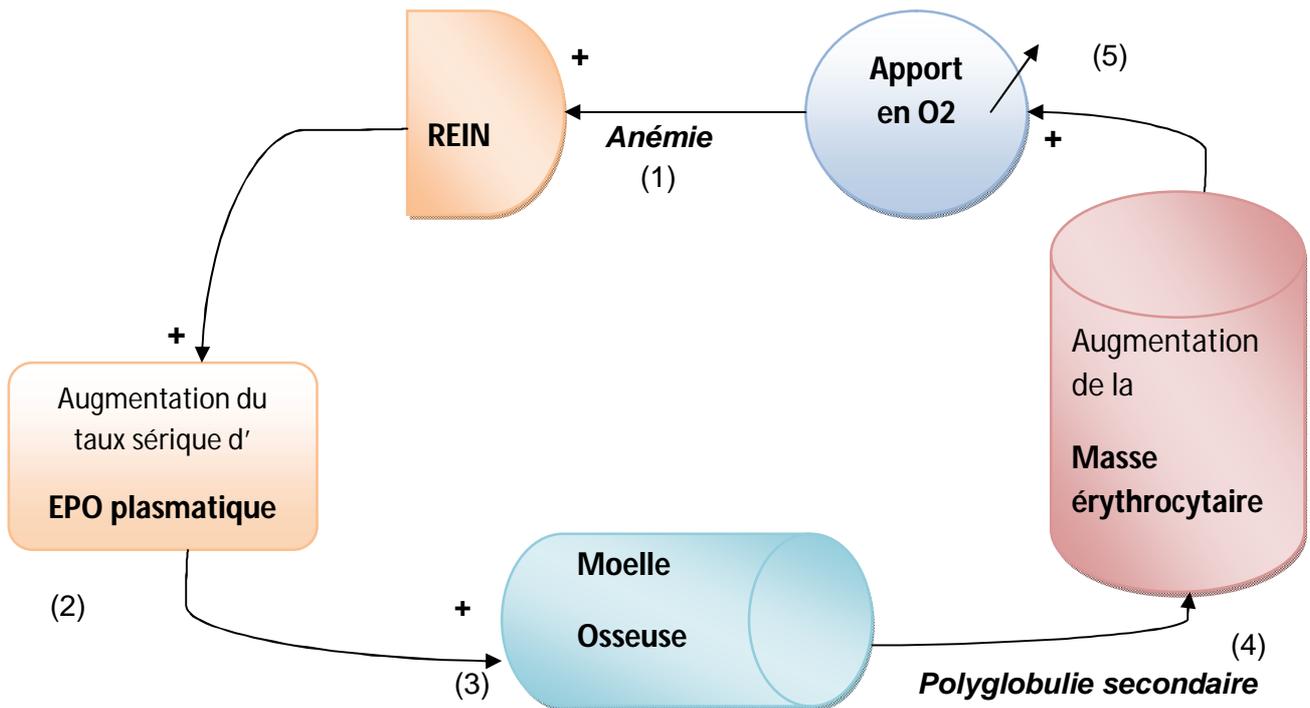


Figure 2 : Cascade d'effets résultants d'une diminution d'apport en oxygène, sur la synthèse d'EPO, d'après D. Péchereau [6].

La concentration en EPO sérique peut subir des variations appropriées ou bien inappropriées compte-tenu des valeurs de l'hématocrite ou de l'oxygénation tissulaire.

Tableau 1 : Origines des variations du taux sérique d'EPO chez l'Homme, d'après D. Pêcheau [6].

Concentration en EPO	Diminution	Augmentation
Variation adaptée	<ul style="list-style-type: none"> - Polyglobulie primitive - Hypertransfusion 	<ul style="list-style-type: none"> - Anémies ferriprives, hypoplasiques, aplasiques, hémolytiques, dysérythropoïétiques - Insuffisance respiratoire chronique - Cardiopathies congénitales iatrogènes - Hémoglobines anormales (haute affinité pour l'O₂)
Variation inappropriée	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale chronique - Inflammation (cancer infection, FIV...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs rénales (carcinome, lymphome) - Hépatome - Hémangiosarcome du cervelet - Reins polykystiques - Sténose de l'artère rénale - Hépatite aigüe - Chimiothérapie intensive

Chez le chat, l'insuffisance rénale chronique constitue l'une des principales origines de diminution inappropriée de la concentration sérique en EPO (en dépit d'une anémie marquée) [6].

B. Pathogénie de l'anémie lors des maladies rénales chroniques

L'existence d'une anémie chronique est une conséquence fréquente des maladies rénales chroniques (MRC) dans toutes les espèces de mammifères. L'étiologie de cette anémie est multifactorielle, mais la cause déterminante essentielle reste le déficit partiel ou total de synthèse d'érythropoïétine par les cellules péri-tubulaires rénales [2, 3, 19, 20]. Chez le chat, le rôle central de l'EPO dans l'anémie d'origine rénale a été confirmé lors des premiers essais thérapeutiques de remplacement hormonal avec l'EPO recombinante humaine en 1991 et 1992 [20, 21].

Chez l'Homme, on considère que lorsque le DFG est inférieur à 30-40 mL/min/1,73m², on peut raisonnablement penser que l'anémie observée est secondaire à l'insuffisance rénale (pour la classification des stades des MRC en fonction de la valeur du

DFG, se reporter à l'annexe 3). Il est cependant important d'exclure au préalable les autres causes possibles. Une carence en fer, en vitamine B12 ou en folates, la malnutrition et certaines maladies intercurrentes peuvent jouer un rôle important et doivent être prioritairement prises en charge. Chez les patients chez qui l'anémie apparaît disproportionnée comparativement au stade de l'insuffisance rénale, une autre cause doit être envisagée [16, 19].

1. Déficit partiel ou total de synthèse d'EPO

Lors d'insuffisance rénale chronique, la production d'EPO par le rein diminue progressivement. L'hypostimulation de la moelle osseuse liée au défaut de synthèse d'EPO induit une hypoplasie, puis une aplasie de la lignée érythroïde, et se traduit par l'apparition d'une anémie arégénérative. Dans les cas peu avancés, l'activité plasmatique de l'EPO est corrélée avec l'urémie et la créatininémie. Dans les cas les plus avancés, cette activité devient non détectable [3, 15].

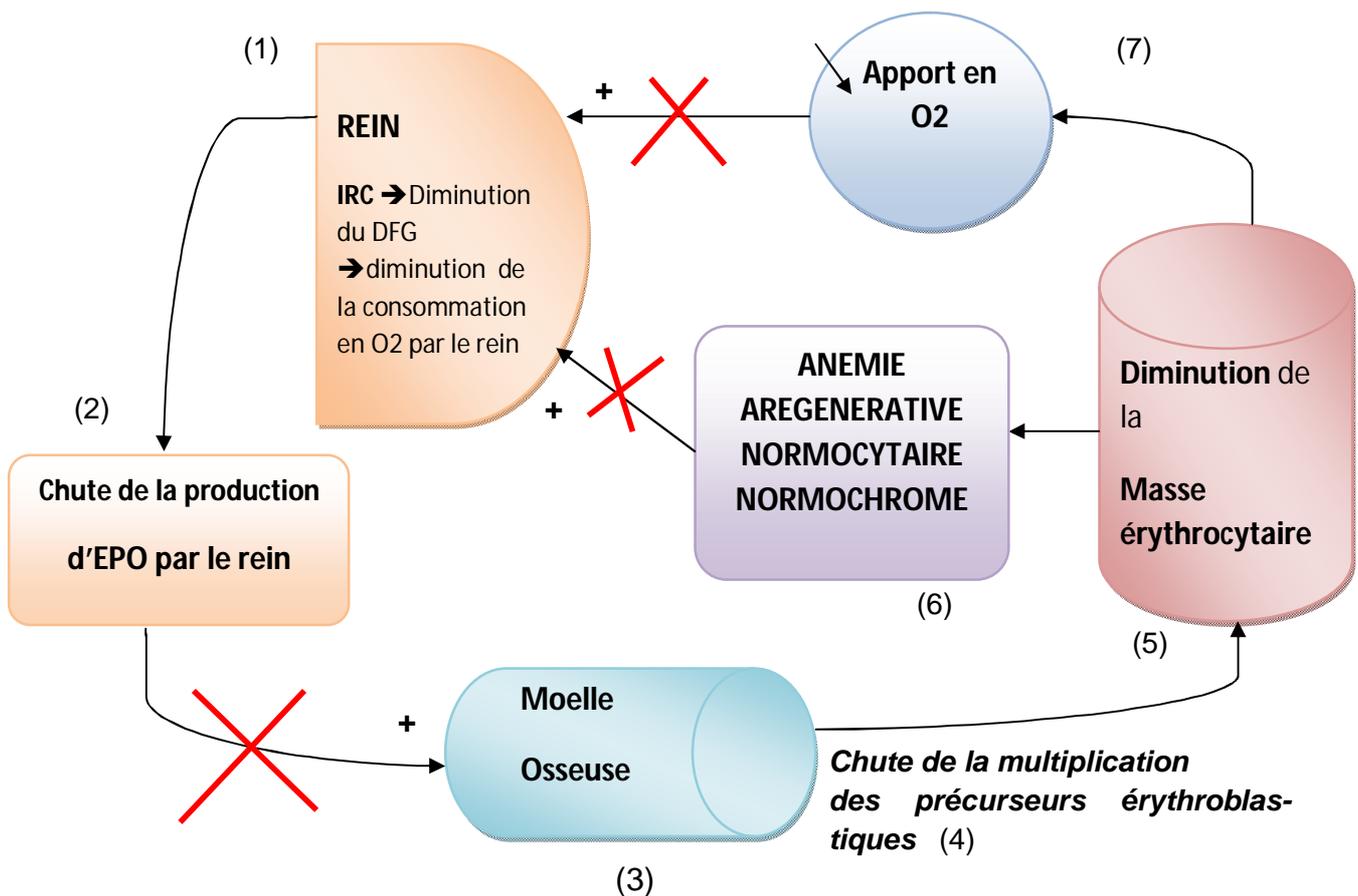


Figure 3 : Schéma pathogénique de l'anémie induite par un déficit de synthèse d'érythropoïétine lors d'insuffisance rénale chronique ; modifié d'après D. Pêcheureau [6].

En 1997, une étude de D. Péchereau et P. Martel menée chez le chat et le chien, a permis d'étudier les modifications de la concentration en érythropoïétine sérique d'une part, et les modifications de la concentration en hémoglobine sanguine d'autre part, chez 22 chats présentant une anémie seule ($[Hb] \leq 8g/dL$), chez 13 chats insuffisants rénaux (créatinine $> 200 \mu mol/L$, $DU < 1030$) et chez 22 chats présentant une anémie associée à une insuffisance rénale chronique, puis de les comparer aux valeurs obtenues chez 64 animaux sains. La technique de dosage reposait sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux [18]. Les résultats obtenus sont précisés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Variations de la concentration plasmatique en EPO chez les chats sains et chez les chats présentant une anémie et/ou une insuffisance rénale chronique, d'après D. Péchereau [18].

Concentration plasmatique en EPO (mU/mL)			
Groupe	Effectif	Médiane	Min / Max
Chats sains	64	9,1 (moyenne = 9,9)	1,0 / 26,7
Chats anémiés	22	354	31 / 2500
Chats insuffisants rénaux	13	6,6	1,1 / 19,2
Chats insuffisants rénaux et anémiés	22	6,6	1,0 / 16,4

Tableau 3 : Variations de la concentration en hémoglobine plasmatique chez les chats sains et chez les chats présentant une anémie et/ou une insuffisance rénale chronique, d'après D. Péchereau [18].

Concentration plasmatique en hémoglobine (g/dL)			
Groupe	Effectif	Médiane	Min / Max
Chats sains	64	12,1	9,6 / 13,8
Chats anémiés	22	5,9	2,7 / 7,9
Chats insuffisants rénaux	13	9,1	8,2 / 10,2
Chats insuffisants rénaux et anémiés	22	6,9	4,8 / 8,0

Les concentrations en érythropoïétine obtenues chez le chat étaient similaires à celles obtenues chez l'Homme avec les mêmes techniques [18].

La concentration en EPO chez les animaux présentant une anémie isolée était nettement augmentée, tandis qu'elle restait dans les valeurs usuelles ou n'était que légèrement augmentée chez les animaux insuffisants rénaux chroniques et chez ceux qui présentaient une anémie associée à une IRC [9, 18].

Aucune corrélation significative entre la concentration en érythropoïétine et la concentration en hémoglobine plasmatique n'a été mise en évidence dans les groupes d'animaux sains ou malades, alors que plusieurs études ont révélé une relation inversement proportionnelle entre le logarithme de la concentration en EPO et la concentration en hémoglobine chez l'Homme [9, 18].

En médecine humaine, lorsqu'un doute persiste quant à l'origine rénale de l'anémie, un dosage de l'érythropoïétine sérique est réalisé. Lorsque la production d'EPO est adaptée au niveau de l'anémie, une cause différente de l'IRC est alors recherchée [19].

En raison du recouvrement des intervalles de concentrations en EPO chez le chat sain et chez le chat atteint d'une MRC, le dosage de l'EPO ne peut pas être utilisé pour diagnostiquer avec certitude un défaut de synthèse d'érythropoïétine. De plus, le coût élevé du dosage et le délai nécessaire à l'obtention du résultat font que la mesure de la concentration en EPO n'est pas réalisée dans la pratique courante [12].

Au déficit primaire de synthèse d'EPO, s'ajoutent deux autres causes, moins déterminantes, de diminution de la synthèse d'érythropoïétine par le rein.

Il s'agit d'une part, de l'hyperphosphatémie associée au défaut d'excrétion rénale. Elle provoque une augmentation de la concentration sanguine en 2,3 DPG, elle-même responsable d'une augmentation de l'oxygénation des tissus périphériques, ce qui résulte finalement en une diminution de la synthèse d'érythropoïétine [22].

D'autre part, il s'agit de l'état « inflammatoire chronique » associé à l'état d'urémie [20, 23-25]. Les cytokines inflammatoires seraient en effet responsables d'une dépression de la synthèse d'EPO et d'une altération de son activité endogène. L'IL-1 et le TNF- α induiraient la formation de radicaux toxiques responsables de dommages sur les cellules sécrétrices d'EPO, donc d'une altération de sa synthèse rénale, et par là-même, d'une aggravation du déficit en hormone érythropoïétique [23, 26].

Le défaut d'érythropoïétine, dont le rôle est central dans l'érythropoïèse, constitue le principal facteur de développement de l'anémie observée chez les insuffisants rénaux chroniques dans toutes les espèces [27]. A cette cause essentielle s'ajoutent d'autres facteurs, moins déterminants mais néanmoins non négligeables, qui viennent aggraver l'anémie fonctionnelle.

2. La carence en fer

Le fer est un élément indispensable à l'érythropoïèse. Sous sa forme ferreuse (Fe^{2+}), il est incorporé à l'hème du noyau de l'hémoglobine et constitue également un cofacteur enzymatique essentiel de la chaîne d'oxydoréduction impliquée dans la production d'énergie. L'homéostasie du fer est régulée via son absorption intestinale, elle-même dépendante de la biodisponibilité du fer dans l'alimentation [23, 28]. La restriction de l'érythropoïèse du fait d'une carence en fer est une situation fréquente chez les sujets insuffisants rénaux, humains ou animaux [29, 30]. Deux catégories de déficits en fer peuvent exister lors d'IRC : déficit absolu en fer (carence d'apport, malnutrition) et déficit fonctionnel (augmentation de la consommation ou augmentation des pertes) [3, 24, 25]. Le déficit en fer est relativement courant chez le chat en insuffisance rénale modérée comme en stade terminal, cependant, il est difficile de savoir lequel des mécanismes précédemment cités est prépondérant dans sa mise en place [1, 3]. A cette liste, on peut ajouter les causes iatrogéniques, d'importance non négligeable : certains traitements mis en place pour corriger l'anémie ou l'insuffisance rénale viennent perturber le l'homéostasie du fer (Cf. *infra*) [25]. Les origines sont donc multiples et

contribuent à aggraver l'anémie fonctionnelle rénale par la mise en place d'une anémie microcytaire hypochrome plus ou moins rapidement arégénérative [24, 31].

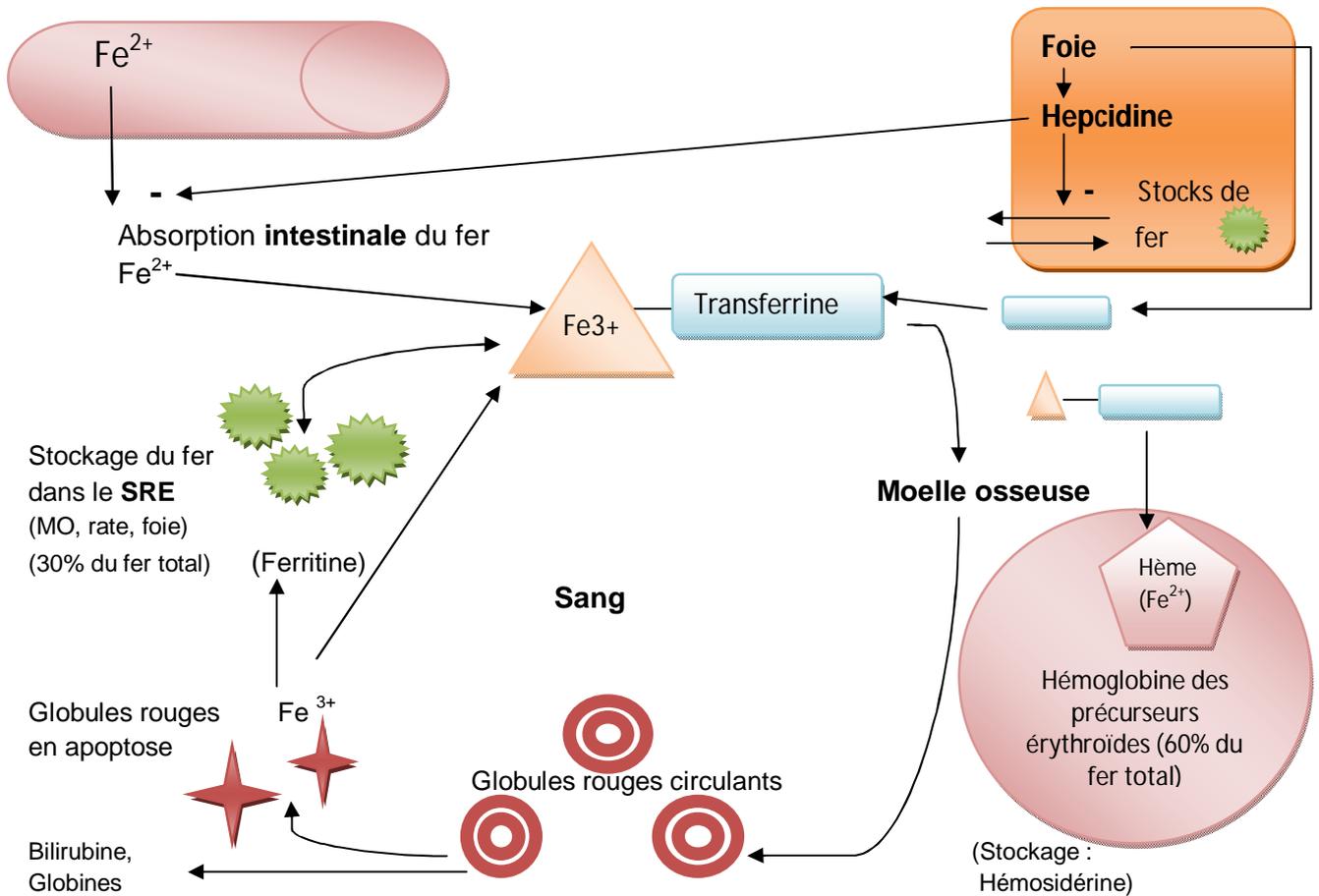


Figure 4 : Cycle du fer, modifié d'après Hudson et al. et Sone M. [25, 32].

a. Insuffisance d'apport alimentaire

La carence en fer est beaucoup plus rare chez le chat adulte que chez le chien, notamment du fait de son régime alimentaire de carnivore strict. Cependant, une maladie intestinale engendrant une altération des capacités d'absorption du fer, une tumeur digestive (lymphome), une pullicose ou une infestation parasitaire interne massives peuvent être à l'origine d'une carence en fer chez le chat [4, 12, 32-34].

L'anorexie concerne 40% à 64% des chats insuffisants rénaux chroniques selon les auteurs [30, 35]. Elle est le plus souvent plurifactorielle : la déshydratation, l'acidose métabolique, l'hypertension artérielle, l'hypokaliémie, les toxines urémiques, l'hypergastrinémie, les ulcères buccaux et gastro-intestinaux, les vomissements et l'anémie elle-même concourent à son apparition et son maintien dans le temps [29, 36-38]. L'apport en fer de l'organisme se faisant par voie alimentaire, l'anorexie prolongée conduit

progressivement à une carence d'apport qui va participer à la mise en place de l'anémie [39]. Une étude de D.J. Weiss menée chez 13 chats présentant une anémie arégénérative, dont 5 étaient insuffisants rénaux chroniques, a montré que l'état cachectique et les conditions de privation alimentaire auxquelles étaient soumis les chats avaient sans doute un rôle non négligeable dans la mise en place de l'hypoplasie médullaire observée chez ces animaux [40, 41].

Le cuivre étant impliqué dans l'absorption intestinale du fer, une carence d'apport en cuivre induit un déficit en fer et donc une anémie ferriprive [42].

b. Maladies inflammatoires chroniques

i. L'anémie des maladies chroniques

L'état inflammatoire rattaché à de nombreuses maladies chroniques (infections, cancers, maladies auto-immunes, maladies rénales chroniques) constitue une cause essentielle d'anémie, qui coexiste cependant le plus souvent avec des anémies d'autres origines [43]. L'état d'urémie (défini en annexe 1), constitue un état inflammatoire chronique : même en l'absence de tout processus infectieux ou inflammatoire initial, de nombreux individus urémiques présentent une concentration sérique accrue en protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP, ferritine, fibrinogène, IL-6, IL-1, TNF- α , IFN- γ et autres cytokines...) [11, 23, 24, 44-47]. L'état inflammatoire associé à l'insuffisance rénale chronique est souvent faible à modéré [44].

Plusieurs éléments peuvent expliquer le développement d'un état inflammatoire chronique chez les individus urémiques. Tout d'abord, le microenvironnement inflammatoire existant lors d'urémie est directement responsable d'une activation des cellules immunitaires, monocytes et lymphocytes T. Intervient ensuite la clairance défectueuse des cytokines pro-inflammatoires, à laquelle peuvent s'ajouter une infection sous-jacente non révélée, l'accumulation des déchets glyqués et la diminution de l'activité anti-oxydante du plasma [44]. Enfin, l'hypoxie chronique, la fibrose tubulo-interstitielle et la glomérulosclérose mises en place lors d'IRC constitueraient également des facteurs d'apparition, de maintien et d'aggravation de l'inflammation et de l'insuffisance rénale [48-50]. L'origine de l'hypoxie est plurifactorielle : l'anémie, la diminution du flux capillaire dans la microvascularisation rénale, l'augmentation de la distance de diffusion liée à l'accumulation de matrice extracellulaire, l'augmentation des facteurs vasoconstricteurs (angiotensine II), la diminution des facteurs vasodilatateurs (oxyde nitrique), l'augmentation des besoins métaboliques des supers néphrons qui produisent eux-mêmes un excès de substances oxydantes réactives, sont autant de causes d'hypoxie chronique [48, 49]. Pour finir, il n'est pas rare que les MRC soient associées à des co-morbidités diverses, elles-mêmes responsables d'une inflammation systémique (maladies infectieuses, auto-immunes, diabète, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive...) [51].

Même en l'absence d'urémie, les états inflammatoires chroniques sont associés à une anémie [44].

Trois mécanismes majeurs ont pour l'instant été identifiés comme étant responsables de l'anémie associée aux états inflammatoires chroniques (appelée classiquement « anémie des maladies chroniques » ou « anémie inflammatoire ») [26, 27, 43, 46, 52, 53] :

- Premièrement, l'inflammation conduit à une rétention du fer dans les cellules du système réticulo-endothélial (SRE), aboutissant à une diminution de la disponibilité du fer pour les précurseurs érythroïdes.
- Deuxièmement, comme nous l'avons dit précédemment, l'intervention des cytokines inflammatoires est responsable d'une diminution de la production d'érythropoïétine endogène par le rein et d'une altération de son activité.
- Enfin, les cytokines et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation affectent négativement les phases de prolifération et de différenciation des précurseurs érythroïdes, soit par action directe au niveau de la moelle osseuse (cf. *infra*), soit indirectement, *via* la restriction en fer qu'elles opèrent.

Les différents facteurs intervenant dans l'anémie des maladies chroniques sont reportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs physiopathologiques intervenant dans l'anémie des maladies chroniques, d'après Raj et al. [43]

	Facteur clef	Mécanisme	Cellules, voies d'intervention impliquées	Effets systémiques
Altération de l' homéostasie du fer	IL-6	Induit la transcription et traduction de la ferritine Stimule la production d'hepcidine	Augmentation du stockage de fer dans les cellules du SRE. Absorption intestinale et libération de fer depuis les macrophages diminuées par action de l'hepcidine	Anémie Hypoferrémie
Altération de l' érythropoïèse	Hypoferrémie	Détournement du fer vers le SRE Diminution de l'absorption intestinale du fer par action des cytokines	Diminution de la capacité de biosynthèse de l'hème des globines et de la capacité de réponse à l'EPO Réduction de la prolifération des CFU-e.	Anémie
Altération de l' intensité de la réponse érythropoïétique	Hypoferrémie	Altération de la capacité de réponse à l'EPO des BFU-e et CFU-e en raison de la restriction en fer	Diminution de la capacité de biosynthèse de l'hème et de la prolifération des progéniteurs érythroïdes	Anémie Hypoferrémie

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine multifonction produite par plusieurs variétés de cellules en réponse à divers processus inflammatoires. Elle possède un rôle clef dans la

régulation de l'inflammation, de la réponse immunitaire et de l'hématopoïèse, et exerce son activité à la fois au niveau local (tissulaire) et au niveau systémique. L'IL-6 représente désormais une cible thérapeutique potentielle pour le traitement des désordres inflammatoires et immunologiques. Des anticorps monoclonaux et des anticorps anti-récepteurs protéiques ayant la capacité de bloquer le TNF- α et l'IL-1 ont d'ores et déjà été utilisés avec succès pour la modulation des effets cytokiniques intervenant dans diverses maladies [43].

ii. Métabolisme du fer et anémie des maladies inflammatoires chroniques

Le contrôle du métabolisme du fer intervient à trois niveaux : lors de son entrée dans l'organisme par absorption intestinale, lors de son stockage dans les cellules du SRE et enfin, lors de son intégration dans le noyau hémique des cellules rouges [24, 25, 43].

Alors que l'absorption duodénale représente la principale voie d'entrée du fer dans l'organisme, les monocytes et macrophages du SRE constituent le principal système cellulaire responsable de sa mise à disposition pour l'érythropoïèse. Ils recyclent 90% du fer de l'organisme par érythrophagocytose des globules rouges sénescents [9, 25, 26]. L'intervention de l'IL-6 et de l'IL-1 se traduit par une modification du turn-over plasmatique du fer et une augmentation de l'entrée et de la rétention de celui-ci dans les cellules du SRE. Ainsi, l'anémie des individus affectés par un processus inflammatoire aigu ou chronique est caractérisée par une diminution de la sidérémie, du taux de saturation de la transferrine et de la concentration en transferrine plasmatique en dépit de l'existence de stocks de fer conséquents, ainsi que par une augmentation de la ferritinémie [4, 31, 43]. Le détournement du fer de la circulation sanguine vers le SRE joue un rôle central dans le développement de l'anémie des maladies chroniques [25-27, 46, 47, 54].

Le principal facteur de régulation intervenant dans l'homéostasie du fer est représenté par l'hepcidine, hormone peptidique produite par les hépatocytes. L'hepcidine possède un rôle clef de régulateur du transport transmembranaire du fer. Elle agit en inhibant l'absorption duodénale de fer d'une part, et en inhibant la libération de fer depuis les macrophages et les hépatocytes d'autre part [23, 43]. Son activité consiste en l'inhibition des efflux de fer au travers de la ferroportine, transporteur du fer situé à la fois sur les entérocytes, les macrophages et les hépatocytes [24, 43]. Lors d'infection ou d'inflammation, l'IL-6 libérée en grande quantité induit un accroissement rapide de la synthèse d'hepcidine, conduisant à une séquestration anormale du fer en position intracellulaire et à une hypoferrémie [23, 43]. Au contraire, l'hypoxie, l'anémie en général, la carence en fer et l'intensification de l'érythropoïèse inhibent la synthèse et la libération d'hepcidine par le foie [24, 54]. Les études ont montré que, chez les individus insuffisants rénaux chroniques, la concentration en hepcidine était corrélée positivement à la concentration plasmatique en protéines, en albumine et en créatinine, ainsi qu'au débit de filtration glomérulaire [54]. Elles ont également montré que les reins étaient impliqués pour partie dans la synthèse et l'élimination de l'hepcidine. Ainsi, l'augmentation de la concentration en hepcidine chez les individus urémiques pourrait être liée à la fois au défaut d'excrétion rénal et à l'état inflammatoire chronique rattaché à l'IRC [54].

De nombreuses cytokines pro- et anti-inflammatoires ainsi que des radicaux libres libérés au cours du processus inflammatoire affectent l'acquisition et la libération du fer par les monocytes et macrophages. Ces cytokines possèdent une action modulatrice sur la transcription des gènes qui régulent le métabolisme du fer [4, 26].

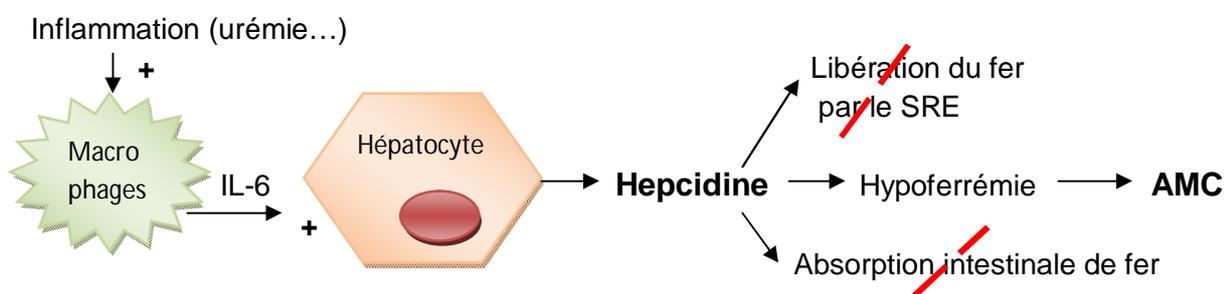


Figure 5 : Rôle de l'IL-6 dans le développement de l'anémie des maladies chroniques, modifié d'après Raj et al. [43]

iii. Anémie inflammatoire en stade terminal d'insuffisance rénale

L'anémie est l'une des principales caractéristiques du stade terminal d'insuffisance rénale. Si le défaut de synthèse d'érythropoïétine en est la cause principale, près d'un quart des patients traités à l'EPO recombinante nécessitent une augmentation des doses administrées pour atteindre l'hématocrite cible souhaité. Cette résistance relative au traitement par l'EPO est fréquemment observée en présence de certaines co-morbidités telles qu'un état inflammatoire (faisant intervenir les mêmes éléments que ceux cités précédemment, mais l'urémie joue à ce stade un rôle prépondérant), des lésions digestives avec transfert d'endotoxines depuis l'intestin, un diabète, une insuffisance cardiaque, etc. [43, 47]. Plusieurs intervenants de la phase aiguë de l'inflammation sont actuellement incriminés dans la résistance au traitement, notamment l'IL-6, le TNF- α , la CRP, le fibrinogène, la ferritine (dont la concentration sanguine est augmentée) et la transferrine (dont la concentration est diminuée). La CRP, dont la synthèse hépatique est régulée par l'IL-6, serait augmentée chez 30% à 42% des patients insuffisants rénaux chroniques [43, 45]. En moyenne, la dose d'EPO requise chez les patients chez qui la CRP est augmentée de 20 mg/L par rapport aux valeurs usuelles est 30 à 70% plus élevée que chez les patients présentant une faible concentration sérique en CRP. Une étude a rapporté que les concentrations sériques en CRP, TNF- α et IL-6 étaient indépendamment associées à une augmentation de la résistance au traitement par l'EPO [43].

En conclusion, toutes les étapes du métabolisme du fer peuvent être affectées lors de maladie inflammatoire chronique : absorption, élimination, transport et utilisation [24, 25, 27, 43]. Le résultat de ces différents phénomènes est une diminution de la disponibilité du fer pour la production d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie arégénérative légère à modérée, se développant sous deux à trois semaines, d'abord normocytaire normochrome

puis éventuellement (mais rarement) microcytaire hypochrome [4, 23, 25-27, 52, 55]. Les différents intervenants de la cascade inflammatoire pourraient devenir des cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques [11, 44].

c. Pertes hémorragiques

Il est maintenant établi de longue date que l'insuffisance rénale chronique, notamment en stade terminal, est associée à une tendance accrue aux saignements. Ceux-ci sont épisodiques et spontanés, à localisation principalement digestive (gastro-intestinaux) et intracrânienne, et constituent une cause non négligeable de morbidité et de mortalité [56, 57]. Les signes cliniques associés peuvent être relativement discrets et de faible importance clinique (pétéchies, purpura, épistaxis), mais aussi sévères et d'importance pronostique notable (hémorragies gastro-intestinales, intracrâniennes, péricardite hémorragique) [1]. Ces saignements deviennent encore plus problématiques lorsque l'individu doit subir des interventions invasives telles qu'une chirurgie, une biopsie rénale ou la mise en place d'une voie veineuse centrale [56].

La pathophysiologie qui soutient cette tendance aux saignements met en jeu des dysfonctionnements plaquettaires et un déséquilibre des médiateurs intervenant dans les fonctions de cellules endothéliales [1, 4, 12, 20, 25, 57-59]. L'urémie est le principal facteur impliqué directement ou indirectement dans l'apparition de ces phénomènes hémorragiques [12, 59]. S'ajoutent ensuite les comorbidités communément observées chez le sujet adulte ou âgé favorisant l'apparition de saignements (hypertension artérielle, athérosclérose), et l'utilisation de médicaments ou de procédés thérapeutiques susceptibles d'interférer avec l'hémostase (essentiellement en médecine humaine) [57]. Certains auteurs estiment que les pertes sanguines d'origine iatrogénique (prélèvements sanguins multiples lors d'hospitalisation) représente l'une des principales causes d'anémie chez l'animal de moins de 4,5 kg [12].

i. Physiopathologie des saignements chez l'individu urémique

L'altération de la fonction hémostatique chez les sujets insuffisants rénaux se produit à tous les niveaux d'intervention des plaquettes : adhésion, sécrétions et agrégation plaquettaires. Les différents mécanismes impliqués sont décrits dans le tableau 5 [12, 57]. Des substances toxiques accumulées dans le plasma des individus urémiques et interférant avec l'hémostase sont impliquées dans l'importance des saignements chez ceux-ci. Parmi elles, on compte notamment les dérivés de la guanidine (dont la créatinine), l'urée et l'AMP cyclique [57, 59]. Chez le chat IRC, la numération plaquettaire totale est généralement située dans les valeurs normales à normales basses [12].

Tableau 5 : Origines et mécanismes responsables des saignements observés chez les patients urémiques. Modifié d'après Gangji et al. [57].

Défaut d'adhésion et d'interactions plaquettes - paroi vasculaire	Activité sécrétoire plaquettaire défectueuse	Défaut d'agrégation plaquettaire	Rôle de l'anémie	Autres facteurs favorisants
Altération de l'activité du facteur de Von Willebrand (fvW) (en concentration normale chez l'individu urémique)	Altération du métabolisme de l'acide arachidonique (activité cyclo-oxygénase réduite) → diminution de la synthèse des thromboxanes A2 (TrxA2) [12].	Diminution de la capacité de liaison des récepteurs de surface GPIIb-IIIa au ligand fvW (liaison essentielle à l'agrégation plaquettaire) [12].	Altération de la rhéologie sanguine. Diminution de la capacité d'agrégation plaquettaire.	Médicaments : aspirine, héparine de bas PM, anticoagulants citratés, bêta-lactamines (perturbation de la membrane plaquettaire), AINS (inhibition des cyclo-oxygénases) [12].
Présence d'un inhibiteur de l'interaction plaquette - paroi vasculaire dans le plasma urémique [19] [57].	Mobilisation anormale du calcium intracellulaire [19, 57].	Altération de la capacité de liaison entre le fibrinogène et les plaquettes activées.	Diminution de l'hématocrite → diminution de la force centrifuge exercée par la masse cellulaire rouge sur les plaquettes (normalement repoussées en périphérie)	Exposition à un risque accru de saignements (biopsies rénales, pose d'un cathéter central, chirurgies...) [25, 60]. Prélèvements sanguins multiples pour le suivi de l'individu hospitalisé [1, 9, 12, 25, 33].
Augmentation des prostacyclines (AMPc : inhibiteur de l'agrégation plaquettaire) et de l'oxyde nitrique (NO) (induit la synthèse de GMPc, vasodilatateur)	Défaut de sécrétion d'ADP (participe à l'agrégation plaquettaire), d'épinéphrine et de sérotonine, en raison d'un défaut de stockage intra-plaquettaire de ces molécules.	Présence d'un inhibiteur (toxique dialysable) dans le plasma urémique [19, 57].	Diminution du nombre de liaisons hémoglobine - NO → augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique, vasodilatation et inhibition de l'activité plaquettaire.	Dialyse (pertes sanguines extracorporelles et utilisation d'anticoagulants citratés ou d'héparine) (risque hémorragique : 10-15% ; taux de mortalité par saignements : 15%) [9, 12]
			Diminution du nombre d'hématies → diminution de la synthèse de TrxA2 et de l'ADP nécessaires à l'agrégation plaquettaire	Comorbidités (maladies gastro-intestinales) [12]

ii. Localisation des saignements

▪ **Saignements digestifs**

Plusieurs études menées chez l'Homme ont révélé que les saignements gastro-intestinaux étaient plus fréquents chez les patients urémiques que chez les patients non urémiques et plus encore chez les patients dialysés [1, 25, 56, 57]. Aux Etats-Unis, les saignements gastro-intestinaux interviennent pour 3 à 7% des décès chez les patients en stade terminal d'insuffisance rénale [56]. Les pertes de sang au niveau de l'appareil digestif chez les individus sains humains et animaux sont estimées à 1 mL par jour et chaque millilitre de sang contient environ 0,5 mg de fer [31, 33, 57]. Chez les patients insuffisants rénaux, elles peuvent atteindre 1,7 à 6,9 mL/jour. A l'issue d'une autre étude, les pertes chez les patients sous hémodialyse ont été estimées à 6,3 +/- 1,1 mL/jour, contre 3,2 +/- 0,7 mL/jour chez les patients insuffisants rénaux témoins. Chez les individus en stade terminal d'insuffisance rénale, les saignements étaient associés à des ulcères gastriques (20 à 30% des cas), à une gastrite (20% des cas), à une télangiectasie au niveau de l'estomac, du duodénum, du jéjunum ou du côlon (20 à 30% des cas), à une duodénite, ou encore à une œsophagite [57].

La forte incidence des saignements gastro-intestinaux est la conséquence d'un dysfonctionnement de l'hémostase au niveau de la muqueuse gastro-intestinale et d'une hypergastrinémie [1, 4, 9, 12, 25, 29, 35, 39, 57, 59, 61].

Les gastrites urémiques ne sont pas rares chez les chats insuffisants rénaux [34, 35, 39]. La concentration sanguine en gastrine chez les chats IRC peut représenter jusqu'à vingt fois la concentration normale [29]. En temps normal, la gastrine stimule les récepteurs des cellules pariétales de l'estomac qui sécrètent des ions hydrogènes. Or, comme 40% de la gastrine circulante est métabolisée par les reins, la diminution de la fonction rénale résulte en un accroissement et une prolongation de la sécrétion de protons par les cellules pariétales stomacales. L'hyperacidité gastrique ainsi occasionnée crée une irritation de la muqueuse, des ulcérations et des hémorragies. La diffusion d'acide chlorhydrique et de pepsine au travers de la muqueuse *via* ces lésions cause de nouveaux dommages et induit une libération d'histamine par les mastocytes de la paroi gastrique. Le cycle est perpétué par l'histamine qui stimule elle-même la sécrétion d'ions hydrogène [37, 61]. Les gastrites urémiques peuvent évoluer vers des vasculites et la création d'ulcères au niveau desquels s'opèrent des pertes sang chroniques, occultes ou cliniques (méléna, hémochésie, hématurie, douleur à la palpation, anorexie, vomissements...) [12, 27, 58, 59].

▪ **Saignements intracrâniens**

Une étude japonaise portant sur des patients hémodialysés a révélé que l'incidence des hémorragies intracérébrales chez ces patients était approximativement 5 fois supérieure à celle de la population générale. Une autre étude portant sur le même sujet a publié des résultats montrant une incidence dix fois supérieure [57]. L'âge moyen d'apparition des premiers saignements dans la population hémodialysée était inférieur à celui retrouvé dans la population générale et les cas fatals d'hémorragies intracérébrales y étaient au moins 2

fois plus nombreux (entre 30 et 60%). Les maladies vasculaires et les dysfonctionnements endothéliaux chez les patients insuffisants rénaux sont fréquents et initient probablement le processus [57]. Ce type de saignements n'a pour l'instant pas été objectivé ni recherché chez le chat.

Les pertes hémorragiques multiples intervenant chez le sujet en état d'urémie correspondent à des pertes chroniques responsables du développement d'une anémie d'origine périphérique d'abord régénérative, puis progressivement arégénérative en raison de la perte conjuguée de fer indispensable à l'érythropoïèse. Le manque de fer conduit à une réduction de la synthèse d'hémoglobine (d'où une hypochromie des cellules rouges) et à un retard de maturation des précurseurs qui continuent de se multiplier (d'où une microcytose) [42, 52, 53].

3. Facteurs d'exacerbation de l'anémie

a. Le stress oxydatif

La relation entre anémie et stress oxydatif est complexe. Des études récentes menées chez l'Homme suggèrent que l'hypoxie liée à l'anémie lors de MRC pourrait contribuer à la progression de l'insuffisance rénale. La réduction de l'oxygénation induirait un stress oxydatif responsable de dommages tissulaires rénaux [4, 27, 48, 62, 63]. Ainsi, l'anémie serait en elle-même responsable d'une augmentation du stress oxydatif lors d'insuffisance rénale chronique.

Le rein représente à lui-seul 10% de la consommation globale en oxygène de l'organisme et est le siège d'un métabolisme aérobie majeur qui produit des espèces oxydantes en grande quantité (peroxyde d'hydrogène, acide hypochlorique, oxyde nitrique, radicaux hydroxyles, ions superoxydes). Une proportion anormalement élevée d'espèces oxydantes et une déplétion en substances antioxydantes ont été rapportées chez des patients atteints de MRC [45, 48, 62]. Le stress oxydatif, responsable de réactions de peroxydations lipidiques, était d'autant plus intense que la fonction rénale était altérée [45].

Lors d'une étude menée par P. Roudebush, des chats atteints naturellement de MRC ont été nourris avec une alimentation humide supplémentée avec des antioxydants (vitamines C et E, béta-carotènes) pendant 4 semaines. Les résultats ont montré que, comparativement à des chats sains, les chats en stade 2 d'insuffisance rénale avaient une forte propension à développer un stress oxydatif. Les suppléments antioxydants réduisaient les dommages sur l'ADN et la concentration sérique des produits issus de son oxydation (8-hydroxy-2'-desoxyguanine) était significativement réduite dans les cellules des chats supplémentés [62].

Du fait de sa structure, l'hémoglobine des chats est particulièrement sensible au stress oxydatif [3]. Une étude rétrospective a montré que le pourcentage de corps de Heinz dans les hématies des chats insuffisants rénaux était supérieur à celui des chats sains, et que les chats présentant un taux anormalement élevé de corps de Heinz étaient plus

anémiés que les autres. Les cellules rouges contenues dans un plasma urémique présenteraient un risque accru d'hémolyse, en raison d'un dysfonctionnement des pompes membranaires Na-K-ATPase et d'une régénération insuffisante de la forme réduite du tampon glutathion nécessaire à la protection de l'hémoglobine contre l'oxydation [3].

Au bilan, le stress oxydatif dû aux espèces oxydantes et aux toxines urémiques lors de MRC entraîne la mort prématurée des hématies et une aggravation de l'anémie [9, 27, 47, 53]. De son côté, l'anémie est elle-même responsable d'un accroissement du stress oxydatif par induction de la production d'espèces oxydantes [47].

La réduction de la durée de vie des hématies chez le chat urémique (jusqu'à 50% de la durée de vie normale de 70 à 80 jours) concourrait en grande partie à l'anémie des chats insuffisants rénaux [3, 4, 19, 25, 29, 34, 52, 62, 64, 65]. Ces données soulignent l'intérêt d'instaurer un traitement antioxydant chez les individus atteints de MRC [47].

b. Facteurs de répression de l'érythropoïèse

i. Les toxines urémiques

Les toxines urémiques telles que l'urée, les phénols, les polyols, la spermine, la putrescine, l'ammoniac, l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la ribonucléase, accumulées lors d'insuffisance rénale, ont une action antiproliférative directe sur la moelle osseuse hématopoïétique [9, 12, 43, 52, 57, 59, 65]. Les effets hématologiques de ces substances font l'objet de peu de publications chez le chien et le chat [12, 59]. Certains essais plaçant des cultures cellulaires de moelle osseuse dans un sérum urémique ont révélé que l'hématopoïèse effectuée par ces cellules était inférieure à celle effectuée dans des conditions plasmatiques normales. D'autres n'ont pas retrouvé ces résultats [9].

ii. Rôle des cytokines inflammatoires

A l'altération de la synthèse et de l'activité biologique de l'EPO endogène lors de MRC, s'ajoute l'action négative exercée par les cytokines et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sur les étapes de prolifération et de différenciation des précurseurs érythroïdes. Les principaux intervenants sont l'IL-6, le TNF- α , l'IFN- γ , l'IFN- α et l'IL-1. Ils exercent des effets pro-apoptotiques sur les BFU-e et CFU-e, répriment l'expression des récepteurs à EPO et des facteurs pro-hématopoïétiques (notamment le stem cell factor, SCF) et ont des effets toxiques directs *via* l'intervention de radicaux libres (oxyde nitrique et anions superoxydes) [4, 26, 27, 43, 52, 53].

Les études ont montré que le niveau de concentration en EPO chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques était insuffisant comparativement à la sévérité de leur anémie. Elles ont également mis en évidence que la qualité de la réponse des précurseurs érythroïdes à la stimulation par l'EPO était corrélée à la quantité de cytokines circulantes, de telles sortes que si le TNF- α et l'IFN- γ sont présents en quantité

importante, le niveau d'EPO nécessaire à la restauration des colonies de précurseurs est supérieur à la normale [23, 26, 27, 44, 46, 52]. Une autre a montré que la répression exercée par un plasma à la fois urémique et inflammatoire sur la croissance des CFU-e était supérieure à celle exercée par un plasma urémique seulement [44]. Les cytokines inflammatoires exerceraient une action modulatrice sur les étapes de fixation de l'EPO sur son récepteur, de transduction du signal et de transcription des facteurs activant les processus mitogènes et les phosphorylations en chaîne [23, 26, 27, 44, 52].

iii. L'hyperparathyroïdisme

L'hyperparathyroïdisme secondaire est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique. Son rôle dans l'anémie des MRC est rapporté dans un grand nombre d'études. Deux mécanismes principaux peuvent expliquer l'exacerbation de l'anémie lors d'hyperparathyroïdisme secondaire : l'effet toxique direct de la PTH sur la synthèse d'EPO et les progéniteurs érythroïdes (hémolyse, stress oxydatif), et l'effet indirect, résultant en une fibrose de la moelle osseuse [1, 4, 6, 12, 13, 19, 25, 29, 34, 59, 65]. Une étude menée chez des chiens insuffisants rénaux chroniques a montré que la concentration en PTH sérique était plus élevée chez les animaux anémiés que chez ceux qui ne l'étaient pas. Dans la même étude, une parathyroïdectomie avait pour effet de faire recouvrir aux érythrocytes une durée de vie similaire à celle des animaux sains. Une étude similaire menée chez l'Homme a fourni les mêmes résultats [1, 47]. Enfin, l'hyperparathyroïdisme et la myélofibrose en résultant constitueraient des facteurs de résistance aux traitements de remplacement hormonal et la correction de l'hyperparathyroïdisme permettrait, dans certains cas, d'améliorer la réponse à l'EPO exogène [1, 4, 6, 13, 19, 25, 29, 47, 66]. Les effets de l'hormone PTH sur l'anémie d'origine rénale ne font pas encore l'objet de consensus chez le chien et le chat [12].

iv. Carence en folates, vitamine B12 et vitamine C

De nombreuses vitamines B, notamment la vitamine B6, B12 (cobalamine) et l'acide folique sont indispensables à la synthèse de l'ADN et donc à la prolifération des précurseurs érythroïdes [9, 12, 23, 25, 42, 65].

Chez le chat comme chez l'Homme, les carences vitaminiques sont de plus en plus rares du fait de la supplémentation vitaminique quasi systématique des rations alimentaires industrielles [10]. Cependant, une diminution de l'apport alimentaire (anorexie) ou une perte excessive de folates et de vitamine B12 du fait de troubles intestinaux (diarrhées, vomissements) ou au cours d'une dialyse peuvent exacerber l'anémie [13, 19, 25, 29, 42, 61]. Par ailleurs, l'administration d'antiacides (inhibiteurs de la pompe à protons) serait responsable d'une diminution du taux sérique de vitamine B12 [23].

Aucune évaluation des concentrations en vitamines n'a pour l'instant été réalisée chez le chien ou le chat atteint de MRC [12]. Le traitement de la cause déclenchante ainsi qu'une complémentation orale adéquate en vitamine C, vitamine B6, B12 et folates sont conseillés chez le chat, même si on ne dispose actuellement d'aucune donnée définitive

concernant les besoins dans cette espèce. La vitamine C possède un rôle antioxydant et améliore l'absorption et la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse [9, 12, 22, 52, 61].

v. Intoxication à l'aluminium

L'utilisation répétée de chélateurs des phosphates à base d'aluminium (hydroxyde, carbonate ou oxyde d'aluminium) lors de la prise en charge de l'IRC chez le chat peut conduire à une intoxication à l'aluminium [30, 67]. En effet, les excédants d'aluminium étant normalement éliminés dans les urines, les animaux insuffisants rénaux chroniques sont davantage exposés à une intoxication. En outre, un accroissement de l'absorption intestinale de cet élément a également été mis en évidence chez les individus IRC [67]. Les signes cliniques associés à une intoxication à l'aluminium chez les petits animaux sont habituellement neuromusculaires et peuvent être subtiles (fatigabilité, intolérance à l'exercice) ou plus marqués (altération sévère de la conscience, coma, parésie). L'aluminium interfère avec le métabolisme du fer et les enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème de l'hémoglobine. Une anémie microcytaire hypochrome peut alors également se développer et précéder les signes neurologiques [30, 47, 66, 67]. Ces effets sont cependant rares chez le chat [30]. Un arrêt transitoire du traitement aux chélateurs permet généralement l'arrêt des signes cliniques et une résolution de l'anémie [67].

vi. Procédés de dialyse

Certaines thérapies mises en place chez l'individu insuffisant rénal chronique sont elles-mêmes responsables de l'apparition ou plus souvent de l'aggravation de l'anémie. Il s'agit notamment des procédés de dialyse. L'hémodialyse chez le chat est pratiquée dans quelques centres spécialisés des Etats-Unis mais son développement est limité en raison du coût des équipements et de la prise en charge, et des difficultés d'ordre pratique [22]. Elle est actuellement préférentiellement instaurée lors d'insuffisance rénale aiguë ou lors de crises urémiques chez l'animal insuffisant rénal chronique [68, 69].

L'anémie de l'individu dialysé est typiquement multifactorielle. Toutes les causes d'anémie précédemment décrites sont potentiellement présentes lors de dialyse et leurs effets se trouvent exacerbés par le procédé [24-26, 45, 47, 68]. Par ailleurs, l'administration d'anticoagulants (héparine) aux individus subissant une dialyse (afin de maintenir en état la voie veineuse et de limiter la formation de caillots sanguins au niveau du filtre), prédispose les individus à des saignements plus importants. Aussi, tout sujet insuffisant rénal chronique devant subir une dialyse doit bénéficier, au préalable, puis pendant les périodes de dialyse, d'une supplémentation adéquate en fer [9, 22, 47].

Conclusion

Les causes d'anémie chez l'individu atteint d'une maladie rénale chronique sont multiples. L'insuffisance de synthèse d'érythropoïétine endogène, essentielle à la multiplication et à la croissance des progéniteurs érythroïdes dans la moelle osseuse, est considérée comme la principale origine du syndrome anémique. D'autres phénomènes, secondaires, mais néanmoins non négligeables sont incriminés. Ils affectent notamment le fer, second élément indispensable à la maturation des cellules rouges, dont le métabolisme et la régulation sont profondément modifiés.

Le rôle déterminant de l'urémie associée à la défaillance rénale mérite d'être souligné. Elle se trouve en effet impliquée dans l'apparition, le maintien ou l'aggravation de certains phénomènes tels que l'état inflammatoire chronique, la répression de l'érythropoïèse, l'augmentation des pertes chroniques de sang et de fer et l'anorexie [27].

Parmi toutes les causes d'anémie répertoriées lors d'IRC chez le chat, certaines interviennent prioritairement : 1) le déficit de synthèse d'EPO par le rein, 2) la répression de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse et l'altération de l'activité de l'EPO endogène par les cytokines inflammatoires et les toxines urémiques, 3) la réduction de la durée de vie des hématies du chat, sensibles stress oxydatif et enfin 4) dans certains cas, une mauvaise réponse de la moelle osseuse aux stimulations par l'érythropoïétine [46, 52].

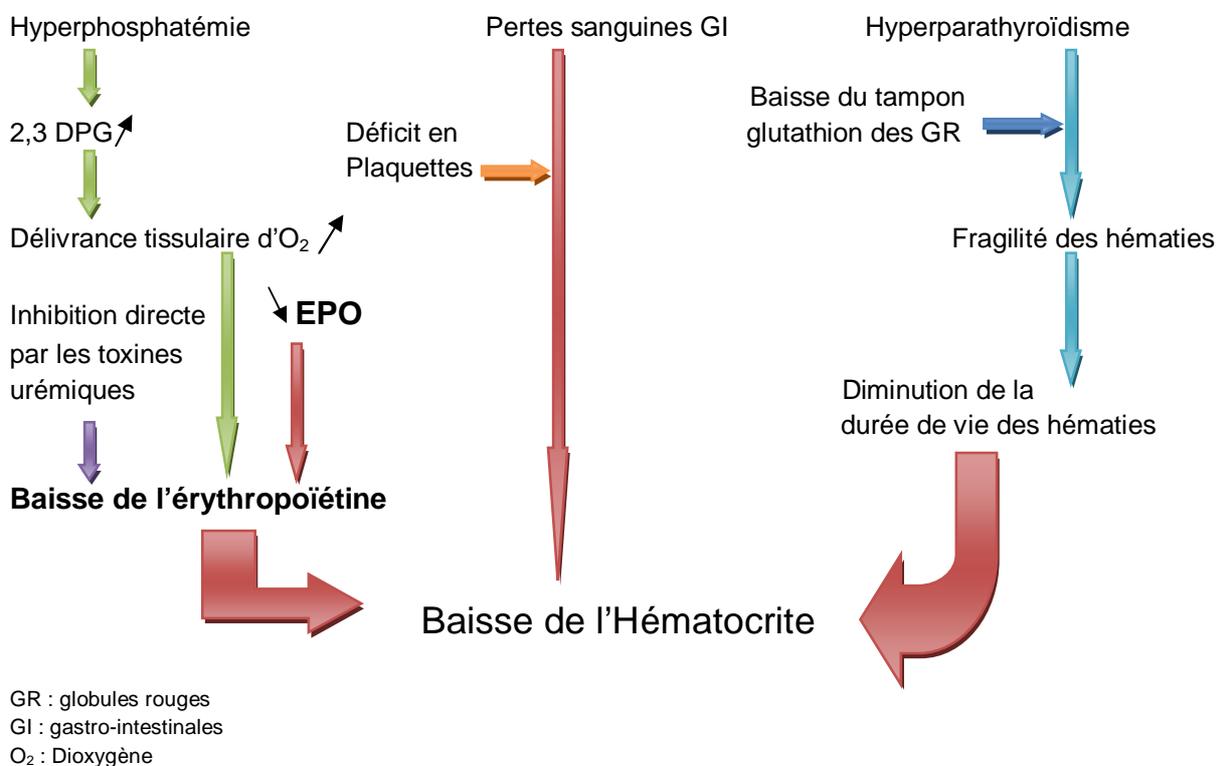


Figure 6 : Pathogénie de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique, d'après D. Senior [22]

C. Importance de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique

1. Prévalence de l'anémie chez les insuffisants rénaux chroniques

a. Données en médecine humaine

i. Prévalence globale

Toutes les études menées récemment chez l'Homme montrent que l'anémie est une anomalie fréquente chez les individus atteints de maladies rénales chroniques [70]. Au moment de débiter une thérapie par dialyse, près de deux tiers des patients dont l'anémie n'a été pas prise en charge présentent un hématoците inférieur à 30% (VU : 36-48 % chez la femme, 40-52 % chez l'Homme) [51]. Selon I.C. McDougall, avant l'avènement de la thérapie de remplacement hormonal, seuls 3% des individus nécessitant une dialyse présentaient un taux d'hémoglobine normal. Chez la plupart des patients, la concentration en hémoglobine sanguine était située vers 6-8 g/dL (VU : 12-17 g/dL). A la fin des années 80, près de 10% des patients requéraient des transfusions sanguines régulières en complément de la dialyse. La sévérité de l'anémie apparaissait indépendante de la cause initiale de l'insuffisance rénale [19]. Actuellement, on estime que l'IRC et l'anémie qui y est associée sont encore largement sous-diagnostiquées aux Etats-Unis : seuls 11% des cas présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m² (stades 3 à 5 de l'insuffisance rénale, voir annexe 3) seraient diagnostiqués, et seule une minorité des cas diagnostiqués bénéficierait d'une recherche d'anémie [17].

Une étude rétrospective de M.L. Thorp et E.S. Johnson, menée chez 5885 patients entre 1997 et 2004, s'est fixé pour objectif de caractériser l'association entre l'anémie et l'insuffisance rénale chronique (définie selon la concentration en créatinine sérique évaluée sur 90 jours et correspondant à un DFG compris entre 15 et 60 mL/min/1,73 m²). Afin de minimiser l'impact d'autres causes pré-existantes d'anémie, seuls les patients présentant un DFG initialement normal (c'est-à-dire DFG > 60 mL/min/1,73 m²) puis deux mesures de DFG indiquant l'existence d'une insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) ont été recrutés pour l'étude. Les patients ayant bénéficié d'une thérapie par des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ou de transfusions sanguines ont été exclus de l'étude. L'âge (toujours supérieur à 20 ans), la pression systolique, l'indice de masse corporelle, le taux de cholestérol de type LDL ont été pris en compte dans l'étude. Les données collectées correspondaient au taux de mortalité (toutes causes confondues), au taux d'hospitalisation pour maladie cardiovasculaire et au taux d'individus atteignant le stade terminal de l'insuffisance rénale.

Parmi les 8761 patients insuffisants rénaux et anémiés intégrés dans l'étude, 10,2% présentaient une concentration d'hémoglobine inférieure à 10,5 g/dL (anémie sévère), 29,7%

présentaient une concentration en hémoglobine comprise entre 10,5 et 12,5 g/dL (anémie modérée) et 60,1% d'entre eux présentaient une concentration en hémoglobine supérieure à 12,5 g/dL (anémie légère) [51].

ii. Prévalence de l'anémie en fonction du stade de l'IRC

L'anémie des sujets insuffisants rénaux est corrélée de manière positive avec le DFG, utilisé en médecine humaine pour définir le stade d'insuffisance rénale [17, 51]. Plus l'insuffisance rénale progresse, plus l'anémie s'aggrave [51, 71-74]. Le stade 3 de la classification de l'insuffisance rénale apparaît être le stade à partir duquel les signes associés à l'anémie sont aisément observables. Cependant, une diminution de l'hémoglobine peut être observée dès les stades précoces de la classification des MRC, lors de dysfonctionnement rénal modéré [70].

La prévalence de l'anémie (Hb <12g/dL) chez le patient IRC serait d'environ 27% aux stades 1 et 2, 50% en stade 3 et 4 et enfin 76% en stade 5 [17, 70, 74]. Selon Wish et Coyne, parmi les 8 millions de personnes atteintes d'une insuffisance rénale de stade III aux Etats-Unis, la moitié serait anémiée [71]. Enfin, selon l'étude de R.P. Silva *et al.* menée chez 174 patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive, la prévalence de l'anémie était de 38% chez les individus présentant une défaillance rénale légère, 48% lors de défaillance rénale modérée, 77% lors de défaillance rénale sévère et enfin 87% en stade terminal d'insuffisance rénale. La concentration en hémoglobine était corrélée négativement avec le stade d'insuffisance rénale (corrélation significative) [73].

iii. Prévalence de l'anémie en fonction de l'âge et du sexe des individus

Selon l'étude de Thorp et Johnson et celle d'Y.-L. Lee (2009), l'augmentation de l'âge des patients est corrélée significativement à une diminution de la concentration en hémoglobine et donc à une aggravation de l'anémie [49, 51]. Aucune influence du sexe sur la prévalence de l'anémie n'a été mise en évidence dans ces deux études [51]. Ce dernier résultat diffère cependant selon les auteurs, les MRC en stade 3 ne concerneraient que 2,9% de femmes contre 17,9% d'hommes selon C. Dalton et R. Schmidt [17].

iv. Autres facteurs modifiant la prévalence

Selon l'étude de Thorp et Johnson, les patients qui possédaient les plus bas taux d'hémoglobine étaient fréquemment des patients présentant des co-morbidités telles qu'une pathologie coronarienne (39% avec Hb <10,5 g/dL contre 33% avec Hb >12,5 g/dL), une insuffisance cardiaque congestive (40% avec Hb <10,5 g/dL contre 23% avec Hb >12,5 g/dL), un diabète (44% avec Hb <10,5 g/dL contre 31% avec Hb > 12,5 g/dL), ou une

rétinopathie (15% avec Hb <10,5 g/dL contre 6% avec Hb >12,5 g/dL) (associations significatives) [51].

b. Chez le chat

i. Prévalence globale

Aux Etats-Unis, on estime que l'association anémie – IRC concerne 2 à 3 millions de chats parmi les 61 millions d'individus recensés (soit 3,3 à 5% de la population) [75]. Selon certains auteurs, l'anémie affecterait 32 à 65% des chats présentant une MRC [9].

Lors des nombreuses études menées chez le chat IRC, l'anémie est couramment citée comme une complication de forte prévalence.

En 1999, une étude menée chez 126 chats s'est donné pour objectif de déterminer la nature et la prévalence des différentes causes de transfusion dans cette espèce. Les résultats ont montré que l'anémie due à une érythropoïèse défailante était la seconde cause de transfusion chez le chat (38% des cas), après les pertes hémorragiques (52% des cas) et devant les causes hémolytiques (10% des cas) [76, 77]. Parmi les 66 cas de pertes hémorragiques, 10 (15%) étaient dus à des saignements gastro-intestinaux et 9 (13,6%) étaient associés à une insuffisance rénale. Parmi les 48 cas d'érythropoïèse défailante, 21 (44%) étaient dus à une IRC. La maladie la plus fréquemment mise en cause dans les cas d'anémie multifactorielle était également l'insuffisance rénale chronique. Les pertes par saignements gastro-intestinaux ont été la plupart du temps retrouvées chez des animaux IRC. Les auteurs ont par ailleurs constaté que la proportion de chats transfusés en raison d'une insuffisance d'érythropoïèse était supérieure à celle retrouvée dans des études similaires chez le chien [76].

En 2004, Weingart *et al.* ont mené une étude chez 91 chats transfusés et fait le bilan des causes de transfusions ainsi que des degrés de sévérité des anémies observées. Une anémie sévère (Ht <15%) était la cause de transfusion la plus fréquente : 110 cas (soient 67,3%), parmi lesquels 52,3% étaient dus à une insuffisance d'érythropoïèse. Quarante-neuf chats (soient 30,2% des transfusés) présentaient une anémie modérée (Ht = 15-20%), parmi lesquels 38,8% présentaient un défaut d'érythropoïèse. Les cas avérés d'insuffisance rénale représentaient 6,6% des causes de transfusion [78].

Enfin, 20% des cas de transfusions chez le chat étaient dus à une MRC dans l'étude rétrospective menée par Castellanos *et al.* entre 1997 et 2000 [79].

En conclusion, l'anémie due à une érythropoïèse insuffisante constitue la seconde cause de transfusion chez le chat, après les pertes hémorragiques, et devant les causes hémolytiques. Dans un grand nombre de cas, la défailance de l'érythropoïèse est liée à une insuffisance rénale chronique [76-78, 80]. Enfin, certaines études rapportent que la proportion de chats transfusés pour cause d'anémie associée à une MRC est supérieure à celle retrouvée chez le chien (4 à 14% des chiens transfusés étaient concernés) [79].

ii. Prévalence de l'anémie en fonction du stade IRIS de l'IRC

La terminologie utilisée dans la pratique courante pour décrire les différents stades des MRC chez le chien et le chat est confuse [81]. C'est pourquoi l'International Renal Interest Society (I.R.I.S.) a proposé une classification des différents stades selon les valeurs de la concentration en créatinine plasmatique (marqueur indirect de la fonction rénale, largement utilisé en pratique). Cependant, le débit de filtration glomérulaire (estimé à partir de la créatinine et utilisé dans les classifications chez l'Homme), pourrait devenir le critère de classification chez le chien et le chat. Des sous-niveaux sont également définis selon les valeurs de la pression artérielle et la protéinurie, éléments qui interviennent dans l'évolution et le pronostic de l'IRC [30, 65, 81]. Cette classification est utile au diagnostic, au pronostic et à la démarche thérapeutique lors de maladies rénales chroniques [81, 82]. La terminologie anglo-saxonne, différente de la terminologie française, notamment en ce qui concerne la définition de « l'insuffisance rénale chronique », est indiquée en annexe 1. La correspondance établie entre les stades IRIS et la progression des MRC est fournie en annexe 2.

Tableau 6 : Classification des maladies rénales chroniques du chat selon l'International Renal Interest Society (2006), d'après [30, 32, 37, 64, 81-83].

Stade IRIS	Fonction rénale résiduelle	Créatinine plasmatique chez le chat	Signes cliniques et biologiques
1	Entre 100 et 33%	<140 µmol/L (16mg/L)	Non azotémique Anomalies : - inaptitude à concentrer les urines - palpation des reins anormale ou lésions rénales échographiques - protéinurie d'origine rénale - anomalies histologiques (biopsies) - augmentation de la créatinine sur certain s prélèvements
2	Entre 33 et 25%	140-249 µmol/L (16-28 mg/L)	Azotémie légère Signes cliniques de MRC faibles ou absents. Développement d'un hyperparathyroïdisme secondaire et de déséquilibres hydro-électrolytiques (hypokaliémie...)
3	Entre 25 et 10%	250-440 µmol/L (29-50 mg/L)	Azotémie modérée Signes cliniques présents (ex : douleurs osseuses, gastrite urémique, acidose métabolique, anémie ...)
4	Moins de 10 %	≥ 441 µmol/L (50mg/L)	Azotémie sévère Signes cliniques sévères dus à la MRC et aux complications. Survie impossible sans dialyse ou transplantation rénale. Crises urémiques

Note : Les notions de crises urémiques et d'azotémie sont définies en annexe 1.

En toute rigueur, la détermination du stade IRIS doit se faire chez un animal normalement hydraté (correction de la composante pré-rénale de l'IR) et chez lequel la MRC est stabilisée (la créatininémie peut subir des variations importantes d'un jour à l'autre chez le même animal). Lorsqu'une insuffisance rénale aiguë ou une phase de décompensation de l'IRC est observée chez un chat atteint de MRC, il est conseillé d'attendre d'avoir stabilisé l'insuffisance rénale pendant 4 à 8 semaines avant de pouvoir déterminer précisément le stade IRIS de la MRC [65, 81].

Les valeurs obtenues dans l'étude de King *et al.* pour l'hématocrite et l'hémoglobine sanguine en fonction des stades IRIS de l'IRC sont reportées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres de base des chats insuffisants rénaux à J0 de l'étude de J.N. King et S. Tasker, modifié d'après [64].

Paramètre	Ensemble des chats (n=190)		Stade 2 IRIS (n=109)		Stade 3 IRIS (n=65)		Stade 4 IRIS (n=16)	
	Moyenne	% de chats > ou < à la valeur de référence	Moyenne	% de chats > ou < à la valeur de référence	Moyenne	% de chats > ou < à la valeur de référence	Moyenne	% de chats > ou < à la valeur de référence
Créatininémie (mg/L)	31 +/- 14	93,1% >	24 +/- 3	88% >	35 +/- 6	100% >	68 +/- 15	100 % >
Hémoglobinémie (g/dL)	10,09 +/- 2,22	27,1% <	10,59 +/- 2,02	17,3 % <	9,85 +/- 2,23	32,3% <	7,64 +/- 1,73	73,3 % <
Hématocrite (%)	33,4 +/- 7,0	13,3% <	35,3 +/- 6,5	4,8% <	32,3 +/- 6,8	17,7% <	25,7 +/- 5,0	53,3 % <

Valeurs de référence utilisées dans l'étude : créatinine plasmatique : **2.3-20 mg/L** ; Hémoglobine sanguine : **9-15 g/dL** ; Hématocrite : **25-48 %**.

Ainsi, il apparaît d'après ces résultats que l'anémie est présente dès les stades précoces d'insuffisance rénale chronique et non pas seulement aux stades les plus avancés. Selon les valeurs de l'hématocrite, près de 5% des individus en stade 2 sont concernés par une anémie, près de 18% en stade 3 et plus de la moitié des individus en stade 4 [64]. On notera que les prévalences diffèrent, selon que l'on se réfère aux valeurs de l'hémoglobine sanguine ou bien à l'hématocrite. Selon d'autres auteurs, l'anémie due à l'IRC chez le chat s'observe principalement lors d'IRC modérée à sévère, et l'origine rénale de l'anémie apparaît moins probable lorsque les concentrations en créatinine et urée sanguines sont normales ou faiblement augmentées [3, 32, 84].

Selon C. Langston, l'anémie concerne environ 10% des chats au moment du diagnostic de l'IRC et plus de 50% d'entre eux au moment de la mort de l'animal [30].

Selon G.F. Grauer enfin, l'anémie fait partie, comme la perte de poids chronique, la diminution de l'appétit et la diminution de la densité urinaire, des signes précoces de l'insuffisance rénale chronique, en stade subclinique [36, 85].

iii. Prévalence de l'anémie en fonction de l'âge, de la race et du sexe des animaux

Les résultats concernant l'impact de l'âge sur la prévalence de l'anémie chez les chats insuffisants rénaux diffèrent selon les auteurs.

Aucune donnée sur la prévalence de l'anémie d'origine rénale selon les races des chats ou leur sexe n'est actuellement disponible.

2. Importance pronostique de l'anémie chez les insuffisants rénaux

a. Conséquences de l'anémie lors d'IRC

Chez l'Homme comme chez l'animal, l'anémie développée par les insuffisants rénaux chroniques est responsable d'une altération de la qualité de vie des individus (fonctions cognitives, immunitaire, activité physique), d'une aggravation des co-morbidités, de la progression de l'insuffisance rénale (notamment en raison de l'hypoxie tissulaire qu'elle induit), mais aussi de l'aggravation ou de l'apparition de signes cardio-vasculaires qui ont un réel impact sur le pronostic vital [17, 43, 49, 70, 73, 74].

L'anémie est responsable d'une diminution de la quantité d'oxygène apportée par unité de volume sanguin. Pour lutter contre l'hypoxie tissulaire, des mécanismes compensateurs se mettent en place. En début d'évolution, les résistances vasculaires périphériques diminuent, une hypotension artérielle s'installe, le système rénine-angiotensine-aldostérone est alors activé. En réponse, la pression artérielle et le travail cardiaque s'accroissent afin d'améliorer la perfusion des zones périphériques. Le choc précordial est plus marqué, le pouls bondissant et la diminution de la viscosité sanguine induit parfois un souffle cardiaque dit « anémique ». Une tachypnée est également fréquemment observée [17, 43, 70, 73, 77, 86]. Le myocarde supporte bien cette surcharge de travail pendant une période relativement longue. Mais ces adaptations peuvent ensuite entraîner des modifications structurales et fonctionnelles du cœur, bien décrites chez l'Homme mais pas chez le chat. Dans l'espèce humaine, si le stress myocardique persiste, une hypertrophie cardiaque gauche puis une insuffisance cardiaque congestive (ICC) s'installent progressivement [17, 43, 70, 77]. Des signes de décompensation apparaissent, tels qu'une cardiomégalie marquée, une congestion pulmonaire, de l'ascite ou des œdèmes. En retour, la défaillance cardiaque contribue à augmenter les dommages rénaux et à aggraver l'anémie : l'ischémie rénale qui en découle multiplie les lésions et aggrave la progression de l'IRC [17, 70, 74, 86]. Un cercle vicieux se met en alors en place, récemment désigné chez l'Homme sous les termes de « syndrome cardio-rénal » (« *cardio-renal anemia syndrome* »). Il décrit les effets mutuels de l'anémie, de la maladie rénale chronique et des affections cardiovasculaires associées. Chacune des entités agit en aggravant l'autre et en augmentant le risque de morbidité et de mortalité du patient. Les interactions font intervenir l'hyperactivité du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone, les espèces oxydantes et l'oxyde nitrique en excès, ainsi que l'état

inflammatoire chronique [17, 70, 74, 86]. Divers autres facteurs et co-morbidités peuvent être présents et augmenter la probabilité d'apparition d'un événement cardio-vasculaire [49, 86, 87].

La réduction de l'oxygénation du tissu cardiaque liée à l'anémie induit une augmentation du stress oxydatif, accélère la mort des cardiomyocytes et se traduit par une fibrose myocardique qui accroît le risque de cardiomyopathie ischémique. La progression de cette dernière altère la qualité de la systole et favorise l'installation d'une cardiomyopathie par surcharge volumique [17, 70, 86].

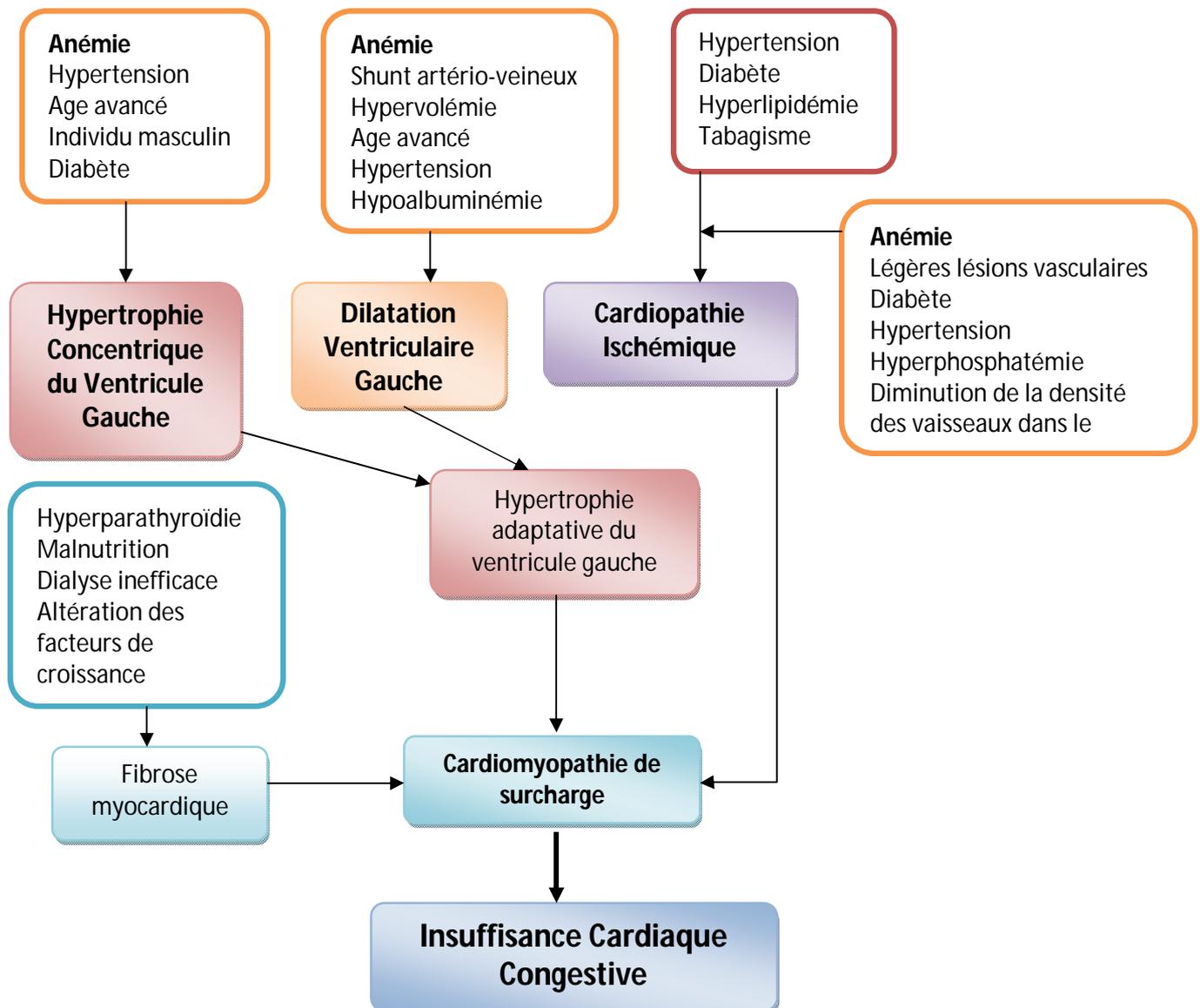


Figure 7 : Facteurs intervenant dans le développement des cardiopathies chez les patients présentant une maladie rénale chronique (« Cardio-renal anemia syndrome »), d'après P.S. Parfrey et al., 1996 [86].

Le syndrome cardio-rénal a de nombreuses implications pronostiques chez l'Homme atteint d'une maladie rénale chronique (Cf. *infra*) et l'anémie est au centre des interrelations pathologiques entre les différentes entités [17, 49, 70, 74, 86].

Le syndrome cardio-rénal est une notion récente, qui a été définie pour la première fois chez l'Homme en 2004 par la NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute). Aucune donnée n'est actuellement disponible chez le chien ou le chat. On sait néanmoins que les cardiomyopathies ischémiques sont fréquentes chez l'Homme, mais excessivement rares dans l'espèce féline. Le syndrome cardio-rénal ne constitue donc pas *à priori* une conséquence courante de l'anémie d'origine rénale dans cette espèce.

b. Données pronostiques chez l'Homme

Plusieurs études menées chez l'Homme ont révélé que l'importance de la protéinurie, l'augmentation de la créatinine plasmatique et la diminution de la concentration en hémoglobine constituaient les principaux facteurs de risque de mortalité au stade terminal d'insuffisance rénale [49, 64]. D'autres ont mis en évidence une corrélation positive indépendante entre l'anémie et le risque de mortalité d'une part, les accidents cardiovasculaires d'autre part ou encore la progression de l'insuffisance rénale, chez des individus qui présentaient soit une ICC, soit une IRC, soit un diabète. Ces résultats étaient cependant difficiles à généraliser en raison du ciblage particulier des populations étudiées [51]. Menée au sein d'une population âgée (≥ 70 ans) atteinte de MRC (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), l'étude de Y.-L. Lee a montré que les patients qui présentaient les plus basses concentrations en hémoglobine sanguine étaient les patients chez qui les paramètres rénaux (DFG, créatinine sérique) étaient les plus dégradés [49].

Selon Thorp et Johnson et Lee *et al.*, l'étude parallèle des valeurs du DFG et des valeurs de concentration en hémoglobine permet une évaluation plus précise du statut réel d'insuffisance rénale des patients [49, 51]. En effet, les résultats ont suggéré que l'impact de certains paramètres associés au DFG, dont la concentration en hémoglobine sanguine, apparaîtrait à des stades plus précoces de la maladie que les modifications du DGF elles-mêmes. De ce fait, deux patients ayant le même DFG estimé mais des valeurs de concentration en hémoglobine différentes, auraient en réalité des DFG différents, et le patient présentant la concentration en hémoglobine la plus basse serait celui dont l'insuffisance rénale est la plus avancée [51]. L'étude a mis en évidence une association forte entre l'anémie et la mortalité, entre le DFG et la mortalité, aussi bien lorsque les variations des deux paramètres étaient étudiées séparément que lorsqu'ils étaient étudiés ensemble. L'anémie et le DFG apparaissaient donc corrélés à une augmentation du risque de mortalité [51]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de Lee *et al.*, qui ont conclu leurs travaux en soulignant l'importance de prendre en compte le degré de sévérité de l'anémie pour évaluer la progression de l'insuffisance rénale chronique et mieux la prendre en charge [49].

Ils ont estimés, pour les patients présentant une anémie sévère (Hb $< 10,5$ g/dL), que le risque de mortalité était en moyenne multiplié par 5,27 (4,37 - 6,35), que le taux d'hospitalisation pour maladie cardiovasculaire était multiplié lui-même par 2,18 (1,76 - 2,70), et que le risque d'atteindre le stade terminal d'insuffisance rénale était multiplié par 5,46

(3,38 - 8,82), comparativement aux patients non anémiques. Leur étude concluait à une association entre l'anémie et les hospitalisations pour affection cardiovasculaire, l'atteinte du stade terminal d'insuffisance rénale ou le décès du patient. Cette association devenait plus importante lorsque l'anémie s'aggravait, faisant ainsi de l'anémie un facteur pronostique majeur [51].

En médecine humaine, les complications cardiovasculaires (coronaropathies, ICC, cardiomyopathies ischémiques principalement) constituent des co-morbidités extrêmement fréquentes chez les patients IRC de tout stade et demeurent la principale cause de décès (42% des décès chez les individus en stade terminal d'insuffisance rénale chroniques aux Etats-Unis et au Canada) [70, 73, 74, 86]. L'insuffisance cardiaque congestive concernerait près de 40% des individus présentant une IRC modérée à sévère et 31 à 60% des individus en stade terminal d'insuffisance rénale [70, 86]. Le risque de développer une cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche chez ces derniers augmenterait de 6% chaque fois que la concentration en hémoglobine diminuerait de 1 mg/dL [86]. Les cardiomyopathies ischémiques constituent un facteur de risque indépendant de mortalité et concerneraient près de 33% des patients insuffisants rénaux au moment d'initier la dialyse [86].

L'anémie constitue un facteur de risque indépendant d'apparition de signes cardiovasculaires. Associée à une MRC, leurs effets sont synergiques et accroissent le risque d'ICC et de mortalité globale (multiplication du risque relatif d'apparition d'événements cardio-vasculaires par 1,5) [70, 73, 88]. L'anémie a été répertoriée parmi les cinq principaux facteurs de risque cardiovasculaire, avec le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme (auquel on peut ajouter, selon les auteurs, le vieillissement des patients) [49, 70, 73]. De nombreuses études ont révélé l'existence d'une corrélation négative entre la concentration en hémoglobine et la sévérité de l'insuffisance cardiaque définie selon la classification NYHA (New York Heart Association) : plus la concentration en hémoglobine est basse, plus le stade de l'insuffisance cardiaque est avancé. Néanmoins, aucun consensus n'est encore établi sur cette corrélation [72]. A l'opposé, Silva *et al.* ont effectivement retrouvé une forte prévalence de l'anémie chez les patients atteints d'un syndrome cardio-rénal (82% des patients cardiopathes présentaient une défaillance rénale et près de 50% étaient anémiés), mais n'ont pas mis en évidence d'association entre l'anémie et un accroissement du taux de mortalité [72].

L'étude de Go *et al.*, réalisée au sein d'une large population sur le sujet de l'insuffisance rénale chronique, de l'anémie et de l'insuffisance cardiaque congestive, a fourni des résultats similaires à l'étude de Thorp et Johnson : le risque de mortalité associé à l'existence d'une ICC et d'une hémoglobinémie <10 g/dL ([2,19 ; 5,71]) chez les patients insuffisants rénaux aux stades 3 et 4 était similaire à celui observé dans cette dernière étude [51].

c. Données pronostiques chez le chat

L'étude de J.N. King et S. Tasker en 2007 a permis d'établir la liste des facteurs intervenant dans le pronostic vital de 37 chats insuffisants rénaux chroniques. Les chats faisaient initialement partie d'une étude comparant l'évolution des animaux insuffisants

rénaux selon qu'ils recevaient ou non un traitement à base de benazépril. Quatre-vingt quinze chats ont été recrutés dans le groupe placebo et 37 conservés pour l'étude des facteurs pronostiques de l'insuffisance rénale chronique. Le terme final de l'étude pour un animal correspondait soit à la mort en relation avec l'insuffisance rénale, soit à l'euthanasie, soit à la nécessité de placer l'animal sous fluidothérapie. Les critères d'inclusion comprenaient l'existence d'une insuffisance rénale exclusivement d'origine rénale, avec une créatininémie supérieure à 2,0 mg/dL et une densité urinaire inférieure à 1,025 lors de la visite de sélection. Les chats étaient de tout âge, de toute race et de tout sexe. Une nourriture spécifique pour insuffisants rénaux avait été instaurée 14 jours avant le début de l'étude et aucun traitement ayant des effets rénaux n'avait plus été autorisé à compter de 7 jours avant le début de l'étude. Les animaux ont été suivis régulièrement pendant 3 ans, un examen clinique, une biochimie sanguine, une numération et formule sanguines ainsi qu'une analyse d'urines ont été réalisés à chaque évaluation.

Les résultats obtenus sont les suivants : l'augmentation de la concentration plasmatique en créatinine, en phosphates et en urée ainsi que la diminution du comptage moyen de globules rouges étaient d'autant plus importantes que l'on évoluait vers des stades plus sévères d'insuffisance rénale. L'augmentation de la concentration en créatinine plasmatique, du rapport protéines / créatinine urinaires (RPCU) et du comptage leucocytaire étaient associées de manière significative avec une réduction de la durée de survie et constituaient des facteurs de risque indépendants. De même, une augmentation de la concentration plasmatique en phosphates, en urée et une diminution de la concentration en hémoglobine et de l'hématocrite étaient associées de manière significative avec une réduction de la durée de survie, et constituaient des facteurs de risques dépendants, parce que corrélés significativement à la concentration en créatinine plasmatique. La corrélation entre le comptage érythrocytaire, l'hématocrite ou l'hémoglobine, et la durée de survie était également significative au stade initial de l'étude [64]. Aucun effet significatif de l'âge au recrutement, du poids corporel, de la race ou du sexe sur la durée de survie en relation avec l'insuffisance rénale n'a été observé [64]. Une autre étude récente a révélé que la concentration plasmatique en créatinine, la protéinurie ainsi que l'âge des chats insuffisants rénaux étaient associés à une diminution de la durée de survie des animaux [64].

Les résultats de l'étude statistique sur le risque relatif d'atteindre le terme final de l'étude, en fonction des valeurs des 8 paramètres biologiques associés de manière significative à une diminution de la durée de survie ($p < 0.01$), sont reportés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Analyse statistique du risque relatif d'atteindre le terme final de l'étude en fonction des valeurs des paramètres de base des chats insuffisants rénaux, d'après JN. King et S. Tasker [64].

Paramètre (unité)	Groupe testé	Groupe de référence	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur de p	Valeur de p pour l'ensemble des groupes testés
Créatinine plasmatique (mg/L)	[28 ; 50]	[20 ; 28]	2,3	[11 ; 49]	0,025	<0,001
	>50	[20 ; 28]	9,3	[35 ; 245]	<0,001	
	>50	[28 ; 50]	3,8	[15 ; 96]	0,0041	
Urée (mg/dL)	[120 ; 240]	<120	4,2	[2,1 ; 8,2]	<0,001	<0,001
	>240	<120	20,8	[4,2 ; 103,2]	<0,001	
	>240	[120 ; 240]	3,3	[0,70 ; 15,2]	0,13	
Phosphatémie (mg/dL)	[4,7 ; 6,8]	<4,7	3,2	[1,3 ; 7,4]	0,0082	<0,001
	>6,8	<4,7	21,4	[8,6 ; 53,1]	<0,001	
	>6,8	[1,5 ; 6,8]	7,1	[3,0 ; 16,5]	<0,001	
RPCU	>0,5	<0,5	3,3	[1,5 ; 7,2]	0,0026	<0,001
	[0,2 ; 1,0]	<0,2	3,2	[1,6 ; 6,7]	0,0014	
	>1,0	<0,2	4,3	[1,6 ; 12,0]	0,005	
	[0,2 ; 0,4]	<0,2	2,2	[0,86 ; 5,6]	0,10	
	>0,4	<0,2	4,9	[2,3 ; 10,6]	<0,001	
	<1,015	>1,015	2,3	[1,03 ; 5,3]	0,043	
Hématocrite (%)	<25	>25	3,5	[1,8 ; 7,1]	<0,001	
Hémoglobine (g/dL)	<9,0	>9,0	3,4	[1,8 ; 6,6]	<0,001	
Leucocytes sanguins (*10 ⁹ /L)	>15	[6 ; 15]	8,2	[2,9 ; 22,9]	<0,001	<0,001
	<6	[6 ; 15]	2,1	[1,0 ; 4,3]	0,038	

Les chats insuffisants rénaux ayant un hématocrite inférieur à 25% et/ou une concentration en hémoglobine inférieure à 9 g/dL ont ainsi en moyenne 3,5 fois plus de risques d'atteindre le terme final de l'étude ou pour simplifier, de mourir de leur insuffisance rénale. La diminution de la concentration en hémoglobine ou de l'hématocrite chez le chat IRC aggrave significativement le pronostic vital des individus. Selon la même étude, plus l'on progresse dans les stades de l'IRC, plus l'anémie est fréquente, plus elle s'aggrave, et plus le risque mortel associé s'accroît [64].

Enfin, la classification des principaux paramètres ayant une influence sur le pronostic vital des chats insuffisants rénaux, par ordre décroissant d'importance, a donné les résultats suivants : 1) concentration en urée plasmatique, 2) concentration en phosphates sanguins, 3) concentration en hémoglobine sanguine et hématocrite, 4) concentration en créatinine plasmatique et 5) RPCU et densité urinaire. L'anémie se situe ainsi en troisième position

dans la liste des facteurs essentiels à prendre en compte pour évaluer le pronostic vital des chats IRC [32, 64], sachant qu'elle apparaît corrélée à la concentration en créatinine sanguine dans les différentes études [30]. Dans les stades d'insuffisance rénale modérée à sévère, une amyotrophie généralisée est fréquemment observée et rend le paramètre « concentration en créatinine sérique » peu fiable pour l'évaluation de la progression et du stade de l'insuffisance rénale. La concentration en hémoglobine sanguine pourrait alors devenir un indicateur intéressant de la fonction rénale résiduelle [32].

Tous ces résultats soulignent l'intérêt de rechercher et de prendre en considération l'anémie dès les premiers stades de l'insuffisance rénale chronique, afin d'en réduire les effets néfastes, de limiter la progression des lésions rénales et par là-même d'améliorer le pronostic vital des individus.

II. Conséquences diagnostiques et thérapeutiques

A. Abord diagnostique de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique

Les signes cliniques et biologiques observés lors d'insuffisance rénale chronique sont directement liés à l'altération progressive des fonctions d'excrétion des déchets azotés, endocrine (sécrétion de rénine, érythropoïétine, calcitriol) et de régulation des équilibres hydro-électrolytique, acido-basique et phosphocalcique [15, 58]. Ils apparaissent tardivement, lorsque plus de 75% des néphrons sont lésés. Dans la mesure où l'anémie peut parfois se développer avant même qu'apparaissent les autres signes d'IRC, la diminution de la concentration en hémoglobine ou les symptômes qui y sont associés peuvent constituer une indication à une exploration plus poussée de la fonction rénale. Le dépistage de l'anémie peut nettement contribuer à un diagnostic et une prise en charge plus précoces des maladies rénales chroniques [17].

1. Signes cliniques associés à l'anémie

Les signes cliniques en rapport avec l'anémie (pour la plupart non spécifiques) sont nombreux et variés [12, 77] :

- Muqueuses pâles
- Anorexie
- Perte de poids
- Baisse d'activité
- Baisse de la réactivité
- Asthénie
- Fatigabilité
- Intolérance à l'effort
- Intolérance au froid
- Tachycardie
- Souffle cardiaque anorganique
- Tachypnée, dyspnée
- Syncopes
- Pouls bondissant

Chez le chat, les signes cliniques associés à l'anémie chronique sont souvent tardifs et n'inquiètent le propriétaire que lorsque celle-ci devient sévère [3, 77]. Lors d'anémie d'apparition progressive, des mécanismes compensateurs se mettent en place et une baisse quotidienne de 1 à 3% de l'hématocrite peut n'être alors accompagnée d'aucun signe de dyspnée ou de faiblesse [34, 52]. Le chat possède de plus la particularité d'adapter son

activité physique à son état pathologique, en augmentant la durée du repos et de sommeil, sans autre manifestation clinique perceptible [2, 12, 42]. Généralement, les signes cliniques n'apparaissent que lorsque l'hématocrite chute en deçà de 20% [3, 77, 89].

Il est probable que certains signes initialement attribués à l'urémie soient en fait les conséquences de l'anémie. En effet, une amélioration nette de l'état clinique et de la qualité de vie sont parfois obtenues avec le traitement de correction de l'anémie, en dépit du maintien ou de l'aggravation de l'azotémie [89].

2. Diagnostic biologique de l'anémie

a. Numération et formule sanguines

Le diagnostic biologique de l'anémie est établi lorsque l'hématocrite, l'hémoglobine et le nombre d'hématies par unité de volume sanguin sont en dessous de la limite inférieure de l'intervalle des valeurs usuelles. En toute rigueur, le diagnostic d'une anémie s'effectue sur un animal normalement hydraté (ce qui est rarement le cas lors d'insuffisance rénale chronique), une forte déshydratation pouvant masquer l'anémie [1, 4, 42] et une fluidothérapie intense pouvant amener à surévaluer son niveau de sévérité [34]. Classiquement, un chat est dit anémié lorsque sa concentration en hémoglobine est inférieure à 8 g/dL ou lorsque son hématocrite est inférieur à 24 à 26% selon les sources [42]. La concentration en hémoglobine peut être faussement augmentée dans un plasma lipémique et la valeur de la numération rouge dépend fortement de l'automate utilisé [4].

La réalisation d'une numération et formule sanguines grâce à un automate d'hématologie est intéressante lors de la première consultation (obtention de valeurs de référence pour l'animal, caractérisation précise de l'anémie) et lors des bilans annuels de suivi. Entre temps, la réalisation d'un micro-hématocrite permet une évaluation régulière du statut de l'animal, à moindre coût [42, 46].

Les indices érythrocytaires sont indispensables à la caractérisation de l'anémie et au diagnostic différentiel des anémies arégénératives. L'anémie d'origine rénale est typiquement normocytaire (VGM, volume globulaire moyen dans les valeurs usuelles) et normochrome (Concentration Globulaire moyenne en Hémoglobine, CGMH, dans les valeurs usuelles). Le TCMH (Taux corpusculaire en hémoglobine) est un indicateur précoce de la diminution de la quantité d'hémoglobine circulante mais ne tient pas compte du volume des cellules rouges. C'est la raison pour laquelle il est fréquemment considéré comme un indicateur moins fiable de la chromie des cellules rouges que la CGMH [1, 4, 42].

Tableau 9 : Valeurs usuelles des paramètres sanguins chez le chat, d'après C. Trumel [42].

Unités usuelles (UU) Unités internationales (SI)	Valeurs usuelles chez le chat
Hématies UU : $10^6/\mu\text{L}$ SI : $10^{12}/\text{L}$	[5 ; 10]
Hémoglobine UU : g/dL SI : g/L	[8 ; 15] [0,8 ; 1,5]
Hématocrite UU : % SI : L/L	[24 ; 45] [0,24 ; 0,45]
VGM (volume globulaire moyen) (Ht/Hématies)*10) : fL	[39 ; 45]
CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) ((Hb/Ht) *100) UU : g/dL SI : g/L	[31 ; 35] [3,1 ; 3,5]
TCMH (taux corpusculaire moyen en hémoglobine) : pg	[13 ; 17]
Plaquettes UU : $10^3/\mu\text{L}$ SI : $10^9/\text{L}$	[300 ; 800]
Leucocytes UU : $10^3/\mu\text{L}$ SI : $10^9/\text{L}$	[5,5 ; 19,5]

La sévérité de l'anémie est excessivement variable et dépend de la durée d'évolution et du stade de l'insuffisance rénale chronique.

Tableau 10 : Appréciation de la gravité de l'anémie chez le chat, selon les valeurs de l'hématocrite, d'après C. Trumel et C.G. Couto [34, 42].

	Valeur de l'hématocrite en %
Anémie légère	20-26
Anémie modérée	14-19
Anémie sévère	10-13
Anémie très sévère	< 10

Selon certains auteurs, l'anémie d'origine rénale est le plus souvent légère à modérée [27, 34, 42, 77], selon d'autres, elle peut également être sévère [12, 53]. Elle résulte, le plus souvent, d'une atteinte pure de la lignée rouge et par conséquent, le nombre de leucocytes, de plaquettes et le frottis sanguin apparaissent normaux [42, 77]. Un leucogramme inflammatoire peut cependant accompagner la présence d'ulcères gastriques ou une anémie inflammatoire concomitante [90].

La fréquence d'évaluation de l'hématocrite requise pour une détection précoce de l'anémie et/ou un bon suivi de celle-ci dépend du stade IRIS de l'IRC et peut s'établir comme cela est suggéré dans le tableau 11.

Tableau 11 : Fréquence d'évaluation des différents paramètres de l'IRC, en mois ; d'après Langston C. [30]

Stade IRIS	I	II	III	IV
Examen clinique	6	3-6	3-6	1-3
Biochimie sanguine	6	3-6	3-6	1-3
Hématocrite, ou NFS	6	3-6	3-6	1-3
Analyse d'urines	6	3-6	3-6	1-3
ECBU	6	6	3-6	3-6
RPCU	6	6	3-6	3-6
Pression artérielle	6	6	3-6	3-6

b. Frottis sanguin

L'anémie observée chez l'insuffisant rénal chronique est une anémie normocytaire, normochrome, le plus souvent modérée [52, 55]. L'observation de la queue du frottis apparaît généralement sans anomalie, cependant, des acanthocytes (hématies crénelées), des échinocytes (dont la forme évoque un oursin), des kératocytes (érythrocytes fragmentés), et des schizocytes (fragments de cellules rouges) issues de cellules rouges fragilisées peuvent être occasionnellement présents [4, 19]. Chez le chat, la fragilité particulière de l'hémoglobine vis-à-vis du stress oxydatif associé à l'urémie favorise l'apparition de nombreux corps de Heinz, sous forme de petites granulations à la périphérie des hématies (visibles avec une coloration classique May-Grünwald Giemsa ou spéciale au bleu de crésyl brillant) [3, 52].

Lorsqu'un déficit en fer est également présent, une anémie microcytaire normochrome, voire hypochrome, peut s'associer à la précédente [43, 84]. Cependant, l'hypochromie est rarement visible chez le chat [52, 84]. Des cellules cibles et des annulocytes (augmentation de la pâleur centrale), des hématies fines, appelées leptocytes, plus fragiles et plus sensibles aux fragmentations mécaniques et à la lyse, ainsi que des schizocytes peuvent être observés [33, 52, 55, 84]. Une poïkilocytose est parfois présente [52]. Enfin, une augmentation du nombre de plaquettes est fréquemment observée [33].

Les autres causes d'anémies lors d'insuffisance rénale peuvent venir modifier les valeurs de l'hémogramme, l'aspect des frottis et des myélogrammes (Cf. *infra*, diagnostic différentiel).

c. Réticulocytose

Le diagnostic et la caractérisation d'une anémie nécessite impérativement un comptage des réticulocytes. Il s'agit du gold standard pour apprécier le caractère régénératif ou non d'une anémie. Les réticulocytes correspondent à de jeunes hématies, plus volumineuses que les globules rouges matures et qui contiennent des résidus d'ARN cytoplasmique. Ces résidus sont mis en évidence par une coloration spécifique du frottis au bleu de crésyl brillant ou au thiazole orange en cytométrie de flux. Sur un frottis en coloration classique (MGG), une réticulocytose doit être suspectée en présence d'une anisocytose (variabilité du diamètre des hématies sur un même frottis) et d'une polychromatophilie (variabilité de la coloration des cellules) [10, 52]. Le taux de réticulocytes est donné en pourcentage du nombre total d'hématies.

Chez le chat coexistent deux populations de réticulocytes :

- Les réticulocytes agrégés ou réticulés (à grosses mottes d'ARN ribosomiques), comparables à ceux du chien. Ils représentent la forme la plus active ou récente de régénération chez le chien et le chat, et sont mis en évidence par la coloration spéciale au bleu de crésyl brillant sur les frottis. Chez le chat sain, ils représentent de 0 à 0,4% des hématies, soient de 0 à 30 000 cellules /mm³. L'anémie est dite régénérative si le nombre de réticulocytes agrégés est supérieur à 50 000/mm³ [1, 52].
- Les réticulocytes ponctués, représentent d'anciennes tentatives de régénération qui ont eu lieu dans les 2 à 4 semaines précédentes. Chez le chat sain, ils ne doivent pas dépasser plus de 5% des hématies (moins de 500 000/mm³) [10, 52].

Une fois que la régénération a commencé au niveau médullaire, 3 à 4 jours peuvent s'écouler avant que les réticulocytes n'apparaissent dans le sang [4, 52, 53].

Lors d'IRC, la réticulocytose est nulle ou anormalement basse comparativement au degré de l'anémie [1, 34].

d. Vérification du statut en fer de l'animal

Dans le sang, le fer est principalement transporté par la transferrine. Dans les cellules, il se trouve stocké sous deux formes : une forme disponible, labile, associée à la ferritine (principalement retrouvée dans les cellules du SRE du foie, de la moelle osseuse et de la rate) et une forme non disponible, l'hémosidérine [33, 42]. L'hémosidérine, mise en évidence dans les macrophages de la moelle osseuse par la réaction de Perls chez l'Homme et le chien, n'est pas colorable chez le chat [3, 31, 33, 52].

Le métabolisme du fer chez le chat peut s'apprécier en mesurant la sidérémie (concentration de fer libre dans le plasma ; prélèvement à effectuer exclusivement sur héparinate de lithium), la capacité de saturation de la transferrine (ou capacité totale de fixation du fer dans le plasma : « total iron binding capacity », TIBC), la ferritinémie (reflet des stocks internes en fer), les indices érythrocytaires (CCMH, TCMH et VGM) et la proportion de cellules rouges hypochromes. Les indices érythrocytaires, en conjonction avec le frottis de moelle osseuse, sont considérés comme les meilleurs indicateurs d'une carence en fer chez l'individu [12, 25, 91].

Tableau 12 : Valeurs usuelles des concentrations en fer chez le chat sain (variables suivant les laboratoires et méthodes d'analyses)

Forme du fer	Valeurs usuelles
Fer sérique (FS, sidérémie)	12-38 µmol/L [21] ou 14-19,8 µmol/L[20] ou 60-134 µg/dL ou 140 µg/dL [31] Moyenne admise : 100 µg/dL [33]
TIBC (ou concentration sérique en transferrine)	32-72 µmol/L [21] ou 53-57 µmol/L [20] 169-325 µg/dL [77] ou 208-378 µg/dL [92] ou 290 µg/dL [31] Moyenne admise : 300 µg/dL [33]
Pourcentage de saturation de la transferrine, TSAT = (FS/TIBC)*100	15-35 % [21] ou 20-61% [31, 92] Moyenne admise : 33 % [3, 31, 33, 52]

Facteur de conversion : µg/dL (UU) * 0.1791 = µmol/L (USI) ; µmol/L * 5.59 = µg/dL.

Lors d'anémie purement d'origine rénale, la diminution de l'activité érythropoïétique conduit à une augmentation des stocks de fer (ferritine), celui-ci n'étant plus utilisé pour la synthèse d'hémoglobine dans les précurseurs. La concentration en ferritine sérique a longtemps été considérée comme le meilleur indicateur des stocks en fer chez les patients en stade terminal d'insuffisance rénale n'ayant bénéficié ni d'une supplémentation en fer ni d'un traitement à l'EPO. Cependant, l'état inflammatoire qui accompagne fréquemment l'IRC est susceptible de provoquer une augmentation de la ferritinémie et donc de fausser l'évaluation des stocks *via* ce paramètre. La ferritinémie, également utilisée en médecine humaine pour distinguer les anémies inflammatoires des anémies ferriprives, ne permet pas une distinction aussi claire chez le chien ou le chat [25, 34]. Enfin, son dosage chez les carnivores domestiques n'est pas disponible en routine [25].

L'évolution des paramètres du métabolisme du fer diffèrent selon l'étiologie prépondérante de l'anémie.

Lors d'anémies ferriprives par pertes de sang chroniques (gastro-duodénales...), la sidérémie est normale à diminuée (<10,7 µmol/L), la TIBC est variable, le taux de saturation de la transferrine (TSAT) est bas (<19%) et la ferritinémie est basse. L'anémie est généralement modérée à sévère [3, 31, 42, 52]. Le diagnostic des hémorragies gastro-intestinales peut être difficile chez le chat qui peut n'en présenter aucun signe. Une augmentation du rapport urée/créatinine associée à une anémie (microcytaire hypochrome), un leucogramme inflammatoire, une thrombocytose, de l'anorexie, une perte de poids, une

douleur abdominale ou du méléna, peuvent cependant amener à suspecter l'existence de saignements occultes [3, 12, 90]. Un essai thérapeutique utilisant des antiacides (antagonistes des récepteurs H2) peut être utile à la confirmation diagnostique [3]. Une endoscopie digestive peut révéler l'existence de lésions ulcéraives de la paroi gastro-intestinale (diagnostic de certitude) [33, 90]. Enfin, l'évaluation des temps de saignements peut être utilisée pour rechercher une altération de la fonction plaquettaire [12]. Dans le cas où l'on met en évidence une anémie ferriprive, il est essentiel de s'attacher à trouver l'origine du déficit en fer (carence d'apport, saignements chroniques mal maîtrisés), afin de pouvoir mieux la traiter.

Lors d'anémie secondaire à une inflammation chronique, la sidérémie est normale à diminuée, la TIBC est normale ou diminuée, le TSAT est bas et la ferritinémie est normale ou augmentée. L'anémie est généralement légère à modérée [3, 12, 25, 31, 33, 42, 47, 52]. L'existence d'un leucogramme inflammatoire, d'une hypoalbuminémie associée à une hyperglobulémie et/ou d'une sérologie positive à un agent infectieux sont en faveur d'un processus inflammatoire [12, 44, 66].

Il est important de distinguer une anémie par carence absolue en fer (déplétion des stocks) d'une anémie inflammatoire responsable d'une consommation anormale de celui-ci. En effet, l'anémie inflammatoire ne répond pas à une supplémentation adéquate en fer, qui constitue même un facteur de risque de surcharge [3, 12, 52, 54].

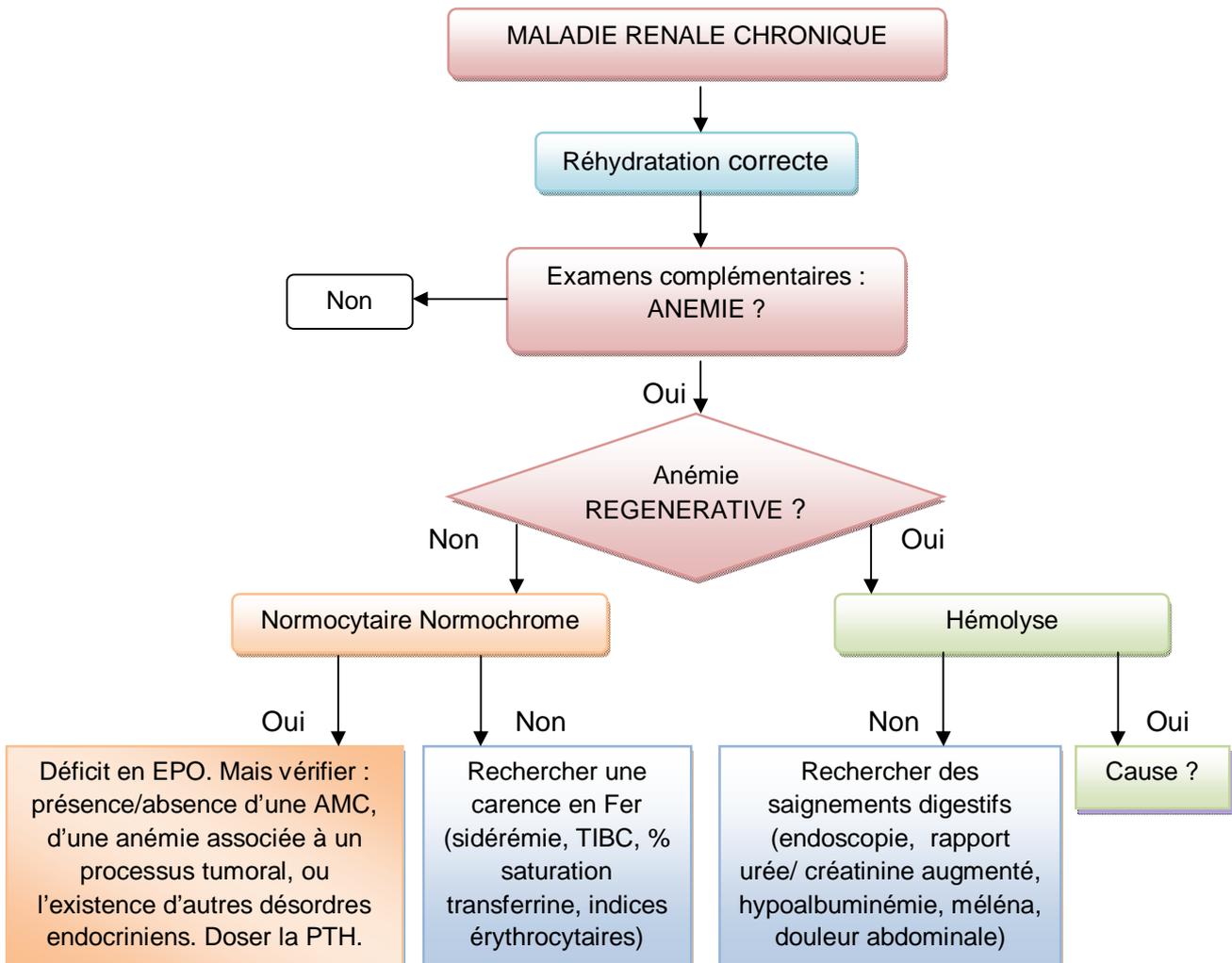
e. Myélogramme

La réalisation d'un myélogramme chez l'animal insuffisant rénal chronique peut permettre d'étayer la suspicion d'anémie arégénérative et d'être en mesure de fournir un pronostic au propriétaire. Il est cependant rarement réalisé en première intention lors de MRC, à moins que l'on ne suspecte une myélofibrose ou l'existence d'anticorps anti-EPO [1]. Le myélogramme est utile pour éliminer les autres causes d'anémie arégénératives (coexistence possible avec le FeLV notamment, Cf. *infra*) et est essentiel au suivi des effets des thérapeutiques mises en place pour corriger l'anémie [25, 42]. Chez le chat, il ne permet pas d'évaluer les réserves en fer contenues dans les cellules du SRE de la moelle osseuse, comme cela est possible chez l'Homme ou chez le chien [33, 55]. Il peut être pratiqué suite à une ponction ou une biopsie de moelle osseuse qui n'apportent pas le même type d'informations [52].

Lors d'insuffisance rénale chronique, on observe des modifications directement liées au défaut de synthèse d'EPO par le rein : une hypoplasie sélective et modérée de la lignée érythroïde avec un rapport M/E (cellules de la lignée myéloïde / cellules de la lignée érythroïde) élevé [42, 55, 77, 92]. Ce dernier est compris chez le chat sain entre 1 et 3 ou entre 0,6 et 4,4 selon les auteurs. Il a tendance à être plus faible chez le jeune et à augmenter avec l'âge. Ce rapport doit cependant être interprété en conjonction avec la cellularité médullaire [55]. La cellularité varie en fonction de l'âge des individus (25% de graisse et 75% de cellules chez le jeune, 50% de cellules et 50% de graisse chez l'adulte, et enfin 75% de graisse et 25% de cellules chez l'animal âgé). Une hypoplasie ou aplasie vraie de la moelle osseuse est caractérisée par une proportion de graisse supérieure à 75%, une quasi absence des cellules des différentes lignées, la présence de cellules stromales, de lymphocytes, de macrophages riches en hémossidérine et d'éventuels mastocytes [55].

f. Bilan : Conduite diagnostique lors d'insuffisance rénale chronique

Un arbre décisionnel est proposé à la figure 8.



AMC : Anémie des maladies chroniques
PTH : hormone parathyroïdienne

Figure 8 : Principales étapes du diagnostic de l'anémie lors de maladie rénale chronique, modifié d'après [1].

3. Diagnostic différentiel des anémies arégénératives dans l'espèce féline

Face à une anémie arégénérative, il est nécessaire d'exclure certaines affections afin de s'assurer que celle-ci est effectivement due à l'insuffisance rénale chronique. Le diagnostic différentiel des anémies arégénératives chez le chat comprend plusieurs maladies dont l'expression clinique s'avère fréquemment peu spécifique. Le recours à des analyses biologiques ciblées et au myélogramme (plus ou moins associé à une biopsie de moelle osseuse) est alors indispensable [77]. Enfin, la réalisation d'une analyse de selles, d'exams échographiques ou endoscopiques peuvent permettre d'affiner le diagnostic (existence d'un processus tumoral ou inflammatoire, d'une pathologie digestive...) et d'exclure certaines hypothèses (infestations parasitaires chroniques massives notamment) [33].

Les principales causes d'anémie arégénérative chez le chat sont présentées dans le tableau 13. D'autres causes ont été recensées mais sont considérées comme rares dans l'espèce féline : l'hypothyroïdie, l'hypocorticisme, l'hyperparathyroïdisme primaire, l'hypopituitarisme, l'hyperœstrogénisme ou encore l'intoxication au plomb [4, 46, 52].

Tableau 13 : Diagnostic différentiel des anémies arégénératives chez le chat [4, 33, 34, 40, 42, 46, 52, 53, 55, 77, 84, 93].

Examens Pathologies	Anamnèse, Examen clinique	Résultats analyses biologiques, tests spécifiques	Frottis sanguin, NFS	Statut en fer	Myélogramme ou biopsie de moelle osseuse
Myélopoïèse insuffisante/inefficace due à un déficit en EPO et autres cytokines					
Insuffisance rénale chronique	Chats adultes à âgés principalement, mais pas seulement. Faiblesse, perte de poids, anorexie, vomissements, diarrhées, PUPD, poil piqué...	Urée, créatinine sanguines et phosphatémie augmentées. DU diminuée Concentration sérique en EPO diminuée	Anémie légère à sévère normocytaire normochrome. Ht situé le plus fréquemment autour de 20-25% . Autres lignées cellulaires généralement non affectées. Schizocytes, échinocytes, kérateocytes, corps de Heinz lors de syndrome urémique		Hypoplasie sélective légère à modérée de la lignée érythroïde. Rapport M/E augmenté. Faibles modifications du myélogramme.

<p>Hépatopathie chronique (lipidose...)</p>	<p>Faiblesse, perte de poids, anorexie, +/- vomissements, diarrhées, PUPD. Autres signes fonction de la pathologie (shunt porto-systémique, hépatite...)</p> <p>Hémorragies possibles (altération synthèse des protéines de coagulation)</p>	<p>Modification possible des temps de coagulation. Augmentation des PAL, ALAT, γGT, et acides biliaires. Hypoalbuminémie, hyperbilirubinémie.</p>	<p>Anémie généralement normocytaire normochrome, faible à sévère. (microcytaire si shunt, du fait de la diminution de la disponibilité en fer)</p> <p>Anomalies morphologiques des GR, acanthocytes, cellules cibles, schizocytes.</p>	<p>Shunt porto-cave : sidérémie basse, TIBC normale ou diminuée, ferritinémie normale à augmentée</p>	<p>Hypoplasie sélective de la lignée érythroïde</p> <p>Hypocellularité (et augmentation des réserves en fer, non visible)</p> <p>Faibles modifications du myélogramme.</p>
<p>Maladie inflammatoire chronique</p> <p>(principale cause d'anémie arégénérative chez les carnivores domestiques)</p>	<p>Animal atteint d'une infection primaire, d'une pathologie dégénérative ou tumorale.</p> <p>Anorexie chronique, perte de poids, faiblesse. Autres signes fonction des organes atteints.</p> <p>La plupart du temps : absence de signe clinique en rapport avec l'anémie.</p>	<p>Hyperglobulinémie et hypoalbuminémie possibles</p>	<p>Anémie légère à modérée, se développant en 2 à 3 semaines (Ht autour de 20-25 %). Origine inflammatoire seule exclue lorsque Ht < 17-18%.</p> <p>Anémie normocytaire normochrome, rarement microcytaire hypochrome</p> <p>Réticulocytose normale à légèrement augmentée</p> <p>Leucogramme inflammatoire possible</p>	<p>Absence de modification ou sidérémie diminuée, TIBC diminuée, ferritinémie augmentée</p>	<p>Hypoplasie sélective lignée rouge, souvent associée à une hyperplasie myéloïde. Rapport M/E augmenté.</p> <p>Faibles modifications du myélogramme.</p>

Myélopoïèse insuffisante/inefficace due à une atteinte des précurseurs

<p>Leucose féline (Virus FeIV) (+/- associée à un mycoplasme, des désordres myéloprolifératifs, une myélofibrose, une ostéosclérose, une dysérythropoïèse et une aplasie érythroïde)</p>	<p>Dépérissement chronique, anorexie, perte de poids, léthargie.</p> <p>Infections opportunistes fréquentes</p>	<p>Test ELISA (ou recherche d'Ac par Immunofluorescence sur les frottis de moelle osseuse)</p>	<p>Le plus fréquent : Anémie normochrome normocytaire arégénérative, modérée à très sévère. Moins fréquent : macrocytaire normochrome (due à la dysérythropoïèse)</p> <p>Anémie hémolytique régénérative si réponse immunitaire exacerbée (10% des cas)</p> <p>Lymphopénie (70% des cas), leucopénie (35% des cas)</p>	<p>Hypoplasie sélective de la lignée érythroïde, déplétion voire arrêt de la maturation des précurseurs. Baisse de la cellularité + infiltration grasseuse (si non associée à une leucémie proliférative).</p> <p>Augmentation nette du rapport M/E</p>
<p>Autres virus (FIV, PIF, Panleucopénie)</p>	<p>Stades tardifs de la maladie. Muqueuses pâles, léthargie, anorexie, perte de poids.</p> <p>Signes cliniques fonction des organes atteints</p>	<p>Sérologies ELISA, IF, virologies, lésions histologiques et inclusions cellulaires</p>	<p>Anémie légère à modérée ne répondant pas aux traitements, normocytaire ou macrocytaire normochrome. Lignées granulocytaires et lymphocytaires gravement atteintes.</p>	<p>Suppression de l'érythropoïèse. Hyperplasie myéloïde, anomalies de maturation et morphologiques de la lignée myéloïde. Rapport M/E augmenté.</p>
<p>Ehrlichiose féline (E. canis, ou risticii ou equi.)</p>	<p>Hyperthermie, perte de poids, lymphadénopathie, infestation par des tiques.</p>	<p>Diagnostic par PCR et séquençage associé au titrage sérique.</p> <p>Concentration sérique en EPO souvent élevée.</p>	<p>Morulas d'Ehrlichia observables dans monocytes et neutrophiles.</p> <p>Anémie arégénérative, leucopénie, thrombopénie, hyperglobulinémie</p>	<p>Possible hyperplasie monocyttaire. Rapport M/E normal.</p>

<p>Cytauxzoonose à <i>Cytauxzoon felis</i> (protozoose fréquente aux Etats-Unis)</p>	<p>Antécédents d'infestation par des tiques de genre <i>Dermacentor</i>.</p> <p>Anorexie, déshydratation, léthargie, splénomégalie, ictère (souvent marqué), hyperthermie puis hypothermie, CIVD. Evolution rapide et mortelle (en 7 jours)</p>	<p>Protozoaires pas toujours observables dans le sang périphérique en début d'évolution : frottis de moelle osseuse souvent nécessaire</p>	<p>Anémie légère à modérée</p> <p>Neutropénie, thrombopénie. Monocytose possible</p> <p>Observation de mérozoïtes dans les GR ou mérozoïtes/schizontes dans les macrophages (moelle osseuse, foie, rate ou NL). Phase terminale, petits éléments en anneaux ou en épingles (1-2 mm) observables dans les hématies.</p>		<p>Diagnostic de certitude (mérozoïtes de <i>C. felis</i> dans les macrophages de la moelle osseuse)</p> <p>Possible hyperplasie monocyttaire. Rapport M/E normal.</p>
<p>Anémie à médiation immune</p>	<p>Fatigue, léthargie, anorexie, fièvre, hépato et splénomégalie, muqueuses pâles à ictériques, tachycardie et tachypnée, lymphadénopathie, purpura thrombocytopénique</p> <p>Signes aigus à subaigus, marqués</p> <p>Répondent aux immunosuppresseurs</p>	<p>Absence d'hémoglobinurie et hémoglobinémie</p> <p>Hyperbilirubinémie, hyperglobulinémie, augmentation PAL et ALAT</p> <p>Autoagglutination</p> <p>Test de Coombs direct ou indirect positif possible</p>	<p>Anémie normocytaire normochrome, fréquemment sévère (Ht < 15%)</p> <p>Leucocytose, lymphocytose, thrombopénie</p> <p>Sphérocytes (distinction souvent impossible chez le chat).</p>		<p>Hyperplasie de la lignée érythroïde et myéloïde, arrêt de la maturation des précurseurs érythroïdes</p> <p>Rapport M/E augmenté.</p>
<p>Aplasie érythrocytaire pure (rare)</p>	<p>Dans la plupart des cas : chats < 2 ans, négatifs pour le FeLV et FIV.</p> <p>Léthargie, anorexie.</p> <p>Origine auto-immune fréquente.</p> <p>Peut faire suite au développement d'anticorps anti-EPO recombinante ou à une infection par le FeLV)</p>	<p>Test de Coombs direct fréquemment positif (50% des cas)</p>	<p>Anémie normocytaire normochrome à hypochrome</p> <p>Anémie sévère à très sévère (Ht < 15%)</p> <p>Numérations leucocytaire et plaquettaire normales</p>		<p>Hypoplasie des cellules souches érythroïdes, (anticorps dirigés directement contre les précurseurs) sans atteinte des deux autres lignées. Rapport M/E : 10/1 à 20/1.</p>

<p>Affections entraînant une infiltration médullaire</p>	<p>Atteinte de la moelle osseuse par un processus néoplasique primitif ou métastatique, un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myélogène ou une maladie myéloproliférative chronique, une nécrose, une inflammation ou une atteinte toxique.</p> <p>Fièvre, hémorragies +/- hépato-, spléno- et adénomégalies.</p>	<p>Concentration en EPO sérique souvent élevée.</p>	<p>Cytopénie lors d'atteinte diffuse importante. Poïkylocytose, schizocytes.</p> <p>Anémie modérée à sévère, +/- associée à une leucopénie et thrombopénie, +/- présence de cellules immatures dans le sang</p>		<p>Remplacement du tissu hématopoïétique par une population cellulaire néoplasique (leucémie), de la réticuline ou du collagène. (myéloptisie myélofibrose)</p> <p>Atteinte de plusieurs lignées cellulaires</p>
<p>Anémies aplasiques iatrogènes (Administration de chloramphénicol d'anticancéreux, quinidine, griséofulvine, triméthoprim-sulfadiazine, chimiothérapie..)</p>	<p>Anémie aplasique aiguë : signes surtout secondaires à la neutropénie (fièvre, infection) et la thrombopénie (pétéchies, épistaxis, hématurie, méléna). Muqueuses pâles lors d'anémie chronique</p>	<p>Concentration en EPO sérique souvent élevée.</p>	<p>Anémies normocytaires normochromes aplasiques réversibles avec ponctuations basophiles (chloramphénicol) ou irréversibles (griséofulvine). Anémies souvent sévère (Ht < 15 %)</p> <p>Thrombopénie, leucopénie.</p>		<p>Hypocellularité médullaire des trois lignées (érythroïde, mégacaryocytaire, granulocytaire). Rapport M/E augmenté.</p>
<p>Myélopoïèse anormale, par défaut de maturation cytoplasmique</p>					
<p>Carence en fer (+/- cuivre et vitamine B6)</p>	<p>Animal en croissance (essentiellement), gestation, présentant un défaut d'absorption intestinale du fer, des hémorragies chroniques, une pathologie tumorale, une parasitose (puces, ankylostomes), une coagulopathie, une MIC...</p> <p>Intolérance à l'effort, souffle systolique, bruit de galop, pica, méléna, hématurie</p>		<p>Anémie légère à modérée, microcytaire normochrome puis hypochrome (hypochromie difficile à objectiver chez le chat), leptocytes, kérateocytes, elliptocytes, schizocytes, annulocytes...</p> <p>Thrombocytose réactionnelle.</p> <p>Parfois réticulocytose légère à modérée (1 à 5%) : anémie dite « semi-régénérative » [34].</p>	<p>Sidérémie diminuée (< 60 µg/L ou 10 µmol/L), TIBC variable, un TSAT diminué souvent < 19%)</p>	<p>Fer non colorable dans la moelle osseuse chez le chat.</p> <p>Biopsie : hypocellularité avec prolifération marquée de la lignée rouge, érythroblastes de très petite taille avec anomalie de maturation cytoplasmique.</p>

Myélopoïèse anormale due à des anomalies lors de la synthèse des acides nucléiques					
<p>Autres carences (vitamine B12, folates)</p>	<p>Carence en folates souvent iatrogène (anticonvulsivants, sulfamides, méthotrexate). Carence d'apport ou d'utilisation également possibles.</p> <p>Signes fonction de l'étiologie.</p>	<p>Mesure de la concentration en acide folique.</p>	<p>Thrombopénie, neutropénie, anémie macrocytaire. Altérations morphologiques des précurseurs de la lignée rouge (mégalo blastomes VGM augmenté). Neutrophiles géants, hypersegmentés.</p>		<p>Hyperplasie érythroïde, pyramide de maturation désordonnée (mégalo blastomes, pycnose prématurée, fragmentation nucléaire, cellules plurinucléées, asynchronisme maturation noyau/cytoplasme, arrêt de maturation...) Rapport M/E diminué</p>
<p>Syndromes myélodysplasiques (peut être associé à une infection par le FeLV ou FIV)</p>	<p>Tachycardie, tachypnée, hépatoadéno- et splénomégalies, infections récurrentes dues à la leucopénie, troubles de la coagulation.</p>	<p>Tests de Coombs parfois positifs.</p>	<p>Anémie fréquemment sévère (Ht < 15%), normocytaire normochrome.</p> <p>Leucopénie, thrombopénie voire pancytopenie</p> <p>Augmentation des blastes sanguins, fragmentation et anomalies morphologiques nucléaires...</p>		<p>Cellularité normale, augmentée ou diminuée. Anomalies morphologiques cellulaires, cellules bloquées à un stade de maturation. Parfois hyperplasie monocytaire. Rapport M/E normal.</p> <p>Biopsie : nécrose et fibrose de la moelle.</p>

Légende : Les causes les plus fréquentes d'anémie arégénérative chez le chat sont grisées.

Selon C.G. Couto, la mise en évidence d'une anémie sévère chez le chat rend certaines étiologies peu probables. Selon lui, les mécanismes responsables du développement d'une anémie lors de saignements, de maladies inflammatoires chroniques, d'insuffisance rénale chronique et de déficit en fer ne sont pas susceptibles d'induire une telle diminution de l'hématocrite. Face à une anémie sévère, les causes à envisager en priorité sont les processus hémolytiques ou hémorragiques aigus (anémie arégénérative au cours des 2 à 4 premiers jours d'évolution) et les atteintes de la moelle osseuse hématopoïétique [34].

Le diagnostic différentiel des anémies arégénératives est donc complexe, d'autant plus que certaines maladies, dont les infections par le FeLV ou le FIV, les syndromes myéloprolifératifs et les hépatopathies, peuvent être elles-mêmes à l'origine de l'insuffisance rénale chronique chez le chat [59, 94].

B. Prise en charge thérapeutique de l'anémie

La correction de l'anémie s'inscrit dans une démarche globale de prise en charge de l'animal IRC qui comporte plusieurs objectifs : amélioration des signes associés à l'urémie, minimisation des perturbations liées aux déséquilibres hydriques et électrolytiques, apport d'un support nutritionnel adéquat et limitation de la progression de l'insuffisance rénale [62].

L'anémie des insuffisants rénaux nécessite ensuite une prise en charge spécifique et pour cela, plusieurs possibilités s'offrent à nous.

Dans les années 70 et au début des années 80, la gestion de l'anémie d'origine rénale chez l'Homme comprenait l'administration d'androgènes, une supplémentation en fer et en vitamines et le recours à des transfusions sanguines régulières. Ces dernières concernaient près de 25% des patients IRC, certains nécessitant une à deux transfusions par semaine [19, 25]. Mais aucune de ces mesures ne permettait d'obtenir une correction satisfaisante et durable de l'anémie [19]. La purification de l'EPO humaine en 1977 a révolutionné la prise en charge de l'anémie d'origine rénale. Par la suite, le clonage du gène de l'EPO a permis la synthèse d'EPO recombinante en quantité suffisante pour autoriser son utilisation dans la pratique médicale courante. Depuis les premiers essais cliniques ayant eu recours à l'EPO recombinante humaine en 1985, des millions de patients ont pu être traités à travers le monde [19].

La prise en charge de l'anémie chez les carnivores domestiques atteints de maladies rénales chroniques faisait appel aux mêmes techniques qu'en médecine humaine, à la différence que l'efficacité des stéroïdes anabolisants tels que l'undécanoate de nandrolone (Trophobolène ®) sur la multiplication des précurseurs érythroblastiques et sur la synthèse d'EPO n'est pas démontrée chez le chien et le chat [9, 22, 35]. Avec les progrès réalisés dans le domaine de la transfusion, du remplacement hormonal, de la supplémentation en fer et de la transplantation rénale, la prise en charge de l'anémie des carnivores domestiques insuffisants rénaux chroniques a, elle aussi, beaucoup évolué. Elle consiste dans un premier temps à minimiser les pertes sanguines et à corriger le déficit en fer éventuel, et dans un second temps seulement, à accroître la masse cellulaire rouge [1].

1. Correction du déficit en fer

Dans les précédentes parties, nous avons pu mettre en évidence un certain nombre de facteurs responsables d'un déficit en fer chez les individus insuffisants rénaux chroniques, humains ou animaux. Le déficit en fer est la cause la plus courante de non réponse aux agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) en stade terminal d'insuffisance rénale. Il est donc essentiel de la corriger avant la mise en place de ces traitements et de poursuivre la supplémentation par la suite afin d'éviter l'apparition (fréquente) d'une nouvelle carence [2, 3, 25, 92].

a. Limitation des pertes en fer, amélioration de l'apport

i. Limitation des pertes d'origine iatrogénique

La réduction de la spoliation sanguine associée aux multiples prélèvements réalisés dans le cadre du suivi de l'animal est essentielle chez l'animal de moins de 4,5 Kg, chez qui les pertes par ce biais apparaissent non négligeables [12].

ii. Traitement des saignements gastro-intestinaux

Lorsque des saignements gastro-intestinaux ont été mis en évidence ou sont fortement suspectés, l'administration de pansements gastro-intestinaux et d'antiacides permet de limiter les pertes en fer mais aussi de diminuer la douleur et ainsi de favoriser les apports en réduisant l'anorexie. Afin de réduire au maximum les coûts du traitement et augmenter l'efficacité de la prise en charge, les saignements gastro-intestinaux doivent être traités avant toute supplémentation en fer et tout traitement hormonal [9, 58, 62].

Tableau 14 : Molécules disponibles pour le traitement des gastropathies urémiques chez le chat [3, 12, 37, 58, 61, 90, 95].

Molécule	Classe thérapeutique	Posologie	Fréquence d'administration	Voie d'administration
Famotidine (Pepdine®)	Anti-histaminique H2	0,5-1 mg/kg * 1-2 mg/kg *	Q 12-24 heures	IV, SC PO
Ranitidine (Azantac®)	Anti-histaminique H2	1-2 voire 3,5 mg/kg *	Q 12 heures	PO, IV, SC
Sucralfate (Ulcars®)**	Protecteur muqueuse gastrique	0,25-0,5 g	Q 8-12 heures	PO
Oméprazole (Mopral®)	Inhibiteur de la pompe à protons	0,5-1 mg/kg	Q 24 heures	PO
Misoprostol (Cytotec®)		2-5 µg/kg	Q 8-12 heures	PO

*Ces molécules étant excrétées par voie rénale, diminuer les doses si la MRC est avancée.

**A administrer 30 minutes après les autres médicaments donnés par voie orale.

Le rétablissement d'un débit sanguin suffisant (fluidothérapie) permet d'améliorer la perfusion des viscères, dont la muqueuse gastrique, et de limiter les lésions ischémiques qui altèrent la paroi gastro-intestinale et participent aux troubles digestifs [37, 61].

iii. Amélioration des apports alimentaires

L'anorexie de l'animal IRC est pour partie responsable des déficits en fer et autres éléments essentiels à l'érythropoïèse [12, 37]. Cette anorexie est multifactorielle, son amélioration implique alors d'agir sur chaque cause en limitant les nausées et vomissements, en corrigeant l'hypokaliémie, l'acidose métabolique, l'anémie, l'urémie, l'hyperparathyroïdisme secondaire, la déshydratation, en protégeant la muqueuse buccale et gastro-intestinale et en augmentant l'appétence de la ration [3, 29, 36, 61]. L'administration de métoprolol (Primperid®, 0.2 mg/kg trois fois par jour PO ou injectable) est généralement efficace pour contrôler les vomissements et les traitements antiseptiques topiques (rinçages à la chlorhexidine 0,1 à 0,2%, ou gels oraux) peuvent améliorer les signes de stomatite urémique [58, 61, 65]. La correction des perturbations électrolytiques implique la mise en place d'une fluidothérapie adaptée, supplémentée au besoin (en potassium notamment) [61]. La correction des déficits nutritionnels peut nécessiter une supplémentation per os, notamment en fer, vitamines B6, B12, C, acide folique et en protéines. Les carences nutritionnelles sont à la fois causes et conséquences de l'anorexie. Les besoins en vitamines B du chat sain sont estimés à six à huit fois ceux du chien sain [37, 61]. Enfin, en cas d'anorexie persistante, la pose d'une sonde naso-œsophagienne, de gastrostomie ou d'œsophagostomie permet la couverture de l'ensemble des besoins caloriques et nutritionnels de l'animal [12, 38, 65].

iv. Elimination des toxines urémiques

L'élimination des toxines urémiques passe par le rétablissement d'un débit de filtration glomérulaire suffisant et nécessite la mise en place d'une fluidothérapie efficace, à défaut d'une prise de boisson adéquate [37]. Lorsque la perfusion de l'individu n'est plus suffisante, le recours à la dialyse est une possibilité qui reste cependant difficile à mettre en place chez le chat. La correction du syndrome urémique permet notamment de réduire les troubles de la fonction hémostatique.

v. Maîtrise des processus infectieux

La mise en évidence de tout processus infectieux doit être suivie de la mise en place d'une antibiothérapie adaptée afin de limiter la séquestration du fer qu'il engendre.

b. Supplémentation en fer

Les saignements digestifs étant contrôlés, il est fréquemment nécessaire de supplémenter l'animal en fer. Le déficit en fer peut être corrigé par des administrations orales, intramusculaires ou intraveineuses.

i. Supplémentation par voie orale

La voie orale, qui utilise différents sels de fer (gluconate, fumarate, sulfate de fer ferreux...), est souvent préférée pour sa facilité d'administration, son innocuité et le faible coût qu'elle représente [28, 33]. Par ailleurs, de nombreuses préparations multivitaminées comportant cet élément et administrables par voie orale sont actuellement disponibles [30].

De l'intolérance gastro-intestinale (constipation, diarrhée, vomissements) et des nausées sont assez fréquemment associées à l'utilisation de cette voie d'administration [12, 24, 25, 28, 33]. Afin de diminuer les effets secondaires et de maximiser l'observance, il est possible d'administrer le fer avec la nourriture (même si cela diminue l'absorption intestinale), ou encore de diminuer et fractionner les doses administrées [12, 24, 28]. Le fer étant mieux absorbé en milieu acide, une association avec la vitamine C est intéressante [28]. A l'opposé, les antiacides de type anti-H₂, les tétracyclines, les chélateurs du phosphates qui modifient la solubilité du fer et le pH gastrique, diminuent l'absorption du fer [25, 96].

La posologie appliquée pour la supplémentation par voie orale est de 50 à 100 mg/jour/chat de sulfate de fer lors de l'initiation d'une thérapie par les ASE [1-3, 12, 20, 52, 89, 95]. La sidérémie peut être ensuite maintenue par administration de sulfate de fer ou bien de compléments minéraux et vitaminés contenant du sulfate ferreux, avec une posologie similaire ou à raison de 2 à 10 mg/kg/j [33]. Le fractionnement des doses au cours de la journée améliore la tolérance mais rend le traitement contraignant [3, 25, 52]. Certains chats ne tolèrent cependant pas la supplémentation orale (alors responsable d'anorexie), auquel cas, des injections IM de fer dextran peuvent être réalisées.

ii. Supplémentation par voie injectable

Chez l'Homme, la supplémentation par voie intraveineuse est considérée comme la plus efficace, la voie orale s'avérant souvent insuffisante, notamment chez les patients en stade terminal d'insuffisance rénale [24]. Cependant, l'utilisation de la voie parentérale n'est pas sans risque et les résultats des études sur les effets de cette supplémentation sont contradictoires [24, 60].

En médecine humaine, plusieurs formes de fer sont disponibles pour les administrations parentérales : le fer dextran, le fer sucrose et le gluconate de fer, ces deux dernières formes étant les plus récentes. La forme la plus souvent incriminée dans l'apparition d'effets secondaires sérieux est le fer dextran, l'innocuité des deux autres formes étant bien meilleure [24].

Selon certains essais *in vitro* et *in vivo* menés chez l'animal, l'administration de fer par voie parentérale est associée à l'induction d'un phénomène inflammatoire, d'un stress oxydatif et de dommages rénaux (protéinurie et atteinte tubulaire). D'autres études récentes contredisent ces résultats dès lors que des doses « adéquates » sont administrées : à des posologies peu élevées, le fer créerait un stress oxydatif inférieur à celui induit par l'anémie

elle-même, diminuerait les effets des cytokines inflammatoires (TNF- α ...) et augmenterait ceux des cytokines anti-inflammatoires (IL-4...) [24, 60].

Les effets secondaires observés lors d'administration parentérale de fer (fer dextran essentiellement) sont de l'urticaire, des rougeurs, du prurit, des nausées et vomissements, des maux de tête, de la fièvre, des arthralgies, des myalgies, une phlébite, des douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales, voire un choc anaphylactique. Ce dernier se traduit par un bronchospasme, une dyspnée, des sifflements respiratoires ou une hypotension, avec des complications sur le long terme dues à la production de substances oxydantes, à des peroxydations lipidiques, des dysfonctionnements endothéliaux et à l'inhibition des défenses cellulaires [24, 25, 28]. Les réactions anaphylactiques concerneraient 0,1 à 0,6% des patients traités avec du fer dextran [25].

Les complications associées spécifiquement à la voie IM sont une douleur chronique au site d'injection, une irritation ou une atrophie locales de la peau, des saignements, des abcès et la formation de sarcomes [28]. Tous ces effets sont doses-dépendants [60].

Toutes les études s'accordent à dire qu'il existe un risque accru de complications infectieuses lors de supplémentation parentérale, principalement lors de surdosages qui engendrent une surcharge en fer de l'organisme [24]. Les surcharges en fer favorisent les infections bactériennes et virales, accroissent leur virulence et peuvent entraîner des dysfonctionnements organiques (notamment du cœur, du foie, des articulations, des os et du pancréas) [24, 25]. L'administration de fer par voie parentérale est donc théoriquement contraindiquée en présence d'une infection aiguë, jusqu'à complète résolution de celle-ci. Or, les individus en stade terminal d'insuffisance rénale (également affectés par un processus inflammatoire systémique à ce stade) ont une propension particulière à développer de sévères carences en fer s'ils ne sont pas supplémentés pendant plusieurs mois. Dans la mesure où la distinction biologique entre les anémies inflammatoires et les anémies par carence martiale demeure très difficile, le compromis consiste à administrer de faibles doses par voie parentérale, afin de conserver une partie des bénéfices de la supplémentation [24].

La voie veineuse est la voie d'administration la plus efficace pour corriger les pertes en fer lors d'hémodialyse. L'administration de doses appropriées (non excessives) de fer par cette voie permettrait de diminuer les effets pro-inflammatoires de certaines cytokines libérées au cours du procédé, donc de diminuer l'ampleur de l'anémie inflammatoire et d'améliorer la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse [24, 47].

Chez le chat, la voie d'administration parentérale est principalement la voie IM (ampoules disponibles : 50mg/2mL). La dose de fer dextran à administrer par cette voie est de 10 mg/kg (maximum 50 mg par chat), toutes les trois à quatre semaines [2, 3, 12, 29, 33, 53, 65, 92]. La voie IM doit être évitée autant que possible et être réservée exclusivement aux animaux ne tolérant pas la voie orale, étant donné les risques importants d'anaphylaxie, de surcharge, de détournement du fer par le SRE, de myalgies, d'arthralgies et de douleur et nécrose au site d'injection [3, 19]. Une très faible dose de fer peut être injectée afin de tester l'hypersensibilité avant de débiter réellement le traitement [53]. Les complications locales peuvent être minimisées en réalisant des injections intramusculaires profondes et en injectant une petite bulle d'air lorsque l'on retire l'aiguille afin de limiter au maximum la présence de produit dans le tissu grasseux sous-cutané sensible [28]. La voie IM doit également être évitée chez les animaux ayant une masse musculaire réduite ou chez les

animaux qui présentent des anomalies de la coagulation [28]. Les surcharges en fer (pouvant survenir après une transfusion ou une supplémentation inadaptée) sont très difficiles à objectiver, la prudence est donc de mise lors de l'administration de fer IM chez l'animal [25].

c. Suivi du statut en fer de l'animal, adaptation de la thérapie

Idéalement, les besoins en fer devraient être évalués en tenant compte des stocks initiaux présents chez l'individu, du degré de sévérité de l'anémie, de la réponse aux thérapies de correction (ASE, transfusion sanguine, transplantation rénale), des comorbidités affectant l'absorption de fer (inflammation chronique), de l'association ou non du fer avec la prise alimentaire et d'autres médicaments, et de la nature des repas [96].

Lors de carence en fer, ce sont d'abord les stocks de fer qui sont mobilisés (ferritine et hémosidérine) pour tenter de pallier aux besoins de l'organisme, tandis que le fer de l'hémoglobine est relativement bien épargné. Ce n'est que dans un second temps, lorsque le déficit devient suffisamment marqué, que la déplétion affecte également l'hémoglobine. Lors de la mise en place d'une thérapie de supplémentation en fer, la concentration en hémoglobine va prioritairement augmenter, avant que les stocks en fer ne commencent à se reconstituer. C'est pour cette raison que la supplémentation devra être poursuivie au-delà de l'obtention d'un hématocrite dans les valeurs normales. On estime que la durée de la supplémentation nécessaire pour reconstituer les réserves varie de 4 à 9 mois [33].

Le suivi du statut en fer de l'individu peut s'effectuer en évaluant différents paramètres tels que la sidérémie, la ferritinémie, le pourcentage de saturation de la transferrine et le pourcentage de cellules rouges hypochromes. Les frottis de moelle osseuse ne peuvent pas être utilisés pour suivre l'évolution des réserves de fer chez le chat IRC, le fer n'étant pas colorable dans cette espèce [25]. La réponse à la thérapie de supplémentation est généralement obtenue dans un délai de 4 à 7 jours après l'initiation de la supplémentation [33]. Idéalement, les paramètres du métabolisme du fer doivent être dosés toutes les semaines chez le chat, jusqu'à leur normalisation et la stabilisation de l'hématocrite depuis 4 semaines [20].

2. Les transfusions chez les chats insuffisants rénaux chroniques

La transfusion peut se définir comme l'administration, par voie parentérale, de sang total, de dérivés sanguins ou de produits de substitutions. Avant le développement de l'érythropoïétine recombinante humaine, la transfusion sanguine était le traitement le plus couramment utilisé en médecine humaine pour la prise en charge des patients anémiés [1, 97]. Chez l'animal, le recours à cette technique est encore souvent prioritaire sur les autres techniques de correction de l'anémie et est en constante augmentation dans l'espèce féline [76, 98]. L'amélioration des techniques de collectes du sang, la caractérisation des groupes

sanguins de l'espèce féline ainsi que la simplification des procédés de typage ont nettement contribué à l'amélioration de l'innocuité des transfusions sanguines chez le chat [34, 78].

a. Transfusion de sang total et de concentrés globulaires

i. Objectifs et indications de la transfusion

L'objectif de la transfusion est de renforcer le transport de l'oxygène afin de limiter les effets délétères d'une ischémie persistante sur les tissus périphériques.

L'anémie due à une érythropoïèse défailante, elle-même due, dans un très grand nombre de cas, à une insuffisance rénale chronique, constitue la seconde cause de transfusion chez le chat, après les pertes hémorragiques, et devant les causes hémolytiques [76-80, 99]. La transfusion pour cause d'érythropoïèse défailante intervient plus fréquemment chez le chat que chez le chien. Entre autres causes, la plus faible durée de vie des globules rouges chez le chat (72 jours), comparativement aux autres espèces domestiques telles que le chien et les animaux de rente (100 à 130 jours), pourrait expliquer le recours plus précoce et plus fréquent à la transfusion sanguine dans cette espèce lors de défaillance de l'érythropoïèse [76].

Chez l'Homme comme chez l'animal, le seuil d'hémoglobine au-dessous duquel une transfusion est nécessaire fait encore l'objet de débats [14, 77, 100]. Aussi, la décision de transfuser se fait-elle le plus souvent en considérant à la fois les commémoratifs de l'animal (origine de l'anémie, antécédents de transfusion sanguine), la valeur de l'hématocrite, le comptage érythrocytaire, la concentration en hémoglobine et les paramètres cliniques et biologiques de l'animal [12, 77, 80, 100]. Des signes tels qu'une tachycardie, une tachypnée, un pouls faible, une léthargie, de la fatigue ou une pâleur des muqueuses sont des éléments en faveur d'une transfusion [12, 77]. Dans la plupart des études, un hématocrite inférieur à 10-15% chez un chat constitue une indication à la transfusion [52, 78, 80, 99], tandis qu'un hématocrite proche de 20% ne la justifie pas [52].

ii. Etape préliminaire

Il existe 3 groupes sanguins chez le chat : A, B, AB. A la différence du chien, des allo-anticorps sont naturellement présents sur les globules rouges du chat. Aux Etats-Unis, la prévalence du groupe A est très supérieure à celle du groupe B (selon les sources, 92 à 99,6% des chats sont de groupe A, 0,4 à 6,7% de groupe B), les chats de groupe AB sont rares (0 à 0,7% de la population) [76-78]. Environ 70% des chats de groupe B ont des anticorps anti-A en quantité suffisante pour provoquer une réaction anaphylactique ou hémolytique aiguë au contact de 1mL de sang de type A. Seuls 35% des chats de groupe A possèdent des anticorps anti-B, en concentration suffisamment faible pour qu'une transfusion avec du sang de type B résulte seulement en une réduction de la durée de vie des globules rouges ou en l'apparition de réactions transfusionnelles mineures. Les chats de

groupe AB doivent être préférentiellement transfusés avec du sang de type AB plutôt que du sang de type A. Ainsi, il est nécessaire de typer le sang de tout donneur et tout receveur avant de débiter une transfusion chez le chat. Un cross-match doit ensuite être réalisé pour déterminer le degré de compatibilité entre le sang du donneur et du receveur [77, 100].

iii. Choix des produits administrés, objectifs

Plusieurs types de transfusions sont possibles. La transfusion de sang total ou de concentrés érythrocytaires peuvent être toutes deux utilisées chez le chat insuffisant rénal nécessitant une correction rapide de son anémie ou bien en vue d'une chirurgie [3, 77]. Chez le chat, le sang total est la forme la plus souvent utilisée. En effet, contrairement au chien, les volumes nécessaires sont souvent petits, et la séparation des composants du sang, difficile à mettre en œuvre, est alors rarement réalisée [78, 98, 100].

Le sang total contient des cellules rouges et blanches, des protéines plasmatiques, des plaquettes et des facteurs de coagulation. Il s'agit généralement de poches de 40 à 50 mL de sang additionnées de 5 à 9 mL d'anticoagulant. Les plaquettes sont détruites 2 à 6 heures après la transfusion et la fonction des facteurs V et VIII est perdue après 24 heures. La transfusion de sang total est indiquée lors de pertes sanguines liées à une coagulopathie ou lors d'hémorragies et doit débiter dans les six heures suivant le prélèvement. Elle doit être réalisée avec prudence chez les individus normovolémiques et chez les individus présentant une cardiopathie ou bien une insuffisance rénale oligurique en raison de la présence de composants plasmatiques aux effets oncotiques et osmotiques non négligeables [100].

L'intérêt des concentrés globulaires rouges (PRBCs, Packed Red Blood Cells) est qu'ils possèdent la même capacité de transport en oxygène que le sang total, mais dans un plus petit volume de transfusion [100]. L'hématocrite des solutions de PRBCs est compris entre 50 et 80%, suivant l'hématocrite du donneur [80, 100]. La durée de vie des cellules rouges contenues dans les poches de concentrés globulaires est de 15 à 48 jours [77, 100]. La transfusion de PRBCs est indiquée chez les patients normovolémiques, anémiés du fait de pertes sanguines, d'une hémolyse, d'une maladie chronique ou d'une érythropoïèse inefficace [34, 77, 79, 100]. Lorsque l'administration d'un volume important par transfusion constitue un danger pour l'animal (lors de maladie rénale ou de cardiopathie notamment), les concentrés globulaires seront utilisés préférentiellement. Lorsque les paramètres biologiques sont en faveur d'une altération de l'hémostase (comme ce peut être le cas chez certains animaux urémiques), les concentrés globulaires, qui possèdent un effet hémostatique positif lié à l'augmentation de la masse globulaire rouge circulante, sont également intéressants [79, 100].

Le volume peut être administré par voie IV ou intra-osseuse. Le volume total à transfuser dépend de la taille de l'animal, de son état clinique et de la sévérité de l'anémie. De manière indicative, l'administration de 13 à 22 mL/kg de sang total ou de 6 à 10 mL/kg de concentrés globulaires provoque un accroissement de l'hématocrite de 6 à 10% (si l'hématocrite du donneur est de 40 % et si aucune hémorragie ou hémolyse ne survient) [76, 77, 80, 100]. Le volume à transfuser peut se calculer en utilisant la formule suivante :

$$\text{Volume (mL)} = \text{Poids vif (kg)} \times (60-70) \times (\text{Ht souhaité} - \text{Ht receveur}) / \text{Ht donneur}$$

[52, 77]

Ou bien :

$$\text{Volume sang total (mL)} = \text{augmentation souhaitée en \% de l'Ht} \times \text{Poids vif} \times 2$$

[78, 79], avec un maximum de 40 mL chez le chat adulte [52]

Et pour les concentrés érythrocytaires :

$$\text{Volume PRBCs (mL)} = \text{augmentation souhaitée en \% de l'Ht} \times \text{Poids vif} [79]$$

Lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat, l'hématocrite cible est classiquement situé autour de 20-25% [3, 34, 52]. A ce niveau, on constate généralement l'amélioration des signes d'anorexie et de fatigue associés à l'anémie, sans que les complications liées à une augmentation trop rapide de l'hématocrite et de la viscosité sanguine n'apparaissent (surcharge volumique, hypertension artérielle, crises convulsives) [3].

iv. Monitoring de l'animal transfusé

Quelque soit le type de transfusion, elle doit être initiée lentement, en ne délivrant que 0,25 mL/kg sur les 30 premières minutes, afin de pouvoir surveiller l'apparition de réactions transfusionnelles [52]. Après quoi, le débit de transfusion dépend du statut hémodynamique et physiologique de l'animal. Si l'animal est normovolémique, un débit de 10 à 20 mL/Kg/h est adapté. En cas d'ICC ou autre pathologie cardiaque et en cas de maladies rénales dans lesquelles une surcharge volumique représente un danger majeur, un débit de 2 à 4 mL/kg/h est suffisant [34, 52, 77, 78, 80]. Lors de choc hypovolémique au contraire, l'animal peut tolérer un débit de transfusion beaucoup plus rapide (60 mL/kg/h) [34, 78]. Dans l'idéal, la totalité de la poche de transfusion doit être passée sous 4 heures afin d'éviter les contaminations bactériennes. Tout au long de la procédure (toutes les 15 minutes) et dans les heures suivant celle-ci, l'état de l'animal doit être évalué avec précision (température rectale, pouls fémoral, courbe respiratoire, temps de recoloration capillaire), afin de détecter l'apparition éventuelle d'une réaction transfusionnelle. L'hématocrite doit être réévalué une à deux heures après arrêt de la transfusion, ainsi que 24 et 72 heures après [77, 80].

Chez certains chats, plusieurs transfusions sont nécessaires pour maintenir l'hématocrite sur le long terme. Dans l'étude de Weingart *et al.*, au sein du groupe de chats présentant une érythropoïèse défailante (sans distinction de cause), 34,3% des animaux ont été transfusés plus de deux fois, ce qui était supérieur au nombre de transfusions requis pour la correction de l'anémie dans les groupes affectés par un processus hémolytique ou hémorragique [78].

v. Réactions transfusionnelles

Les réactions transfusionnelles, effets secondaires possibles de la transfusion sanguine, sont de différentes natures. Les plus fréquemment observées sont de faible ampleur et généralement limitées dans le temps, elles incluent notamment l'apparition de fièvre, de vomissements et d'œdème de la face. La fièvre (augmentation de la température corporelle de 1°C pendant ou dans les 4 heures suivant la transfusion) est sans doute la réaction transfusionnelle la plus courante [78, 98]. Des réactions plus sévères sont cependant possibles. On distingue classiquement les réactions transfusionnelles selon leur origine (à médiation immune ou non) et selon leur mode d'apparition, aigu (dans les 48 heures suivant la transfusion) ou retardé [34, 100].

Les réactions transfusionnelles à médiation immune regroupent l'hémolyse aiguë, les réactions d'hypersensibilité aiguës et les réactions de sensibilisation leucocytaire et plaquettaire. L'hémolyse aiguë est la réaction transfusionnelle la plus grave. Elle est principalement due à une incompatibilité entre donneur et receveur ou à une sensibilisation acquise lors d'une précédente transfusion. Chez le chat, une sensibilisation préalable n'est pas nécessaire à l'apparition d'une hémolyse du fait de l'existence naturelle d'allo-anticorps sur les érythrocytes. Il s'agit principalement d'une réaction d'hypersensibilité de type II qui conduit à une hémolyse intravasculaire. Les signes cliniques associés sont des vomissements, une hyperthermie, une tachycardie, une dyspnée, une hypotension sévère et des convulsions. Une hémoglobinémie et une hémoglobinurie sont également observables. Les réactions d'hypersensibilité aiguës (type I) résultent en la libération d'une multitude de substances vasoactives qui provoquent l'apparition de prurit, d'érythème, d'urticaire, d'une hyperthermie, voire d'un choc anaphylactique dans les 45 premières minutes (vomissements, salivation, collapsus cardiovasculaire, dyspnée, œdème pulmonaire, convulsions). Les réactions de sensibilisation plaquettaire et leucocytaire résultent de la liaison d'anticorps du receveur aux cellules sanguines du donneur. Elles se manifestent par un syndrome fébrile non hémolytique, des trémulations musculaires et des vomissements, dans les 20 premières heures suivant la transfusion [34, 76, 78, 98, 100].

Les réactions transfusionnelles non immunes regroupent les hémolyses dues à un défaut de la technique (mauvais stockage, pompe défectueuse, surpression lors de la transfusion...), les contaminations bactériennes (apparition de fièvre, vomissements, CIVD...), la surcharge volumique (tachypnée, dyspnée, cyanose, toux, œdème) [76, 78, 98, 100], et les intoxications au citrate (apparition d'une hypocalcémie transitoire modérée responsable de trémulations musculaires, d'une hypotension et de tachyarythmies) [34, 99, 100]. Les complications retardées possibles sont les surcharges en fer, les maladies infectieuses à FeLV, FIV, *Mycoplasma haemofelis*, *M. haemominutum*, *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii*, et parasitaire à *Dirofilaria* [100].

La prévalence des réactions transfusionnelles sévères ou fatales est très faible chez le chat. Tous types confondus, elles sont observées chez 1,2 à 2% des chats transfusés selon les auteurs [76, 78, 80]. Le risque de survenue d'une hémolyse augmente cependant avec la multiplication des transfusions [78]. Afin de minimiser leur importance, il est absolument nécessaire de réaliser un typage sanguin et un cross-match avant toute transfusion et de prendre en charge l'animal dès l'apparition des premiers signes. La gestion des réactions transfusionnelles passe par un monitoring précis de l'individu et peut

nécessiter la mise en place rapide d'une oxygénothérapie, d'une fluidothérapie agressive et d'une antibiothérapie et/ou corticothérapie adaptées [100].

vi. Taux de survie après transfusion

Le taux de survie après transfusion de concentrés globulaires chez le chat apparaît similaire à celui obtenu chez le chien (entre 47 et 61%) [76]. Dans l'étude de Weingart *et al.*, le taux de survie chez les chats présentant une érythroïèse inefficace et transfusés avec du sang total était de 80% 24 heures après transfusion, 60% 5 jours après et 48,6% 10 jours après [78]. Cependant, dans toutes les études, le taux de mortalité après transfusion unique ou multiple est difficile à interpréter dans la mesure où les chats qui en bénéficient présentent des affections diverses à des degrés de sévérité variés, et donc, la distinction des décès directement liés à la transfusion des décès dus à une co-morbidité est délicate [76, 78, 99].

Dans l'étude de F.A. Roux *et al.*, le taux de survie après transfusions massives (> 60mL/kg/24h) ou multiples (de 3 à 15 transfusions par chat), toutes causes confondues, était de 59%, deux des trois chats insuffisants rénaux ont survécu. Par ailleurs, ils n'ont pas mis en évidence de corrélation entre l'hématocrite obtenu après transfusion et le taux de survie des animaux [99].

vii. Limites de la technique

Plusieurs éléments limitent le recours à cette technique chez le chat : le manque de produits sanguins disponibles et leur coût, l'aspect fastidieux des procédés répétés de typages et de cross-match, l'augmentation des risques d'apparition de réactions transfusionnelles lors de transfusions multiples, la faible durée de vie des globules rouges chez les individus urémiques, ainsi que la difficulté à maintenir durablement l'hématocrite *via* ce procédé chez l'animal IRC [1, 3, 12-14, 89, 97-101]. Cependant, les connaissances et les techniques dans le domaine de la transfusion chez le chat ne cessent de s'améliorer. L'accessibilité de cette technique à la plupart des praticiens vétérinaires contribue à développer son utilisation pour la correction de l'anémie d'origine rénale.

b. Les substituts sanguins transporteurs d'oxygène

Les substituts sanguins contenant de l'hémoglobine tels que l'Oxyglobin® (« Hemoglobin-Based Oxygen-Carrying solutions » ou HBOCs) ont été proposés comme alternative aux produits sanguins chez les chats anémiés. De telles solutions ne comportent pas de cellules rouges mais des polymères d'hémoglobine bovine capables de transporter l'oxygène jusqu'aux tissus [77, 101]. Les solutions d'Oxyglobin® possèdent une viscosité inférieure à celle des concentrés érythrocytaires et une pression osmotique et une capacité de transport supérieures [101, 102]. Ces solutions n'affectent pas l'hématocrite, le statut des

animaux en bénéficiant doit donc être évalué à partir de la concentration en hémoglobine sanguine [77, 102].

Les avantages de ce produit sont majeurs : longue durée de conservation (3 ans à température ambiante avant ouverture), disparition des obligations de collectes sanguines, de typage sanguin et de cross-matches pratiqués pour la transfusion classique, réduction des coûts et minimisation des risques de transmission d'agents pathogènes (comparativement aux produits sanguins) [77, 102]. Les deux principales raisons qui ont conduit à utiliser des HBOCs plutôt que des produits sanguins classiques dans les études menées chez le chat sont le manque de stocks de produits sanguins disponibles et l'absence de sang compatible avec le receveur [99, 102]. Le principal inconvénient est sa faible demi-vie dans la circulation (quelques jours à quelques semaines) [77].

L'administration d'Oxyglobin® est principalement indiquée dans le cas d'anémie due à un processus hémolytique ou hémorragique. Le traitement des anémies dues à une érythropoïèse insuffisante est plus difficile en raison de la faible durée de vie du produit, qui implique de recourir à de multiples transfusions, mais peut néanmoins permettre de sauver la vie de l'animal en attendant que des produits sanguins compatibles soient disponibles [102].

La dose recommandée dans la littérature est de 10 à 40 mL/kg. De faibles débits de transfusion sont recommandés afin de limiter les risques de surcharges volumiques (de 0,5 à 5mL/kg/h). L'augmentation de la concentration en hémoglobine est proportionnelle à la dose d'Oxyglobin® administrée [102]. Dans l'étude publiée par Weingart *et al.* en 2008, le volume nécessaire à la correction de l'anémie chez les chats traités se situait entre 4,4 et 25 mL/kg/24h (médiane 9,8 mL/kg/24h) et permettait une modification de l'hémoglobine de 1,09 +/- 1,26 g/dL. Dans l'étude de Gibson *et al.* en 2002, le volume moyen était de 11 mL/kg/24h et permettait une modification de l'hémoglobine de 1,54 +/- 1,63 g/dL [102].

Les effets secondaires rencontrés sont nombreux et relativement courants chez le chat. Ils sont principalement liés à une surcharge volumique et ont été essentiellement décrits chez des animaux présentant un œdème cérébral, une IRA ou une pathologie cardiaque et/ou respiratoire (œdème pulmonaire, épanchement thoracique et détresse respiratoire souvent mortels, observés chez 15% des chats dans l'étude de Weingart *et al.*) [102]. Plusieurs variétés d'hémoglobine en solution ont été incriminées dans des épisodes d'hypertension chez le chien et l'Homme ; ces complications étaient observées avec des volumes d'HBOCs inférieurs aux volumes de sang total incriminés dans l'apparition des mêmes signes [101, 102]. En raison de la nature des effets secondaires observés, il est nécessaire de diminuer les doses et le débit d'administration (< 5mL/kg/h) chez les chats présentant une pathologie cardiaque et de manière générale, d'adapter la posologie au cas par cas. Un monitoring précis des fonctions cardiaque, respiratoire et de la diurèse est donc impérativement requis [102]. Enfin, l'immunogénicité des HBOCs n'est pas encore bien déterminée. Cependant, les transfusions d'hémoglobine hétérologue sont responsables d'une production d'anticorps qui s'accroît avec la multiplication des transfusions [101].

Plusieurs effets toxiques des HBOCs ont été mis en évidence. Ils sont liés au dépôt de certaines hémoglobines modifiées dans les tubules rénaux et le foie, à l'obstruction des tubules rénaux, aux vasospasmes des artéioles rénales et à l'existence d'une cytotoxicité rénale directe [101, 102]. Enfin, contrairement aux solutions comportant des globules rouges, les solutions d'Oxyglobin® n'apportent pas les enzymes permettant la réduction des radicaux

libres cytotoxiques issus de la peroxydation de l'hémoglobine et des ions superoxydes issus du métabolisme de l'oxygène [101].

Le taux de survie, 24 heures après administration d'Oxyglobin®, était de 77 % dans l'étude de Weingart *et al.*, cependant, la corrélation entre la survenue des décès et le traitement était difficile à objectiver. Seuls les cas avérés de surcharge volumique était attribuable directement au traitement [102].

Les HBOCs n'apparaissent pas à ce jour comme étant les produits les plus adaptés à la correction de l'anémie chez l'animal insuffisant rénal chronique (difficulté d'approvisionnement, faible durée d'action, transfusions multiples, effets secondaires rénaux). Néanmoins, une stimulation de l'érythropoïèse par les HBOCs a été mise en évidence expérimentalement, probablement liée à la mise à disposition de fer par l'hémoglobine apportée. Un traitement combinant l'érythropoïétine et les hémoglobines acellulaires pourrait ainsi avoir un pouvoir de stimulation de l'érythropoïèse intéressant chez l'individu IRC. Les scientifiques travaillent actuellement sur la mise au point d'une hémoglobine modifiée conjuguée ou encapsulée ou d'un dérivé de plus haut poids moléculaire qui posséderait ainsi une demie vie plus longue, mieux adaptée au traitement des anémies chroniques [101].

3. EPO et substituts de l'EPO

a. Erythropoïétines recombinantes humaines

i. Présentation et importance thérapeutique

▪ Origine

Le défaut de synthèse d'érythropoïétine a été clairement identifié comme étant la cause principale de l'anémie lors de maladie rénale chronique. Par conséquent, le traitement de correction de l'anémie le plus approprié apparaît être la thérapie de remplacement hormonal [3]. L'EPO recombinante humaine (EPO_{rh}) est une thérapeutique capable de stimuler efficacement l'érythropoïèse, de corriger l'anémie, d'en limiter l'apparition ou l'aggravation, chez l'Homme comme chez l'animal [41]. Son utilisation s'inscrit dans le cadre des techniques destinées à permettre une économie de transfusions homologues et une diminution des risques associés [13, 14]. Aujourd'hui, il s'agit du traitement de choix pour la correction de l'anémie d'origine rénale chez l'Homme [25]. Depuis le début des années 90, son utilisation s'est également étendue aux traitements de l'anémie inflammatoire, des anémies associées au syndrome d'immunodéficience acquise et aux cancers, au traitement des patients dialysés et des patients destinés à subir des transfusions autologues (afin d'augmenter leur capacité de don de sang) [6, 9, 60].

Les érythropoïétines font partie d'une famille en voie d'expansion : les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). L'époétine alfa (Epogen®) a été la première EPOrHu commercialisée aux Etats-Unis, suivie d'une seconde époétine de type alfa (Eprex®) et de l'époétine beta (NeoRecormon®) actuellement commercialisées en Europe. Les époétines alfa et bêta, très proches de l'EPO endogène, toutes deux produites par des cellules ovariennes de hamster, présentent des différences structurales mineures et des effets physiologiques identiques. L'époétine oméga est produite dans les cellules rénales de jeunes hamsters et diffère des deux précédentes par la nature de ses ramifications glycosylées. L'activité biologique de l'EPO *in vivo* est strictement dépendante des glycosylations, que seuls les systèmes cellulaires de mammifères sont capables de reproduire de manière fiable [14]. D'autres époétines et biosimilaires de celles-ci ont été mis sur le marché en Europe [13, 97]. Les essais thérapeutiques chez le chien et le chat ont débuté dès la fin des années 80 et fourni des résultats intéressants [2].

▪ **Pharmacocinétique et clairance métabolique**

La demi-vie ($t_{1/2}$) de la rHuEPO administrée par voie IV est de 5 à 11 heures, donc similaire à celle de l'EPO endogène ($t_{1/2}$ moyen : 5,2 heures). Le volume de distribution est généralement similaire au volume plasmatique (40-60mL/kg), signe que la distribution extravasculaire est limitée [9, 14, 97].

L'absorption résultant d'une administration par voie sous-cutanée (SC) est plus lente, le pic plasmatique se situe donc à un niveau plus bas (sa valeur correspond à 5 à 10% de la valeur obtenue avec l'administration IV) et la demi-vie est prolongée (entre 12 et 18 heures, voire 20 et 25 heures selon les auteurs). Le pic plasmatique est atteint dans la plupart des études entre 15 et 29 heures après injection. La biodisponibilité de l'EPOrHu administrée par voie sous-cutanée est estimée à 20 à 40% de celle obtenue par voie IV, suggérant l'existence de pertes au cours du transport depuis le secteur interstitiel vers le système lymphatique et le compartiment sanguin [14, 97].

Le choix de la voie d'administration de l'EPOrHu va alors varier selon l'indication, les considérations pharmacocinétiques et pratiques. La voie IV a d'abord été et est encore utilisée de manière préférentielle chez les patients hémodialysés chez qui une voie veineuse est déjà disponible [13, 97]. Par la suite, l'utilisation de l'EPO chez les patients IRC non encore dialysés a incité à recourir davantage à la voie sous-cutanée pour préserver le capital veineux en vue d'une éventuelle dialyse. De plus, la persistance prolongée de l'EPO administrée par voie SC, avec une efficacité identique voire supérieure à celle obtenue par voie IV, autorise l'espacement des injections, une diminution des posologies, et donc une réduction des coûts et un plus grand confort des patients [13, 14]. Actuellement, la voie SC est la voie la plus couramment utilisée [19] et la fréquence d'administration est le plus souvent hebdomadaire [14]. Pour les mêmes raisons, la voie sous-cutanée est également utilisée de manière préférentielle chez le chat, elle permet une administration facile par le propriétaire [9, 41].

Les propriétés pharmacologiques observées chez les patients sains sont similaires à celles obtenues dans de nombreuses populations, dont les patients insuffisants rénaux chroniques [97].

L'EPOrHu possède classiquement un effet dose-dépendant sur les paramètres de l'hémogramme. L'hématocrite augmente de 0,5 à 1% chaque jour et l'accroissement de la masse cellulaire rouge intervient dans un délai de deux à trois semaines suivant son administration. L'élévation maximale de la réticulocytose survient 3 à 10 jours après l'injection [1, 14, 19]. Globalement, plus la dose d'EPO administrée est élevée, plus la concentration en hémoglobine augmente rapidement et plus le niveau atteint est haut. Cette réponse globale est modulée par des facteurs individuels et plusieurs facteurs de résistance [13].

Le mécanisme de clairance de l'EPOrHu et son site de dégradation ne sont pas encore formellement identifiés. La clairance de l'EPOrHu apparaît être un processus dose-dépendant et saturable qui s'effectue selon plusieurs voies. L'une d'entre elles consisterait en l'internalisation puis la dégradation de l'EPO après liaison avec son récepteur EPO-R. Une autre, selon une étude *in vitro*, consisterait en la dégradation de l'EPO par les cellules de la moelle osseuse *via* des récepteurs différents de l'EPO-R. Chez les patients sains, une très faible quantité d'époétine- β radiomarquée a été retrouvée dans les urines. Cependant, la dégradation ou la transformation de l'EPO dans le secteur interstitiel par les cellules du SRE constituerait la principale voie catabolique. D'autres essais suggèrent l'intervention d'autres tissus dans la dégradation de l'érythropoïétine recombinante [97].

ii. Intérêts et efficacité du traitement par la rHuEPO

La thérapie par l'EPOrHu apparaît efficace pour la correction de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chez 90 à 95% des patients [19, 44]. Plusieurs études ont également prouvé l'efficacité de l'EPOrHu chez le chat (et le chien) dès 1991 [21]. Les bénéfices associés à un traitement bien mené sont nombreux.

On observe tout d'abord une amélioration des signes cliniques en rapport avec l'anémie, notamment une réduction du risque cardio-vasculaire (réduction voire normalisation du débit cardiaque, augmentation des résistances vasculaires périphériques, réduction de l'ischémie cardiaque et limitation de l'hypertrophie ventriculaire gauche), mais aussi une amélioration des fonctions plaquettaire, endocrine et immunitaire, chez l'Homme comme chez le chat [19].

Selon l'étude de Gouva *et al.* menée en 2004 chez des patients IRC non dialysés, l'initiation précoce d'une thérapie par l'EPO lorsque l'anémie est encore peu marquée (11,6 g/dL) permet de ralentir significativement la progression de l'insuffisance rénale, de retarder l'entrée en dialyse, sans induire d'effets secondaires notables [103]. J. Comin-Colet *et al.* ont récemment montré qu'une thérapie à long terme combinant des administrations de fer IV et d'EPOrHu chez les patients présentant une insuffisance cardiaque en stade III-IV (NYHA) et une insuffisance rénale aux premiers stades, permettait d'augmenter la concentration en hémoglobine, d'améliorer la fonction cardiaque et de réduire la fréquence des hospitalisations pour maladies cardio-vasculaires [104].

Mais l'avancée réelle dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux tient surtout à l'amélioration du confort et de la qualité de vie associée à l'arrivée de l'EPO dans la

thérapeutique médicale courante [97, 105]. Chez l'Homme, une amélioration des fonctions cognitives, sexuelles, des performances à l'exercice et une réduction de la fatigue musculaire sont classiquement rapportées [19, 71, 103]. On retiendra également parmi les bénéfiques, l'arrêt des transfusions multiples et par là-même, la réduction des risques associés [105].

Plusieurs études récentes ont suggéré qu'en plus de sa fonction stimulatrice de l'érythropoïèse, l'EPO possédait des propriétés pro-angiogéniques, anti-apoptotiques, anti-inflammatoires et antioxydantes indépendantes de la valeur de l'hématocrite, qui auraient, à l'échelle cellulaire, un effet protecteur direct sur le myocarde, le rein et d'autres tissus. Ces effets seraient associés à une amélioration des fonctions cardiaques et un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale dans toutes les espèces [50, 106, 107].

Chez le chat, le traitement par l'EPO_{rh} induit une nette augmentation de l'hématocrite (de 20,7% en moyenne avant traitement, à 38,3% après 4 semaines de traitement à l'EPO_{rh} chez 11 chats IRC anémiés [30]). Une augmentation des performances à l'exercice, de l'appétit, des périodes de jeu et de toilettage, un gain de poids, une diminution des périodes de sommeil, de la fatigue, de la léthargie et une amélioration de l'intolérance au froid ont été rapportés chez les chats traités de manière efficace avec l'EPO recombinante humaine [2, 41]. Par ailleurs, l'amélioration du bien-être des animaux facilite la mise en place des autres thérapeutiques diététiques et médicales chez le chat (qui se montre plus coopératif), et tend à renforcer la motivation des propriétaires pour le suivi de celles-ci. L'EPO_{rh} permet généralement d'obtenir des améliorations cliniques, quelque soit le degré de sévérité initial de l'anémie. Néanmoins, les effets indésirables de l'EPO recombinante tendent à restreindre son utilisation aux cas d'anémie modérée à sévère (Cf. *infra*) [2]. De manière générale, l'efficacité indéniable, à court ou long terme, de la thérapie de remplacement hormonal pour la correction de l'anémie et l'amélioration du bien-être des animaux souligne l'intérêt de traiter l'anémie de tous les individus insuffisants rénaux chroniques [2, 41].

La mise sur le marché en 1988 de la première EPO recombinante a révolutionné la condition des individus atteints d'IRC. De nombreuses données scientifiques ont alors été rapidement obtenues et restent valables 20 ans après. D'autres points font cependant l'objet de discussions, voire de polémiques, d'autant que de gros intérêts financiers sont en jeu : c'est le cas de la « concentration cible en hémoglobine » à atteindre chez les patients traités par l'EPO [13, 105].

Ainsi, deux questions essentielles se sont posées et font actuellement l'objet de nombreuses études :

- Quand initier la thérapie de remplacement hormonal ? Autrement dit, pour quel degré de sévérité de l'anémie et de l'insuffisance rénale doit-on initier la thérapie ?
- Quel doit être l'objectif à atteindre en matière de concentration en hémoglobine chez les patients insuffisants rénaux traités avec l'EPO recombinante ? (appelé classiquement « taux cible d'hémoglobine »)

iii. Complications associées à la thérapie par l'EPO recombinante humaine

▪ Chez l'Homme

Dans un premier temps, l'objectif principal du traitement par l'EPO était de limiter le recours aux transfusions sanguines. Généralement, les néphrologues estimaient qu'une valeur d'hémoglobine de 10 à 12 g/dL permettait d'atteindre ce but, ce qui a été confirmé. Dans un second temps, l'objectif a été double : il s'agissait, d'une part, d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant encore l'anémie et en espaçant les injections SC ; d'autre part, de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires associées aux MRC. Un grand nombre d'observations sont parues en faveur d'une correction complète de l'anémie, suggérant que les risques relatifs de morbi-mortalité cardio-vasculaire et de mortalité globale étaient moins élevés avec des taux cible d'hémoglobine plus élevés [13, 105]. Les résultats de ces études concluaient à une corrélation fortement positive entre le taux d'hémoglobine et le taux de survie, au moins jusqu'à un taux d'Hb de 13 g/dL [87, 103].

Les Etats-Unis ont alors fixé l'hémoglobine cible à 11 à 13 g/dL (NKF, 2006), et à 10 à 12 g/dL (FDA, 2005). L'Europe et la France (Afssaps, 2005) l'ont fixé à un taux minimal de 11 g/dL, et à un taux maximal de 12 g/dL pour les cardiopathes et les diabétiques, et 14 g/dL pour les dialysés chroniques [13]. Cependant, les observations dans les centres de dialyses, en Europe comme aux Etats-Unis, ont montré qu'une large proportion de patients recevait des doses d'EPO supérieures aux doses recommandées (47 à 54% des patients aux Etats-Unis et 37% en Europe), pour des raisons invoquant certains critères qualité appliqués par les centres de dialyse ou dans un but lucratif évident [13, 108].

C'est alors qu'en 2006, deux études randomisées essentielles, CHOIR et CREATE, remettent en cause les bénéfices associés à l'élévation de la valeur de l'hémoglobine et provoquent la polémique en publiant les résultats des comparaisons effectuées chez les patients traités par l'EPO avec soit une cible haute, soit une cible basse. Dans l'étude CHOIR menée chez des patients non dialysés atteints d'IRC aux stades III-IV et sans comorbidité cardio-vasculaire avérée, la mort, l'infarctus du myocarde, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les AVC étaient significativement plus fréquents chez les individus traités avec une cible haute (Hb 13,5 g/dL vs 11,3 g/dL). La qualité de vie n'était pas différente dans les deux groupes. Dans l'étude CREATE, menée chez des patients IRC initialement non dialysés, il n'existait pas de différence significative concernant le risque de survenue de la mort, d'un infarctus du myocarde, d'une ICC, d'un AVC ou d'une artériopathie entre le groupe à cible haute (13-15 g/dL) et celui à cible basse (10,2-11,5 g/dL). Cependant, la dialyse était plus souvent nécessaire et les épisodes hypertensifs plus fréquents dans le groupe à cible haute. La qualité de vie était significativement améliorée dans ce dernier groupe [13, 87]. Par la suite, l'étude de Rossert *et al.* menée auprès de 390 patients non dialysés ayant une IRC modérée s'est proposé d'étudier si la correction complète et précoce de l'anémie (Hb entre 13 et 15 g/dL) ralentissait l'évolution de l'IRC. Les résultats allaient dans le sens d'une réponse positive, mais des événements cardio-vasculaires étaient survenus chez 25% des patients du groupe à cible haute contre 18% dans le groupe témoin (Hb comprise entre 11 et 12 g/dL) (différence non significative) [13].

Plusieurs méta-analyses ont ensuite été conduites. Une première méta-analyse réalisée par Strippoli *et al.* en 2004, visant à évaluer les avantages et les risques de différentes valeurs cibles d'hémoglobine a conclu que, chez les patients ayant une pathologie cardio-vasculaire, la mortalité toutes causes confondues était inférieure quand l'hémoglobine cible était inférieure à 12 g/dL par rapport à 13 g/dL ou plus [13].

Une seconde des mêmes auteurs, publiée en octobre 2006, apportait les conclusions suivantes : un taux d'hémoglobine supérieur à 13,3 g/dL n'était pas associé à une réduction de la mortalité globale par rapport à un taux inférieur à 12 g/dL, chez les patients dialysés et non dialysés. La clairance de la créatinine en fin d'étude était significativement plus basse chez les patients non dialysés ayant une hémoglobine basse, mais le risque d'IRC terminale n'était pas significativement différent. Les convulsions étaient statistiquement plus fréquentes en cas de basse concentration en hémoglobine, alors que les accès hypertensifs étaient moins fréquents. Le risque de thrombose de l'abord vasculaire n'était pas significativement différent dans les deux groupes [13].

La méta-analyse réalisée par Phrommintikul *et al.* en 2007 conclut de la façon suivante : dans le groupe à cible élevée, il y a un risque significativement plus élevée de mortalité globale, de thrombose de l'accès artério-veineux et d'HTA mal contrôlée [13, 109].

Pour conclure, les études réalisant une correction partielle de l'anémie (Hb cible : 10-12 g/dL) ont montré que l'objectif de limiter les transfusions était atteint. Certaines études menées avec une cible haute (entre 12,5 et 14 g/dL) ont montré que le traitement était associé à une amélioration de la qualité de vie mais également à un accroissement de la mortalité et de la fréquence des événements cardio-vasculaires. D'autres encore ont rapporté que la normalisation de l'hématocrite chez les individus IRC était associée à une amélioration des signes cardio-vasculaires en rapport avec l'anémie [13, 86, 87, 108-110]. Dans toutes les études, la dose d'EPO nécessaire pour atteindre la cible haute était deux à trois fois plus importante que la dose nécessaire pour atteindre la cible basse, ce qui en matière de dépenses, représente un surcoût considérable [13]. Aussi, sur la base des données publiées, les doses stipulées par les guides de recommandations ont été revues à la baisse : la concentration cible permettant de limiter les transfusions, d'améliorer la qualité de vie des patients, sans augmenter le risque de mortalité ou de complications cardio-vasculaires et « sans surcoût », a été fixée entre 11 et 12 g/dL [13, 87]. Lors de récentes études, certains auteurs soulignent les effets néfastes de l'imposition d'une limite maximale applicable au taux cible d'hémoglobine sur la prise en charge de certains patients, notamment chez les patients ayant subi une transplantation rénale ou les patients ne présentant pas de pathologie cardiaque avérée [74, 105, 107]. Ils concluent sur l'importance d'adapter la posologie d'EPO au cas par cas (patient dialysé, non dialysé, insuffisant cardiaque ou non, stades précoces ou avancés d'insuffisance rénale) et la nécessité de mener d'autres études pour établir un consensus sur les protocoles à mettre en place chez l'individu IRC et/ou insuffisant cardiaque [74, 105, 107].

Au bilan, les effets secondaires les plus couramment observés chez l'Homme sont une polyglobulie, une thrombocytose, une thromboembolie, une hypertension artérielle systémique (20% des patients traités), des convulsions, des céphalées, des myalgies, un syndrome grippal et une douleur au site d'injection [1, 14, 19, 41].

Si l'efficacité de l'EPO chez les patients IRC s'est révélée la plupart du temps exemplaire, plusieurs cas de non réponse au traitement hormonal ont été rapportés. Divers facteurs de résistance, communs à l'Homme et à l'animal, ont été incriminés dans la résistance à la thérapie de remplacement hormonal. On compte parmi eux : la carence en fer, folates et vitamine B12, la présence d'une infection ou d'une inflammation, l'hyperparathyroïdisme secondaire, le stress oxydatif, l'intoxication à l'aluminium, les hémorragies occultes, certains médicaments et une dialyse inadaptée [3, 13, 44, 47, 66]. Les principaux intervenants retenus sont la carence en fer (absolue ou fonctionnelle), les infections intercurrentes, les processus inflammatoires systémiques et les complications de la dialyse [44]. Enfin, certaines études ont révélé que le traitement par l'EPOHu pouvait entraîner la formation d'anticorps anti-EPO chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les différences intervenant au niveau des sites de glycosylation entre protéine endogène et recombinée ont été incriminées dans la formation de ces anticorps. Ces derniers neutralisent à la fois l'EPO recombinante exogène et l'EPO endogène du patient [13, 14, 19].

▪ Chez le chat

Les risques cardio-vasculaires associés au traitement par l'EPO suivant les posologies n'ont pas fait l'objet d'études chez le chien et le chat.

Dans cette espèce, les effets secondaires les plus couramment rencontrés sont une polycythémie, une carence en fer, une hypertension artérielle systémique (60 % des chats traités), des réactions d'hypersensibilité cutanée ou cutanéomuqueuse (douleur au site d'injection, ulcérations, cellulite, décoloration du poil, en relation avec l'excipient à base d'albumine humaine) et surtout, la formation d'anticorps neutralisants anti-EPO [2, 3, 9, 12, 41]. Les mécanismes par lesquels l'EPOHu accroît la pression artérielle systémique font intervenir l'augmentation de la viscosité sanguine, la disparition de la vasodilatation liée à l'anémie et l'augmentation de la synthèse des endothélines et des prostaglandines (effet vasculaire direct, indépendant de l'hématocrite) [77, 111].

L'étude de Cowgill *et al.* menée en 1998 chez des chats et des chiens insuffisants rénaux a mis en évidence l'existence d'une production d'anticorps anti-EPO chez plusieurs chats ayant développé une anémie arégénérative après plusieurs semaines de traitement par l'EPOHu. Les ponctions de moelle osseuse réalisées chez ces animaux ont révélé l'existence d'une hypoplasie de la lignée érythroïde à différents niveaux de différenciation [41].

La formation d'anticorps anti-EPO, fréquemment rapportée chez le chat et le chien, interfère non seulement avec l'action thérapeutique de l'EPOHu mais aussi avec l'action physiologique de l'EPO endogène, du fait de leurs homologies structurales. Ces anticorps sont responsables de l'apparition d'une anémie arégénérative généralement plus sévère que celle induite initialement par l'insuffisance rénale chronique [2, 41]. Selon les auteurs, 20% à 50% voire 70% des chiens et des chats traités à l'EPOHu seraient concernés [2, 6, 12, 20, 34, 89, 112]. L'apparition de ces anticorps n'est pas prédictible mais se produit généralement après 4 à 16 semaines de traitement [2, 3]. Cette complication est réversible après arrêt de la thérapie et les paramètres de l'hémogramme retrouvent les valeurs observées avant l'initiation de celle-ci, en 2 à 12 mois. Des transfusions sanguines sont parfois requises chez certains chiens et chats [2, 3, 9, 12, 20, 89]. Cependant, bien que l'anémie due aux anticorps

anti-EPO_{rHu} soit réversible, les problèmes de compatibilité lors des cross-matches, le coût des transfusions et la persistance de l'anémie au niveau observé avant traitement conduisent fréquemment à la mort ou à l'euthanasie de l'animal [9, 12].

iv. Recommandations pour la prise en charge, protocole d'utilisation

▪ **ASE et supplémentation en fer**

Les premiers traitements utilisant l'EPO recombinante chez l'Homme, le chien et le chat provoquaient régulièrement l'apparition d'une anémie microcytaire hypochrome, suggérant l'existence d'une carence en fer chez les individus traités. L'administration *per os* de sulfate de fer permettait généralement de corriger l'anémie [20, 41]. Ces observations étaient pour partie liées aux modifications opérées par les ASE sur le métabolisme du fer. Dans les conditions physiologiques, l'absorption intestinale de fer est inversement proportionnelle à la quantité de fer stockée dans l'organisme et directement proportionnelle à l'intensité de l'érythroïèse. Un maintien des réserves sans surcharge est ainsi assuré, et le fer est mis à disposition en quantité suffisante pour couvrir les besoins de l'érythroïèse. Lors d'utilisation d'ASE, les besoins en fer sont tels que l'absorption intestinale n'est plus capable de compenser la demande. Une nouvelle carence se met alors rapidement en place, rendant l'érythroïèse inefficace [9, 24, 29, 33, 60, 77].

La concentration en ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine déterminent la nécessité d'une supplémentation en fer pour une efficacité optimale du traitement de remplacement hormonal [14, 41, 89]. Chez le chat, ces paramètres doivent être dosés toutes les semaines jusqu'à leur normalisation et la stabilisation de l'hématocrite depuis au moins 4 semaines, avant de pouvoir initier une thérapie par les ASE. Par la suite, l'idéal est de réaliser un dosage mensuel tout au long de la thérapie de remplacement hormonal [9, 20, 89]. Chez le sujet sain, l'érythroïèse perd en efficacité lorsque la TIBC passe sous la valeur inférieure normale. Une valeur proche de la limite normale supérieure est requise chez l'individu insuffisant rénal traité par l'EPO recombinante [25]. Le pourcentage de saturation de la transferrine atteint doit être supérieur à 33% [30].

Les effets de la supplémentation en fer lors de la mise en place d'une thérapie hormonale sont multiples : maintien des réserves en fer, optimisation de l'efficacité des ASE, diminution des doses d'ASE nécessaires et par là-même réduction des coûts du traitement (le fer étant moins onéreux que l'EPO recombinante) [30, 60, 96]. De leur côté, les ASE potentialisent l'absorption intestinale du fer. Les deux thérapies sont donc complémentaires et leurs effets synergiques [96].

▪ **Indications**

Les recommandations fournies par les guides pratiques édités aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Europe pour la prise en charge de l'anémie d'origine rénale chez

l'Homme, suggèrent que la thérapie par l'EPOrHu doit être instaurée dès lors que la concentration en hémoglobine du patient insuffisant rénal chute en deçà de 10-11 g/dL [19, 103]. Actuellement, les contre-indications déduites des principaux effets secondaires sont : l'existence d'une hypertension artérielle non contrôlée, un angor instable, une sténose carotidienne et des antécédents d'accident vasculaire cérébral [14].

Chez le chat, la thérapie de remplacement hormonal s'effectue majoritairement avec l'époétine alfa (Eprex®, Cilag, Suisse, ou Epogen®, Amgen Inc., USA, non disponible en France), mais peut aussi utiliser l'époétine beta (Recormon®, Boehringer, Mannheim, Allemagne). Les préparations contenant de l'époétine alfa utilisent de l'albumine humaine comme excipient, ce qui n'est pas le cas des préparations d'époétine beta. Actuellement, aucune de ces préparations ne dispose d'AMM chez les carnivores domestiques.

L'EPOrHu est indiquée chez un animal symptomatique présentant des signes d'anémie de type hypoproliférative, associée à une défaillance rénale [1, 2, 9, 12, 20, 62]. Les conséquences cliniques de cette anémie deviennent généralement significatives lorsque l'hématocrite chute en deçà de 20-25%. La correction de l'anémie à des degrés de sévérité moindres peut s'avérer soit dramatique soit bénéfique. Chez les chats peu débilisés présentant une anémie modérée, le recours à l'EPO recombinante est controversé. Chez les animaux présentant une anémie modérée à sévère associée à des signes cliniques conséquents, les risques peuvent être considérés comme inférieurs aux bénéfices associés au traitement. Des précautions doivent être prises chez les chats présentant une hypertension artérielle systémique [1, 2].

▪ **Posologie, taux cible**

La détermination des concentrations des préparations commerciales et des posologies de l'EPOrHu chez le chien et le chat s'est en partie appuyée sur les résultats des études menées chez l'Homme. La thérapie de remplacement hormonale se divise en deux phases : une phase d'initiation, caractérisée par une augmentation de l'hématocrite et au cours de laquelle la posologie de l'EPO est relativement élevée ; et une phase de maintenance, dont l'objectif est de maintenir l'hématocrite dans des valeurs acceptables en recourant à une dose la plus faible possible [1].

Chez le chat, l'hématocrite cible se situe autour de 30 à 40% [2, 41, 52, 65, 77, 89], voire 25 % selon les auteurs [12]. L'initiation de la thérapie peut se faire avec l'administration d'une dose de 100 UI/kg SC 3 fois par semaine, appropriée pour l'induction de l'érythropoïèse [1, 2, 6, 12, 20, 21, 65, 77, 95]. Une dose initiale plus faible (de 50 à 100 UI/kg 2 à 3 fois par semaine) peut être employée si une réponse plus faible est acceptable ou si l'animal présente une hypertension artérielle [1-3, 6]. Chez les chats présentant une anémie sévère (Ht < 14%) mais ne nécessitant pas de transfusion, une dose initiale de 150 U/kg SC 3 fois par semaine est préférable au cours de la première semaine de traitement [3]. La correction de l'hématocrite a généralement lieu sous 2 à 8 semaines dans la plupart des études [3, 41]. Si l'hématocrite cible n'est pas atteint au cours des huit à douze premières semaines de traitement, la dose initiale peut être augmentée progressivement à raison de 25-50 UI/kg toutes les trois à quatre semaines, en maintenant la fréquence d'administration à

3 fois par semaine. Une recherche de facteurs de résistance au traitement hormonal doit être conjointement effectuée [1, 2].

▪ **Ajustement du traitement au cours de la thérapie**

Lorsque l'hématocrite cible souhaité est atteint, la phase de maintenance commence. Il est recommandé de diminuer la dose totale d'EPO administrée afin de limiter les risques d'apparition d'une polycythémie. La posologie initiale peut être conservée et appliquée seulement 2 fois par semaine, puis une fois par semaine si l'hématocrite continue à s'accroître. Le traitement doit cependant être temporairement arrêté si l'hématocrite dépasse la valeur normale supérieure. Les doses peuvent ensuite être encore diminuées, jusqu'à atteindre la plus petite dose efficace [2, 9, 77]. Quelques rares cas ne nécessitent qu'une administration de 25 UI/kg d'EPO par semaine [3]. Généralement, une dose de 75 à 100 UI/kg SC 1 à 3 fois par semaine suffit au maintien de l'hématocrite dans les valeurs cibles [2, 12, 65, 77, 89]. En cas de rechute, la posologie précédente doit être réappliquée [20, 21, 89]. La dose de l'EPO ne doit pas être modifiée plus de deux à trois fois par semaine, parce qu'il n'est alors plus possible de se rendre compte précisément des modifications opérées au niveau de l'hémogramme. Les modifications de posologies s'effectuent également en fonction des résultats de l'évaluation clinique et biologique de l'animal et de l'hématocrite cible désiré [1, 2, 20]. La thérapie par l'EPO étant nécessaire à la vie de l'animal, elle ne doit pas être brutalement interrompue une fois l'anémie corrigée [2, 77].

Dans l'idéal, l'hématocrite du chat insuffisant rénal traité avec un ASE doit être évalué toutes les semaines, jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les valeurs normales basses et que la posologie appropriée de l'ASE soit déterminée. Après quoi une évaluation mensuelle peut s'avérer suffisante [2, 20, 89]. La numération rouge, la réticulocytose (augmentée lorsque le traitement est efficace), ainsi que les VGM, TCMH et CGMH peuvent être évalués à intervalles moins fréquents, une fois par mois, voire tous les deux mois [2, 20]. La plupart du temps, une thrombocytose transitoire est observée [1, 3]. La pression artérielle doit être initialement évaluée deux fois par semaine, jusqu'à stabilisation de l'hématocrite, puis mensuellement et tous les deux mois par la suite. Un traitement de l'hypertension artérielle systémique doit être instauré aussitôt que possible et maintenu tout au long de la thérapie [2, 20, 89].

Une chute rapide de l'hématocrite, de la réticulocytose, ou le développement d'une anémie en dépit d'un métabolisme du fer *a priori* normal et de l'administration de doses élevées d'EPO (> 150 UI/kg, 3 fois par semaine) peuvent suggérer l'existence de stocks de fer insuffisants, de pertes hémorragiques, d'une maladie hémolytique ou néoplasique, d'une infection intercurrente infectieuse ou inflammatoire ou d'une production d'anticorps anti-EPO. Des investigations supplémentaires doivent être mises en place avant de décider d'une augmentation de la posologie de l'EPO. La production d'anticorps n'est pas détectable en routine cependant, un rapport M/E supérieur à 10 et l'absence de réticulocytose chez les animaux traités constituent des éléments de suspicion (d'autant plus s'ils interviennent 4 à 16 semaines après l'initiation de la thérapie) [1, 2, 65].

La démarche thérapeutique à suivre pour le traitement de l'anémie d'origine rénale avec l'EPO recombinante humaine est proposée dans la figure 9.

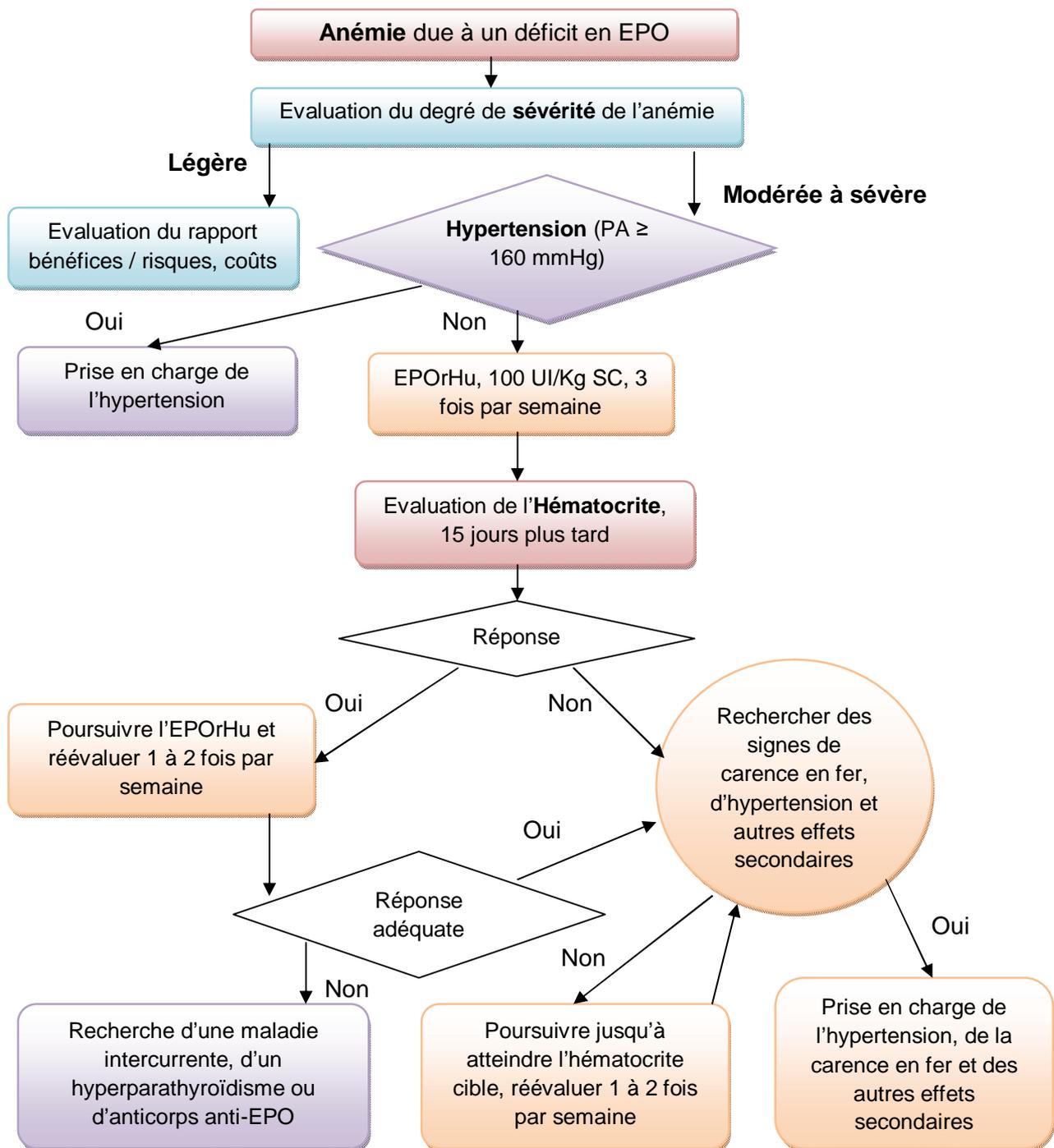


Figure 9 : Démarche thérapeutique lors du traitement de l'anémie due à un déficit d'EPO par l'EPO recombinante humaine, modifié d'après Hasler [1].

La fréquence et l'importance médicale des effets secondaires associés au traitement par l'EPO recombinante humaine nuisent à l'intérêt de cette thérapie chez le chat et augmente la responsabilité du clinicien lors de son instauration chez l'animal de compagnie (absence d'AMM). La valeur de l'hématocrite, la sévérité de l'azotémie, la vitesse de progression de l'insuffisance rénale, l'appétit, l'activité, le bien-être et le comportement du chat sont autant d'éléments à considérer pour évaluer le rapport bénéfices/risques d'initier

une telle thérapie [3, 62]. De nombreux propriétaires considèrent la qualité de vie de leur animal plus importante que leur durée de vie, et dans le cas où l'anémie nuit gravement au bien-être de l'animal, les avantages et les inconvénients de l'EPOrHu doivent être discutés. Au contraire, une initiation trop précoce de la thérapie peut, de par l'apparition des anticorps anti-EPO, priver l'animal des bénéfices de cette thérapie [3]. A ce titre, la mise à disposition d'une EPO spécifique d'espèce apparaît être une alternative intéressante [2]. Le traitement par l'EPOrHu des animaux insuffisants rénaux demeure cependant dispendieux et contraignant [14].

b. L'érythropoïétine recombinante féline

Les variations structurales entre l'EPO native humaine et l'EPO féline (et canine), aussi faibles soient elles, sont visiblement suffisantes pour que le système immunitaire du chat considère l'EPOrHu comme une molécule étrangère contre laquelle il développe une réponse immunitaire après plusieurs mois de traitement. Une alternative à ce traitement est le développement d'une EPO spécifique d'espèce, l'EPO recombinante féline (EPOrFe), dont l'immunogénicité serait alors limitée [75, 92]. Des essais recourant à une préparation spécifique de l'espèce canine, l'EPOrCa, administrée à des chiens de race Beagle sains et à des chiens présentant une anémie arégénérative associée à une IRC, ont montré que l'EPOrCa était capable de stimuler efficacement l'érythropoïèse, sans induire d'aplasie de la lignée rouge comme observé lors de traitement à l'EPOrHu [92]. Différents procédés de synthèse de l'EPO recombinante féline ont été proposés.

i. *EPO recombinante féline issue d'un vecteur recombinant viral*

Plusieurs vecteurs recombinants utilisant un adénovirus ont été mis au point ces dernières années. Deux d'entre eux ont permis la synthèse *in vivo*, dans le muscle de souris, d'une quantité suffisante d'EPO humaine et murine pour augmenter l'hématocrite des animaux. L'un des avantages de cette technique est que le transfert efficace de ces gènes *in vivo* pourrait éviter d'avoir à multiplier les injections chez les patients et animaux durablement traités et les effets secondaires associés.

En 1999, l'équipe de C.J. Beall *et al.* [75] proposent d'utiliser un vecteur adénovirus recombinant contenant le gène de l'érythropoïétine féline (recombinant Adeno-Associated Virus vector, rAAV/feEPO). Des tests d'efficacité concluants sont d'abord réalisés en culture cellulaire puis chez la souris SCID. Enfin, l'expérience est menée chez 10 chats sains SPF, dont 6 sont traités avec le vecteur recombinant (deux avec 5.10^{10} particules, deux avec 5.10^{11} particules et deux avec 5.10^{12} particules). L'hématocrite moyen des chats avant injection était de 31,2% (22-36%).

Une augmentation significative de l'hématocrite a été constatée dans les semaines qui ont suivi, la moyenne après 6 à 8 semaines était de 59,5%. L'augmentation était plus faible chez les chats traités avec les moyennes et faibles doses de vecteur, mais ce n'était pas significatif. L'évolution de l'hématocrite chez les chats était similaire à celle observée

chez les souris, avec une augmentation régulière entre 2 et 7 semaines après injection puis une stabilisation en plateau. La valeur ultime atteinte était clairement liée à la dose (valeur la plus haute atteinte avec l'administration de 5.10^{12} particules).

Le dosage de l'EPO des chats par immuno-marquage a révélé une concentration indétectable (< 4,5 mU/mL) chez les chats SPF témoins, et une concentration détectable (9,9 à 6600 mU/mL) mais incomplètement corrélée à la dose de vecteur injectée et à l'hématocrite chez les chats traités. Ce manque de corrélation avait déjà été noté chez les sujets humains.

Après euthanasie, l'étude histologique des tissus a mis en évidence un effet dose permanent dans la moelle osseuse et dans la rate. Chez les deux chats traités avec les hautes doses de vecteur, la moelle osseuse avait une cellularité de 100% et une hyperplasie érythroïde et myéloïde étaient présentes. Les rates de ces chats étaient légèrement hypertrophiées et présentaient d'importants foyers d'érythropoïèse et des mégacaryocytes nombreux. Chez un chat traité avec une dose moyenne de vecteur, la cellularité n'était plus que de 50 à 60%, l'hyperplasie érythroïde (E) et myéloïde (M) était moins marquée et des foyers d'érythropoïèse occasionnels étaient présents dans la rate. Chez l'autre chat, la cellularité était de 20% et la prolifération et la maturation des lignées (E) et (M) étaient normales. La rate montrait une hyperplasie folliculaire lymphoïde et des agrégats dispersés de neutrophiles. Enfin, chez les animaux traités avec une faible dose, la cellularité était de 20 à 50%, l'érythropoïèse extramédullaire était minimale et les proliférations (M) et (E) étaient normales malgré quelques foyers d'hyperplasie. Aucun effet dose n'a été noté dans le foie au sein duquel quelques foyers d'érythropoïèse et des foyers de dégénérescence périportale modérée étaient observables.

Les auteurs ont conclu qu'il était possible d'augmenter et de maintenir l'hématocrite de chats sains en utilisant la thérapie génique, *via* l'intervention d'un vecteur recombinant de type rAAV/feEPO. Le système utilisait un promoteur eucaryote de cytomégalovirus qui ne permet pas de moduler l'expression génique et donc l'hématocrite après injection du vecteur. Mais ce système présente néanmoins plusieurs avantages. Le premier est qu'il s'agit d'un système d'expression ne requérant pas de protéine de régulation qui pourrait engendrer une réponse immunitaire chez l'animal traité. Le second est que cette thérapie ne nécessite pas de multiplier les injections et avec elles, les effets secondaires potentiels. L'approche de la régulation de l'hématocrite consistait ici à faire varier la dose de vecteur administrée. Reste à vérifier que la plus petite dose efficace utilisée ici chez les chats sains est également efficace chez les chats anémiés. L'étude de la biodistribution du vecteur après une injection IM unique a révélé que la migration s'opérait bien au-delà du site d'injection (foie, rate et nœuds lymphatiques, moins fréquemment cœur, reins, cerveau et ovaires), ce qui sous-entend l'existence d'un transport sanguin efficace du vecteur et d'une migration directe dans les nœuds lymphatiques adjacents aux muscles injectés. D'autres recherches sur l'utilisation et l'efficacité du vecteur rAAV/feEPO doivent être effectuées chez le chat IRC anémié afin de connaître l'innocuité, l'efficacité, la posologie et la durée d'action d'un tel traitement [75].

ii. EPO recombinante féline issue de la transfection de cellules ovariennes de hamster

En 2003, l'équipe de S.L. Baldwin met au point un plasmide d'expression de l'EPO féline, construit par insertion du gène codant l'EPO féline dans un plasmide contenant le promoteur eucaryote d'un cytomégalovirus. Le plasmide est ensuite transfecté dans une lignée stable de cellules ovariennes de hamster chinois (COH), capables de produire de grandes quantités de protéines. Après purification de la protéine, ils mettent en évidence l'existence d'une activité biologique *in vitro* par mesure de l'indice de prolifération de cellules érythro-leucémiques TF-1 [7]. Des essais pré-cliniques *in vivo* sont ensuite réalisés en 2004 par J.F. Randolph *et al.* qui mettent en évidence des effets concluants sur la réticulocytose de souris anémiées traitées par des injections SC d'EPOrFe et d'EPOrHu [111].

En 2004, J.F. Randolph *et al.* [111] publient une étude menée chez 19 chats IRC anémiés ayant été traités avec de l'EPOrHu (groupe 1) et 7 chats IRC présentant une aplasie de la lignée érythroïde induite par une résistance au traitement par l'EPOrHu (groupe 2). Chez les chats du groupe 2, la mise en place de la thérapie par l'EPOrFe a débuté entre 2 et 31 jours après l'arrêt de la thérapie par la rHuEPO. L'objectif était d'étudier l'innocuité et l'efficacité de l'EPO recombinante féline produite par les COH et de comparer son activité à celle de l'EPOrHu dans les essais pré-cliniques effectués chez la souris.

Les chats présentaient tous une IRC avérée, une anémie arégénérative avec un hématicrite < 22% et une réticulocytose < 40 000/mm³, mais pas d'hypertension artérielle. Chez 6 chats sur 7 du groupe 2, le rapport M/E était initialement > 100. Ils étaient de différentes races, différents poids mais tous castrés. L'âge des animaux du groupe 1 était de 7 à 17 ans (médiane : 12 ans) et de 4 à 12 ans dans le groupe 2 (médiane : 8 ans). Un traitement de base de soutien de la fonction rénale a été instauré chez certains chats, parallèlement à la thérapie par l'EPOrFe (fluidothérapie SC, alimentation spéciale pour insuffisants rénaux, orexigènes, antiémétiques, antiacides, vitamines ou antihypertenseurs). La concentration des préparations d'EPOrFe a été déterminée d'après la concentration de la préparation commerciale d'EPOrHu utilisée dans les essais précliniques. La dose initiale d'EPOrFe a été fixée à 100 UI/kg, SC, 3 fois par semaine chez les chats du groupe 1 et à plus de 400 UI/kg, SC, 3 fois par semaine chez les chats du groupe 2. De manière inattendue, la réponse érythropoïétique observée chez certains animaux excédait largement les valeurs suspectées (prédites d'après un traitement avec une dose comparable d'EPOrHu), et ce, même après diminution des doses administrées, ce qui a amené à réévaluer l'activité de l'EPOrFe. Les doses ont été ajustées chez tous les chats à 1 à 4 semaines d'intervalle de telles sortes à maintenir l'hématocrite entre 30 et 40%. 22 chats parmi les 26 ont bénéficié d'une supplémentation en fer par voie orale ou IM peu de temps après le début de l'étude. Le statut en fer des chats était évalué par évaluation de la TIBC, du fer sérique et du pourcentage de saturation de la transferrine.

Les résultats ont montré que l'hématocrite et la valeur absolue de la réticulocytose chez le chat augmentaient significativement au cours des trois premières semaines de traitement. L'hématocrite cible était atteint dès la troisième semaine dans le groupe 1 et dès la cinquième dans le groupe 2. L'hématocrite pouvait généralement se maintenir autour de 30 à 40% grâce à des réajustements de la posologie de l'EPOrFe. L'amplitude de la réticulocytose était significativement augmentée lorsque la dose initiale d'EPO était de 1200

UI/kg/semaine comparativement à 300 UI/kg/semaine. L'hématocrite et la réticulocytose absolue étaient significativement inférieurs chez les chats ayant présenté une aplasie de la lignée rouge suite au traitement par l'EPOrHu. Le dépassement des valeurs cibles attendues chez 11 chats parmi les 19 du groupe 1 et 3 chats parmi les 7 du groupe 2 a suggéré que l'EPOrFe serait plus puissante chez le chat que l'EPOrHu.

De manière inattendue, 5 chats du groupe 1 et 3 chats du groupe 2 répondant initialement à l'EPO recombinante féline ont de nouveau développé une anémie, après 12 à 38 semaines de traitement (chute de l'hématocrite de plus de 50% par rapport à la valeur la plus haute et réticulopénie sévère). L'anémie nouvellement développée était réfractaire au traitement, même lors d'administration de fortes doses d'EPOrFe. Chez 7 chats sur 8, elle apparaissait plus sévère que l'anémie présente initialement. Il n'y avait pas de différence significative entre l'incidence de l'anémie chez les chats traités avec une dose forte d'EPO et chez ceux traités avec une dose faible.

Une carence martiale et une chute du VGM, malgré la supplémentation en fer mise en place, a été constatée et attribuée aux effets de l'EPOrFe (stimulation intense de l'érythropoïèse). Une hypertension artérielle (PAs >180 mmHg) a été mise en évidence chez 2 chats du groupe 1. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer s'il s'agissait plutôt d'une complication du traitement ou plutôt d'une complication de l'IRC. Les autres effets secondaires rapportés au cours de l'étude étaient des convulsions (sans lien apparent avec une hypertension ou une polycythémie), une polycythémie (Ht >60%), des excoriations et dépilations au point d'injection (résolues par un arrêt temporaire du traitement) et un choc anaphylactique ayant entraîné la mort. Une augmentation de l'appétit et de l'activité ont été constatées chez les animaux des 2 groupes.

La résistance au traitement par l'EPOrFe implique l'existence d'une production d'anticorps neutralisants contre celle-ci, en dépit de sa nature spécifique. La comparaison des séquences d'ADN de l'EPOrFe utilisées dans cette étude et dans une autre a amené à l'identification d'une différence de séquence nucléotidique dans la région codante de l'exon 2, correspondant au dix-huitième codon de la protéine mature : le codon GGG (correspondant à la glycine) dans cette étude, différent du codon GAG (correspondant au glutamate) dans l'autre étude. Cette découverte suggère l'existence de variations alléliques du gène de l'EPO féline au sein de la population de chats domestiques et pourrait expliquer le caractère immunogène de cette protéine chez certains d'entre eux. Pour explorer cette hypothèse, une amplification de l'exon par PCR a été réalisée chez 12 chats dont 9 participaient à l'étude de J.F. Randolph *et al.* Parmi eux, un chat n'avait pas répondu à l'EPOrFe, 6 avaient d'abord répondu puis développé une aplasie de la lignée rouge (ALR, Red Cell Aplasia en anglais) et 2 avaient répondu à la thérapie sans développer d'ALR. Chez les douze chats, le codon 18 retrouvé était toujours GAG. Malheureusement, le génome du chat utilisé pour créer la banque génomique n'étant pas disponible, il était impossible de savoir s'il comportait effectivement le codon GAG (et à quelle fréquence) ou s'il y avait eu un artéfact dans le clonage original. Néanmoins, dans une autre étude récente, le traitement de 8 chats par injection IM d'un vecteur recombinant rAAV/rfEPO portant la séquence GAG au codon 18 a abouti chez l'un d'entre eux à une ALR environ 12 semaines après l'initiation du traitement. Or, l'analyse des allèles de ce chat a également révélé la présence de GAG au codon 18, suggérant ainsi que le mécanisme d'induction de l'ALR serait indépendant de la disparité du codon 18 du gène de l'EPO.

D'autres éléments ont été proposés pour expliquer l'immunogénicité des protéines recombinantes : les différences de glycosylation par rapport à la protéine native, les produits adjuvants utilisés ou encore la voie d'administration. Entre 1998 et 2003, une augmentation de la fréquence des aplasies de la lignée rouge a été observée chez les patients humains traités avec de l'EPO_{rh} issu du système de production COH, de séquence pourtant identique à la protéine native. Or, bien que les glycosylations diffèrent entre protéine endogène et protéine recombinante, il semblerait que les anticorps anti-EPO_{rh} réagissent davantage avec les composants protéiques de l'EPO plutôt que contre les éléments glucidiques. En outre, chez les chats recevant des administrations IM du vecteur rAAV/rfEPO, la protéine est synthétisée *in situ*, par les cellules musculaires du chat, et non par un système cellulaire hétérologue. Pourtant, un développement d'ALR a tout de même été observé. Il semblerait en fait qu'une altération des glycosylations, même mineure, induise des modifications de la conformation tridimensionnelle des protéines recombinantes, qui seraient, elles, responsables de la création de nouveaux épitopes capables de déclencher une réponse immunitaire.

Enfin, la plupart des cas d'ALR chez l'Homme étaient associés à une préparation particulière de l'EPO, suggérant le rôle potentiel du procédé de fabrication dans la survenue de cette complication. L'administration sous-cutanée semblait également plus souvent incriminée que la voie intraveineuse.

Le développement d'anticorps anti-EPO spécifique d'espèce est très rare chez l'Homme (fréquence < 1/10 000 soit 0,01%) et n'a pour l'instant pas été rapporté chez le chien (avec l'EPO_{Ca}, fréquence : 0/26 soit 0% dans l'étude réalisée). Chez le chat, leur fréquence se rapproche de celle observée lors de l'utilisation de l'EPO_{rh} (26% d'animaux concernés avec l'EPO_{Fe}, contre 30% avec l'EPO_{rh}) [111]. Dans une autre étude, Randolph *et al.* ont mis en évidence l'absence d'effet aplasique de l'EPO_{Ca} chez le chien IRC, mais aussi l'incapacité de celle-ci à restaurer l'érythropoïèse chez les animaux ayant préalablement développé une ALR à la suite d'un traitement par l'EPO_{rh} [112].

A l'issue de cette étude, ils ont conclu que l'EPO recombinante féline pouvait rétablir l'érythropoïèse chez la plupart des chats insuffisants rénaux chroniques, y compris chez ceux chez qui une résistance au traitement à l'EPO recombinante humaine s'était mise en place. Cependant, le problème du développement d'anticorps anti-EPO responsable d'une ALR n'a pas été éliminé, et ce, malgré la spécificité de l'EPO utilisée [111]. L'EPO recombinante féline utilisée dans cette étude n'est pas encore disponible sur le marché [9, 62].

c. Les autres agents stimulant l'érythropoïèse

i. Caractéristiques générales

L'inconvénient majeur des époétines alfa et beta, très proches de l'EPO naturelle, est représenté par la brièveté de leur demi-vie (entre 8 et 9 heures). Les recherches ultérieures ont eu pour but d'allonger artificiellement la demi-vie des molécules nouvellement développées, en modifiant la molécule d'EPO [13, 97].

Tandis que les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ont globalement tous le même mécanisme d'action sur le récepteur de l'EPO, leur structure, leur affinité pour le récepteur, leur demi-vie, leur clairance, leur biodisponibilité et enfin leur efficacité *in vivo* diffèrent, ce qui modifie profondément leur efficacité et leur innocuité chez les individus IRC. Tous les ASE actuellement identifiés possèdent une stabilité supérieure à celles de l'époétine, ce qui diminue les risques d'immunogénicité par les produits de dégradation. Leur demi-vie est également plus longue, ce qui permet d'espacer les administrations et de diminuer les risques de développement d'anticorps anti-ASE. Il ne faut cependant pas perdre de vue le fait qu'une demi-vie trop longue expose à un risque de non-contrôle de la concentration en hémoglobine obtenue, de même qu'une affinité trop forte pour le récepteur peut affecter profondément la relation dose - effet [97].

Différentes approches ont été utilisées pour augmenter la demi-vie des molécules : addition de polyéthylène glycol (PEG), hyperglycosylation, dimérisation et fusion de portions peptidiques d'ASE avec des anticorps ou d'autres protéines [13, 97].

Actuellement, les nouveaux produits commercialisés ou en cours d'essai clinique empruntent tous la voie du récepteur de l'EPO et de la signalisation intracellulaire. Certains conservent la structure de base de l'EPO, d'autres pas [13]. L'objectif à long terme de ces recherches est d'aboutir à un composé qui puisse être administré par voie orale [5]. La plupart de ces produits représentent un coût important et sont peu disponibles sur le marché, ce qui fait que leur utilisation en médecine vétérinaire est nettement limitée, pour le moins actuellement.

Les effets cliniques bénéfiques des traitements par les ASE sont très similaires à ceux observés lors de l'utilisation de l'EPO recombinante humaine de type époétine, à ceci près que l'espacement des administrations avec les ASE améliore encore le confort de vie des patients [97].

ii. Molécules dérivant de l'EPO

▪ **Darbepoetin alfa**

La darbepoetin alfa (anciennement « NESP » novel erythropoiesis stimulating protein), disponible depuis 1999 et actuellement commercialisée en médecine humaine sous le nom Aranesp® (Amgen), est une EPO enrichie de deux chaînes glycosylées. Ces modifications structurales sont responsables d'une meilleure stabilité, d'un ralentissement de la clairance, d'une plus faible affinité pour le récepteur et d'une plus grande efficacité *in vivo*. Sa demi-vie (25 heures) permet d'espacer les injections IV ou SC à une fois par semaine (activité équivalente avec les deux voies). Plus l'intervalle entre deux administrations est importante, plus l'efficacité de la darbepoetin- α est importante comparativement à celle de l'EPOrHu [13, 19, 97]. C'est, après l'époétine, l'ESA le plus utilisé actuellement chez l'Homme et l'animal. La posologie actuellement proposée pour l'Aranesp® est de 0,5 à 1,5 mg/kg une fois par semaine en phase d'induction et toutes les deux à quatre semaines en phase de maintenance [95].

Les effets secondaires associés au traitement par la darbepoétin alfa sont similaires à ceux observés avec l'époétine, et sont majoritairement en relation avec l'augmentation de l'hématocrite [19]. La darbepoétin n'a pour l'instant été utilisée que dans un faible nombre de cas en médecine vétérinaire. Les résultats des essais ont montré que le traitement augmentait significativement l'hématocrite, avec l'avantage de requérir un nombre restreint d'injections pour une efficacité comparable à l'EPOrHu [12, 62, 67]. L'augmentation de la demi-vie et de l'efficacité de la darbepoétin alfa sont intéressantes à double titre puisqu'elles pourraient permettre à la fois de diminuer l'exposition au risque de production d'anticorps anti-EPO chez le chat, mais aussi de diminuer les contraintes associées à l'application du traitement (nombres d'injections...). La darbepoétin alfa reste cependant plus coûteuse que l'époétine alfa [30, 62, 67, 95].

▪ **Molécules d'EPO additionnées de polyéthylène glycol (PEG)**

L'addition de polymères de polyéthylène glycol (PEG) sur la molécule d'EPO résulte en un allongement de la demi-vie, une réduction de la clairance, une diminution de l'affinité pour le récepteur, une forte baisse de l'immunogénicité et une meilleure inertie, sans cependant garantir une absence de réaction immunitaire [97]. Plusieurs molécules de ce type ont été développées, leur efficacité et leur affinité varient en fonction des acides-aminés ciblés pour l'addition du polymère [97].

➤ **Le CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator)**

Le CERA est une molécule d'époétine- β à laquelle on a additionné un polymère de méthoxy-polyéthylène glycol. Sa demi-vie de 134 heures IV et 139 heures SC devrait autoriser une injection toutes les 2 à 3 semaines. Les résultats en phase II chez les patients non dialysés confirment ces données. Une étude en phase III a montré qu'après une administration IV toutes les 2 ou 4 semaines, le taux d'hémoglobine pouvait être maintenu au même niveau qu'avec trois injections d'EPOrHu par semaine. Cependant, la dose mensuelle de CERA est 50% plus élevée en cas d'administration toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines [13].

➤ **PEG-darbepoétin- α**

Chez le rat, cette molécule possède une demi-vie supérieure à celle de la darbepoétin- α (24,3 heures contre 17,5 heures). Elle est encore en cours d'essais cliniques [97].

iii. Molécules ne dérivant pas de l'EPO

Elles ont été identifiées en testant l'affinité de toute une série de molécules (bibliothèque) avec le domaine extracellulaire du récepteur de l'EPO. Les peptides ainsi identifiés (« erythropoietic-mimetic peptides ») ont une structure qui diffère complètement de l'EPO mais une activité biologique très semblable.

L'un d'entre eux, l'hématide, est à la phase II du développement clinique [5, 13]. Il s'agit d'un peptide dimérique synthétique qui se lie au récepteur de l'EPO et l'active. En raison de sa clairance initialement trop rapide, ce peptide a été additionné d'un polymère PEG, sa demi-vie chez le rat est de 21 à 30 heures [97]. Une étude récente a montré qu'il était capable de stimuler la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes, de persister dans le sang des rats et des singes et que sa clairance était deux fois plus lente chez le rat IRC que chez le rat sain. Une augmentation dose-dépendante durable de la concentration en hémoglobine après une administration unique d'hématide a été observée chez le singe et le rat et une amélioration de l'anémie a été constatée chez les rats IRC. Aucune production d'anticorps anti-hématide, même après administrations répétées, n'a été mise en évidence chez le rat. Les réponses érythropoïétiques étaient équivalentes avec les voies IV et SC [113]. La clairance lente de l'hématide et son efficacité pourront peut-être autoriser un intervalle de 3 à 4 semaines entre chaque administration [113].

D'autres substances, non peptidiques, telles que les stabilisateurs des HIF (Hypoxia Inducible Factor) ont également été identifiées et font l'objet de recherches chez l'Homme et l'animal [5, 12, 13, 19]. Elles agissent par inhibition de la dégradation des HIF-1 β et permettent ainsi une augmentation de la transcription des gènes codant l'EPO [5, 19]. Actuellement, le problème que posent ces agents est leur manque de spécificité, car le facteur HIF-1 déclenche aussi la transcription d'autres gènes que celui de l'EPO. Le complexe HIF-1 est en compétition pour l'accès au promoteur du gène avec le facteur inhibiteur GATA-2, qui joue un rôle dans l'anémie des infections chroniques et des cancers. Une autre voie de recherche consiste à favoriser la liaison de HIF-1 au promoteur du gène de l'EPO, en inhibant GATA-2. Les inhibiteurs de GATA ne peuvent toutefois être actifs qu'en l'absence d'insuffisance rénale. Leur action s'exerce également sur d'autres gènes que l'EPO [5].

Ces deux dernières pistes pourraient ouvrir la voie à un ASE administré par voie orale [13, 19].

4. La transplantation rénale

a. Intérêt de la transplantation rénale dans la correction de l'anémie d'origine rénale

Les transfusions sanguines régulières ou l'administration d'EPO recombinante ne permettent qu'une compensation temporaire du déficit de synthèse d'EPO. La transplantation rénale, de plus en plus pratiquée aux Etats-Unis, apparaît comme une alternative séduisante pour la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale chez le chat (en remplacement de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale), et comme une thérapeutique potentiellement capable de restaurer une synthèse physiologique durable d'EPO chez le receveur [114]. Chez l'Homme, une transplantation réussie engendre une augmentation rapide de la production d'EPO et permet la résolution de l'anémie dans un délai de 1 à 6 mois [91, 110]. Quelques études ont d'ores et déjà été menées chez le chat

afin d'évaluer les bénéfices, risques et complications de la transplantation rénale dans cette espèce [114-116].

L'étude d'Aronson *et al.* a proposé d'évaluer la concentration d'EPO produite par 14 chats ayant subi une transplantation rénale. Les animaux inclus dans l'étude (insuffisants rénaux chroniques, de différentes races et âgés de 8 +/- 4.5 ans) ont été suivis avant puis au cours des six mois suivant l'intervention. Il s'agissait d'animaux présentant une anémie normocytaire normochrome peu ou non régénérative (Ht (médiane) : 20%, taux de réticulocytes agrégés : 0 à 0,7%). L'anémie était sévère (Ht < 20%) chez 7 des 14 chats. La concentration sérique en EPO était globalement basse (de 1 à 6 mU/mL, médiane : 4 mU/mL, intervalle de référence 1-10 mU/mL). Les 14 donneurs, 12 chats issus de colonies SPF et 2 chats issus d'un refuge, tous en bonne santé, ont été testés pour évaluer leur compatibilité avec les receveurs. Le traitement immunosuppresseur administré aux chats transplantés correspondait à une association de ciclosporine et de prednisone, classiquement utilisée pour ce type d'intervention en médecine humaine [91].

L'azotémie des animaux candidats à la transplantation rénale s'est résolue dans un délai de 6 jours après l'intervention (valeurs médianes J1 : 2,3 mg/dL et J6 : 1,8 mg/dL). Deux chats ont présenté un accroissement temporaire de la créatinine sérique en raison d'un épisode aigu de rejet de greffe. La proportion de rejets (14%) était comparable à celle obtenue dans d'autres études [91].

L'anémie, définie par un hémocrite inférieur à 28 %, s'est résolue entre 3 et 49 jours après l'intervention chez 10 chats de l'étude, elle a été plus tardive chez les deux animaux ayant présenté un rejet de greffe, et plus précoce chez les deux animaux ayant bénéficié d'une transfusion sanguine au cours de l'opération [91].

La concentration sérique en EPO et le taux de réticulocytes ont évolué de manière variable après la chirurgie. Comparativement aux valeurs pré-opératoires, une première phase d'augmentation de la concentration sérique en EPO a été observée entre 1 et 4 jours après l'intervention chez 11 animaux, et une seconde phase entre 5 et 58 jours après la chirurgie chez 9 d'entre eux. Chez 7 des 11 chats, la concentration en EPO s'est accrue dans les 24 premières heures postopératoires (de 4 mU/mL à J0 à 10 mU/mL à J1) puis a retrouvé sa valeur pré-opératoire au quatrième jour. Après la seconde phase d'accroissement, la concentration en EPO a été extrêmement variable chez les différents animaux. Une réticulocytose légère a été observée à une date variable après l'intervention (date médiane : J14, réticulocytose médiane 1.1%) [91].

La concentration en fer sérique était généralement basse avant l'intervention et est demeurée basse 14 jours après transplantation. L'accroissement de la sidérémie chez 6 des 10 chats évalués n'a été que transitoire, en dépit des transfusions sanguines ou du maintien de l'hémocrite au dessus de 28%. Les différences obtenues entre les valeurs de sidérémie, de TIBC et de ferritinémie avant et après chirurgie n'étaient pas significatives. La faible disponibilité du fer chez ces animaux peut avoir contribué à la limitation de la réponse érythropoïétique [91].

Les résultats des études menées chez l'Homme montrent que la production d'EPO chez l'individu transplanté varie selon l'origine du greffon (donneur vivant ou cadavre).

L'évolution classiquement observée chez les individus transplantés à partir d'un rein provenant d'un individu vivant est une légère augmentation de l'EPO sérique (environ 100% d'augmentation) au cours des quatre premiers jours suivant l'intervention. Cette augmentation est associée à une résolution de l'azotémie et se maintient généralement un mois durant. Un second pic d'EPO est parfois observé chez certains patients entre 14 et 28 jours après la chirurgie, l'évolution chez l'Homme et chez le chat apparaît donc similaire. Il semble que le premier pic d'EPO, précoce, soit essentiellement dû à la libération, lors de la phase de reperfusion chez le receveur, de l'EPO accumulée durant la phase d'ischémie du greffon. Le second pic, lui, correspondrait à une synthèse effectuée par le greffon fonctionnel. Chez les patients greffés à partir d'un organe provenant d'un cadavre, le premier pic est de plus forte intensité, mais également plus bref, et n'est associé ni à la résolution de l'azotémie, ni à celle de l'anémie, ni à la restauration de la réticulocytose. Le second pic est quant à lui plus tardif, comparativement aux patients bénéficiant d'un greffon issu d'un individu vivant [91].

Chez l'Homme, aucune corrélation significative directe n'apparaît entre la date d'apparition du pic d'EPO et la résolution de l'anémie. Cependant, il a été clairement décrit qu'une greffe fonctionnelle de bonne qualité était un pré-requis nécessaire à la correction de l'anémie. Cette dernière a généralement lieu entre 1 et 6 mois après l'intervention (délai variable selon les individus). Les épisodes de rejets de greffe sont fréquemment suivis d'une longue période au cours de laquelle l'anémie persiste, en dépit d'une restauration correcte de la fonction rénale, chez l'Homme comme chez le chat. Ce phénomène suggère l'existence de facteurs de résistance tels qu'une carence en fer ou en vitamine B12, des saignements digestifs chroniques, des fluctuations dans la synthèse d'EPO par le greffon, une répression de l'hématopoïèse par les traitements immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, sulfamides) ou encore un phénomène inflammatoire ou infectieux chronique [91, 110]. Une déplétion rapide des stocks de fer est par ailleurs fréquemment observée après une greffe fonctionnelle, parallèlement à la reprise de la synthèse d'EPO. Les bénéfices d'une supplémentation en fer et en vitamine B12, instaurée chez les patients humains lors de transplantation rénale, mériteraient d'être évalués chez le chat [91].

b. Survie et complications après une transplantation rénale

i. Survie

Selon l'étude d'Aronson *et al.*, le taux de survie 6 mois après transplantation rénale était de 85,7% (12/14 chats) [91]. Le taux de survie à l'issue de l'étude de Schmiedt *et al.* menée chez 60 chats ayant subi une transplantation rénale était de 77,5% à la date de sortie des animaux (fin de l'hospitalisation), avec une durée de survie médiane de 613 jours après l'intervention (65 % de survie à 6 mois et 40% à 3 ans). La durée de survie globale des animaux était influencée par leur âge, leur poids et la pression artérielle systolique. La durée de survie des animaux avant leur sortie était corrélée négativement à la concentration en créatinine et urée plasmatiques avant l'opération, à la concentration sanguine en créatinine après l'intervention et à l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche. Une autre étude rapporte des taux de survie de 59% à 6 mois et 42% 3 ans après chirurgie [115]. Une

dernière enfin, menée chez 66 chats, montrait un taux de survie de 71% à la fin de la période d'hospitalisation, et 51% un an après [114].

La durée de survie des chats insuffisants rénaux avec une prise en charge strictement médicale varie considérablement selon la nature des traitements mis en œuvre et dépend d'un certain nombre de facteurs tels que la protéinurie, la présence d'une infection concomitante, la sévérité de l'azotémie, la quantité de toxines urémiques circulantes et le délai de prise en charge de l'animal IRC. Dans l'étude de Schmiedt *et al.*, la durée de survie des animaux de la population de référence traitée médicalement variait de 210 à 690 jours, restant inférieure à la durée de survie associée au traitement chirurgical (médiane de 613 jours). Par ailleurs, il semble que la qualité de vie soit meilleure à la suite du traitement chirurgical (celui-ci n'exige pas, une fois l'hospitalisation terminée, de traitements quotidiens lourds, de fluidothérapie régulière, d'injections d'EPO...). Enfin, le risque de mortalité était plus important chez les chats âgés, les chats présentant une azotémie sévère, une cardiopathie ou une hypertension artérielle. L'arrêt cardio-respiratoire était la principale cause de mortalité au cours de la période d'hospitalisation (64% des décès) [115].

ii. Complications et facteurs de risque

▪ **Principales complications**

Les principales complications rapportées à l'issue d'une transplantation rénale chez le chat sont une hypertension artérielle (PA \geq 160 mmHg, 30% des cas), un rejet de la greffe (13% à 26% des cas), une infection bactérienne (32% des cas), fongique, virale, ou parasitaire (toxoplasmose), une insuffisance cardiaque congestive (12% des cas), une perte de fonction de la greffe, le développement d'un cancer (lymphome notamment) ainsi qu'une anémie [58, 91, 110, 114-118].

La plupart du temps, les signes cliniques associés à un rejet aigu de greffe chez l'Homme, le chien et le chat sont non spécifiques (légère baisse de la température rectale) voire absents. Cependant, chez certains individus, l'absence de prise en charge d'un rejet de greffe peut conduire à l'apparition de signes plus marqués (hyperthermie, oligurie, hypertension, augmentation de taille et ramollissement du greffon). Une augmentation de la créatinine sérique dans les jours suivant l'intervention doit amener à suspecter un rejet de greffe, mais la biopsie rénale reste le seul diagnostic de certitude [116]. Les rejets sont beaucoup plus fréquents et plus sévères chez le chien que chez le chat [114].

Une complication sérieuse mais rare de la transplantation rénale est l'apparition d'un syndrome urémique hémolytique associé à l'utilisation de la ciclosporine ou au rejet de la greffe. La suspicion est fondée sur l'observation d'une anémie, d'une thrombopénie, d'une azotémie et de signes d'hémolyse dans les heures ou les jours suivant la transplantation (élévation des LDH, fragmentation des hématies, élévation de la réticulocytose, hyperbilirubinémie, foyers d'hyperplasie érythroïde au sein de la moelle osseuse). La confirmation diagnostique passe par la réalisation d'une biopsie rénale (présence de microthrombi dans les capillaires glomérulaires et l'artériole afférente rénale, nécrose corticale) [119].

▪ Au sujet de l'anémie

L'anémie est une anomalie fréquemment observée chez les individus ayant subi une transplantation rénale. Selon Gentil *et al.*, 59,4% des individus transplantés étaient anémiés, parmi lesquels, 75,8% étaient en stade IV d'insuffisance rénale et 55,6% en stade III. Selon l'étude de Zheng *et al.*, l'anémie concernait 67% des patients au moment de la transplantation, 77% à 6 semaines et 62% 12 semaines après l'intervention [117]. Selon d'autres études, l'anémie concernait 20 à 46% des patients transplantés, en dépit d'une greffe fonctionnelle et de l'augmentation rapide de la concentration sérique en EPO [117, 118]. Il s'agit d'une anémie plurifactorielle : au déficit de synthèse d'EPO s'ajoutent d'autres facteurs, tels que les infections intercurrentes, les traitements immunosuppresseurs, l'usage commun d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et enfin, les désordres métaboliques du fer et de la vitamine B12 [110, 118]. L'étude de Gentil *et al.* menée chez 500 patients transplantés a révélé que la carence en fer était fréquente et insuffisamment prise en charge, [117, 118]. Elle concernait 44% des patients transplantés de l'étude de Zheng *et al.* [117]. Les principales causes d'anémie par carence en fer chez l'individu transplanté sont un stock de fer insuffisant au moment de la transplantation (réserves inadéquates comparativement aux besoins de l'érythropoïèse), les pertes sanguines au cours de la chirurgie et les prélèvements sanguins réguliers pratiqués pour le suivi des patients. L'augmentation de la concentration sérique en hepcidine, liée au processus inflammatoire associé à la transplantation rénale, serait également impliquée [54].

La transplantation rénale chez le chat, pratiquée dans certaines structures aux Etats-Unis, représente l'un des traitements possibles de l'insuffisance rénale en stade terminal et de l'anémie qui y est associée. Les complications sont cependant fréquentes, graves pour certaines, le taux de mortalité reste élevé.

5. Conclusion

Les thérapeutiques à la disposition du vétérinaire pour traiter l'anémie chez l'animal atteint de MRC sont aujourd'hui nombreuses et en pleine expansion. Certaines sont accessibles dans la majorité des structures (supplémentation en fer, transfusions sanguine), d'autres sont encore en plein développement et requièrent davantage de moyens, qu'ils soient techniques, humains ou financiers (transplantation rénale, supplémentation hormonale). La supplémentation en fer doit être prioritairement instaurée pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de l'anémie avant tout traitement aux ASE, avant une chirurgie de transplantation rénale ou la mise en place d'une dialyse. Une synthèse comparative des différents traitements de correction de l'anémie chez le chat insuffisant rénal chronique est proposée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Synthèse comparative des différentes thérapies disponibles pour le traitement de l'anémie chez le chat insuffisant rénal chronique [12, 89, 120].

Thérapies	Correction du déficit en fer	Transfusion sang total / concentrés érythrocytaires	Supplémentation hormonale, ASE	Transplantation rénale
Indications	Anémie ferriprive légère à modérée. En complément d'un autre traitement dans les cas d'anémie sévère. Prévention de l'anémie avant traitement aux ASE, transplantation rénale, hémodialyse.	Hématocrite \leq 15% Animal en choc hypovolémique, dyspnéique, léthargique.	Réservée aux cas d'anémie modérée à sévère, ayant des répercussions sur la qualité de vie des animaux.	Stade terminal d'insuffisance rénale Décompensation de l'insuffisance rénale chronique en dépit d'une prise en charge médicale agressive.
Contre-indications	Processus inflammatoire ou infectieux sévère Animal maigre (Fer IM), problèmes digestifs (fer PO)	Hématocrite \geq 20% Transfusions multiples Cardiopathies sévères	Cardiopathie sévère	Infection virale chronique (FeLV, FIV) Maladie inflammatoire chronique sévère (intestinale ++) Cardiopathie avérée Infection du tractus urinaire Cancer Très mauvais état général, cachexie [62, 114]
Accessibilité du traitement	Sulfate de fer d'obtention aisée Suivi des paramètres du fer facile mais dosages encore peu répandus.	Mise en place aisée de la transfusion dans de nombreuses structures	Epoétine disponible de manière inconstante ces dernières années. EPOrFe non encore disponible	Faible accessibilité, moyens humains, techniques et financiers importants [120] Quelques centres privés aux Etats-Unis principalement [114]

Thérapies	Correction du déficit en fer	Transfusion sang total / concentrés érythrocytaires	Supplémentation hormonale, ASE	Transplantation rénale
Avantages du traitement	<p>Correction de l'anémie en début d'évolution</p> <p>Faible coût</p> <p>Potentialise les effets des autres thérapies</p> <p>Bonne innocuité</p>	<p>Correction efficace et rapide de l'anémie</p> <p>Thérapie accessible dans la majorité des structures</p> <p>Faible durée de chaque traitement</p> <p>Innocuité correcte</p>	<p>Correction efficace, rapide et prolongée de l'anémie</p> <p>Administration SC facile chez le propriétaire</p> <p>Amélioration significative du confort et de l'activité</p> <p>Synergie supplémentation en fer - ASE</p>	<p>Correction efficace et durable de l'anémie lors de greffe réussie</p> <p>Amélioration notable du confort de vie, de la durée de survie, de l'insuffisance rénale et des signes cliniques associés [114]</p>
Inconvénients du traitement	<p>Intolérance digestive (PO)</p> <p>Réactions allergiques musculo-cutanées, choc anaphylactique (IV, IM)</p> <p>A hautes doses, favorise les infections, risque de surcharge</p> <p>Observance (fréquence d'administration)</p> <p>Insuffisant lors d'anémie sévère</p>	<p>Coût ++</p> <p>Exige des stocks de produits sanguins disponibles de qualité ou un donneur compatible</p> <p>Etapes de cross-matches et tests de compatibilité fastidieux</p> <p>Réactions transfusionnelles, surcharge volumique</p> <p>Répétition des transfusions parfois nécessaire</p>	<p>Coût +++</p> <p>Effets secondaires cardiovasculaires, cutanés</p> <p>Développement fréquent d'anticorps anti-EPO recombinante et endogène, aplasie érythrocytaire secondaire après plusieurs semaines de traitement</p> <p>Administrations répétées, traitement à vie (observance)</p> <p>Absence d'AMM actuellement (exige le consentement éclairé du propriétaire)</p>	<p>Coût +++</p> <p>Exige la présence d'un donneur en bonne santé ou d'organes prélevés en phase post-mortem de qualité</p> <p>Techniques, moyens exigeants</p> <p>Traitements immunosuppresseurs longs, coûteux, aux effets secondaires non négligeables</p> <p>Etapes préliminaires contraignantes (évaluations cliniques, biologiques et des pathologies présentes chez donneur et receveur, typages et cross-matches)</p> <p>Encore peu de données sur le taux de survie à long terme, complications fréquentes.</p>
Développement, perspectives d'avenir	<p>Effets secondaires moindres avec le fer sucrose et gluconate de fer</p>	<p>Amélioration des procédés de typage et de conservation des produits sanguins</p>	<p>Mise au point d'EPO spécifique d'espèce et d'ASE peu immunogènes, d'efficacité prolongée et administrables PO. Recherche actuellement très développée</p>	<p>De plus en plus pratiquée chez le chat.</p> <p>Améliorations des connaissances et des techniques prometteuses</p>

Le traitement du chat insuffisant rénal chronique anémié doit inclure dans l'ordre : 1) la minimisation des saignements gastro-intestinaux, 2) une supplémentation en fer si besoin, après réduction des pertes hémorragiques, 3) l'utilisation d'EPO recombinante si l'anémie est sévère ou modérée et clinique, la darbepoétin alfa étant à priori actuellement une bonne alternative du fait de sa meilleure efficacité et innocuité [58, 95]. Les stéroïdes anabolisants, notamment le stanozolol, sont toxiques chez le chat et ne sont donc pas recommandés pour le traitement de l'anémie d'origine rénale [58].

Les traitements de correction de l'anémie mis en place chez le chat insuffisant rénal chronique sont pour la plupart des traitements longs, qui doivent être maintenus tout au long de la vie de l'animal et exigent des réajustements réguliers. Le coût des traitements est variable. Les ASE sont onéreux mais des molécules plus efficaces, exigeant des administrations moins fréquentes, sont à l'étude et autoriseront peut-être une réduction des coûts. L'association d'une supplémentation en fer et d'une thérapie de remplacement hormonal semble un bon compromis (réduction des doses nécessaires de chaque produit, potentialisation des effets). En matière d'ASE, les recherches se tournent vers la mise au point d'EPO spécifiques d'espèce les moins immunogènes possibles mais également vers des molécules administrables par voie orale, ce qui améliorera sans aucun doute l'observance du traitement.

L'ensemble des bénéfices potentiels des traitements de correction de l'anémie, notamment l'augmentation du confort de vie et de l'activité de l'animal (chers aux propriétaires) doivent être soulignés et les risques liés aux différentes thérapies clairement exposés, afin d'obtenir le consentement éclairé du propriétaire. L'investissement et la participation de celui-ci sont en effet indispensables au suivi des animaux, à l'observance du traitement, ainsi qu'à l'avancée des connaissances sur les effets des différentes thérapies instaurées.

SECONDE PARTIE :
ETUDE RETROSPECTIVE

Introduction

L'insuffisance rénale chronique est depuis de nombreuses années le sujet d'un grand nombre de publications chez le chat, en raison de sa forte prévalence dans cette espèce et de la difficulté à la prendre en charge sur le long terme, notamment chez les individus âgés. Contrairement à l'espèce humaine, l'évaluation de l'importance (au sens large) de l'anémie chez les chats insuffisants rénaux chroniques se retrouve peu dans les objectifs de ces publications. Elle apparaît encore actuellement largement sous-diagnostiquée et sa prise en charge reste souvent anecdotique, du moins en Europe. Pourtant, chez l'Homme, le traitement de l'anémie des patients atteints de maladies rénales chroniques a largement prouvé son intérêt en termes de qualité de vie et de pronostic vital. Il serait donc intéressant de connaître la proportion de chats développant une anémie lors de MRC, afin d'inciter les praticiens à la rechercher de manière plus régulière et à proposer sa prise en charge.

L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer la prévalence globale et la sévérité de l'anémie chez les chats insuffisants rénaux chroniques reçus à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, ses variations en fonction du sexe, de la race et de l'âge des individus, de faire le bilan des principaux signes cliniques associés à l'anémie et utiles à son diagnostic, et enfin, d'étudier les principales co-morbidités pouvant influencer le degré de sévérité de l'anémie chez les animaux IRC.

I. Matériel et méthodes

A. Animaux

Les animaux de cette étude ont été sélectionnés parmi les chats présentés en consultation dans les services de médecine, chirurgie et soins intensifs (SIAMU) de l'ENVL, entre le 1^{er} Janvier 2004 et le 31 Décembre 2008. L'ensemble des cas était référencé dans le logiciel « CLOVIS » utilisé à l'Ecole Vétérinaire pour réaliser le suivi des animaux. La population initiale comportait des chats de toute race, de tout sexe et de tout âge.

Dans ce logiciel, l'identification de l'espèce « chat », de la période du « 01/01/04 au 31/12/08 » et de la sous-catégorie d'analyse « **créatinine sanguine \geq 140 $\mu\text{mol/L}$** » a permis la sélection de toutes les consultations potentiellement utilisables pour étudier les cas d'insuffisance rénale chez le chat. La valeur de 140 $\mu\text{mol/L}$ a été fixée comme valeur seuil de référence, conformément à la classification IRIS 2006, afin de conserver tous les chats en stades II, III et IV de maladies rénales chroniques (stades auxquels on retrouve une insuffisance rénale avérée). L'identification du numéro de dossier du chat donnait accès à

l'ensemble du dossier de suivi (commémoratifs, anamnèse, motif de consultation, examens cliniques et paracliniques réalisés à chaque consultation) depuis la première présentation de l'animal à l'école vétérinaire jusqu'à sa dernière. Afin d'optimiser la quantité d'informations obtenues, les cas ont été recensés dans trois services différents : médecine, chirurgie (dans le cadre des bilans pré-opératoires) et soins intensifs. Bien que les mesures effectuées au SIAMU proviennent d'un analyseur différent de celui du laboratoire central de l'ENVL, celles-ci ont tout de même été conservées pour l'étude. En effet, il était très important de pouvoir utiliser les résultats des bilans sanguins biochimiques et hématologiques réalisés plus systématiquement et plus régulièrement dans ce service que lors des consultations de médecine interne.

La valeur de la concentration en créatinine sanguine était le premier critère permettant la sélection des chats dans le logiciel. Seuls les chats ayant présenté au moins un dosage de créatininémie supérieur à cette valeur ont été retenus pour l'étude. Par la suite, à la lecture des dossiers concernés, tous les dosages de créatinine sérique supérieurs à cette valeur ont été considérés comme autant de « consultations » distinctes référencées pour un même animal (en effet, plusieurs dosages reportés sur une même page dans le logiciel sont comptabilisés comme une seule consultation, même si ceux-ci ont été réalisés à des dates différentes).

Les chats pour lesquels le logiciel ne fournissait que les résultats de dosages de la créatinine et de l'urée sanguines, sans autre information (clinique, anamnétique...), ont été d'emblée exclus de l'étude. Les cas correspondant à des valeurs de créatininémie obtenues peu de temps après une chirurgie urinaire ou une autre chirurgie lourde ont également été exclus.

Au sein de la première population de chats obtenue à partir du critère biologique créatinine, répertoriant à la fois les chats atteints d'une IRA et d'une IRC, seuls les animaux atteints d'une insuffisance rénale chronique ont été conservés.

La distinction des cas d'IRC parmi l'ensemble des cas d'insuffisance rénale était fondée sur l'ensemble des données anamnestiques, biologiques, cliniques, échographiques et parfois cytologiques ou histologiques, connues pour l'animal. Les critères de distinction utilisés étaient ceux classiquement fournis par la littérature [32, 59, 83, 94, 121-123]. Au vu de ces données, les animaux atteints d'une IRA ont été exclus de l'étude, de même que ceux pour lesquels la distinction IRA / IRC apparaissait très difficile.

Les animaux présentant une décompensation de l'insuffisance rénale chronique ou bien un épisode d'insuffisance rénale aiguë sur fond d'insuffisance rénale chronique ont été conservés, quelque soit l'origine de l'IRA (rénale, pré-rénale, post-rénale). La présence de co-morbidités ou d'antécédents de toutes sortes, ou encore l'instauration d'un traitement de l'insuffisance rénale lors d'une précédente consultation (l'anémie n'étant jamais traitée), ne constituaient pas un critère d'exclusion dans notre étude.

A l'issue de cette seconde sélection, seuls les animaux pour lesquels au moins un hémogramme ou *a minima* un micro-hématocrite avait été réalisé ont été conservés pour l'étude.

B. Recueil des données

Les données relatives à chaque animal ont été rassemblées sous forme de tableaux grâce au logiciel Excel Microsoft Office®. Ces tableaux sont disponibles à l'annexe 5.

1. Données anamnestiques et cliniques

Les commémoratifs tels que l'âge, la race, le sexe, la date de décès (si connue) ont été relevés. Les données anamnestiques retenues correspondaient aux antécédents de pathologies rénales, urinaires ou d'une autre nature, à l'établissement d'un diagnostic d'IRC ou d'une anémie par un confrère et enfin, à la vitesse d'apparition et la durée d'évolution des signes d'insuffisance rénale, ce qui permettait d'avoir une orientation diagnostique quant à la nature aiguë ou chronique de l'insuffisance rénale (durée > 2 semaines ou < 2 semaines, fixée selon les données de la littérature [83]). Les données anamnestiques et les résultats diagnostiques sont fournis dans la colonne « **maladies sous-jacentes ou intercurrentes** » des tableaux présentés en annexe 5.

Les signes cliniques retenus correspondaient à l'existence d'un amaigrissement chronique, d'un état de maigreur ou de cachexie (score corporel inférieur ou égal à 2,5/5), d'un abattement voire d'une asthénie, d'une anorexie ou dysorexie, d'un poil piqué, d'une déshydratation, d'une palpation anormale des reins (qu'il s'agisse de reins petits, ficelés, irréguliers, durs, douloureux ou de taille augmentée), de muqueuses pâles, d'une polyuro-polydipsie, d'une hypothermie (température rectale inférieure à 38°C lors de la consultation), de vomissements, de diarrhée ou de constipation.

L'amaigrissement chronique, l'abattement, l'anorexie, les vomissements, la diarrhée, la constipation et la polyuro-polydipsie étaient soit rapportés par les propriétaires, soit constatés lors de la consultation. Le pourcentage de déshydratation (évalué selon la persistance du pli de peau, la sécheresse des muqueuses et l'enfoncement du globe oculaire), l'état de maigreur ou de cachexie, le mauvais état du poil, la palpation anormale des reins et l'hypothermie étaient évalués lors de la consultation.

Les principales maladies intercurrentes affectant les animaux insuffisants rénaux et le statut sérologique FeLV-FIV (résultant d'un test rapide ELISA) ont été conservés pour l'interprétation des cas.

2. Données biologiques

a. Paramètres biochimiques sanguins

Les paramètres biochimiques évalués correspondaient à la créatininémie et la concentration en urée plasmatique (VU : 4.8-11.6 mmol/L), second paramètre définissant

l'état d'azotémie et permettant de diagnostiquer à priori certains cas d'insuffisance rénale pré-rénale. La phosphatémie (VU : 1.01-2.44 mmol/L), la kaliémie (VU : 3.7-5.8 mmol/L), le rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU), la protéinémie (VU : 54-79 g/L) et l'albuminémie (VU : 25-39 g/L) ont également été utilisés pour l'évaluation des animaux. La protéinémie, utile à l'évaluation de la déshydratation, était issue soit d'un dosage biochimique classique, soit (plus rarement) d'une lecture de sa valeur par l'opérateur à l'aide d'un réfractomètre. La valeur de la protéinurie a des implications pronostiques et peut orienter sur la nature de la lésion rénale : en cas de protéinurie tubulaire, le RPCU est généralement < 2 , un RPCU > 2 permet au contraire de diagnostiquer une protéinurie glomérulaire, enfin, le RPCU est < 0.5 chez le chat sain [122].

Les services de médecine et de chirurgie utilisent le même analyseur de biochimie (Konélab 30i®, Thermofisher) du laboratoire central de l'ENVL, le service d'urgence utilise son propre automate (Vet Test 8008®, IDEXX Europe).

Le ionogramme est réalisé au laboratoire central dans le cadre des consultations de médecine et chirurgie (Konélab 30i®, Thermofisher), les valeurs issues du service d'urgence sont fournies par l'automate Vet Stat® (IDEXX).

b. Analyses d'urines, culot urinaire et ECBU

Les prélèvements d'urine étaient issus soit d'une cystocentèse, soit, plus rarement, d'une miction naturelle, et transférés dans des tubes secs. Après centrifugation en tube conique à 1500 tours/minute pendant dix minutes, une goutte du culot était déposée entre lame et lamelle puis observée au microscope. Une mesure de la densité urinaire (DU) par réfractométrie permettait de confirmer ou d'infirmer la polyurie rapportée par les propriétaires (baisse de la capacité de concentration des urines lorsque $DU \leq 1.035$, [32, 122, 124]). Une bandelette urinaire était classiquement réalisée lors de chaque consultation.

Le caractère « actif » ou « inactif » du culot urinaire, parfois utile à l'orientation diagnostique IRA / IRC, était défini par la présence de leucocytes dans le culot, plus ou moins associée à la présence de bactéries intracellulaires, mises en évidence lors de l'examen microscopique ou après réalisation d'un examen cytologique et bactériologique des urines (ECBU) au laboratoire vétérinaire départemental (LVD) de Lyon.

c. Paramètres hématologiques

La valeur de l'hématocrite était issue soit de la réalisation d'un micro-hématocrite (SIAMU uniquement), soit d'un hémogramme complet (tous les services). La valeur de l'hémoglobine était, elle, exclusivement issue de la réalisation d'un hémogramme. Conformément à de nombreuses données bibliographiques, la valeur seuil de l'hématocrite en dessous de laquelle le chat était considéré comme anémié était de 26%, celle de l'hémoglobine était de 8g/dL. Chaque NFS était associée à la réalisation d'un frottis sanguin, mais l'interprétation de celui-ci n'a pas été systématiquement reportée dans le logiciel Clovis®. Les indices érythrocytaires (VGM, TCMH et CGMH), lorsqu'ils étaient fournis, ont été utilisés pour caractériser l'anémie, de même que les principales caractéristiques des frottis sanguins.

Les services de médecine et de chirurgie utilisent le même automate au laboratoire central d'hématologie (Vet ABC®, SCIL.). En soins intensifs, les hémogrammes sont fournis par l'automate Idexx Vet Lab Station® (IDEXX Lasercyte).

Le pourcentage de réticulocytes agrégés était issu d'un comptage manuel réalisé au laboratoire central d'hématologie, après une coloration au bleu de crésyl brillant. Il était évalué dès lors qu'une anémie apparaissait d'après la valeur de l'hémoglobine sanguine ($Hb \leq 8$ g/dL). La réticulocytose corrigée a été calculée afin de savoir si la régénération était suffisante comparativement au degré de l'anémie ($\% \text{ réticulocytes agrégés} \times \text{hématocrite du chat} / 35$) et la réticulocytose absolue calculée (numération rouge \times $\%$ corrigé de réticulocytes). Lorsque la réticulocytose corrigée était inférieure à 50 000 cellules / mm^3 , l'anémie était considérée comme non régénérative.

Pour la réalisation du micro-hématocrite, le prélèvement, transféré dans un microtube puis centrifugé, était ensuite lu par l'opérateur sur un guide d'interprétation (Veterinary Information Network®) donnant l'hématocrite de l'animal.

Lorsqu'ils étaient présents, le pourcentage d'érythroblastes sanguins a été évalué au laboratoire central. Le nombre d'érythroblastes a été calculé en rapportant le pourcentage d'érythroblastes au nombre de leucocytes.

3. Autres données

a. Cytologies et biopsies rénales

Les résultats d'interprétation des biopsies et cytoponctions rénales (écho-guidées), lorsqu'elles ont été pratiquées, ont été utilisés pour l'interprétation des différents cas.

b. Imagerie : Echographie

Les examens échographiques thoraciques, abdominaux et cardiaques ont tous été réalisés à l'École Vétérinaire de Lyon, avec le même appareil échographique.

Les données échographiques permettant, entre autres, d'orienter le diagnostic vers des lésions plutôt aiguës ou plutôt chroniques ou vers une IR plutôt pré-rénale, parenchymateuse ou post-rénale, ont été utilisées.

c. Pression artérielle systolique

L'hypertension artérielle étant une complication fréquente de l'IRC, la pression artérielle systolique (en mmHg), mesurée par doppler au niveau de l'artère caudale, a

également été conservée dans les données. L'animal était considéré comme atteint d'une hypertension artérielle lorsque la pression artérielle systolique dépassait 140 mmHg (d'après la classification IRIS, [65]).

C. Traitements des données

La prévalence globale de l'anémie dans la population de chats sélectionnés, la prévalence des signes cliniques en rapport avec l'anémie, la prévalence de l'anémie en fonction de l'âge, de la race et du sexe des animaux, et enfin, la sévérité de l'anémie associée à l'IRC ont été successivement étudiées. Le logiciel statistique Biostatgv® disponible à l'adresse <http://www.u707.jussieu.fr/biostatgv/> a été utilisé pour l'analyse statistique des résultats et le logiciel Excel®, pour les différentes représentations graphiques. Certaines données ont été présentées uniquement sous forme de pourcentages et représentées graphiquement grâce au logiciel Excel®.

Pour comparer les prévalences obtenues entre les deux sexes, les différentes tranches d'âge et les différents niveaux de sévérité de l'anémie, et pour comparer la prévalence des signes cliniques en rapport avec l'anémie entre les individus anémiés et les individus non anémiés, un test du Chi-deux d'indépendance a été réalisé grâce au logiciel Biostatgv® (comparaison de plusieurs fréquences observées).

Une fois les tables de contingences reportées dans le logiciel, celui-ci fournit l'ensemble des résultats, dont le degré de signification « p » permettant de conclure à l'existence d'une différence significative ou non entre les deux prévalences étudiées. Lorsque la valeur de p est comprise entre 0.01 et 0.05, la différence des fréquences, des moyennes ou l'indépendance est faiblement significative, lorsqu'elle est comprise entre 0.001 et 0.01, la différence ou l'indépendance est significative, et lorsque la valeur de p est inférieure à 0.001, la différence ou l'indépendance est très significative.

Des statistiques de bases sur des séries de valeurs (distribution, moyenne, médiane, écart type, variance, quartiles) ont également été réalisées par le logiciel Biotstatgv®. La distribution des valeurs de l'âge, de l'hématocrite et de l'hémoglobine ont été représentées par des diagrammes en boîte. Plus ceux-ci sont symétriques, plus la distribution se rapproche d'une loi Normale. La symétrie des diagrammes en boîte obtenus étant parfois imparfaite, une approximation a été utilisée en considérant les distributions comme se rapprochant de la loi Normale (en respectant les conditions d'utilisation).

Pour comparer une moyenne observée dans notre étude à la moyenne théorique correspondante, un test de conformité de Student a été réalisé.

II. Résultats

A. Animaux

En entrant les mots clefs « Chat », « Créatinine \geq 140 $\mu\text{mol/L}$ » et la période du « 01.01.04 au 31.12.08 », le logiciel fournissait 445 consultations correspondant à 349 chats. Trente-sept consultations ont été exclues d'emblée de l'étude parce qu'elles ne fournissaient aucun autre renseignement sur l'animal que la valeur de la créatinine et de l'urée, ou bien parce que les analyses avaient été effectuées directement après une chirurgie lourde.

L'étude détaillée des 408 consultations restantes a permis de rechercher les différents résultats d'analyses des animaux reçus à l'ENVL. Ainsi, 546 mesures de créatinine \geq 140 $\mu\text{mol/L}$ correspondant à 300 animaux ont été retrouvées, considérées chacune comme une nouvelle consultation (« **Date visite** » dans le tableau des résultats). Parmi les 546 mesures répondant au critère créatininémie \geq 140 $\mu\text{mol/L}$, 126 provenaient du SIAMU (23.1%) et 420 (76.9%) provenaient du laboratoire central pour le compte des consultations de médecine et de chirurgie. Parmi elles, on comptait 370 consultations montrant l'existence d'une IRC (68.8% du total des consultations), 124 montrant l'existence d'une IRA (22.7% des consultations, soient 45 animaux, 42 non anémiés et 3 anémiés), et 52 consultations pour lesquelles la distinction IRC/IRA était impossible ou très difficile. Les animaux atteints d'une IRA avérée ou d'une insuffisance rénale difficilement caractérisable ont été exclus de l'étude.

Au bilan, parmi les 370 consultations ayant révélé une IRC, 330 ont été conservées. Elles correspondaient à 152 animaux renseignés au moins une fois pour anémie. Plus de 42% des consultations révélant une IRC n'ont pas fait l'objet d'une recherche d'anémie, que ce soit par la réalisation d'un micro-hématocrite ou bien d'un hémogramme complet.

Tous les animaux n'ont pas été renseignés pour chacune des données anamnestiques, cliniques, biologiques, échographiques et autres, avec la même régularité. Les données reportées dans les tableaux de résultats sont donc dépendantes du nombre de consultations effectuées pour chacun des animaux, des examens complémentaires effectivement réalisés et de la quantité d'informations reportées dans le logiciel Clovis® par les consultants. Etant donné la disparité du nombre de consultations affectées à chaque animal, les résultats pour chaque paramètre étudié seront toujours donnés en termes de « nombre de consultations » d'une part, et en termes de « nombre d'animaux » concernés d'autre part, afin de limiter, dans la mesure du possible, les biais et les pertes d'information.

1. Nature de l'insuffisance rénale

Parmi les 330 consultations conservées pour l'étude, 285 (soient 137 chats) correspondaient à un diagnostic d'IRC, et 45 (soient 15 chats) correspondaient à une association IRC et IRA (tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des consultations et des animaux selon la nature de l'insuffisance rénale.

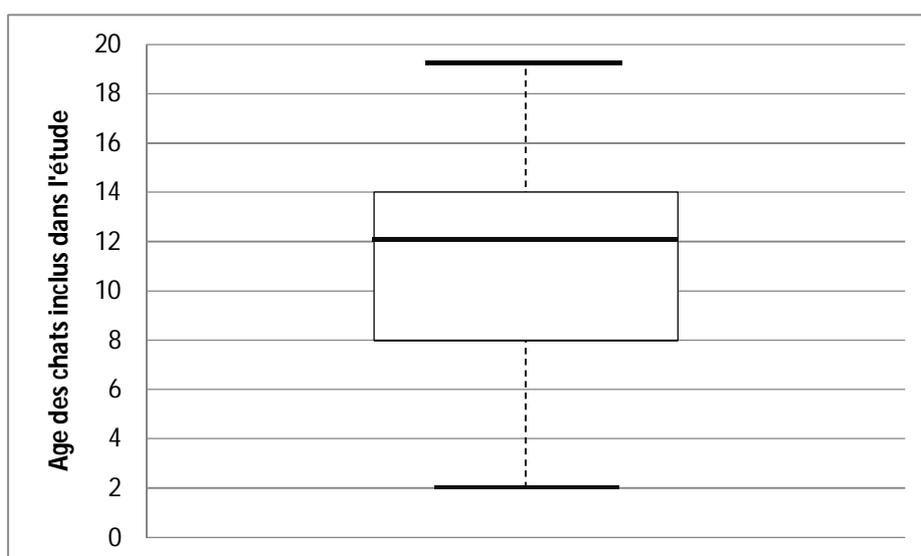
	Total IRC pure	Total [IRC + IRA]	Total IRC + [IRC + IRA]
Nombre de consultations	285 (86.4%)	45 (13.6%)	330 (100%)
Nombre d'animaux	137 (90.1%)	15 (9.9%)	152 (100%)

Note : Les animaux atteints successivement d'une IRC associée à une IRA, puis d'une IRC pure (après résolution de l'IRA) ont été considérés comme atteints d'une association [IRC + IRA].

2. Age, race et sexe des animaux

Les 152 chats inclus dans l'étude étaient de toute race, de tout âge et de tout sexe. La population globale étudiée comportait 83 mâles et 69 femelles, certains étaient stérilisés, d'autres non (état renseigné de manière irrégulière dans les dossiers des animaux). Parmi ceux-ci, on comptait 116 chats Européens (76.3% des animaux), 14 Persans, 9 Sacré de Birmanie, 1 British Shorthair, 8 Siamois, 2 Chartreux, 1 Norvégien et 1 Lynx. Ils étaient âgés de 2 à 19 ans, 18 (11.8%) avaient entre 2 et 5 ans, 32 (21.1%) entre 6 et 9 ans, 62 (40.8%) entre 10 et 14 ans et 39 (25.7%) entre 15 et 19 ans. La médiane des âges était de 12 ans et la moyenne de 11.2 +/- 0.7 ans. Les chats de plus de 10 ans représentaient 66.5% des animaux IRC de l'étude.

Figure 10 : Diagramme de distribution des âges des chats inclus dans l'étude au moment du diagnostic de l'IRC



3. Evaluation des animaux

Parmi les 330 consultations incluses dans l'étude, 199 (60.3%) ont été associées à la recherche d'une anémie par la réalisation d'un hémogramme et 15 (4.5%) n'ont fait l'objet que d'une estimation de la valeur du micro-hématocrite. Au bilan, l'anémie n'a donc été recherchée que lors de 64.8% des consultations révélant une IRC.

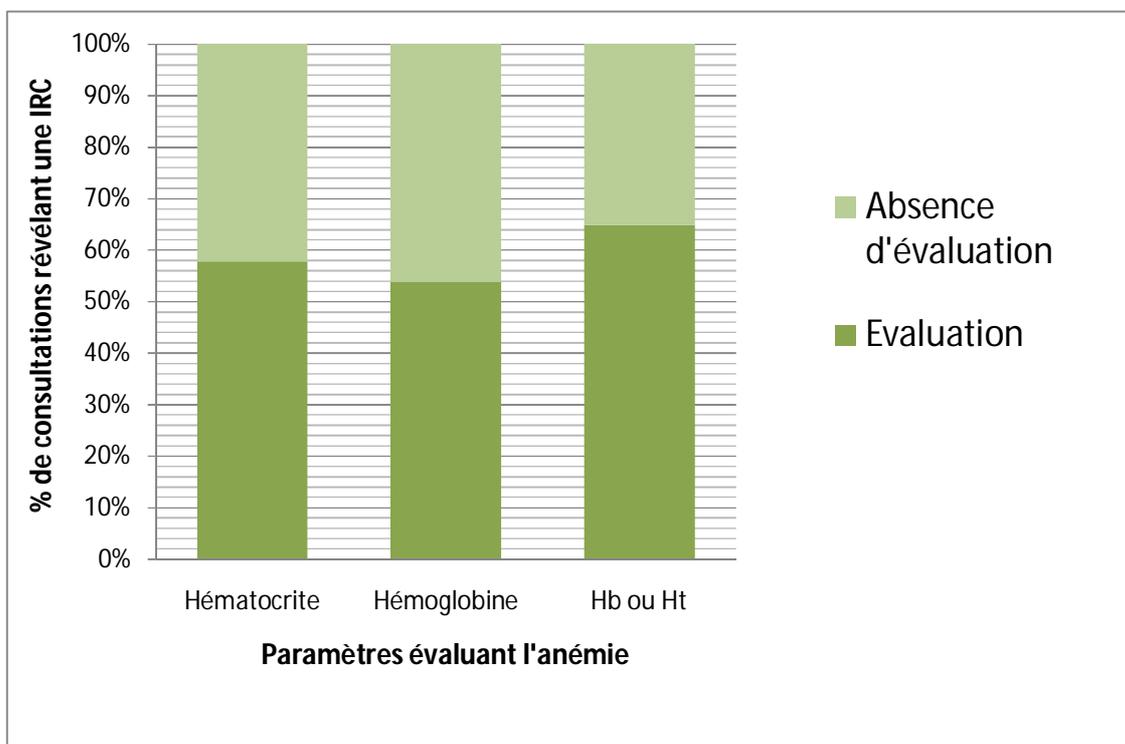
Parmi les 152 chats de l'étude, 146 ont bénéficié d'une évaluation de l'anémie selon la valeur de l'hémoglobine sanguine, et 152 ont bénéficiés d'une évaluation de l'anémie selon les valeurs de l'hématocrite (tableau 17).

Tableau 17 : Bilan du nombre de consultations et du nombre d'animaux ayant bénéficié d'une recherche d'anémie par évaluation de l'hématocrite (Ht) ou de l'hémoglobine (Hb).

Population globale, [IRC pure] + [IRC + IRA]	Evaluation de l'Ht	Evaluation de l'Hb	Total des évaluations selon Hb ou Ht
Nb de consultations associées à une évaluation de l'anémie	214	199	214
Nb d'animaux évalués pour l'anémie	152	146	152

Nb : nombre

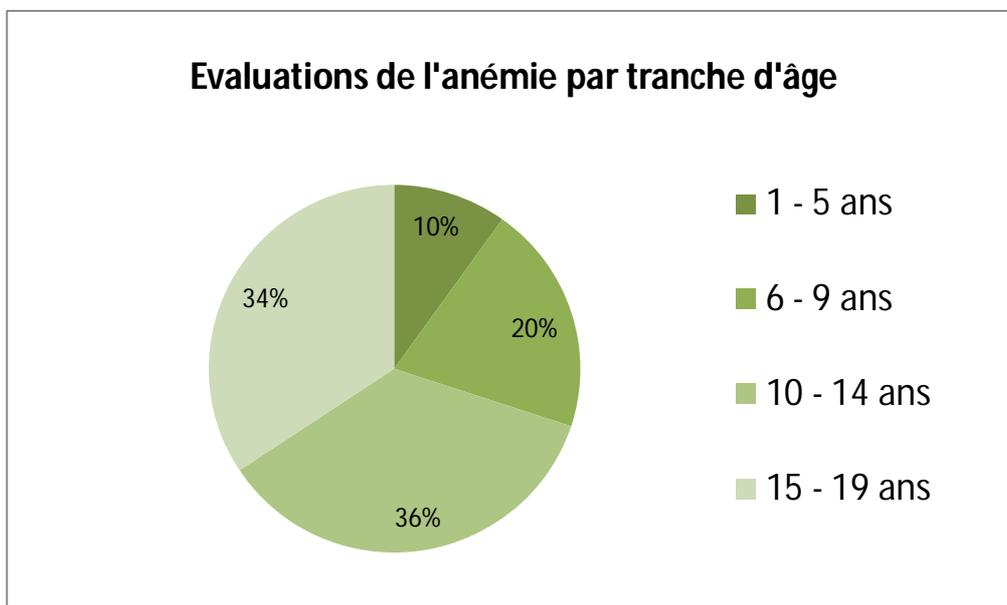
Figure 11 : Fréquence d'évaluation de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat.



Les tranches d'âge bénéficiant de la plus grande fréquence d'évaluation de l'anémie étaient la classe d'âge 10-14 ans (76 consultations, 35.5% des évaluations) et la classe

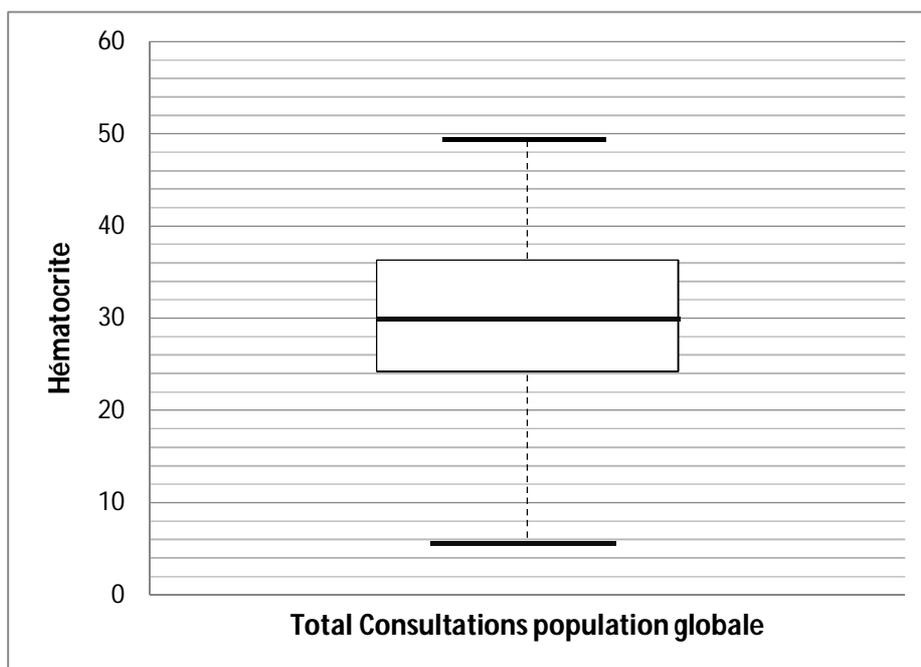
d'âge 15-19 ans (73 consultations, 34.1% des évaluations). Le suivi a été plus important et plus régulier chez les animaux de ces deux classes d'âge.

Figure 12 : Fréquence d'évaluation de l'anémie chez les chats IRC par tranche d'âge



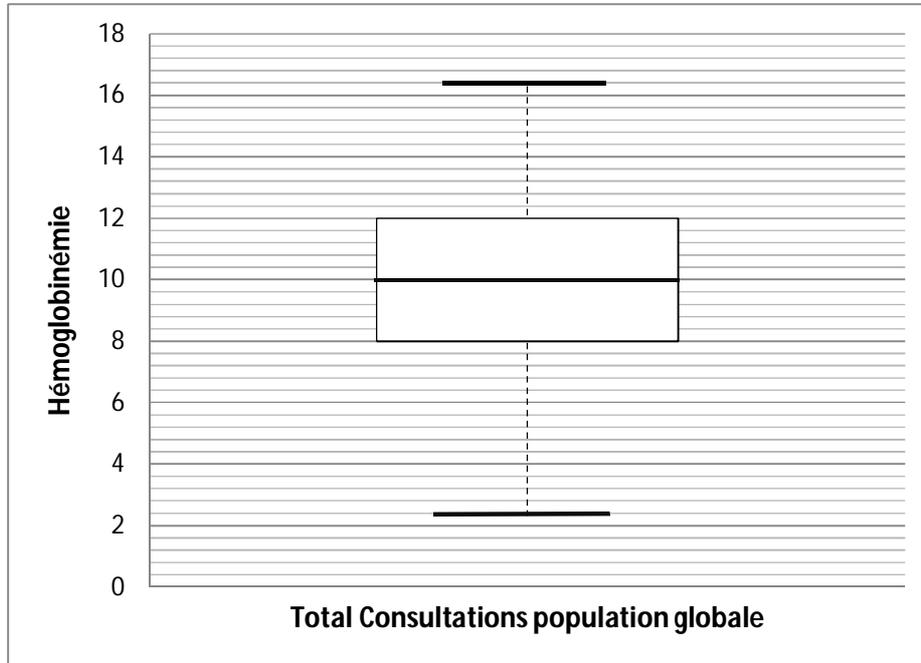
4. Distribution des valeurs de l'hématocrite et de l'hémoglobine

Figure 13 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hématocrite de la population globale



Les valeurs de l'hématocrite étaient situées entre 5.9 et 49.3%. La moyenne était de 29.9 +/- 1.2% et la médiane de 30.0%.

Figure 14 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hémoglobininémie de la population globale



Les valeurs de l'hémoglobininémie étaient situées entre 2.3 et 16.3 g/dL. La moyenne était de 9.95 +/- 0.40 g/dL et la médiane de 10.0 g/dL.

5. Co-morbidités associées à l'IRC

Les principales co-morbidités associées à l'insuffisance rénale chronique chez les chats de l'étude étaient une hypertension artérielle systémique, une cardiopathie, un diabète sucré, une hyperthyroïdie, une infection par le FIV, une pathologie tumorale, un processus inflammatoire systémique (d'origine digestive, respiratoire, urinaire...), un hyperparathyroïdisme secondaire rénal, une infection virale, ou une hémobartonellose (tableau 18).

Tableau 18 : Principales affections inflammatoires chroniques et principaux processus tumoraux observées chez les chats IRC inclus dans l'étude.

Co-morbidités potentiellement responsables d'une inflammation systémique chronique	Nature des cancers observés: (nombre d'animaux concernés)
<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite - Typhlite - MICI - Cholécystopathies et hépatopathies chroniques, lipidose hépatique - Entéropathies, colites chroniques - Bronchites et pneumopathies chroniques - Coryza chronique - Gangrène - Vascularites chroniques - Cardiopathies - Hyperparathyroïdisme - Phlegmon généralisée - PIF, péritonite chronique - Cancers 	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltration tumorale foie/ pancréas (1) - Lymphome cavité nasale (2) - Lymphome médiastinal (1) - Lymphome rénal (1) - Lymphome digestif (1) - Tumeur digestive de nature indéterminée (3) - Hépatocarcinome - Fibrosarcome (10) - Tumeur vésicale (1) - Phéochromocytome (1) - Mastocytose systémique - Tumeurs mammaires (6) - Métaplasie myéloïde foie et rate (1) - Carcinome épidermoïde (2) - Tumeur oculaire (1) - Tumeur cavité buccale (1) - Mastocytome grade 1 (1) - Chondrosarcome (1) - Hémangiosarcome (1)

B. Prévalence et caractéristiques de l'anémie

1. Prévalence globale de l'anémie chez les chats IRC

Parmi les 330 consultations renseignées pour l'anémie, 77 (soient 47 chats) ont effectivement révélé une anémie (selon l'hématocrite) et 52 (soient 33 chats) selon la concentration sanguine en hémoglobine. Au bilan, 79 consultations révélaient une anémie si l'on considérait la valeur de l'hématocrite ou celle de l'hémoglobine, soient 48 chats (tableau 19, figure 15).

Tableau 19 : Répartition des consultations montrant une anémie et des animaux anémiés selon qu'ils étaient atteints par une [IRC pure] ou bien par une association [IRC + IRA], et suivant le paramètre choisi (Ht ou Hb).

		IRC	[IRC + IRA]	Population globale IRC + [IRC + IRA]	Fréquence de l'anémie dans la population globale
Nb de consultations	où Ht ≤ 26%	68	9	77	77/214 (36%)
	où Hb ≤ 8 g/dL	45	7	52	52/199 (26.1%)
Nb d'animaux anémiés	Ht ≤ 26%	39	8	47	47/152 (30.9%)
	Hb ≤ 8g/dL	25	7	33	33/146 (22.6%)
Nb de consultations où Hb ≤ 8 g/dL OU Ht ≤ 26%		70	9	79	79/214 (36.9%)
Nb d'animaux anémiés (Hb ≤ 8 g/dL OU Ht ≤ 26%)		39	8	48	48/152 (31.6%)

Nb : nombre

La proportion de consultations révélant une anémie et la proportion d'animaux anémiés apparaissaient plus importantes si l'on considérait les valeurs de l'hématocrite plutôt que celles de l'hémoglobine sanguine. La détection de l'anémie apparaissait donc plus sensible avec l'hématocrite que l'hémoglobinémie.

Tableau 20 : Résultats obtenus pour l'hématocrite et de l'hémoglobine évalués en parallèle (NFS) lors de 77 consultations montrant un anémie.

	Anémie selon Ht	Absence d'anémie selon Ht
Anémie selon Hb	50	2
Absence d'anémie selon Hb	25	0

Valeurs surlignées en couleur : discordance des résultats pour l'anémie, suivant si l'on considère l'hématocrite ou l'hémoglobine.

La réalisation d'un test de McNemar permettait de comparer les discordances observées entre les résultats obtenus avec l'évaluation de l'hématocrite et l'évaluation de l'hémoglobinémie. La différence de sensibilité des deux paramètres était très significative ($p = 2.3.10^{-5}$), l'hématocrite apparaissait donc plus fiable pour détecter l'anémie.

Les différences observées pouvant être due à une hémodilution (d'où un hématocrite anormalement bas) ou une hémococoncentration (hématocrite anormalement haut), il était par conséquent intéressant de prendre en compte l'état d'hydratation des animaux concernés par ces discordances. Concernant les 25 valeurs d'hématocrite en faveur d'une anémie, associées à une hémoglobinémie supérieure au seuil ($> 8\text{g/dL}$), 16 (64%) ont été obtenues chez un animal déshydraté et 9 (36%) chez un animal non renseigné pour l'état d'hydratation. L'hémodilution ne semblait donc pas impliquée dans une diminution de l'hématocrite, qui était donc *a priori* fiable pour la détection de l'anémie. Une déshydratation

était présente dans les 2 cas où une hémoglobinémie inférieure à 8 g/dL était associée à un hématicrite supérieur à 26%, l'hémoconcentration était donc potentiellement impliquée dans la différence des résultats obtenus, et l'anémie était donc effective chez ces deux animaux.

Néanmoins, d'après les tableaux de résultats, les valeurs d'hémoglobine sanguine supérieures au seuil, contemporaines des valeurs d'hématocrite $\leq 26\%$, étaient pour la plupart très proches de 8 g/dL (très légèrement supérieures), et réciproquement, les valeurs d'hématocrite contemporaines des valeurs d'hémoglobine ≤ 8 g/dL étaient très proches de 26%. C'est pourquoi nous avons choisi, pour un certain nombre de résultats dans la suite de cette étude, de définir l'état d'anémie par un hématocrite **OU** une hémoglobinémie inférieurs aux valeurs seuils (l'un ou l'autre suffit à définir l'état d'anémie).

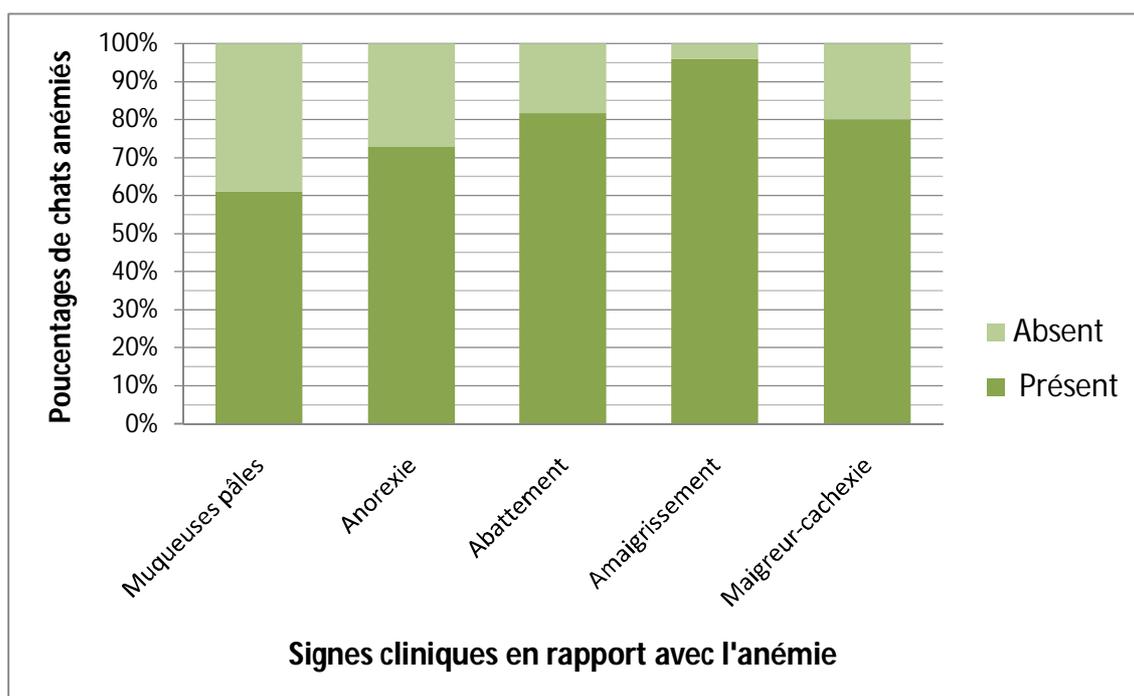
Conclusion : L'anémie représentait 36.9% (+/- 6.5%) des consultations et concernait 31.6% (+/- 7.4%) des chats inclus dans notre étude.

Au bilan, 110 évaluations de l'anémie ont fourni un hématicrite $\leq 30\%$, parmi lesquelles 65 ont été obtenues chez un animal déshydraté (59.1% des cas), 11 chez un animal normo-hydraté (10%) et 34 (30.9%) chez des animaux non renseignés pour l'état d'hydratation. Parmi les 17 évaluations ayant fourni un hématicrite $\leq 28\%$ (très proches de la valeur seuil de 26%), 13 (76.5%) ont été obtenues chez un animal déshydraté, 2 chez un animal normo-hydraté et 2 chez un animal non renseigné pour l'état d'hydratation. Il est donc très probable que la prévalence globale de l'anémie soit largement sous-estimée dans cette étude.

2. Prévalence des principaux signes cliniques en rapport avec l'anémie.

L'étude des principaux signes cliniques en rapport avec l'anémie lors des consultations ayant révélé une anémie, a montré que l'amaigrissement chronique était le signe le plus fréquemment rencontré (95.8% des consultations), suivi de l'abattement (81.7%), de la maigreur ou cachexie (80%), de l'anorexie (72.9%), et enfin de la pâleur des muqueuses (61.1%) (Figure 15).

Figure 15 : Prévalence des principaux signes cliniques en rapport avec l'anémie chez les chats IRC anémiés



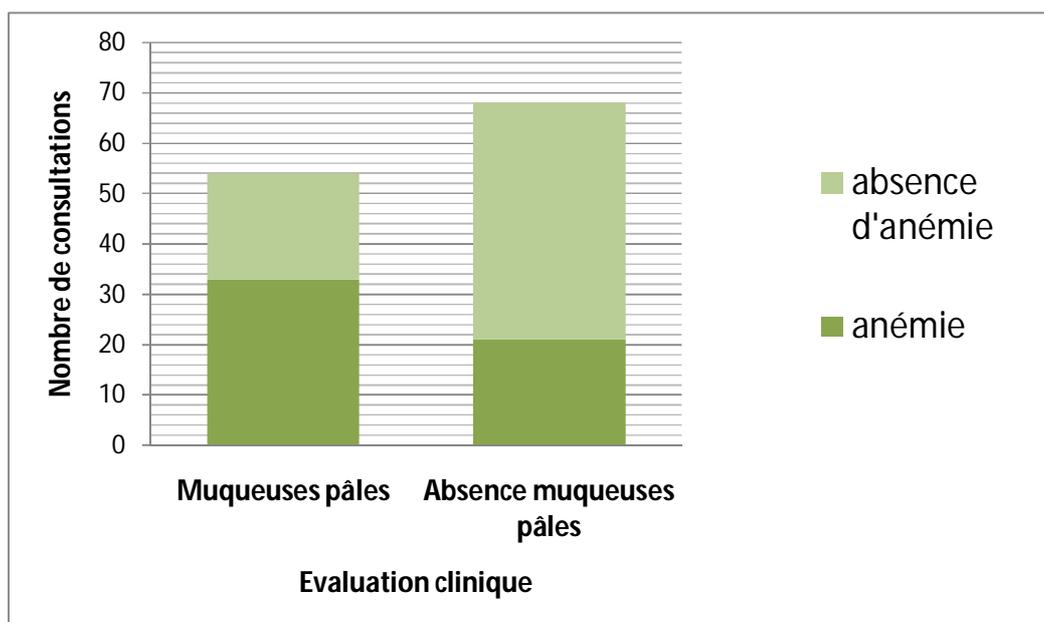
Tous les signes cliniques en rapport avec l'anémie étaient également présents lors des consultations ne révélant pas d'anémie (signes cliniques non spécifiques). L'étude de la répartition de ces signes en fonction de la présence ou non d'une anémie est fournie dans les tableaux 21 à 25 et aux figures 16 à 20.

a. Muqueuses pâles

Tableau 21 : Répartition du signe clinique « muqueuses pâles » en fonction de la présence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).

	Muqueuses pâles	Absence de muqueuses pâles	Total consultations renseignées	Total consultations non renseignées
Consultations + Anémie	33 (61.1%)	21 (38.9%)	54 (100%)	25
Consultations sans anémie	21 (30.9%)	47 (69.1%)	68 (100%)	67
Total	54	68	122	92

Figure 16 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « muqueuses pâles »



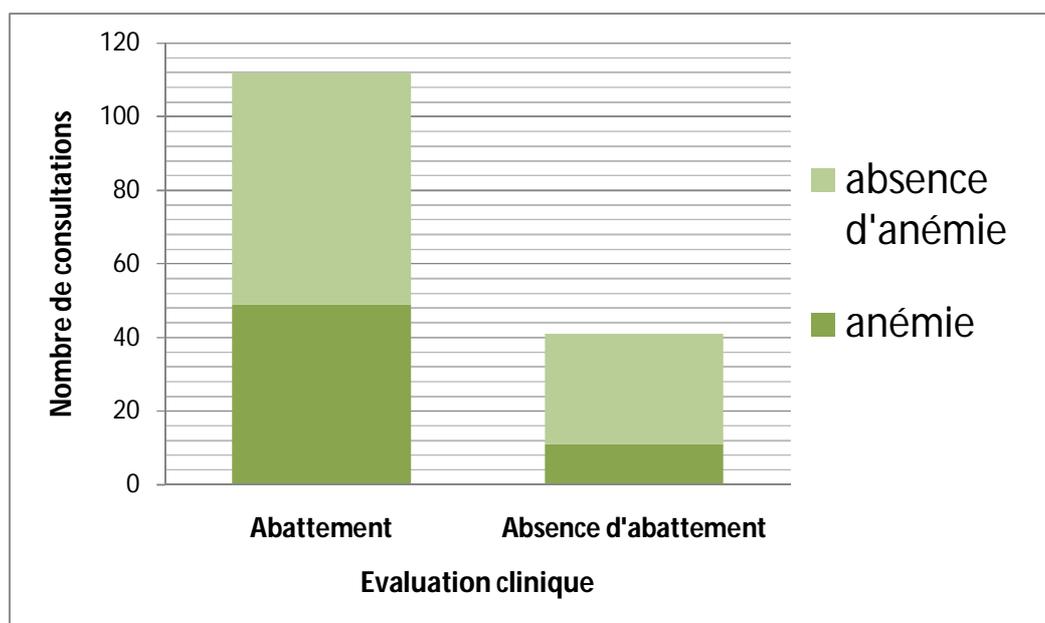
La fréquence du signe « muqueuses pâles » était significativement plus élevée en présence d'une anémie qu'en l'absence d'anémie ($p = 0.0016$). La pâleur des muqueuses est un signe fortement en faveur d'une anémie chez le chat IRC.

b. Abattement

Tableau 22 : Répartition du signe clinique « abattement » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).

	Abattement	Absence d'abattement	Total consultations renseignées	Total consultations non renseignées
Consultations + Anémie	49 (81.7%)	11 (18.3%)	60 (100%)	19
Consultations sans anémie	63 (67.7%)	30 (32.3%)	93 (100%)	42
Total	112	41	153	61

Figure 17 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « abattement »



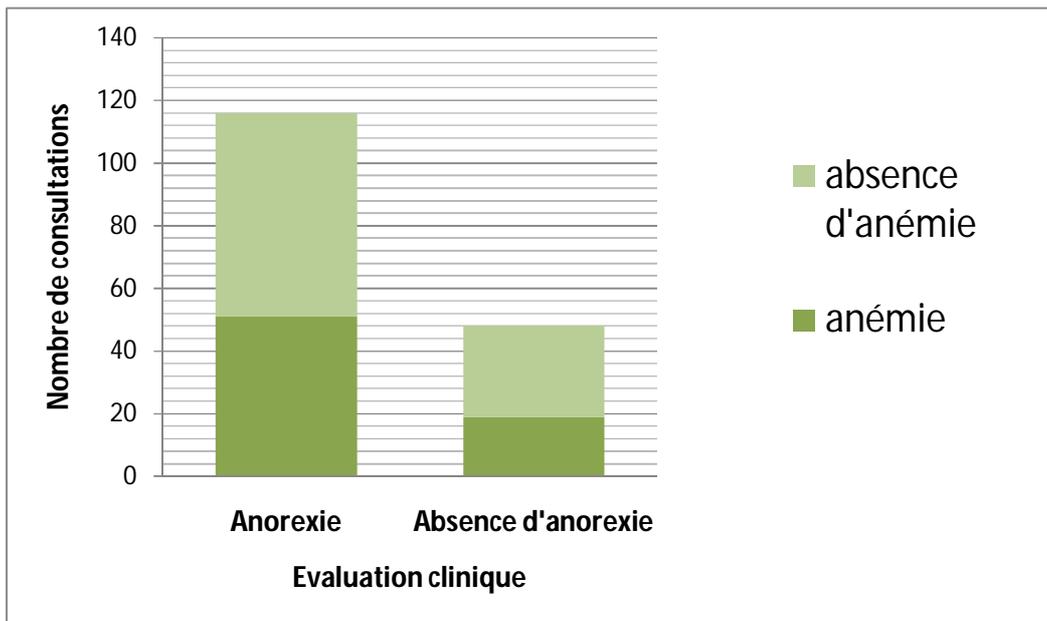
Aucune relation significative ($p = 0.087$) n'a été mise en évidence entre la présence d'un abattement et l'existence d'une anémie. L'observation d'un abattement ne permet pas d'étayer la suspicion d'une anémie chez le chat IRC.

c. Anorexie

Tableau 23 : Répartition du signe clinique « anorexie » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).

	Anorexie	Absence d'anorexie	Total consultations renseignées	Total consultations non renseignées
Consultations + Anémie	51 (72.9%)	19 (27.1%)	70 (100%)	9
Consultations sans anémie	65 (69.1%)	29 (30.9%)	94 (100%)	41
Total	116	48	164	50

Figure 18 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « anorexie »



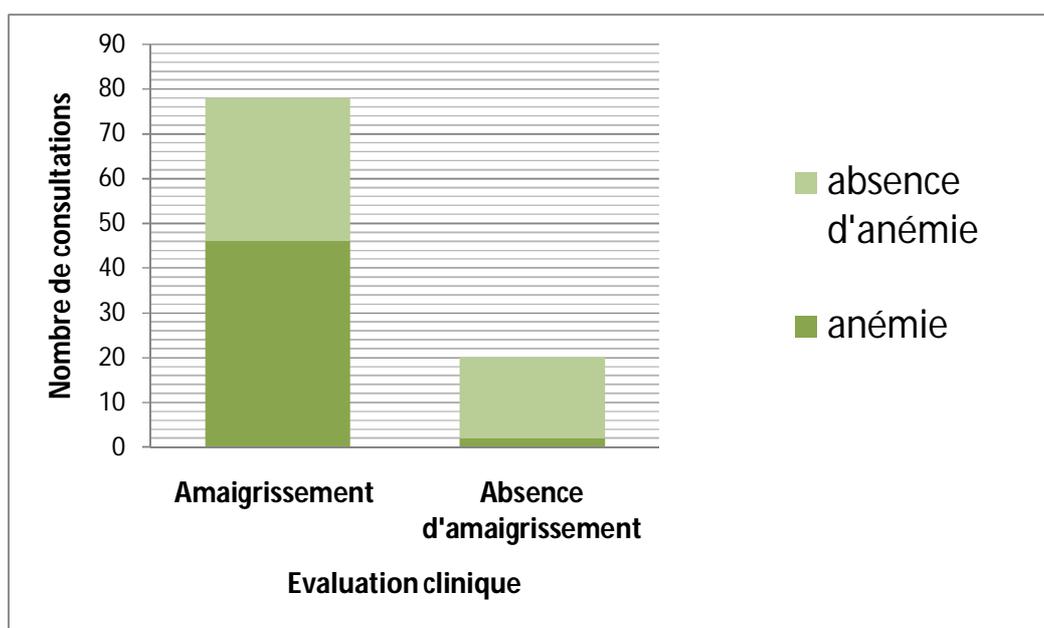
Aucune relation significative ($p = 0.73$) n'a été mise en évidence entre la présence d'une anorexie et l'existence d'une anémie chez l'animal. L'observation d'une anorexie ne permet pas d'étayer la suspicion d'une anémie chez le chat IRC.

d. Amaigrissement chronique

Tableau 24 : Répartition du signe clinique « amaigrissement chronique » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).

	Amaigrissement	Absence d'amaigrissement	Total consultations renseignées	Total consultations non renseignées
Consultations + Anémie	46 (95.8%)	2 (4.2%)	48 (100%)	31
Consultations sans anémie	32 (64%)	18 (36%)	50 (100%)	85
Total	78	20	98	116

Figure 19 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « amaigrissement chronique »



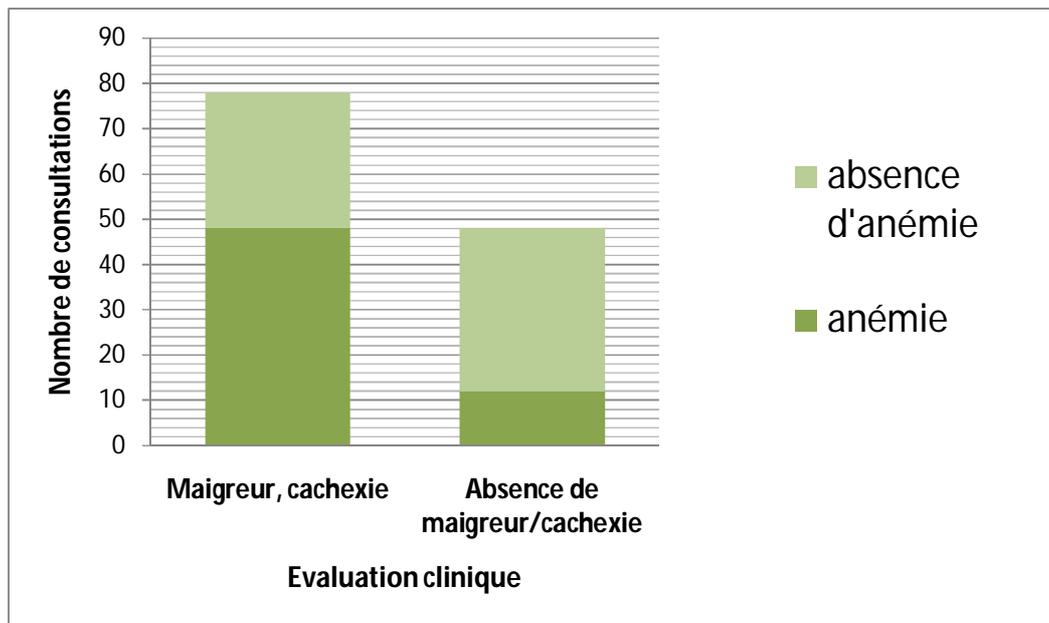
La fréquence du signe « amaigrissement chronique » était significativement plus élevée en présence d'une anémie qu'en l'absence de celle-ci (différence très significative, $p = 0.00025$). L'existence d'un amaigrissement chronique est un signe en faveur de l'existence d'une anémie chez l'animal IRC.

e. Maigreur, cachexie

Tableau 25 : Répartition du signe clinique « maigreur/cachexie » en fonction de l'existence ou non d'une anémie (diagnostiquée biologiquement).

	Maigreur/cachexie	Absence de maigreur/cachexie	Total consultations renseignées	Total consultations non renseignées
Consultations + Anémie	48 (80%)	12 (20%)	60 (100%)	19
Consultations sans anémie	30 (45.5%)	36 (54.5%)	66 (100%)	69
Total	78	48	126	88

Figure 20 : Répartition des cas d'anémie en fonction de la présence ou non du signe clinique « maigreur, cachexie ».

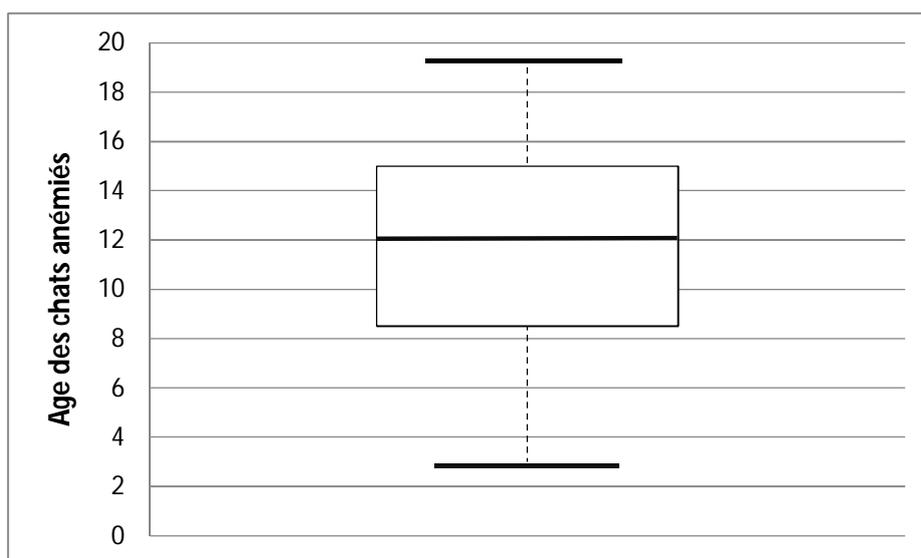


La fréquence du signe « maigreur, cachexie » était significativement plus élevée en présence d'une anémie qu'en l'absence de celle-ci (différence très significative $p = 0.00014$). L'existence d'une maigreur, voire d'une cachexie, est un signe en faveur de l'existence d'une anémie chez l'animal IRC.

3. Prévalence de l'anémie en fonction de l'âge, du sexe et de la race des individus

a. Age

Figure 21 : Répartition des âges des chats anémiés lors de la première consultation révélant une anémie



Les chats anémiés étaient âgés de 3 à 19 ans, avec une médiane de 12 ans et une moyenne de 11,8 +/- 1.4 ans.

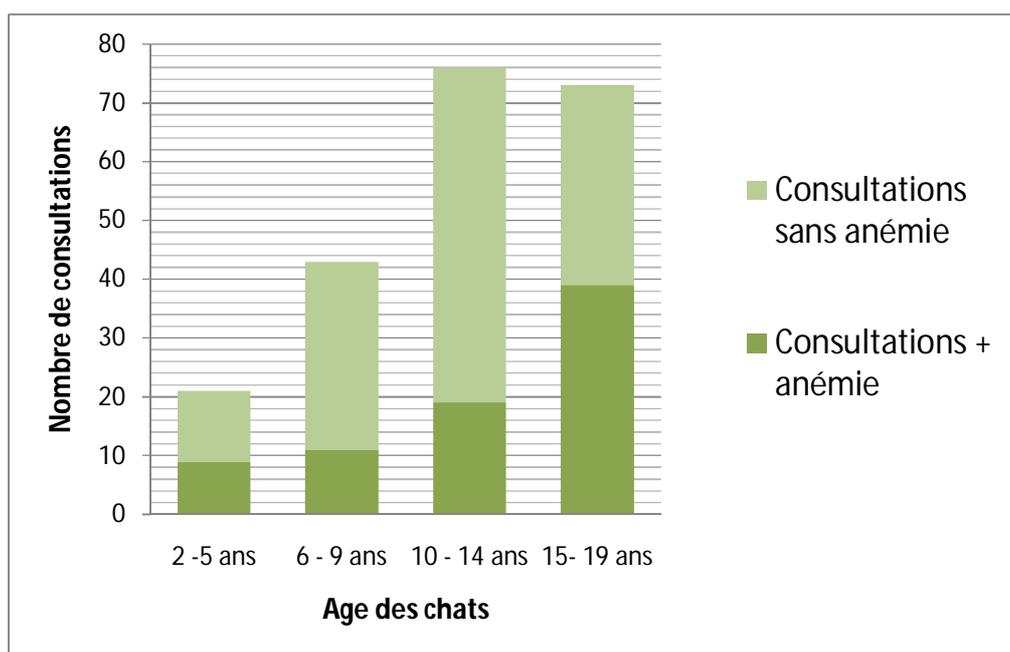
La prévalence de l'anémie a été évaluée dans 4 tranches d'âge, correspondant à l'animal jeune (1-5 ans), le jeune adulte (6-9 ans), l'adulte (10-14 ans) et enfin l'animal âgé (15-19 ans).

Tableau 26 : Répartition des consultations montrant une anémie (selon Ht ou Hb) en fonction de l'âge des animaux au moment de la consultation.

Age des chats	2 – 5 ans	6 – 9 ans	10 – 14 ans	15 – 19 ans	Non renseigné	Total
Nb de consultation + anémie (selon Ht ou Hb)	9 (11.4%)	11 (13.9%)	19 (24.1%)	39 (49.4%)	1 (1.3%)	79 (100%)
Nb de consultations sans anémie	12 (8.9%)	32 (23.7%)	57 (42.2%)	34 (25.2%)	0 (0%)	135 (100%)
Nb de consultations + anémie par tranche d'âge	9/21 (42.9%)	11/43 (25.6%)	19/76 (25%)	39/73 (53.4%)		

Nb : nombre

Figure 22 : Répartition des consultations révélant une anémie en fonction de l'âge au moment de la consultation



Une relation significative ($p = 0.00118$) a été mise en évidence entre la fréquence de l'anémie et l'âge des animaux au moment de la consultation.

Tableau 27 : Répartition des chats évalués pour l'anémie (selon Ht ou Hb) en fonction de leur âge lors de la première consultation montrant une anémie.

Age des chats	2 – 5 ans	6 – 9 ans	10 – 14 ans	15 – 19 ans	Non renseigné	Total
Nb de chats anémiés (selon Ht ou Hb)	8 (16.7%)	5 (10.4%)	16 (33.3%)	18 (37.5%)	1 (2.1%)	48 (100%)
Nb de chats non anémiés	10 (9.6%)	27 (26%)	46 (44.2%)	21 (20.2%)	0 (0%)	104 (100%)
Nb de chats anémiés par tranche d'âge	8/18 (44.4%)	5/32 (15.6%)	16/62 (25.1%)	18/39 (46.2%)		

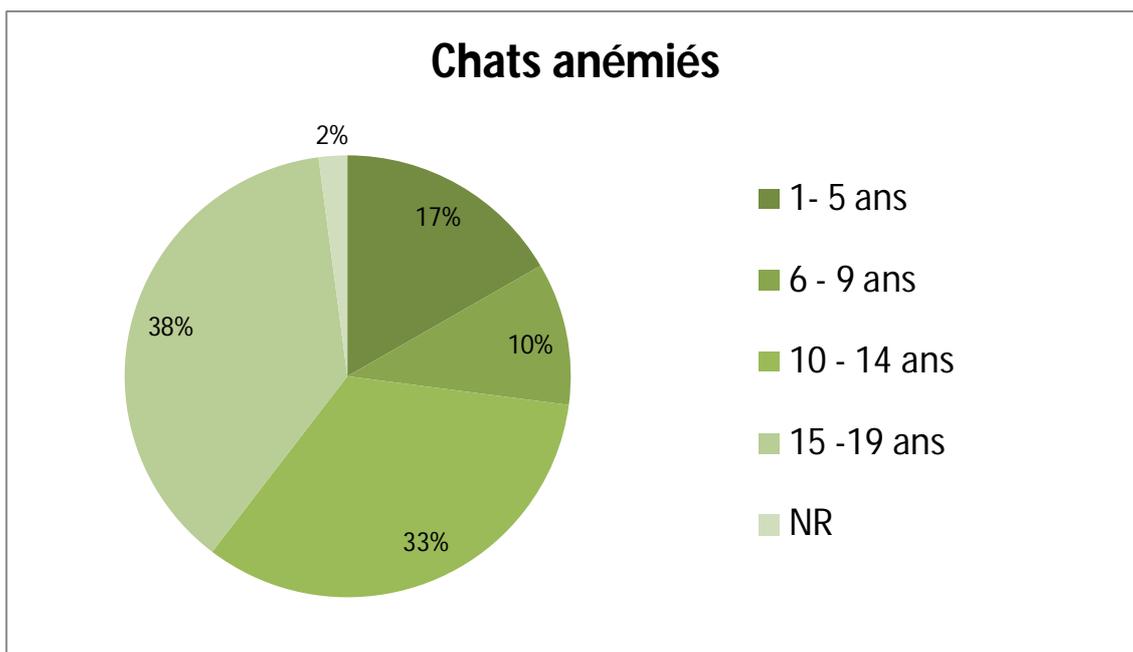
Nb : nombre

L'âge des chats anémiés reportés dans ce tableau est l'âge lors de la première détection de l'anémie.

Les animaux dits « non anémiés » sont des animaux qui n'ont jamais présenté d'anémie au cours de leur suivi. La détermination de l'âge des chats non anémiés se fait en regardant la dernière évaluation de l'Ht et de l'Hb de l'animal, date à laquelle on peut affirmer qu'il n'a toujours pas présenté d'anémie.

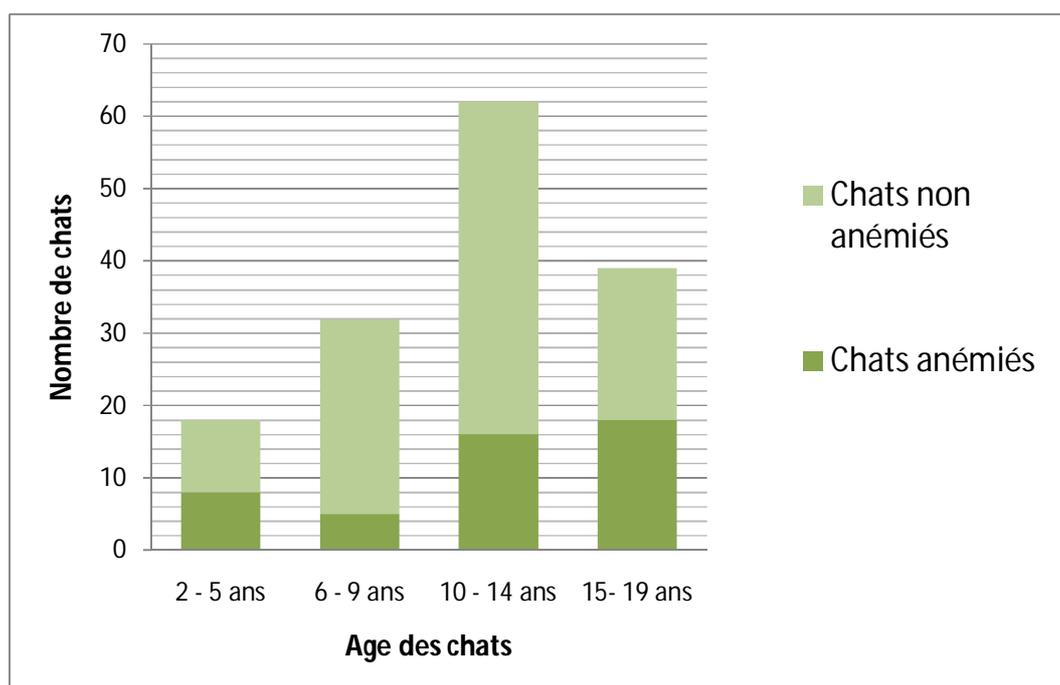
L'anémie a été retrouvée chez des chats de tout âge. Les chats anémiés étaient principalement des chats adultes et âgés (71% des chats anémiés avaient plus de 10 ans), mais pas seulement. L'anémie concernait en effet dans un cas sur six des chats de moins de 5 ans et dans plus de 27% des cas des chats de moins de 9 ans.

Figure 23 : Répartition des chats anémiés selon les tranches d'âge



NR : Age non renseigné

Figure 24 : Répartition des chats anémiés et non anémiés dans chaque tranche d'âge



Une relation faiblement significative ($p = 0.0185$) a été mise en évidence entre la fréquence de l'anémie et l'âge des chats IRC lors de la première consultation révélant une anémie. La proportion de chats anémiés était particulièrement importante dans la classe d'âge 2-5 ans et dans la classe des 15-19 ans, où elle atteignait respectivement 44.4% et 46.2% des animaux.

b. Race

Parmi les 48 chats anémiés, 39 appartenait à la race Européen, 3 à la race Persan, 4 à la race Sacré de Birmanie, 1 à la race British Shorthair et 1 à la race Siamois.

Figure 25 : Répartition des chats anémiés en fonction de la race

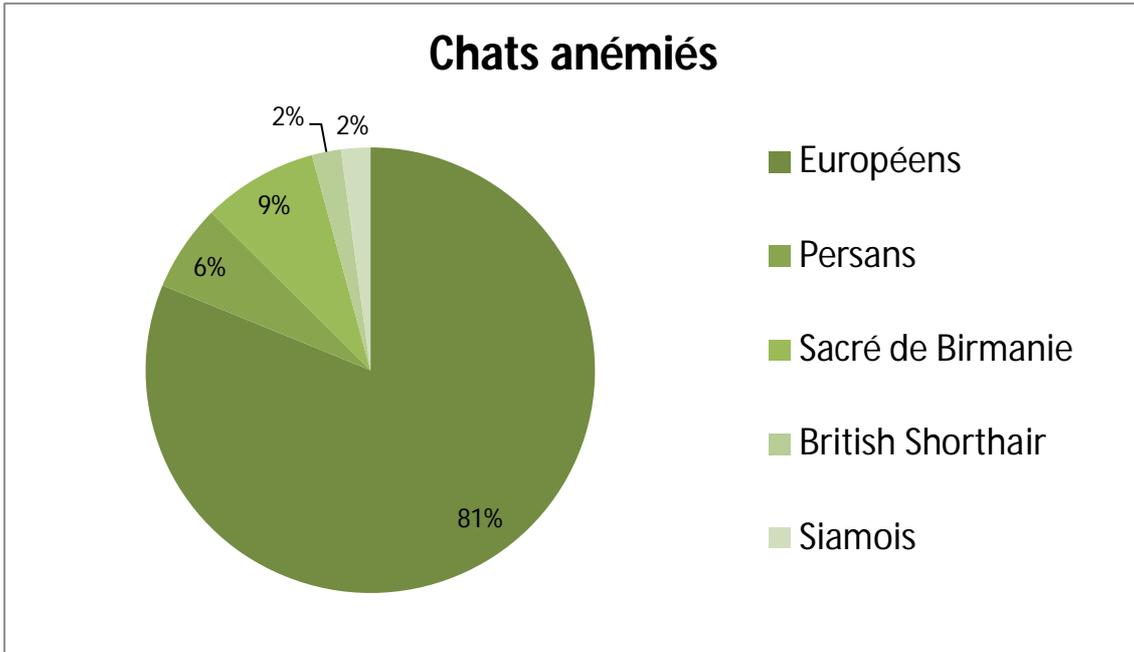
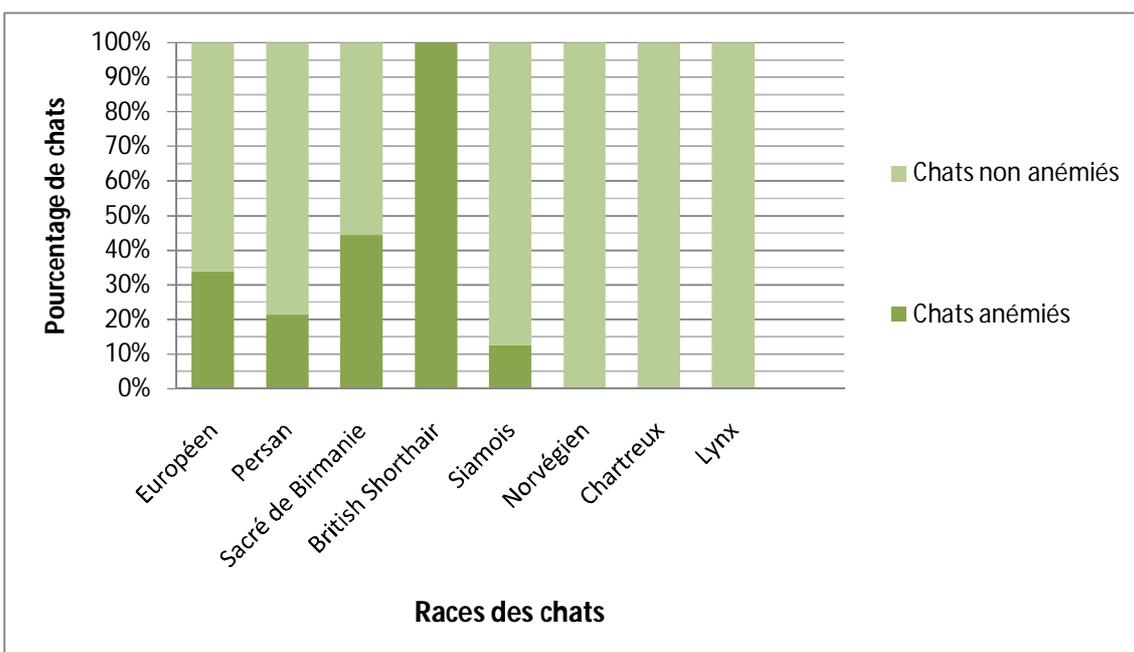


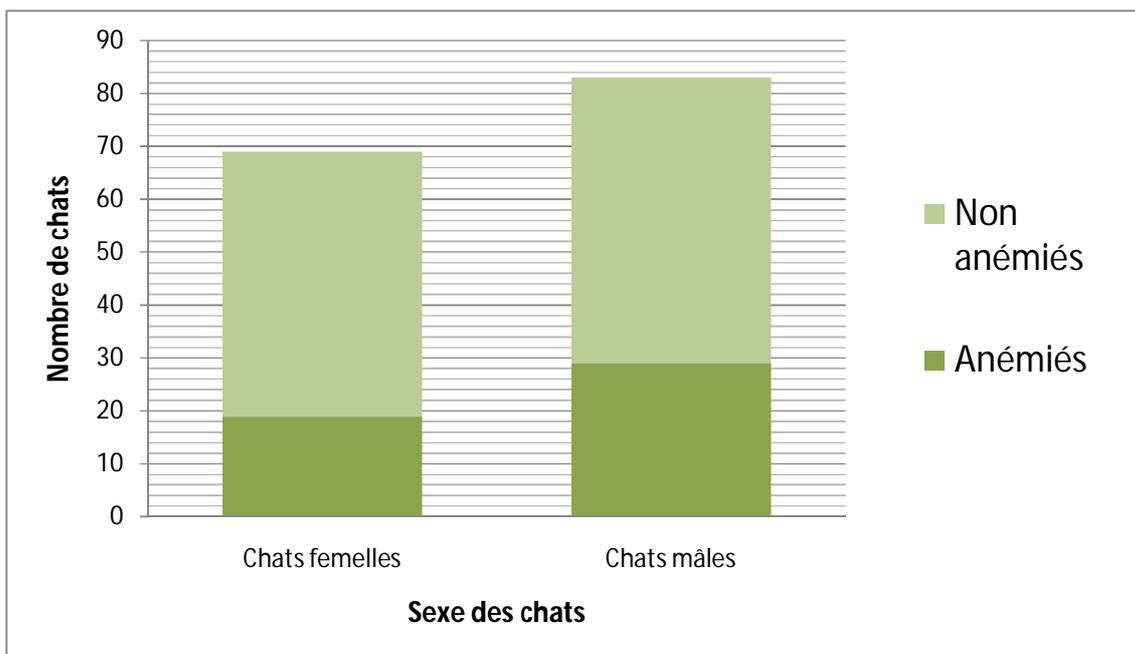
Figure 26 : Proportion de chats anémiés dans chaque race de chats IRC



En raison de la très grande fréquence des chats européens et du faible nombre de cas dans les autres races, il était impossible d'émettre une conclusion quant à la relation entre la race et la prévalence de l'anémie dans notre étude.

c. Sexe

Figure 27 : Proportion de chats anémiés et non anémiés dans chaque sexe



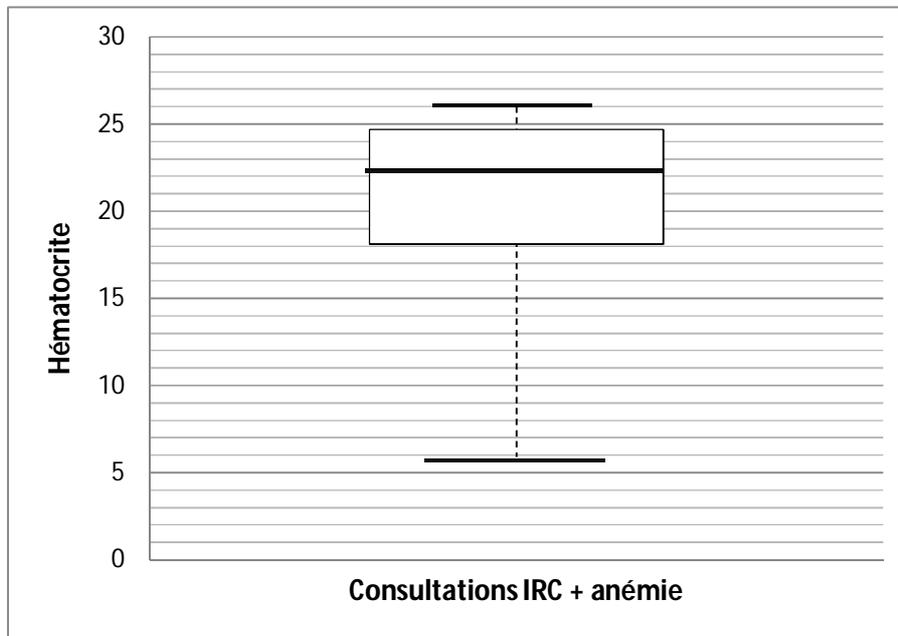
La proportion de chats anémiés dans le sexe mâle était de 34.9% contre 27.5% dans le sexe femelle. Au bilan, les femelles représentaient 12.5% des chats anémiés et les mâles 19.1%.

Aucune relation entre la prévalence de l'anémie et le sexe des chats n'a été mise en évidence ($p = 0.422$).

4. Caractéristiques des anémies observées chez les chats IRC

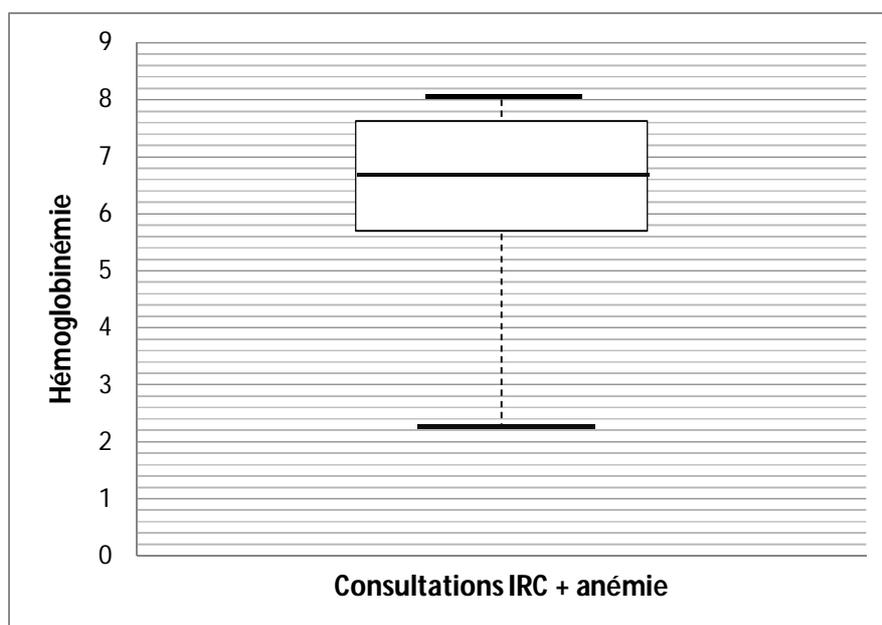
a. Degré de sévérité de l'anémie lors d'IRC

Figure 28 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hématocrite des chats anémiés



L'hématocrite des chats anémiés était situé entre 5.9 et 26%. La médiane était de 22.4% et la moyenne de 20.76 +/- 1.06%.

Figure 29 : Diagramme de répartition des valeurs de l'hémoglobininémie des chats anémiés



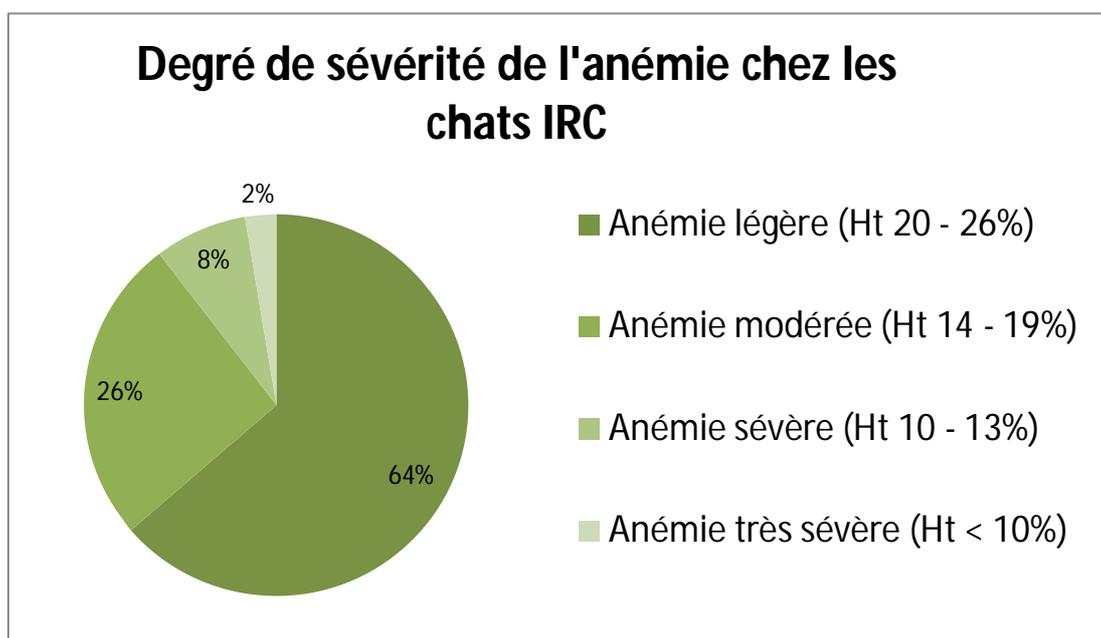
Les valeurs de l'hémoglobiniémie chez les chats IRC anémiés étaient comprises entre 2.3 et 8 g/dL. La médiane était de 6.7 g/dL et la moyenne de 6.38 +/- 0.41 g/dL.

Une étude de la répartition des cas d'anémie a été réalisée en fonction du degré de sévérité de celle-ci. Quatre classes ont été définies selon les valeurs de l'hématocrite (classes utilisées dans la littérature [34, 42]).

Tableau 28 : Répartition des consultations révélant une anémie et des chats anémiés en fonction du degré de sévérité de l'anémie observée (population globale).

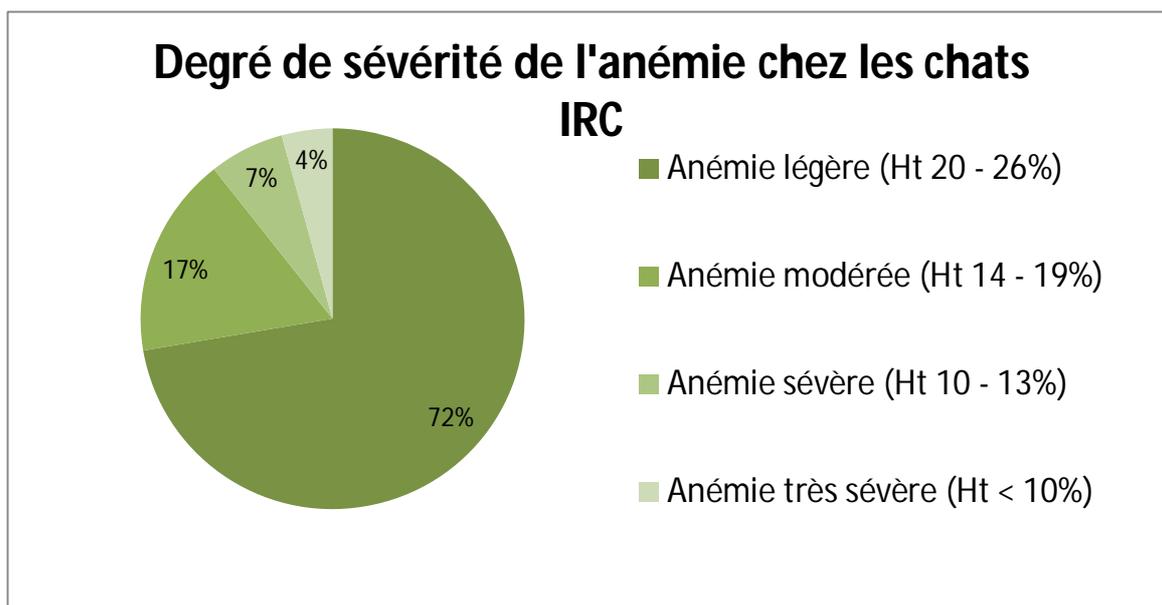
	Anémie légère Ht = 20-26 %	Anémie modérée Ht = 14-19 %	Anémie sévère Ht = 10-13 %	Anémie très sévère Ht < 10 %	Nombre total d'évaluations
Nb de consultations + anémie	49 (63.6%)	20 (26%)	6 (7.8%)	2 (2.6%)	77 (100%)
Nb de chats anémiés (1^{ère} consultations montrant une anémie)	34 (72.3%)	8 (17.0%)	3 (6.4%)	2 (4.3%)	47 (100%)

Figure 30 : Répartition des consultations révélant une anémie en fonction du degré de sévérité de l'anémie (population globale).



En termes de consultation, l'étude du degré de sévérité de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique a révélé que l'anémie était essentiellement légère (64 % des cas) à modérée (26 % des cas). Les cas d'anémie sévère étaient relativement rares (8 % des cas) et les cas d'anémie très sévère, minoritaires (2% des cas).

Figure 31 : Répartition des chats anémiés en fonction du degré de sévérité de l'anémie lors de la première consultation révélant une anémie (population globale).



En termes d'animaux, une anémie légère à modérée a été retrouvée chez près de 90% des chats, l'anémie légère étant de loin la plus fréquente (72% des cas). Les cas d'anémie sévère et très sévère étaient rares (respectivement 7% et 4% des animaux).

Une déshydratation a été observée lors de 42 consultations révélant une anémie (54.5% des cas). L'état d'hydratation était correct lors de 9 consultations (11.7%) et n'était pas renseigné lors de 26 consultations (33.8%). La sévérité de l'anémie était donc sans doute largement sous-estimée dans cette étude (dans plus de la moitié des évaluations).

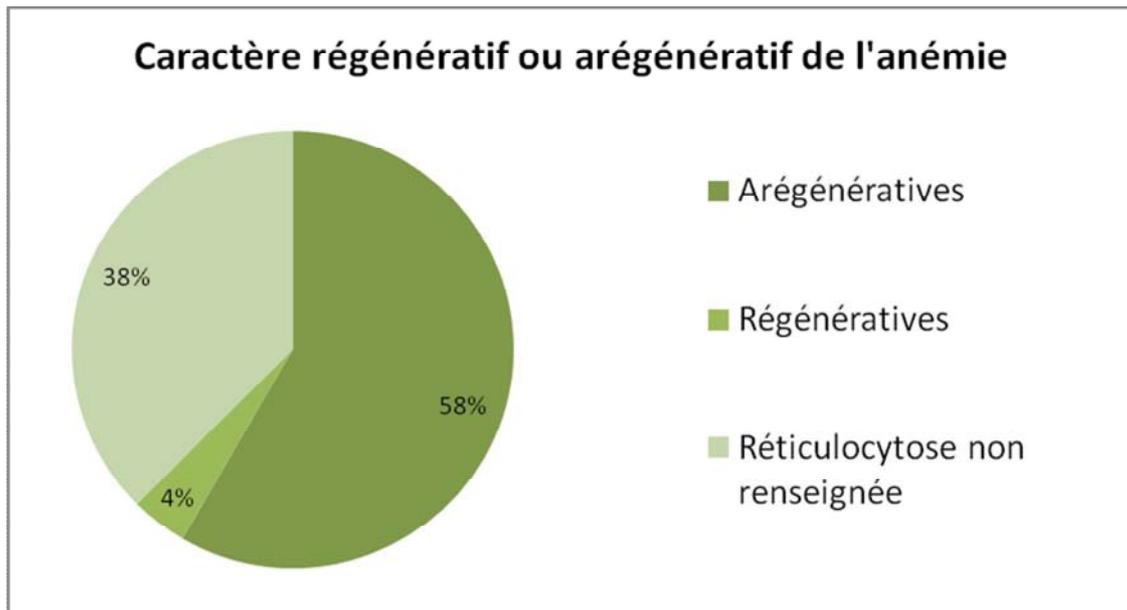
b. Caractère régénératif / arégénératif de l'anémie

i. Caractère régénératif ou non de l'anémie

Le pourcentage de réticulocytes a été fourni pour 30 chats parmi les 48 chats anémiés de l'étude. Le calcul de la réticulocytose corrigée a permis d'établir que la réticulocytose était insuffisante pour 28 de ces chats (anémie considérée comme arégénératives) et suffisante chez deux chat (anémies régénératives). La réticulocytose n'était pas renseignée pour 18 chats anémiés. Il s'agissait soit de chats considérés comme anémiés de par la valeur de l'hématocrite mais pas de celle de l'hémoglobine (juste supérieure à 8 g/dL, la réticulocytose n'a donc pas été évaluée), soit de chats pour lesquels les données n'avaient pas été reportées dans le logiciel.

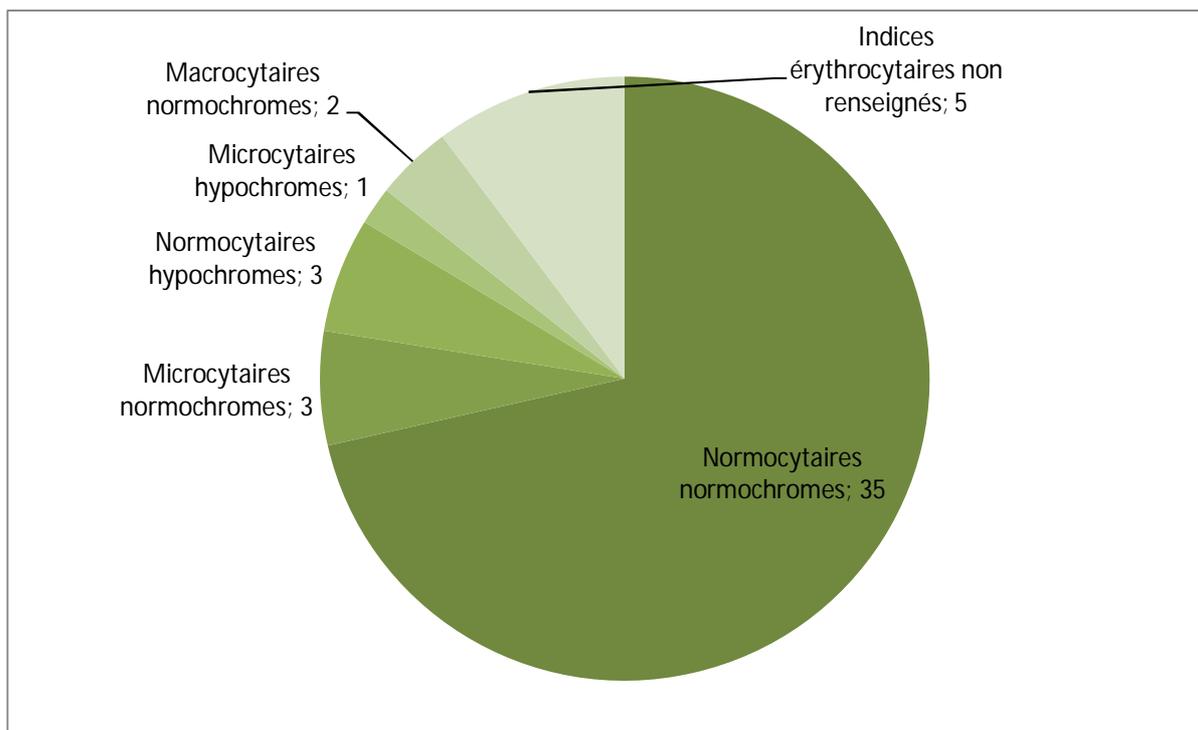
Les anémies arégénératives représentaient 58.3% de la population totale de chats anémiés et 93.3% des anémies dont la réticulocytose avait été renseignée.

Figure 32 : Répartition des chats IRC selon le caractère régénératif ou non de leur anémie (population globale)



ii. Caractéristiques fournies par les indices érythrocytaires

Figure 33 : Répartition des chats anémiés en fonction des caractéristiques fournies par les indices érythrocytaires (population globale)



Parmi les 48 cas d'anémie, 70.8% étaient normocytaires normochromes (dont les deux cas d'anémie régénérative), 2.1% étaient microcytaires hypochromes, 6.2% étaient normocytaires hypochromes, 6.2% étaient microcytaires normochromes et enfin 4.2% étaient macrocytaires normochromes. Ces résultats suggéraient que plusieurs facteurs étaient à l'origine de l'anémie, en plus du déficit d'érythropoïétine habituellement responsable du développement d'une anémie normocytaire normochrome. Les caractéristiques des anémies observées chez les 48 chats de l'étude sont résumées dans le tableau 33.

5. Prévalence des différentes co-morbidités influant sur l'anémie

Des co-morbidités diverses étaient parfois présentes chez les chats insuffisants rénaux chroniques anémiés de cette étude. Certaines d'entre-elles étaient à priori sans influence sur l'anémie, d'autres au contraire pouvaient avoir influencé le degré de sévérité de l'anémie observée.

a. Co-morbidités à priori sans influence sur le degré de sévérité de l'anémie

Tableau 29 : Fréquence des co-morbidités à priori sans influence sur la sévérité de l'anémie.

	Cardiopathies avérées	Diabète	Hyperthyroïdie	Total
Consultations + anémie	14 (17.7%)	6 (7.8%)	3 (3.8%)	79 (100%)
Animaux anémiés	6 (12.5%)	3 (6.25%)	2 (4.2%)	48 (100%)

Un souffle cardiaque était audible lors de 31 consultations (39.2%) et chez 18 chats (37.5% des chats anémiés). Il n'était pas possible, en l'absence d'un examen échographique cardiaque systématique, de savoir quelle proportion de ces souffles était due à une cardiopathie et quelle proportion de souffles était due à l'anémie.

b. Co-morbidités susceptibles d'influencer le degré de sévérité de l'anémie

Les co-morbidités susceptibles d'influencer le degré de sévérité de l'anémie étaient de nature diverse. Parmi elles, des processus cancéreux multiples étaient soit avérés soit fortement suspectés (tableau 30).

Tableau 30 : Nature des cancers observés chez les chats anémiés

Cancers observés chez les chats anémiés (nombre d'animaux concernés)
- Tumeur foie/pancréas (1)
- Lymphome cavités nasales (1)
- Lymphome digestif (1)
- Tumeur digestive (1)
- Tumeur vésicale (1)
- Phéochromocytome (1)
- Fibrosarcome (3)
- Tumeur splénique et pancréatique (1)
- Hémangiosarcome (1)

Tableau 31 : Répartition des chats selon les résultats des tests FIV-FeLV pratiqués.

	Nb d'animaux testés FeLV/FIV	Nb d'animaux NE	Nb d'animaux FIV +	Nb d'animaux FIV -	Nb d'animaux FeLV +	Nb d'animaux FeLV -
Nb total d'animaux	33	119	7	26	0	33
Nb d'animaux anémiés (selon Ht OU Hb)	16		4	12	0	16
Nb d'animaux non anémiés (selon Ht OU Hb)	17		3	14	0	17

NE : Non évalués pour le test FeLV-FIV.

FeLV : Virus leucémogène félin

FIV : Virus de l'immunodéficience féline

Parmi les 48 chats anémiés, 16 ont été testés pour le FIV et le FeLV (test rapide ELISA). Parmi les 16 animaux testés, 4 étaient positifs pour le FIV, aucun pour le FeLV.

Tableau 32 : Fréquence des principales co-morbidités susceptibles d'influencer sur le degré de sévérité de l'anémie rencontrée chez les chats IRC

	Infl. Systém. Chron.	Cancers (sauf fibrosarcomes)	HPT Secondaire Avéré (dosage PTH)	Hémo-bart.	PSA	PSC	FIV+	Troubl Coag	Total
Consultations + anémie	21	9	5	1	2	3	7	4	79
Animaux IRC anémiés	17	8	3	1	1	2	4	3	48

Infl. Systém. Chron. : Inflammation systémique chronique en relation avec des pathologies multiples

HPT : hyperparathyroïdisme secondaire rénal

Hémobart. : Hémo Bartonellose

PSA : pertes de sang aiguës

PSC : pertes de sang chroniques

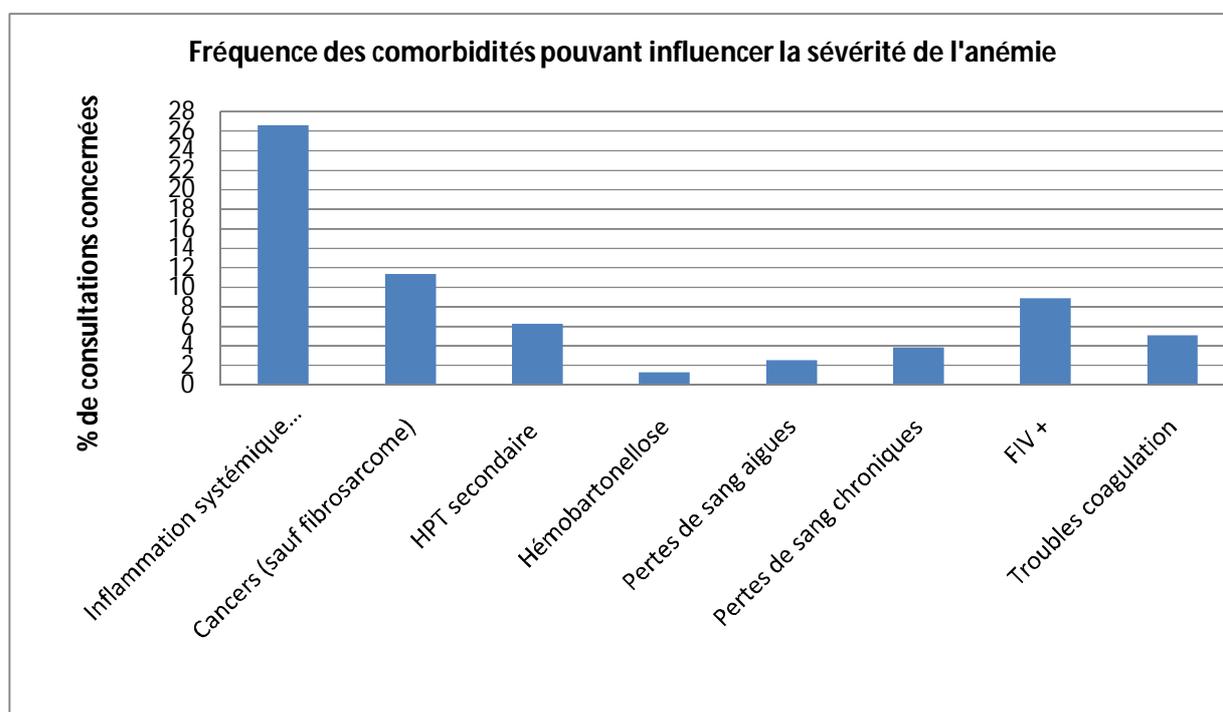
Troubl Coag. : Troubles de la coagulation

L'existence d'un processus inflammatoire chronique potentiellement lié à un cancer, une cardiopathie sévère, une affection inflammatoire chronique digestive, respiratoire ou urinaire, ou encore une infection par le FIV ou le FeLV, pouvait être suspectée chez de nombreux animaux. Il s'agissait, à priori de la co-morbidité la plus fréquente, bien qu'aucun élément ne permettait de confirmer son existence chez la plupart des animaux. Lorsque l'existence d'une inflammation chronique était fortement probable, sa participation à la mise en place de l'anémie inflammatoire chez les animaux concernés a été prise en compte.

Les processus tumoraux (autre que fibrosarcome) étaient la seconde co-morbidité en termes de prévalence chez les chats anémiés, devant l'infection par le FIV. Les cancers et les infections par le FIV ou le FeLV étaient considérés comme des facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'anémie.

Le rôle de l'hyperparathyroïdisme secondaire rénal dans l'anémie des chats IRC, prouvé chez l'Homme et chez le chien, n'est pas avéré chez le chat. L'hyperparathyroïdisme était présent chez trois chats anémiés.

Figure 34 : Fréquence des principales co-morbidités pouvant influencer l'anémie chez les chats anémiés (population globale)



c. Origines de l'anémie chez les chats IRC de l'étude

L'origine prépondérante de l'anémie de chaque chat de l'étude a été suggérée en tenant compte des données anamnestiques, cliniques, biologiques, de la présence ou non de co-morbidités et de l'importance de celles-ci en termes d'influence sur la sévérité de l'anémie. Les caractéristiques connues et supposées ainsi que les origines potentielles de l'anémie observée chez chacun des 48 chats sont reportées dans le tableau 33.

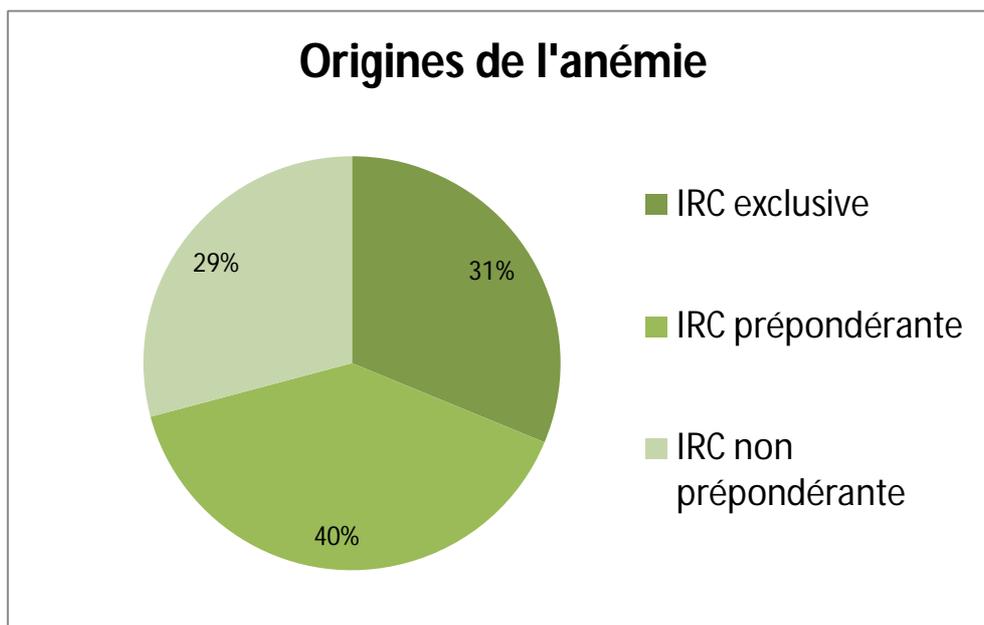
Tableau 33 : Caractéristiques et origines des anémies chez les 48 chats IRC anémiés.

Noms	A/R selon réticulocytose	Définition anémie selon indices érythrocytaires	Principale origine de l'anémie	Causes secondaires	Conclusion caractéristiques de l'anémie selon SC, commémoratifs
Chipilou	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Paddy	A	Normocytaire Normochrome	IRC	T + MIC	A
Minette	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC + SO	A
Ninouille	A	Normocytaire Normochrome	IRC + T	MIC + PSC	A
Minet	?	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	Arégénérative
Bébert	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Orage	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Félix (1)	A	Normocytaire Normochrome	IRC + FIV		A
Titou	?	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	Arégénérative
Titine	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Gandalf	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Musky	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Gribouille	?	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC + PSC	Arégénérative
Puce	A	Normocytaire Normochrome	IRC		Arégénérative
Némésis	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Miya	?	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	Arégénérative
Saba	?	Normocytaire Normochrome	IRC		Arégénérative
Praline	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Fidji	?	Normocytaire Normochrome	IRC		Arégénérative
Canelle	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Bibi	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Willy	?	Normocytaire Normochrome	IRC		Arégénérative
Minette (2)	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Mikado	R	Normocytaire Normochrome	PSA + MIC + ?	IRC	R
Héros	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Ulysse	?	Normocytaire Normochrome	IRC	PSC + MIC	Arégénérative
Daisy	A	Normocytaire Normochrome	IRC + FIV + polyparasitisme	(Hémobartonellose)	A
Felix (2)	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Caline	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Tella	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Diabolo	A	Normocytaire Normochrome	IRC		A
Alien	A	Normocytaire Normochrome	IRC	MIC	A
Bigoudi	?	Normocytaire Normochrome	IRC	(MIC)	Arégénérative
Garfield	?	Microcytaire Normochrome	IRC + Lympho.	MIC	Arégénérative
Sybille	?	Microcytaire Normochrome	IRC	+ ?	Arégénérative
Canaille	A	Microcytaire Normochrome	FIV + IRC		A
Lisa	?	Normocytaire Hypochrome	IRC	SO, MIC	Arégénérative
Rahan	A	Normocytaire Hypochrome	IRC	MIC + ??	A
Minette	?	Normocytaire à tendance Hypochrome	IRC	(MIC)	Arégénérative
Mimoune	A	Microcytaire hypochrome	IRC	FIV + Carence en fer	A
Cameron	?	?	IRC	MIC	Arégénérative
Hermès	?	?	IRC		Arégénérative
Titus	?	?	IRC	PSA	???
Nouchka	?	?	IRC	(MIC)	Arégénérative
Minou	?	?	IRC	MIC + PSC	Arégénérative
Globule	A	Macrocytaire normochrome	IRC + ??	FeLV ? Carence ?	A
Roméo	A	Macrocytaire normochrome	T + ? (FeLV ?)	IRC	A
Marlon	R	Normocytaire Normochrome	H + T	IRC	R

Légende du tableau 33 :

A : arégénérative
H : hémolyse
Lympho : lymphome
MIC : Maladie inflammatoire chronique
PSA : pertes de sang aiguës
PSC : pertes de sang chroniques
R : régénérative
SC : signes cliniques
SO : stress oxydatif
T : tumeur

Figure 35 : Répartition des chats anémiés en fonction de l'origine principale de l'anémie (population globale)



Au bilan, l'insuffisance rénale chronique était l'origine à priori exclusive de l'anémie dans 31% des cas (15 chats), et l'origine prépondérante de l'anémie dans 39.6% des cas (maladie inflammatoire chronique non avérée ou peu sévère, 19 chats). Chez 29.2% des chats (14 animaux), il était difficile de savoir quelle co-morbidité avait un rôle prépondérant dans le développement de l'anémie.

6. Prévalence de l'anémie après exclusion des différentes co-morbidités

a. Prévalence globale de l'anémie

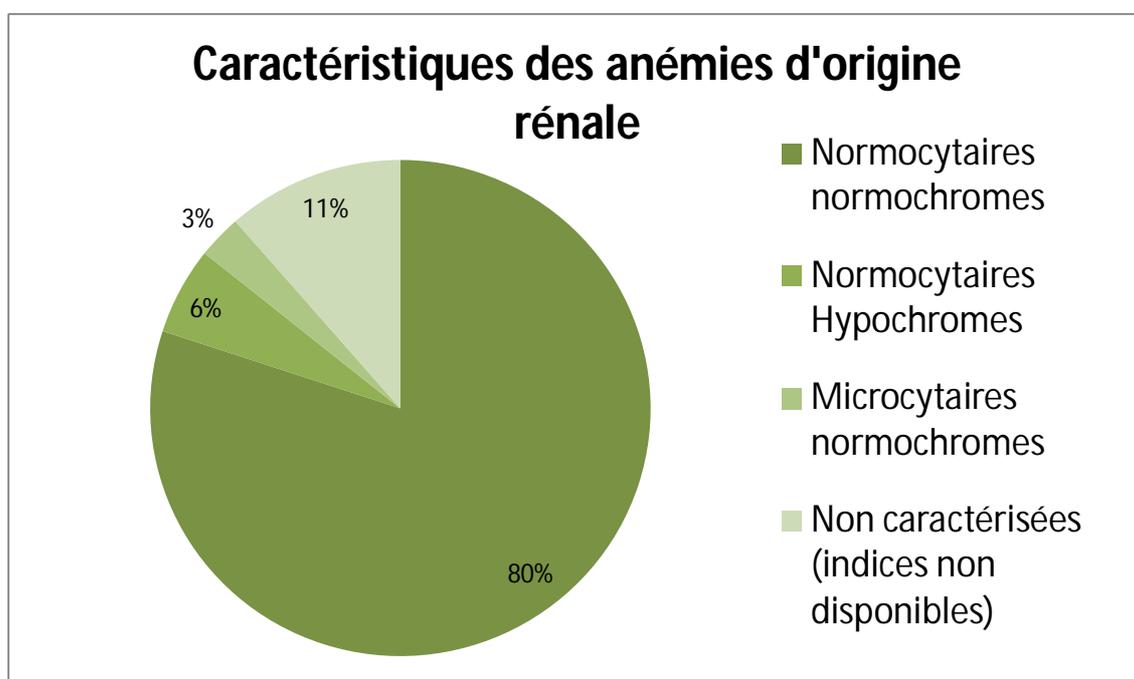
Au bilan, après ajustement des différentes comorbidités, **l'anémie d'origine rénale était présente chez 35 chats et représentait 23.0 +/- 6.7% des animaux de la population recrutée pour l'étude, et 72.9% des chats anémiés.**

b. Caractéristiques de l'anémie

i. Caractéristiques selon les indices érythrocytaires

Parmi les 35 cas d'anémie imputable exclusivement ou de manière prépondérante à l'insuffisance rénale chronique, 28 (80%) étaient de type arégénérative normocytaire normochrome, une était microcytaire normochrome, 2 étaient normocytaires hypochromes et 4 demeuraient non caractérisées (indices érythrocytaires non disponibles).

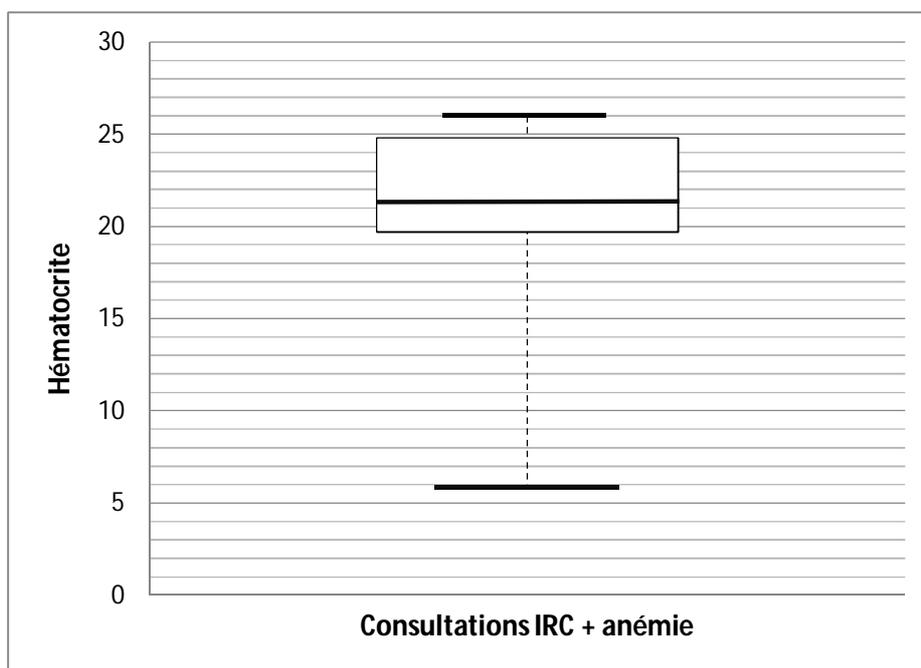
Figure 36 : Répartition des anémies selon les indices érythrocytaires (origine rénale exclusive ou prépondérante)



Les anémies retrouvées chez les chats atteints exclusivement ou essentiellement par une IRC n'étaient donc pas toutes normocytaires normochromes, comme cela est le cas lorsque seul un défaut de synthèse d'érythropoïétine est à l'origine de l'anémie. Chez trois chats au moins, une carence martiale débutante ou un processus inflammatoire chronique semblaient participer à la mise en place de l'anémie.

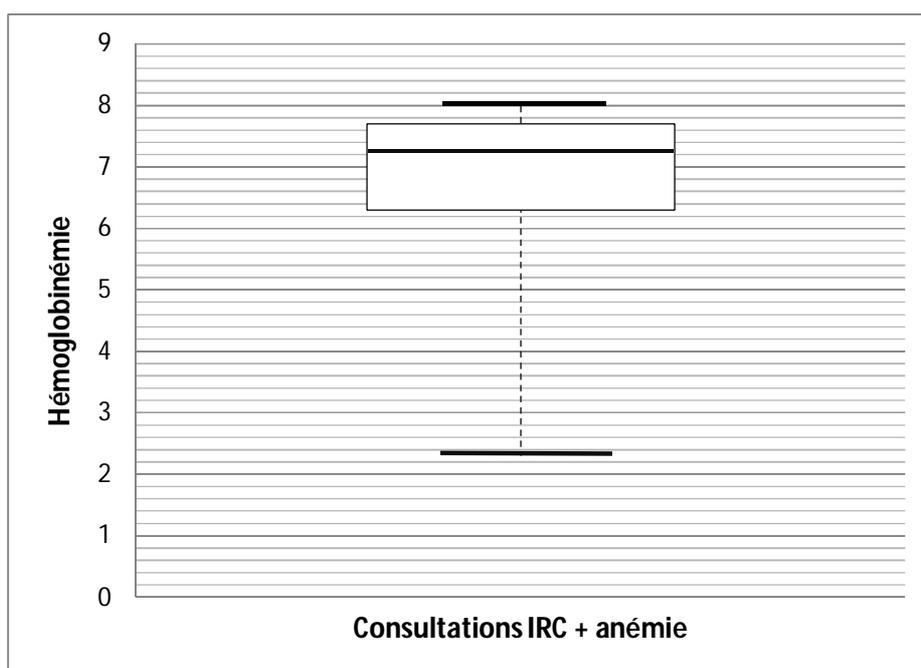
ii. Degré de sévérité de l'anémie

Figure 37 : Répartition des valeurs de l'hématocrite des chats anémiés



Les valeurs de l'hématocrite retrouvées chez les chats anémiés atteints d'une IRC sans autre co-morbidité étaient situées entre 5.9 et 26%. La moyenne était de 21.7 +/- 1.08% et la médiane de 22.9%. L'anémie était donc en moyenne de faible sévérité.

Figure 38 : Répartition des valeurs de l'hémoglobine des chats anémiés

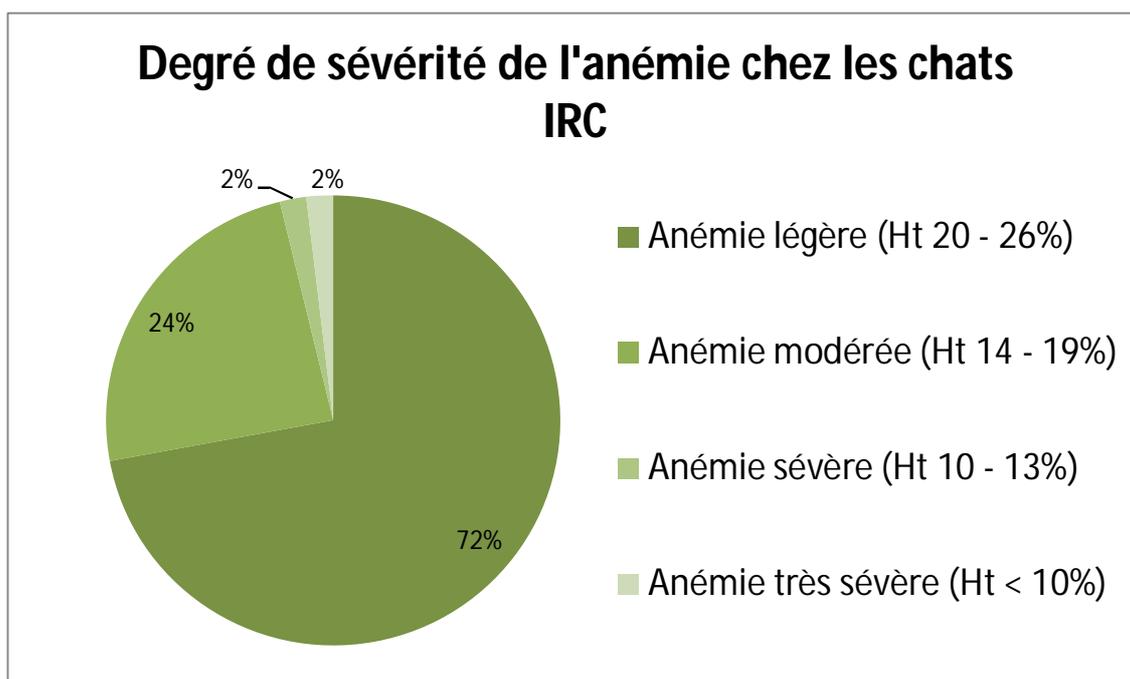


Les valeurs de l'hémoglobine sanguine retrouvées chez les chats anémiés atteints d'une IRC sans autre co-morbidité étaient situées entre 2.3 et 8 g/dL. La moyenne était de 6.82 +/- 0.42 g/dL et la médiane de 7.3 g/dL.

Tableau 34 : Répartition des cas d'anémie en fonction de son degré de sévérité (cas d'anémies exclusivement ou essentiellement d'origine rénale)

	Anémie légère Ht = 20-26 %	Anémie modérée Ht = 14-19 %	Anémie sévère Ht = 10-13 %	Anémie très sévère Ht < 10 %	Total consultations montrant une anémie
Nb total de consultations	41 (71.9%)	14 (24.6%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	57 (100%)
Total chats anémiés	28 (80%)	6 (17.1%)	0 (0%)	1 (2.9%)	35 (100 %)

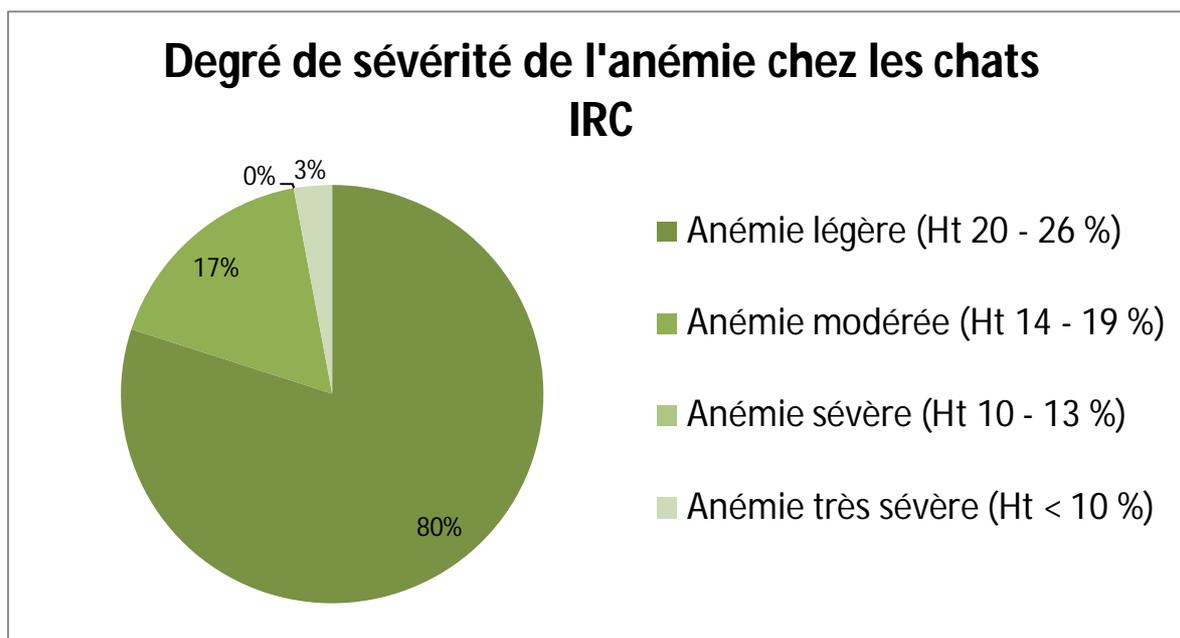
Figure 39 : Répartition des consultations révélant une anémie en fonction du degré de sévérité de l'anémie (cas imputables exclusivement ou essentiellement à l'IRC)



Les anémies légères à modérées représentaient plus de 96% des consultations, avec 72.2% d'anémie qualifiables de légères et 24.1% d'anémies modérées. Les cas d'anémies sévères et très sévères étaient en proportions identiques et très faibles (2% des consultations révélant une anémie).

Lors de la première consultation révélant une anémie, parmi les 35 chats présentant une anémie imputable exclusivement ou essentiellement à l'IRC, 28 (80%) présentaient une anémie légère, 6 (17%) une anémie modérée et un seul (3%) une anémie très sévère.

Figure 40 : Répartition des chats anémiés en fonction du degré de sévérité de l'anémie lors de la première consultation révélant une anémie (chats IRC non atteints de comorbidités affectant l'anémie).



L'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique, sans comorbidité associée, était donc très majoritairement légère voire modérée. Les cas d'anémie sévère à très sévère étaient extrêmement rares.

III. Discussion

A. Aspect technique (matériel et méthodes)

La sélection des animaux dans trois services différents a permis d'obtenir un grand nombre de cas et des informations anamnestiques, cliniques et biologiques beaucoup plus régulières et précises pour chaque animal, mais présentait l'inconvénient d'introduire un biais quant à la nature des automates utilisés pour les analyses biologiques. Les deux types d'automates fournissaient néanmoins des valeurs de créatininémie, d'urée sanguine, d'hémoglobininémie et d'hématocrite très proches pour un même animal, dans la même journée, ce qui nous a permis d'utiliser indifféremment les valeurs provenant de l'un ou de l'autre des services.

La sélection des cas à partir du critère « créatinine sanguine $\geq 140 \mu\text{mol/L}$ » impliquait une perte des cas de maladie rénale chronique de stade I, et nous empêchait donc de connaître à *posteriori* l'incidence et la prévalence de l'anémie à ce stade des MRC, mais permettait de se concentrer sur les animaux chez lesquels l'azotémie était alors avérée (insuffisance rénale « vraie »).

Nous avons choisi de conserver la totalité des consultations en rapport avec un même animal et de ne pas fixer un nombre de consultations utilisables pour l'étude, même si la régularité du suivi variait énormément d'un animal à l'autre (d'une consultation à une quinzaine), afin d'augmenter la probabilité de détecter l'apparition d'une anémie au cours du suivi et d'augmenter autant que possible la fiabilité du diagnostic.

L'absence de report systématique des résultats d'analyses dans la page du logiciel Clovis® prévue à cet effet a sans doute provoqué une perte importante d'informations et conduit à une sous-estimation du nombre de chats IRC d'une part, et du nombre de chats IRC anémiés d'autre part. De même, l'exclusion d'un certain nombre de cas d'insuffisance rénale pour lesquels l'évolution aiguë ou chronique ne pouvait être déterminée compte-tenu des informations disponibles, a sans doute conduit à une sous-estimation des cas.

La sélection des animaux anémiés selon les valeurs de l'hématocrite issues à la fois d'un analyseur et de la lecture d'un micro-hématocrite avait pour objectif et pour avantage d'augmenter le nombre d'animaux renseignés pour l'anémie mais introduisait alors un biais à double titre. Premièrement, les valeurs de l'hématocrite issue d'un micro-hématocrite sont opérateur-dépendantes et deuxièmement, elles apparaissaient très différentes de celles issues d'un analyseur à un même moment de la journée et chez un même animal. Plusieurs points de pourcentage d'écart entre les deux valeurs pouvaient être observés, le micro-hématocrite fournissant une valeur bien supérieure à celle obtenue grâce à un analyseur, ce qui constituait un biais d'évaluation de l'anémie par cette méthode. Toutefois, la valeur de l'hématocrite donnée par les analyseurs est une valeur calculée sur la base de la numération rouge et du VGM, ce qui relativise la qualité de cette valeur et peut également introduire un certain nombre d'erreurs.

Pour l'ensemble des consultations et des animaux, les données anamnestiques, biologiques et cliniques étaient irrégulièrement renseignées, mais l'exclusion des animaux les moins renseignés aurait provoqué la perte d'un trop grand nombre de cas.

B. Résultats obtenus

1. Population sélectionnée

Au cours de la période 1^{er} Janvier 2004 – 31 Décembre 2008, une insuffisance rénale chronique a été diagnostiquée lors de 370 consultations. En raison de la communauté de certains signes cliniques entre IRC et IRA et de la confusion possible entre la phase terminale de l'IRC et la phase oligo-anurique de l'IRA ou entre une IRA à diurèse conservée et une IRC en phase d'état, un faible nombre de consultations ont peut-être été classées à tort dans l'une ou l'autre des catégories, notamment lorsque les données d'une seule consultation étaient disponibles. Seules 214 consultations ont été associées à la recherche d'une anémie (152 animaux). Notre étude a montré que l'anémie n'avait été recherchée que lors de 58% des consultations révélant une IRC. Sa prévalence et son implication dans

l'altération de l'état général et du pronostic vital de l'animal sont donc largement sous-évaluées.

La population de chats sélectionnés pour l'étude était des deux sexes (83 mâles et 69 femelles), le caractère stérilisé ou non des animaux était irrégulièrement renseigné et n'a pas été pris en compte dans notre étude. Les chats étaient âgés de 2 à 19 ans, avec une moyenne de 11.2 +/- 0.7 ans. L'insuffisance rénale chronique concernait donc des chats de tout âge mais tout particulièrement les chats de plus de 10 ans (66.5%), conformément aux données de la littérature [83, 94, 125]. Les chats de notre étude étaient de différentes races. La race la plus représentée était la race Européen, ce qui correspond à la race prépondérante dans la population globale de chats en France. En l'absence de données sur la répartition des races dans notre pays et dans la population de chats ayant fréquenté l'ENVL sur la même période, il était impossible de savoir si la population de notre étude était représentative ou non de la population globale française et de celle reçue à l'ENVL.

La différence entre la valeur moyenne théorique de l'hématocrite (35%) et la moyenne fournie par l'étude de la répartition des valeurs de l'hématocrite dans la population globale recrutée (29.9 +/- 1.2%) était très significative ($p < 0.001$). De même, la différence entre la valeur moyenne théorique de l'hémoglobine (11.5 g/dL) et la moyenne fournie par l'étude de la répartition des valeurs de l'hémoglobine dans la population globale recrutée (9.95 +/- 1.97 g/dL) était très significative ($p < 0.001$). L'hématocrite et la concentration en hémoglobine sanguine étaient donc en moyenne nettement plus bas dans la population de chats IRC recrutée que chez les chats sains.

Les co-morbidités observées chez les chats de notre étude étaient diverses et nombreuses, ce qui peut s'expliquer par la nature de la population plus particulièrement touchée par l'insuffisance rénale chronique (chats adultes à âgés). L'absence de réalisation systématique d'une sérologie FeLV-FIV chez chacun des chats recrutés pour l'étude a sans doute conduit à une sous-évaluation du nombre d'individus positifs et des cas d'anémie résultant d'une l'infection par ces virus. Nous avons volontairement choisi de conserver l'ensemble des animaux affectés par une IRC et d'autres co-morbidités, afin de connaître la prévalence globale de l'anémie chez ces chats, au risque de la surévaluer, avant de nous concentrer sur les animaux affectés principalement ou exclusivement par une IRC.

2. Prévalence et caractéristiques de l'anémie

L'anémie a été retrouvée lors de 36.9% des consultations et chez 31.6% des chats IRC de l'étude. Il existait des discordances entre les résultats suivant que l'on s'intéressait aux valeurs de l'hématocrite (36% des consultations) ou de l'hémoglobine (26.1% des consultations). Les discordances observées auraient été limitées si les mesures avaient été effectuées sur des animaux stabilisés, correctement hydratés, ce qui ne pouvait être vérifié du fait de la nature rétrospective de notre étude. Etant donné la forte proportion de chats déshydratés dans la population recrutée, il est fort possible que la prévalence de l'anémie ait été sous-estimée. Dans notre étude, l'hématocrite semblait plus fiable pour la détection de l'anémie que l'hémoglobine sanguine (différence significative).

L'étude des signes cliniques en rapport avec l'anémie (abattement, anorexie, muqueuses pâles, amaigrissement chronique, maigreur / cachexie) a révélé que ces signes étaient également présents chez les chats IRC non anémiés. Cette absence de spécificité est connue, l'azotémie lors d'IRC étant elle-même pour partie responsable de l'apparition de ces signes. Il existait cependant une association significative ($p = 0.0016$) entre le symptôme « muqueuses pâles » et l'anémie, une association très significative entre « l'amaigrissement chronique » et l'anémie ($p = 0.00025$) et entre l'état de « maigreur / cachexie » et l'anémie ($p = 0.00014$). L'amaigrissement chronique, l'état de maigreur ou de cachexie et une pâleur des muqueuses constituent donc des signes permettant de soupçonner fortement l'existence d'une anémie chez le chat IRC. Les résultats montraient également que l'absence d'une pâleur des muqueuses et de tous les autres signes ne permettait pas d'exclure l'existence d'une anémie chez l'animal. Une plus grande régularité dans le renseignement des signes cliniques aurait permis une meilleure évaluation de leur prévalence et de leur association avec l'anémie.

L'anémie concernait des chats de tout âge (3 à 19 ans), mais les chats de plus de 10 ans (adultes à âgés) représentaient tout de même plus de 70% des cas d'anémie. Une explication possible à ces résultats est l'aggravation de l'IRC avec l'âge de l'animal et donc du défaut de synthèse en EPO. L'étude de la répartition des cas d'anémie en fonction des classes d'âge a révélé que la différence de fréquence entre les 4 tranches d'âge était significative ($p = 0.00118$). La proportion de chats anémiés était particulièrement importante dans la classe d'âge 2-5 ans et dans la classe des 15-19 ans, où elle atteignait respectivement 44.4% et 46.2% des animaux IRC. La recherche de l'anémie ne doit donc pas concerner uniquement chez les chats adultes mais l'ensemble des classes d'âge. Les résultats concernant la relation entre l'âge des animaux et la prévalence de l'anémie sont variables selon les auteurs.

Différentes races de chats étaient concernées par l'anémie, mais, en raison du faible nombre de chats anémiés dans chacune des races, aucune conclusion ne pouvait être apportée quant à la relation entre ces deux paramètres. Les données de la littérature ne fournissent pas de données quant à la relation entre la prévalence de l'anémie et la race des animaux.

Aucune relation entre le sexe et la prévalence de l'anémie n'a été mise en évidence dans notre étude ($p = 0.422$). La littérature ne fournit pas de donnée sur la relation entre le sexe et la prévalence de l'anémie chez le chat.

L'étude de la répartition des valeurs de l'hématocrite chez les chats IRC anémiés fournissait une moyenne de 20.76 +/- 1.06%. La répartition des cas d'anémie en quatre classes définies par les valeurs de l'hématocrite (20-26% anémie légère; 14-19% anémie modérée ; 10-13% anémie sévère ; < 10%, anémie très sévère) a montré que les deux classes les plus représentées étaient les classes correspondant aux anémies légères (72% des chats) et modérées (17%). L'anémie était donc d'une sévérité faible à moyenne, en accord avec les résultats de certaines études [27, 34, 42, 64, 77]. L'hématocrite atteignait des valeurs très basses chez quelques animaux, ce qui est également en accord avec les conclusions de certains auteurs [12, 53, 78]. En l'absence des données statistiques complètes se rapportant à ces études, il nous était impossible de comparer les résultats de manière fiable. En raison de la forte prévalence de la déshydratation chez les chats anémiés, la sévérité de l'anémie a sans doute été sous-évaluée, et ce, dans plus de la moitié des cas.

L'étude des caractéristiques de l'anémie s'est révélée difficile en raison du manque d'informations reportées dans le logiciel Clovis® et de l'absence d'évaluation de la réticulocytose lors de l'obtention d'un hémocrite inférieur à 26% (seule une hémoglobémie inférieure à 8 g/dL constituait un motif d'évaluation de celle-ci). Les résultats d'évaluation de cette dernière n'ont été fournis que dans 62% des cas d'anémie. L'anémie s'est révélée arégénérative chez 58.3% des chats anémiés et dans 93.3% des cas renseignés pour la réticulocytose. Deux chats présentaient une anémie régénérative. En toute rigueur, une seconde évaluation de la réticulocytose 48 à 72 heures après la première chez chacun des animaux aurait été nécessaire pour s'assurer du caractère régénératif ou non de l'anémie.

Parmi les 48 cas d'anémie, plus de 70% étaient normocytaires normochromes, 2.1% étaient microcytaires hypochromes, 6.2% étaient normocytaires hypochromes, 6.2% étaient microcytaires normochromes et enfin 4.2% étaient macrocytaires normochromes. L'anémie de l'animal insuffisant rénal chronique est habituellement normocytaire normochrome lorsque seul un déficit de synthèse en EPO est impliqué dans sa mise en place [1, 4, 42, 59]. L'existence d'un processus inflammatoire chronique peut également induire la mise en place de ce type d'anémie, de même qu'une hépatopathie chronique, une infection par le FeLV, le FIV ou une péritonite infectieuse féline, une anémie à médiation immune, une aplasie érythroïde pure et un syndrome myélodysplasique. Une carence martiale peut être à l'origine d'une anémie normocytaire hypochrome ou microcytaire hypochrome. Les anémies macrocytaires normochromes ont pour principale origine chez le chat une infection par le FeLV, le FIV ou le virus de la PIF, les carences en vitamines B étant rares. Enfin, une anémie microcytaire normochrome peut être liée à une carence martiale ou un shunt hépatique [4, 10, 33, 34, 40, 42, 46, 52, 53, 55, 77, 84, 93].

Il était intéressant de réévaluer les données en rapport avec l'anémie après avoir écarté dans un second temps tous les chats pour lesquels les co-morbidités associées à l'IRC étaient probablement trop fortement impliquées dans la mise en place de l'anémie observée. Il était bien évidemment impossible, du fait de la nature rétrospective de notre étude, de connaître avec certitude l'importance de l'IRC dans la mise en place de l'anémie aussi bien dans les cas conservés que les cas effectivement écartés de l'étude. Néanmoins, la prise en compte des données concernant les autres lignées sanguines, les symptômes, le mode d'installation de l'anémie, les résultats des examens échographiques, biochimiques, sérologiques etc., a permis d'effectuer une certaine sélection et d'avoir une orientation diagnostique.

Au bilan, l'anémie était *à priori* d'origine exclusivement rénale dans 31% des cas, principalement d'origine rénale dans 39.6% des cas et avait une origine difficile à déterminer dans près d'un tiers des cas. **L'anémie d'origine rénale était alors présente chez 35 chats et représentait 23 +/- 6.7% de la population recrutée pour l'étude et 72.9% des chats anémiés.** Selon Langston *et al.*, l'anémie d'origine rénale concerne 32 à 65% des chats atteints d'une MRC [9]. Les chats étaient atteints pour 80% d'entre eux par une anémie arégénérative normocytaire normochrome, pour 3% par une anémie normocytaire hypochrome et pour 6% par une anémie microcytaire normochrome. Elle demeurait non caractérisée dans 11% des cas. L'existence de co-morbidités (pertes chroniques de sang et de fer, processus inflammatoire systémique,...) associées à l'IRC, impliquées pour partie dans le développement de l'anémie et modifiant ses caractéristiques, est également fréquemment rapportée dans les données de la littérature [12, 19, 46, 52]. Lors d'anémie normocytaire normochrome, il était impossible, sans évaluation des paramètres du métabolisme du fer et d'autres investigations, de distinguer les cas exclusivement dus à

l'IRC de ceux dus à une association IRC – inflammation chronique. Les anémies légères et modérées représentaient la majeure partie des consultations (respectivement 71.9 et 24.6%) et des animaux (respectivement 80 et 17.1%). Les cas d'anémie sévères et très sévères étaient très rares (2.9% des chats). La moyenne des valeurs de l'hématocrite était de 21.7 +/- 1.08% (anémie légère). En l'absence de données statistiques complètes se reportant à l'étude de King *et al.*, il était impossible de comparer leurs résultats à ceux obtenus dans notre étude. La réalisation plus systématique d'un hémogramme aurait permis une évaluation plus précise de la sévérité de l'anémie.

Pour compléter les résultats fournis par notre étude, il serait très intéressant d'étudier la prévalence et la sévérité de l'anémie en fonction du stade IRIS de l'IRC, comme cela a été réalisé dans l'étude de King *et al.* La détermination du stade auquel se situe un chat nécessite la stabilisation de son insuffisance rénale depuis quatre à huit semaines (absence de fluidothérapie et de déshydratation au moment du dosage de la créatinine sanguine [65, 81]), ce qui était impossible à vérifier dans le cadre de notre étude (variations très importantes d'un jour à l'autre). Dans l'étude de King *et al.*, l'anémie a été observée dès les stades précoces de l'IRC (stade 2 IRIS) et une évolution vers les stades plus tardifs et plus graves d'IRC était associée à un accroissement de la prévalence et de la sévérité de l'anémie. L'anémie était impliquée dans l'aggravation du pronostic vital des individus [64]. Selon G.F. Grauer, l'anémie fait partie, comme l'incapacité à concentrer les urines, des signes précoces de l'IRC [36, 85].

Il serait également intéressant de connaître la part que représente l'anémie d'origine rénale dans l'ensemble des cas d'anémie. Plusieurs études ont déjà été menées dans ce sens et montré que les maladies rénales chroniques étaient à l'origine de 6 à 20% des transfusions chez le chat [78, 79].

Conclusion de l'étude

Notre étude a montré que l'anémie d'origine rénale était fréquente. Elle concernait un tiers des chats insuffisants rénaux chroniques recrutés pour l'étude et était généralement de faible sévérité. Certains signes cliniques, (la pâleur des muqueuses, l'amaigrissement chronique et l'état de maigreur ou de cachexie), apparaissaient significativement associés à l'anémie. L'anémie était plus fréquente chez les chats adultes et âgés (de plus de 10 ans), mais aucune différence de prévalence n'a été mise en évidence entre les deux sexes. L'anémie était de type arégénérative, essentiellement normocytaire normochrome, mais pas seulement. Chez quelques animaux, d'autres processus (de type carence martiale ou inflammation chronique) venaient en modifier les caractéristiques (anémies normocytaires hypochromes, microcytaires hypochromes). L'anémie des animaux de cette étude n'a jamais fait l'objet d'une prise en charge, ce qui prouve que sa prévalence, son importance clinique et pronostique sont encore mésestimées lors d'IRC chez le chat.

Il serait intéressant, lors d'une nouvelle étude, de déterminer les stades auxquels se situent les animaux lors de l'apparition de l'anémie, d'étudier la relation entre l'existence d'une anémie et la survenue de certains signes cliniques associés à une altération de la qualité de vie des animaux, et la relation entre l'anémie et la date de décès de l'animal, afin d'évaluer plus précisément le rôle pronostique de l'anémie lors d'insuffisance rénale chronique.

Conclusion

L'insuffisance rénale chronique est un syndrome fréquent dans l'espèce féline, en particulier chez le chat âgé.

Si le rôle pronostique de la créatinine plasmatique, de la protéinurie, de l'hypertension artérielle et de la phosphatémie est reconnu de longue date, la prévalence et l'importance clinique et pronostique de l'anémie chez les individus atteints de maladies rénales chroniques ont longtemps été sous évaluées.

Le diagnostic de l'anémie chez le chat insuffisant rénal chronique est en soi relativement aisé, mais la multiplicité des facteurs intervenant dans la pathogénie de cette anémie, en plus du défaut d'érythropoïétine (EPO), rend le diagnostic étiologique et la prise en charge complexes (carences en fer, vitamine B12 et folates, pertes de sang chroniques, stress oxydatif, toxines urémiques et inflammation systémique associées à la défaillance rénale).

La mise au point de la première EPO recombinante humaine a révolutionné la prise en charge des patients IRC et s'est avérée efficace pour le traitement des carnivores domestiques. Mais la fréquence importante des productions d'anticorps neutralisants anti-EPO humaine et endogène responsables d'une aplasie érythroïde chez les chats traités sur plusieurs mois restreint son utilisation dans cette espèce.

La recherche est désormais tournée vers la mise au point d'agents stimulant l'érythropoïèse moins immunogènes, plus efficaces, dont les protocoles d'administration sont allégés et l'innocuité globale renforcée. Chez le chat, les espoirs reposent sur une EPO recombinante féline issue de différents procédés de synthèse *in vivo*. La transplantation rénale, actuellement pratiquée dans un nombre restreint de structures, constitue également une alternative intéressante pour corriger l'anémie en stade terminal d'insuffisance rénale.

L'étude rétrospective menée à l'Ecole Vétérinaire de Lyon entre 2004 et 2008 révèle que l'anémie est encore trop peu recherchée chez les chats atteints de MRC et sa prise en charge pratiquement jamais instaurée. Les résultats de notre étude sont en accord avec les données bibliographiques quant à la prévalence globale de l'anémie, la sévérité de l'anémie observée, certains signes cliniques rencontrés lors d'anémie d'origine rénale, et l'âge des chats atteints. Ces éléments devraient conduire à une prise en considération plus systématique de ce syndrome chez le chat et à améliorer de fait la prise en charge des maladies rénales chroniques dans cette espèce.

Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Professeur Luc CHABANNE

Le Président de la thèse

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 22 DEC. 2009

Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY

Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Pour le Directeur et par délégation,
LA DIRECTRICE DE L'ENSEIGNEMENT

Professeur Françoise GRAIN



BIBLIOGRAPHIE

1. **Hasler A.H.**,
Anemia of Chronic Renal Disease,
in Day M., Mackin A., Littlewood J., ed. *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, **2001**. Chap. 5, p. 59-64.
2. **Cowgill L.D.**,
Advanced therapeutic approaches for the management of uraemia "the met and unmet needs",
J. Fel. Med. Surg., **2003**. **5**(1): p. 57-67.
3. **Polzin D.J., Osborne C.A., James K.M.**,
Urinary System: Medical management of Chronic Renal Failure in Cats: current guidelines,
in *Consultations*
in August J.R., ed. *Feline Internal Medicine*. Philadelphia : Saunders, **1997**. p. 325-335.
4. **Mills J.**,
Anaemia,
in Day M., Mackin A., Littlewood J., ed. *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, **2001**. Chap. 3, p. 29-36.
5. **Rieu P.**,
Erythropoïétine : du récepteur aux agents stimulateurs de l'érythropoïèse.
Néphrologie et Thérapeutique, **2008**. **4**: p. 17-22.
6. **Péchereau D.**,
Erythropoïétine : physiologie, perspectives diagnostiques et thérapeutiques
Prat. Méd. Chir. Anim. Cie, **1994**. **29**: p. 525-533.
7. **Baldwin SL, Powell T., Wonderling RS, Keiser KC, Morales T, Hunter S, et al.**
Transient and stable transfection of Chinese hamster ovary cells with the recombinant feline erythropoietin gene and expression, purification, and biological activity of feline erythropoietin protein.
Am. J. Vet. Res., **2003**. **64**(2): p. 1465-1471.
8. **Braun J.-P., Cotard J.-P., Delverdier M.**,
De A à Z : exploration biochimique des affections rénales du chien et du chat.
Prat. Méd. Chir. Anim. Cie, **1996**. Numéro spécial, supplément au N°4-96: p. 48-49.
9. **Langston C.E., Reine N.J., Kittrell D.**,
The use of erythropoietin.
Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract., **2003**. **66**(6): p. 1245-1260.
10. **Medaille C., Brien-Marchal. A.**,
Hématologie
in Ed. *Guide pratique des analyses biologiques vétérinaires*. Paris : Med'com; **2008**. Chap. 3, p. 149-205.
11. **Dunham S.P.**,
Cytokines and anti-cytokine therapy: clinical potential for treatment of feline disease.
J. Fel. Med. Surg., **1999**. **1**(1): p. 7-14.

12. **Kerl M.E., Langston C.E.,**
Treatment of Anemia in Renal Failure,
in Bonagura J.D., Twedt D.C., ed. *Kirk's Current Veterinary Therapy.* Philadelphia : Saunders and Elsevier, **2009.** Chap 198, p. 914-918.
13. **Baglin A., Hanslik T., Prinseau J., Moulonguet-Doleris L.,**
Erythropoïétine et insuffisance rénale : jusqu'où ne pas aller ?
Rev. Méd. Interne **2008.** **29:** p. 846-851.
14. **Ventré C., Rousseau S., Alabanèse J., Leone M., Martin C.,**
Indications et limites de l'utilisation d'érythropoïétine recombinée en réanimation.
Ann. Fr. Anesth. Réanim., **2004.** **23:** p. 714-721.
15. **Lefebvre H., B.J.-P.,**
Un rein normal : comment ça marche?
Point Vét. Numéro spécial : Urologie et Néphrologie clinique du chien et du chat, **2001.** **32:** p. 10-15.
16. **Frimat L.,**
Transfusion en néphrologie
Transfusion Clinique et Biologique 2008. **15:** p. 214-216.
17. **Dalton C., Sshmidt R.,**
Diagnosis and Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in the Primary Care Setting : A Primer for Nurse Practitioners.
The Journal for Nurse Practitioners, 2008. **4(3):** p. 194-200.
18. **Péchereau D., Martel P., Braun J.P.,**
Plasma erythropoietin concentrations in dogs and cats: reference values and changes with anaemia and/or chronic renal failure.
Res. Vet. Sci., **1997.** **62(2):** p. 185-188.
19. **Macdougall I.C.,**
Anaemia of chronic kidney disease.
Medicine, **2007.** **35(8):** p. 457-460.
20. **Bloomberg RM., Pook H., Jacobs RM., Van Gorder JM.,**
Human recombinant erythropoietin therapy in a cat with chronic renal failure.
Can. Vet. J., **1992.** **33(9):** p. 612-613.
21. **Henry P.A.,**
Human recombinant erythropoietin used to treat a cat with anemia caused by chronic renal failure Can. Vet. J., **1994.** **35.**
22. **Senior D.F.,**
Appareil urinaire : Insuffisance Rénale Chronique,
in Shaer M., ed. *Médecine clinique du chien et du chat.* Paris : Masson, 2006. Chap11, p. 415-422.
23. **Hodges V.M., R.S., Lappin T.R., Maxwell A.P.,**
Pathophysiology of anemia and erythrocytosis.
Crit. Rev. Oncol. Hematol., **2007,** **64(2):** p. 139-158.

24. **Hörl W.H.**,
Iron therapy for renal anemia: how much needed, how much harmful?
Pediatr. Nephrol., **2007**. **22**(4): p. 480-489.
25. **Hudson J.Q., Comstock T.J.**,
Considerations for optimal iron use for anemia due to chronic kidney disease.
Clin. Ther., **2001**. **23**(10): p. 1637-1671.
26. **Weiss G.**,
Iron metabolism in the anemia of chronic disease.
Biochim. Biophys. Acta, **2009**. **1790**(7): p. 682-689.
27. **Jutkowitz L.A.**,
Case-based approach to anemia (Proceedings).
Vet. med., **2008**(Aug 1).
28. **Larin S., Lavoie J.-M., Lei L., Morin C.**,
Fer et nutrition parentérale: doit-on ajouter un supplément en fer directement dans les sacs de nutrition parentérale?
Pharmactuel, **2002**. **35**(1): p. 23-29.
29. **Nelson R.W., Guillermo Couto C.**,
Chronic Kidney disease.
Vet. Med., **2003**(May 1).
30. **Langston C.E.**,
Updates in feline chronic kidney disease (Proceedings) - Veterinary Healthcare.
Vet. med., **2008**(Apr 1).
31. **Jain N.C.**,
Blood loss or hemorrhagic anemias,
in *Essentials of Veterinary Hematology*. Williams and Wilkins, 1993. Chap. 9, p. 173-176.
32. **Elliott J., B.S.**,
Assessment of renal failure,
in Elliott J., Brown S., ed. *Pocket guide to renal disease in the dog and cat*. Nova Professional Media, **2004**. Chap. 2, p. 19-49.
33. **Stone M.**,
Iron Deficiency Anaemia,
in Day M., Mackin A., Littlewood J., ed. *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, **2001**. p. 53-57.
34. **Couto C.G.**,
Hematology : Anemia,
in Nelson R.W., Couto C.G., Grauer G.F., ed. *Small Animals Internal Medicine*. Mosby and Elsevier, **2009**. Chap. 83, p. 1209-1223.
35. **Cotard J-P.**,
Insuffisance Rénale Chronique chez le Chien et le Chat : Aspects cliniques et traitement médical de l'IRC
Point Vét. Numéro spécial : Urologie et Néphrologie clinique du chien et du chat, **2001**. **32**: p. 70-74.

36. **Grauer G.F.,**
Chronic renal failure causes difficult to pinpoint - The top 13 questions addressed.
Vet. Med., **2004**(Nov 1).
37. **Polzin D.J.,**
11 guidelines for conservatively treating chronic kidney disease.
Vet. Med., **2007**(Dec 1).
38. **Grauer G.F.,**
Staging and management of chronic kidney disease (Proceedings) - Veterinary Healthcare
Vet. Med., **2009**(Apr 1).
39. **Little S.,**
Managing chronic diseases in cats - Help your feline patients live longer, healthier lives.
Vet. Med., **2005**(Jun 1).
40. **Weiss D.J.,**
Aplastic anemia in cats: clinicopathological features and associated disease conditions 1996–2004
J. Fel. Med. Surg., **2006**. **8**(3): p. 203-206.
41. **Cowgill L.D., James K.M., Levy J.K., Browne J.K., Miller A., Lobingier R.T., et al.,**
Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure.
J. Am. Vet. Med. Assoc. , **1998**. **15** ; **212**(4): p. 521-528.
42. **Trumel C., Bourges-Abella N., Diquelou A.,**
Syndrome anémique en hématopathologie.
EMC - Vétérinaire, **2004**. **1**(4): p. 154-174.
43. **Raj D.S.C.,**
Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic disease.
Semin. Arthritis. Rheum. , **2008**. **6**.
44. **Macdougall I.C., Cooper A.C.,**
Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation.
Eur. J. Clin. Invest., **2005**. **35**(3): p. 32-35.
45. **Madore F.,**
Uremia-related metabolic cardiac risk factors in chronic kidney disease.
Semin. Dial., **2003**. **16**(2): p. 148-156.
46. **Jain N.C.,**
Depression or Hypoproliferative Anemias,
in *Essentials of Veterinary Hematology*, Williams and Wilkins, **1993**. Chap. 12, p. 210-221.
47. **Kwack C., Balakrishnan V.S.,**
Managing Erythropoietin Hyporesponsiveness.
Semin. Dial., **2006**. **19**(2): p. 146-151.
48. **Norman J.T., Fine L.G.,**
Intrarenal oxygenation in chronic renal failure.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., **2006**. **33**: p. 989-996.

49. **Lee Y.-T., Chiue H.-C., Su H.-M., Yang J.-E., Voon W.-C., Lin T.-H., et al.,**
Lower hemoglobin concentrations and subsequent decline in kidney function in an apparently healthy population aged 60 years and older.
Clin. Chim. Acta, **2008**. **389**: p. 25-30.
50. **Gobe G.C., Endre Z.H., Johnson D.W.,**
Administration of erythropoietin and its derivatives in renal disease: Advantages, mechanisms and concerns.
Drug Discovery Today, **2007**. **4**(1).
51. **Thorp M.L., Johnson E.S., Yang X., Petrik A.F., Platt R., Smith D.H.,**
Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease.
Nephrol., **2009**. **14**(2): p. 240-246.
52. **Raskin R.E.,**
Hématologie, Les anémies,
in Schaer M., ed. *Médecine clinique du chien et du chat.* Paris: Masson, 2006. Chap. 6, p. 193-213.
53. **Andrews D.A.,**
Hemolymphatic system: Disorders of Red Blood Cells,
in Morgan R.V., ed. *Handbook of Small Animals Practice.* Philadelphia : Saunders and Elsevier, 2008, Chap. 64, p. 624 - 640.
54. **Malyszko J., Malyszko J.S., Pawlak K., Mysliwiec M.,**
Hepcidin, Iron Status, and Renal Function in Chronic Renal Failure, Kidney Transplantation, and Hemodialysis.
Am. J. Hematol., **2006**. **81**: p. 832-837.
55. **Abella-Bourgès N., Trumel C., Chabanne L., Diquélou A.,**
Myélogramme et biopsie de moelle osseuse.
EMC - Vétérinaire, **2005**. **2**(2): p. 74-95.
56. **Gangji A.S., Sohal A.S., Treleaven D., Crowther M.A.,**
Bleeding in patients with renal insufficiency: A practical guide to clinical management.
Thromb. Res. **2006**. **118**(3): p. 423-428.
57. **Gangji A.S., Sohal A.S., Crowther M.A., Treleaven D.,**
Uremic bleeding: Pathophysiology and clinical risk factors.
Thromb. Res., **2006**. **118**(3): p. 417-422.
58. **Lane I.,**
Chronic Kidney Disease in Cats (proceedings).
CVC Central **2008**.
59. **Squires R.A.,**
Uraemia,
in Elliott J., Grauer G.F., ed. *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.* BSAVA, 2007. Chap. 5, p. 54-68.
60. **Eschbach J.W.,**
Iron requirements in erythropoietin therapy.
Best. Pract. Res. Cl. Ha., **2005**. **18**(2): p. 347-361.

61. *How can uremic anorexia be minimized?*
Vet. Med., **2003**(Aug 1).
62. **Roudebush P., Polzin D.J., Ross S.J., Towell T.L., Adams L.A., Forrester S.D.,**
Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence?
J. Fel. Med. Surg., **2009. 11**(3): p. 195-210.
63. **Rossert J., F.M.,**
Role of anemia in Progression of Chronic Kidney Disease.
Semin. Nephrol., **2006. 26**(4): p. 283-289.
64. **King J.N., Tasker S., Gunn-Moore D.A., Strehlau G.,**
Prognostic factors in cats with chronic kidney disease.
J. Vet. Intern. Med., **2007 21**(5): p. 906-916.
65. **Grauer G.F.,**
Urinary Tract Disorders: Acute Renal Failure and Chronic Kidney Disease,
in Nelson R.W., Couto C.G., Grauer G.F., ed. *Small Animals Internal Medicine.* Mosby and Elsevier, **2009.** Chap. 44, p. 645-655.
66. **Elliott J., Mishler D., Agarwal R.,**
Hyporesponsiveness to Erythropoietin : Causes and Management.
Adv. Chronic Kidney Dis., **2009. 16**(2): p. 94-100.
67. **Fischer J.R., Pantaleo V., Francey T., Cowgill L.D.,**
Veterinary hemodialysis: advances in management and technology
Vet. Clin. Small Animal **2004. 34:** p. 935-937.
68. **Langston C.E, Cowgill L.D., Spano J.A.,**
Applications and Outcome of Hemodialysis in Cats: A Review of 29 Cases.
J. Vet. Intern. Med, **1997. 11**(6): p. 348-355.
69. **Diehl S.H., Seshadri R.,**
Use of continuous renal replacement therapy for treatment of dogs and cats with acute ou acute-on-chronic renal failure : 33 cases (2002-2006).
J. vet. Emerg. crit. Care, **2008. 18**(4): p. 370-382.
70. **Tarng D.C.,**
Cardiorenal Anemia Syndrome in Chronic Kidney Disease
J. Chin. Med. Assoc., **2007. 70**(10): p. 424-429.
71. **Wish J.B., C.D.W.,**
Use of ESA in Patients With Anemia of Chronic Kidney Disease: Overcoming the Pharmacological and Pharmacoeconomic Limitations of Existing Therapies.
Mayo Clin. Proc., **2007. 82**(11).
72. **Silva R.P., Barbosa P.H.U., Kimura O.S., Sobrinho C.R., Neto J.D.S., Silva F.A.L., et al.,**
Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome.
Int. J. Cardiol., **2007. 120**(2): p. 232-236.
73. **Charriere S., Rognant N., Chiche F., Cremer A., Deray G., Priou M.,**
Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire
Ann. Cardiol. Angéiol., **2008.**

74. **Kazory A., Ross E.A.,**
Anemia: The Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure?
J. Am. Coll. Cardiol., **2009**. **53**(8): p. 639-647.
75. **Beall C.J., Phipps A., Mathes L.E., Stromberg P., Johnson P.R.,**
Transfer of the feline erythropoietin gene to cats using a recombinant adeno-associated virus vector.
Gen Ther, **2000** **7**(6): p. 534-539.
76. **Klaser D.A., Reine N.J., Hohenhaus A.E.,**
Red blood cell transfusions in cats: 126 cases (1999).
J. Am. Vet. Med. Assoc., **2005**. **226**(6): p. 920-923.
77. **White C., Reine N.,**
Feline Nonregenerative Anemia: Diagnosis and Treatment
Compend., **2009**. **31**(6).
78. **Weingart C., Giger U., Kohn B.,**
Whole blood transfusions in 91 cats: a clinical evaluation.
J. Fel. Med. Surg., **2004**. **6**(3): p. 139-148.
79. **Castellanos I., Guillermo Couto C., Gray T.L.,**
Clinical Use of Blood Products in Cats : A Retrospective Study (1997-2000).
J. Vet. Intern. Med., **2004**. **18**(529-532).
80. **Kristensen A.T, Feldman B.F.,**
General principles of small animal blood component administration.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., **1995**. **25**(6): p. 1277-1290.
81. **Elliott J.,**
Staging chronic kidney disease,
in Elliott J., Grauer G.F., ed. *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, BSAVA, **2007**. Chap. 11, p. 159-166.
82. **Lefebvre H., Pouchelon J.P.,**
La classification IRIS des maladies rénales chroniques des carnivores domestiques.
Nouv. Prat. Vét., **2008**. **36**: p. 14-16.
83. **Elliott J., B.S.,**
Presenting signs of renal disease,
in Elliott J., Brown S., ed. *Pocket guide to renal disease in the dog and cat*. Nova Professional Media, **2004**. Chap. 1, p. 1-17.
84. **Cowell R.L., Tyler R.D., Meinkoth J.H.,**
Diagnosis of anemia,
in August J.R, ed. *Consultations in Feline Internal Medicine*. Philadelphia: Saunders and Elsevier, **2006**. Chap. 59, p. 565-573.
85. **Grauer G.F.,**
Early detection of renal damage and disease in dogs and cats.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., **2005**. **35**(3): p. 581-596.
86. **McCarthy J.T.,**
Anemia, Cardiovascular Disease, and Erythropoietin Therapy in Chronic Renal Failure Patients.
ACC Current Journal Review, **1997**. **6**(6): p. 29-32.

87. **Drüeke T.B.,**
Correction de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques : quelles cibles ?
Néphrologie et Thérapeutique **2008**. **4**: p. 1-8.
88. **Cook J.R., Dillie K.S., Hakeem A., Bhatti S., Min Chang S.,**
Effectiveness of Anemia and Chronic Kidney Disease as Predictors for Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Stress Myocardial Perfusion Study.
Am. J. Cardiol. , **2008**. **102**: p. 266-271.
89. **McLoughlin M.A.,**
Disorders of the Urogenital System: Diseases of the Kidney and Ureter,
in Bichard S.J., Sherding R.G., ed. *Saunders Manual of Small Animals Practice*, Philadelphia: Saunders and Elsevier, **2006**. Chap. 77, p. 861-888.
90. **Sellon R.,**
Gastric ulcer disease in dogs and cats (Proceedings)
Vet. med., **2009**(Apr 1).
91. **Aronson L.R., Preston A., Bhalerao D.P., Drobatz K.J., Giger U.,**
Evaluation of erythropoiesis and changes in serum erythropoietin concentration in cats after renal transplantation.
Am. J. Vet. Res., **2003**. **64**(10): p. 1248-1254.
92. **Randolph J.E., Scarlett J., Stokol T., Saunders K.M., MacLeod J.N.,**
Expression, bioactivity, and clinical assessment of recombinant feline erythropoietin.
Am. J. Vet. Res., **2004**. **65**(10): p. 1355-1366.
93. **Sparkes A., Papasouliotis K.,**
Feline Retrovirus Infections,
in Day M., Mackin A., Littlewood J., ed. *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, **2001**. Chap. 8, p. 155-162.
94. **Maurey-Guenec C.,**
Les particularités des affections rénales chroniques dans l'espèce féline.
Nouv. Prat. Vét. Can. Fel., **2008**. **36**: p. 515-517.
95. **Péchereau D.,**
Conduite thérapeutique dans les affections rénales chroniques chez le chien et le chat.
Nouv. Prat. Vét. Can. Fel., **2008**. **36**: p. 507-513.
96. **Skikne B.S., Ahluwalia N., Fergusson B., Chonko A., Cook J.D,**
Effects of erythropoietin therapy on iron absorption in chronic renal failure.
J. Lab. Clin. Med., **2000**. **135**(6): p. 452-458.
97. **Elliott S., Pham E., Macdougall I.C.,**
Erythropoietins: A common mechanism of action.
Exp. Hematol., **2008**. **36**(12): p. 1573-1584.
98. **Griot-Wenk ME, Giger U.,**
Feline transfusion medicine. Blood types and their clinical importance.
Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract., **1995**. **25**(6): p. 1305-1322.
99. **Roux F.A., Deschamps J.-K., Blais M.-C., Welsh D.M., Delaforcade A.M, Rozanski E.A.,**
Multiple red cell transfusions in 27 cats (2003-2006): indications, complications and outcomes
J. Fel. Med. Surg., **2008**. **10**: p. 213-218.

100. **Prittie J.E.**,
Triggers for use, optimal dosing, and problems associated with red cell transfusions.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., **2003**. **33**(6): p. 1261-1275.
101. **Wohl J.S., Cotter S.M.**,
Blood substitutes: oxygen-carrying acellular fluids.
Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract., **1995**. **25**(6): p. 1417-1440.
102. **Weingart C., Kohn B.**,
Clinical use of a haemoglobin-based oxygen carrying solution (Oxyglobin ND) in 48 cats (2002-2006).
J. Fel. Med. Surg., **2008**. **10**(431-438).
103. **Gouva C., Nikolopoulos P., Ioannidis J.P., Siamopoulos K.C.**,
Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial.
Kidney Int., **2005**. **67**(2): p. 779-780.
104. **Comín-Colet J., Ruiz S., Cladellas M., Rizzo M., Torres A., Bruguera J.**,
A Pilot Evaluation of the Long-term Effect of Combined Therapy With Intravenous Iron Sucrose and Erythropoietin in Elderly Patients With Advanced Chronic Heart Failure and Cardio-Renal Anemia Syndrome: Influence on Neurohormonal Activation and Clinical Outcomes.
J. Card. Fail., **2009**.
105. **Drüeke T.B.**,
Quelle cible d'hémoglobine pour les malades atteints d'insuffisance rénale chronique ?
Néphrologie et Thérapeutique, **2007**. **3**(6): p. 396-371.
106. **Timmer S.A.J., De Boer K., Knaapen P., Götte M.J.W., Van Rossum A.C.**,
The Potential Role of Erythropoietin in Chronic Heart Failure: From the Correction of Anemia to Improved Perfusion and Reduced Apoptosis ?
J. Card. Fail., **2009**. **15**(4): p. 353-361.
107. **Gentil M.A., Pérez-Valdivia M.A., Gonzales-Roncero F.M., Lopez-Mendoza M., Cabello V., Bernal G., et al.**
Treatment of Anemia in Renal Transplantation : Impact of a Stricter Application Of Hemoglobin Targets.
Transplant. Proc., **2008**. **40**: p. 2916-2918.
108. **Steinbrook R.**,
Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease
The lancet **2007**. **368**(9554): p. 2191-2193.
109. **Phrommintikul A., Hass S.J., Elsik M., Krum H.**,
Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis.
The Lancet, **2007**. **369**(9559).
110. **Karaku S., Kanbay M., Kart Köseo lu H., Çolak T., Haberal M.**,
Causes of anemia in renal transplant recipients.
Transplant. P., **2004**. **36**(1): p. 164-165.
111. **Randolph J.E., Scarlett J.M., Stokol T., Saunders K.M., MacLeod J.N.**,
Expression, bioactivity, and clinical assessment of recombinant feline erythropoietin.
Am. J. Vet. Res., **2004**. **65**(10): p. 1355-1366.

112. **Randolph J.E., Scarlett J.M., Stokol T., MacLeod J.N.,**
Clinical Efficacy and Safety of Recombinant Canine Erythropoietin in Dogs with Anemia of Chronic Renal Failure and Dogs with Recombinant Human Erythropoietin-Induced Red Cell Aplasia. J. Vet. Intern. Med., **2004.** **18:** p. 81-91.
113. **Fan Q., L.K., Holmes CP., Fong K-I., Zhang J., Velkovska S., et al.**
Preclinical evaluation of Hematide, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia. Exp. Hematol., **2006.** **34(10):** p. 1303-1311.
114. **Bleedorn J., Pressler B.,**
Screening and medical management of feline kidney transplant candidates Vet. med., **2008**(Feb 1).
115. **Schmiedt C.W., Holzman G., Schwarz T., MacAnulty J.F.,**
Survival, complications, and analysis of risk factors after renal transplantations in cats Vet. Surg., **2008.** **37(7):** p. 683-695.
116. **Kyles A.E., Gregory C.R., Griffey S.M., Galvez J., Ramsamooj R., Morris R.E.,**
Evaluation of the clinical and histologic features of renal allograft rejection in cats. Vet. Surg., **2002.** **31(1):** p. 49-56.
117. **Zheng S., Coyne D.W., Joist H., Schuessler R., Godboldo-Brooks A., Ercole P. et al.**
Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. Transpl Int., **2009.** **22(4):** p. 434-440.
118. **Gentil M.A., Pérez.-Valdivia M.A., López-Mendoza M., Ortega F., Arias M., Gómez-Alamillo C., et al.**
Factor Deficiency in the Anemia of Renal Transplant Patients With Grade III–IV Chronic Kidney Disease: Baseline Results of the ARES Study. Transplant. P., **2008.** **40(9):** p. 2922-2924.
119. **Aronson L.R., Gregory C.,**
Possible hemolytic uremic syndrome in three cats after renal transplantation and cyclosporine therapy. Vet. Surg., **1999.** **28(3):** p. 135-140.
120. **Langston C.E., Boyd L.,**
Urinary system: Diseases of the kidney, in Morgan R.V., ed. *Handbook of Small Animals Practice.* Philadelphia : Saunders and Elsevier, 2008. Chap. 48, p. 500-519.
121. **Elliott J., Brown S.,**
Further assessment of the animal with chronic renal failure, in Elliott J., Brown S., ed. *Pocket Guide to Renal Disease in the Dog and Cat.* Nova Professional Media, **2004.** Chap. 3, p. 51-77.
122. **Pastor M., Hugonnard M.,**
Choix, intérêt et interprétation des examens complémentaires lors de maladies rénales chroniques chez le chien et le chat. Nouv. Prat. Vét., **2008.** **36(21-28).**

123. **Maurey C., Cotard J.-P.,**
Diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë
Point Vét. Numéro spécial : Urologie et Néphrologie clinique du chien et du chat, **2001. 32:** p.
60-64.
124. **Brown S.A., Brown C., Crowell W.A., Barsanti J.A., Finco D.R.,**
Pathophysiology and management of progressive renal disease.
Vet. J., **1997. 154(2):** p. 93-109.
125. **Norsworthy G.D.,**
Chronic Renal Failure,
in Norsworthy G.D., Crystal M., Fooshee Grace S., ed. *The Feline Patient.* Blackwell, 2006.
Chap. 125, p. 284-285.

ANNEXES

Annexe 1 : Glossaire

D'après Elliott J., Grauer G.F. et Squires A. [59, 65, 83]

Azotémie : Accumulation de déchets azotés non protéiques dans le sang (urée et créatinine).

Syndrome urémique (« **Uremic syndrome** ») : Ensemble de signes cliniques accompagnant une défaillance rénale. Les substances impliquées dans l'apparition de ces signes sont à la fois les substances accumulées en raison d'un défaut d'excrétion rénale et les substances qui résultent des adaptations à l'insuffisance rénale (ex : PTH). Une partie des signes n'apparaît que lors de défaillance rénale chronique (ostéodystrophie, anémie), d'autres sont également retrouvés lors de défaillance rénale aiguë (azotémie, acidose métabolique, perturbations électrolytiques). Les syndromes urémiques sont principalement retrouvés aux stades 3 et 4 des MRC. Les signes cliniques qui en résultent affectent différents systèmes au sein de l'organisme (pneumonie urémique, gastrite urémique, hypertension systémique, myopathie hypokaliémique, encéphalopathie urémique,...).

Débit de filtration glomérulaire (DFG) : Volume total de fluide filtré par l'ensemble des glomérules des deux reins, par unité de temps. Le débit de filtration glomérulaire est directement proportionnel au nombre de néphrons fonctionnels donc à la masse rénale fonctionnelle résiduelle.

Maladie rénale (« **Renal Disease** », RD, terme aujourd'hui remplacé par « **Kidney disease** », KD) : Processus pathologique affectant l'un ou les deux reins, responsable d'une altération de leur taille, de leur structure anatomique ou histologique. Le processus pathologique peut conduire à des altérations fonctionnelles détectables lors des examens cliniques et biologiques (et évoluer vers une insuffisance rénale ou une défaillance rénale aiguë / chronique), mais ce n'est pas nécessairement le cas.

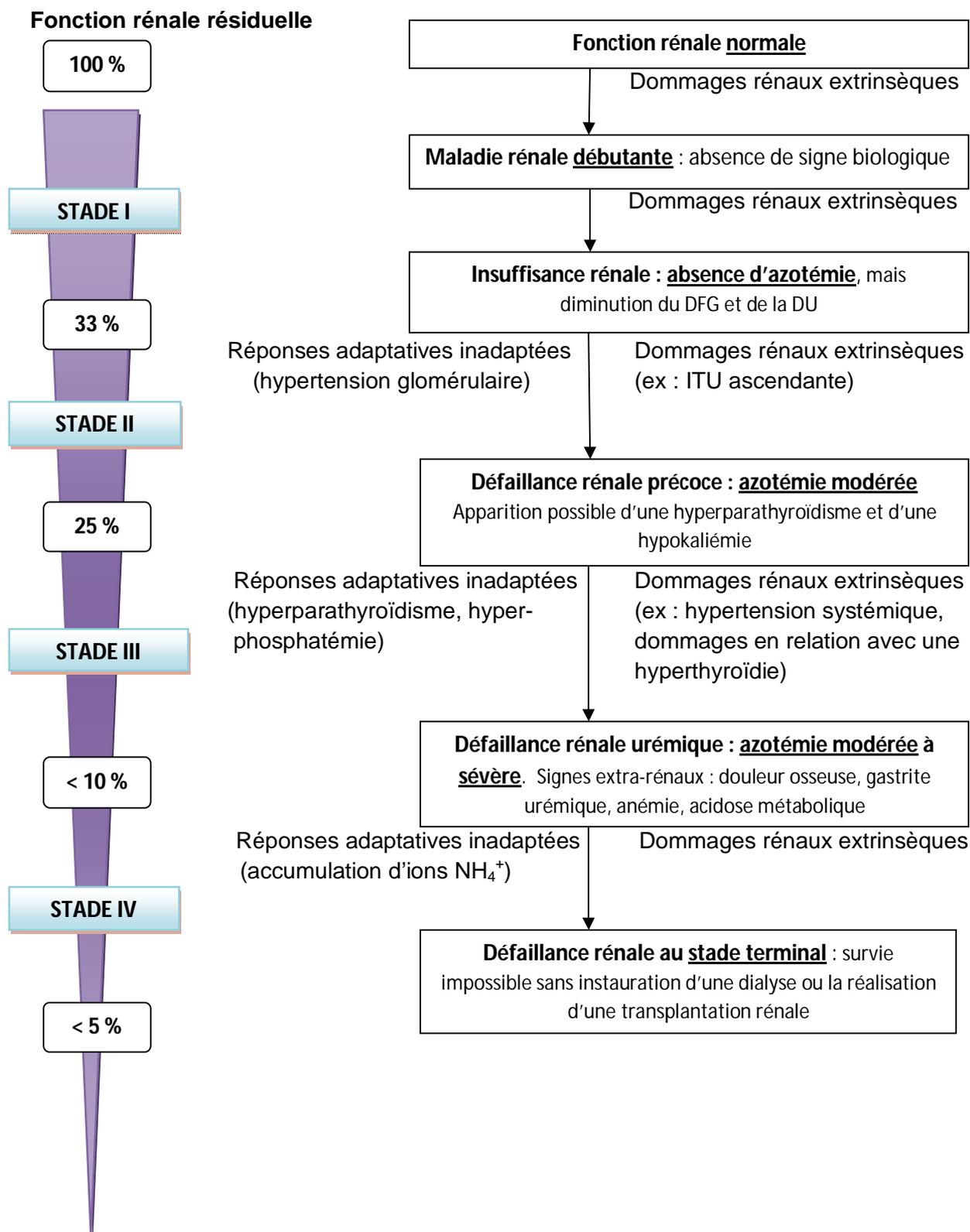
Défaillance rénale chronique (« **Chronic renal failure** », CRF, termes aujourd'hui remplacés par « **Chronic Kidney Disease, CKD** ») : Défaillance de la fonction rénale se manifestant habituellement par une altération de la capacité d'excrétion des déchets azotés non protéiques, persistant depuis au moins deux semaines. D'autres conséquences de la perte de fonction rénale peuvent également être observées (Cf. « Syndrome urémique »). Certaines formes de défaillance rénale aiguë peuvent évoluer vers une défaillance rénale chronique, mais ceci implique que des dommages parenchymateux intrinsèques surviennent et qu'ils soient irréversibles. L'origine de la défaillance rénale chronique au moment du diagnostic n'est pas toujours identifiable, même lorsque l'on a recours aux biopsies rénales. Le diagnostic d'une défaillance rénale aiguë avant l'apparition de la défaillance rénale chronique n'est également pas toujours évident. Un animal atteint d'une défaillance rénale chronique peut manifester les signes d'une défaillance rénale aiguë du fait d'une décompensation soudaine des mécanismes d'adaptation qui, jusqu'alors, masquaient la maladie rénale chronique.

Insuffisance rénale chronique (« Chronic renal insufficiency ») : La fonction rénale est inadéquate mais ne conduit cependant pas à une défaillance suffisante de la fonction d'excrétion des déchets azotés pour que celle-ci soit détectable. Un exemple de signe d'insuffisance rénale est l'incapacité à concentrer les urines malgré une diminution de l'apport en eau. (NB : Un certain nombre de maladies autres que l'insuffisance rénale chronique sont responsables d'un défaut de concentration des urines, il est nécessaire de les exclure avant de suspecter une atteinte rénale primaire). Un autre exemple est constitué par un débit de filtration glomérulaire subnormal chez un animal chez qui les dosages de la créatinine et de l'urée plasmatiques sont dans les valeurs usuelles.

Défaillance rénale aiguë (« Acute renal failure », ARF) : Défaillance soudaine de la fonction rénale, se manifestant habituellement par une altération de la capacité d'excrétion des déchets azotés non protéiques. Suivant le degré de sévérité, d'autres conséquences de la perte de fonction rénale peuvent également être observées (acidose métabolique, hyperkaliémie). Les causes peuvent être une perfusion rénale inadéquate (défaillance rénale pré-rénale), une atteinte du parenchyme rénal (défaillance rénale intrinsèque), ou un obstacle à l'écoulement de l'urine (obstruction urétérale ou urétrale, rupture des voies urinaires ; défaillance rénale post-rénale).

Annexe 2 : Progression des MRC et stades IRIS

Modifié d'après Elliott J. [81, 83]



Annexe 3 : Classification des MRC chez l'Homme

Tableau 35 : Classification de la National Kidney Foundation de l'insuffisance rénale chronique chez l'Homme, d'après [76].

Définition	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Stade
Maladie rénale avec DFG normal ou augmenté	≥ 90	1
Maladie rénale avec diminution légère du DFG	60 - 89	2
Diminution modérée du DFG	30 – 59	3
Diminution sévère du DFG	15 – 29	4
Insuffisance rénale terminale	< 15 ou dialyse	5

Annexe 4 : Légende des tableaux de résultats de l'étude rétrospective

▪ Abréviations :

#Dossier : numéro de dossier du chat dans le logiciel Clovis®

Nom : nom de l'animal

Race : race de l'animal

Sex : sexe du chat

Créat. : créatininémie en $\mu\text{mol/L}$

Urée : urée plasmatique en mmol/L

Date visite : date à laquelle le dosage de la créatinine a été effectué

Age : âge du chat lors de la consultation

PCU : Rapport protéines / créatinine urinaires (sans unité)

DH : déshydratation (en pourcent)

Ht : hémocrite (en pourcent)

Hb : hémoglobine (en g/dL)

VGM : volume globulaire moyen en (fL)

CGMH : concentration globulaire moyenne en hémoglobine (en g/dL)

TCMH : taux corpusculaire moyen en hémoglobine (en pg)

%Ré : pourcentage corrigé de réticulocytes (en pourcent) (% estimé sur le frottis x hémocrite du chat / 35)

Rétic : réticulocytose absolue (% de réticulocytes x numération rouge, en nombre de cellules / mm^3)

Ebl : nombre absolu d'érythroblastes (% d'érythroblastes x numération blanche, en nombre de cellules / mm^3)

Frottis : principales caractéristiques des frottis sanguins

A/R : caractère arégénératif (A) ou régénératif (R) de l'anémie

PAs : pression artérielle systolique (en mmHg)

P : phosphatémie (en mmol/L)

K : kaliémie (en mmol/L)

Culot : caractère actif (A) ou inactif (I) du culot urinaire d'après un frottis

Ano/dysor. : anorexie ou dysorexie : oui (O), non (N)

Maig/Cachex. : maigreur ou cachexie : oui (O), non (N)

Abatt : abattement : oui (O), non (N)

Poil piqué : oui (O), non (N)

Amaigr : amaigrissement : oui (O), non (N)

Vom : vomissements : oui (O), non (N)

Diar/constip : diarrhée oui constipation, oui (O), non (N)

PUPD : polyuro-polydipsie : oui (O), non (N)

M. pâles : muqueuses pâles : oui (O), non (N)

Hypoth. : hypothermie : oui (O), non (N)

Signes écho IRC : signes échographiques en faveur d'une insuffisance rénale chronique : oui (O), non (N), aiguës (lésions aiguës), chron. (chroniques)

Palp. Anorm : palpation anormale des reins : oui (O), non (N)

Vit. app. SC IR : vitesse d'apparition des signes d'insuffisance rénale : > 2 semaines (>) ou < 2 semaines (<).

Evol IR : durée d'évolution de l'insuffisance rénale : > 2 semaines (>) ou < 2 semaines (<)

FeLV-FIV : statut sérologique vis-à-vis du FeLV et du FIV, (test ELISA) : NE (non évalué), N (négatif), + (positif).

Pathologies sous-jacentes ou intercurrentes : antécédents de l'animal (entre parenthèses), principales conclusions diagnostiques et principales données cliniques.

Abdo : abdominal

Abs : absence
 AVP : accident de la voie publique
 Chir : chirurgie
 Chron. : chronique
 CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée
 CMR : cardiomyopathie restrictive
 Hémobart. : hémobartonellose
 HPT : hyperparathyroïdisme
 HTA : hypertension artérielle systémique
 ICC : insuffisance cardiaque congestive
 ICG : insuffisance cardiaque gauche
 Infl : inflammation, inflammatoire
 IRA post. : IRA post-rénale
 ITU : infection du tractus urinaire
 Lég : légère
 MBAUF : maladie du bas appareil urinaire félin
 MCH / CMH : myocardiopathie hypertrophique
 MICI : maladie inflammatoire chronique idiopathique
 NE : non évalué
 Neutro : neutrophilie
 OAP : œdème aigu du poumon
 Pb : problème
 PNN : polynucléaires neutrophiles
 Polychrom : polychromatophiles
 RAS : rien à signaler
 RTCF :
 SC : sous-cutanée
 Sec : secondaire
 Suspi. : Suspicion
 Tum : tumoral(e)/tumeur

▪ **Code couleur du tableau :**

Paramètre	Données grisées	Données non grisées
Nom de l'animal	Atteinte de type IRC + IRA	Atteinte de type IRC pure
Créatinine, urée	Dosage effectué au siamu	Dosage effectué au laboratoire central
Ht, Hb	Valeur révélant une anémie (gris foncé) Valeur très proche du seuil (gris clair)	Valeurs au dessus du seuil
Déshydratation	Déshydratation	Absence de déshydratation
VGMH, TCMH, CGMH	Valeurs en dehors des valeurs usuelles	Valeurs dans les valeurs usuelles

Annexe 5 : Résultats de l'étude
rétrospective

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	PAS	P	K+	Culot	ano/cysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poil piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâles
Umit	17/12/2008	161	30,8	11,2													
Lisa	18/11/2008	266				3,2				O		O	O	N	N	O	N
Lisa	19/11/2008	263				3,2				O		O	O			O	
Lisa	22/11/2008	157								O		O	O			O	
Lisa	26/11/2008	593								O		O	O			O	
Lisa	27/11/2008	541	23	8	180	3,3	4,6		N	O	O	O	O			O	
Lisa	28/11/2008	516			150-160				N	O	O	O	O			O	
Lisa	01/12/2008	402	26,4	7,3	170-190	2,55	3,9		O	O	O	O	O			O	
Lisa	12/12/2008	397				3,95	3,9		N	O	N	O	O	N	N	O	O
Doudou	11/12/2008	261	33,6										O	O	O	O	N
Doudou	12/12/2008	184					4,6						O				
Mulder	04/12/2008	287	36,2	12,7			4,9	I		N	O			O			N
Chipilou	20/07/2008	326			90-100	3,84	5		O	O	O		O	O		O	N
Chipilou	21/07/2008	276			100-120				O	O	O			N	O	O	N
Chipilou	22/07/2008	210			120	1,01			O	O	O			N	N	O	N
Chipilou	01/09/2008	219	24,6	7,8		2,49	4,9	A	O	O	O			O		O	O
Chipilou	04/09/2008	237				1,2		A	O	O	O			O		O	O
Chipilou	13/10/2008	307	24,7	8,9	115	2,84	4,1	A	N	O	N			N		O	
Chipilou	15/10/2008	249						A	N	O	N			N		O	
Chipilou	24/10/2008	262	26,9	9,7	120	1,29	4,2	I	N	O	N			N		O	
Chipilou	10/11/2008	230	23,3	7,5		1,83	4,2		O	O	O			O		O	N
Chipilou	12/11/2008	202	21,2	7,6		1,28	4,2		O	O	O			O		O	N
Paddy	03/11/2008	321	7,9	2,6	80-110	2,66	4,1	A	N	O	O			N		O	O
Garfield	27/10/2008	370	23,3	9					O	O	O		O	N			N
Chipy	20/10/2008	437	44,3	13,8	135		4,8		O	N	O			N		N	N
Chipy	21/10/2008	328	36,3	11,7		1,22		abs	N	N	N			N			
Chipy	23/10/2008	266			135		4,5	A	N	N	N			N			N
Chipy	24/10/2008	192			130	1,28	4,1	A	O	N	N			N			N
Chipy	26/10/2008	168							O	N	N			O			N
Chipy	27/10/2008	196				1,34	4,2		O	N	N						N
Halucine	14/10/2008	375	30,1	10,5	90	3,55	3,8		O	O	O		O	N	O	O	O
Halucine	17/10/2008	312			150				O	O	O		O	N		O	O
Ulyce	11/10/2008	197	44,8	15,3					O	N	O			N		O	N
Ulyce	13/10/2008	167												N			N
Marco	09/10/2008	151	33,3	11,2					N	N	N			N			N
Riri	07/10/2008	148	33,9	12,4				A	N	N	N			N		PD	

Norm	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Hypoth.	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC IR	Evol. IR	FELV-FIV
Umit	17/12/2008	161	30,8	11,2						NE
Lisa	18/11/2008	266			N		O	> 2 SEM	> 2 SEM	NE
Lisa	19/11/2008	263					O	>	>	NE
Lisa	22/11/2008	157			O		O	>	>	NE
Lisa	26/11/2008	593					O	>	>	NE
Lisa	27/11/2008	541	23	8	O		O	>	>	NE
Lisa	28/11/2008	516			O		O	>	>	NE
Lisa	01/12/2008	402	26,4	7,3	O		O	>	>	NE
Lisa	12/12/2008	397			O		O	>	>	NE
Doudou	11/12/2008	261	33,6					<	<	NE
Doudou	12/12/2008	184						<	<	NE
Mulder	04/12/2008	287	36,2	12,7				<	<	NE
Chipilou	20/07/2008	326			O	aiguës + chron	O	<	>	NE
Chipilou	21/07/2008	276			O	aiguës + chron	O	<	>	NE
Chipilou	22/07/2008	210			O	aiguës + chron	O	<	>	NE
Chipilou	01/09/2008	219	24,6	7,8	N	Lésions chron.	O	<	>	NE
Chipilou	04/09/2008	237			N	Lésions chron.	O	<	>	NE
Chipilou	13/10/2008	307	24,7	8,9	O	Lésions chron.	O	<	>	NE
Chipilou	15/10/2008	249				Lésions chron.	O	<	>	NE
Chipilou	24/10/2008	262	26,9	9,7		Lésions chron.	O	<	>	NE
Chipilou	10/11/2008	230	23,3	7,5		Lésions chron.	O	<	>	NE
Chipilou	12/11/2008	202	21,2	7,6		Lésions chron.	O	<	>	NE
Paddy	03/11/2008	321	7,9	2,6	O	Lésions chron.	O	<	<	NE
Garfield	27/10/2008	370	23,3	9	O			<	<	N
Chipy	20/10/2008	437	44,3	13,8		Lésions chron.				NE
Chipy	21/10/2008	328	36,3	11,7		Lésions chron.				NE
Chipy	23/10/2008	266			O	Lésions chron.				NE
Chipy	24/10/2008	192				Lésions chron.				NE
Chipy	26/10/2008	168				Lésions chron.				NE
Chipy	27/10/2008	196				Lésions chron.				NE
Halucine	14/10/2008	375	30,1	10,5	O					NE
Halucine	17/10/2008	312			O					NE
Ulyce	11/10/2008	197	44,8	15,3	N		N			NE
Ulyce	13/10/2008	167			N					NE
Marco	09/10/2008	151	33,3	11,2						NE
Riri	07/10/2008	148	33,9	12,4				<	<	NE

Nom	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Umit	161	30,8	11,2	Bilan pré-détartrage	>28/01/2009
Lisa	266			Polyphagie, souffle IV/VI, décollement rétine, IRC, abs hyperthyroïdie, uvéite antérieure	>18/12/2008
Lisa	263			Polyphagie, souffle IV/VI, décollement rétine, IRC, abs hyperthyroïdie, uvéite antérieure	>18/12/2008
Lisa	157			Polyphagie, souffle IV/VI, décollement rétine, IRC, abs hyperthyroïdie, uvéite antérieure	>18/12/2008
Lisa	593			Polyphagie, souffle IV/VI, décollement rétine, IRC, abs hyperthyroïdie, uvéite antérieure	>18/12/2008
Lisa	541	23	8	souffle IV/VI, décollement rétine, IRC, abs hyperthyroïdie, hyperparathyroïdisme sec.	>18/12/2008
Lisa	516			souffle IV/VI, décollement rétine, IRC, abs hyperthyroïdie, hyperparathyroïdisme sec.	>18/12/2008
Lisa	402	26,4	7,3	souffle IV/VI, décollement rétine, IRC, abs hyperthyroïdie, hyperparathyroïdisme sec.	>18/12/2008
Lisa	397			souffle IV/VI, Suivi IRC, HTA	>18/12/2008
Doudou	261	33,6		Souffle III/VI. IRC, abs hyperthyroïdie. Typhlite, entérite, Hémochésie	>12/12/2008
Doudou	184			Souffle III/VI. IRC, abs hyperthyroïdie. Typhlite, entérite, Hémochésie	>12/12/2008
Mulder	287	36,2	12,7	Thrombo-embolie aortique + pulmonaire, CMR, abs hyperthyroïdie. IRC+IRA.	04/12/2008
Chipilou	326			(cystites) Bradycardie. IRC+IRA (pyélonéphrite)	03/07/2009
Chipilou	276			(cystites) Bradycardie. IRC+IRA (pyélonéphrite)	03/07/2009
Chipilou	210			(cystites) Bradycardie. IRC+IRA (pyélonéphrite)	03/07/2009
Chipilou	219	24,6	7,8	IRC + pyélonéphrite	03/07/2009
Chipilou	237			IRC + pyélonéphrite	03/07/2009
Chipilou	307	24,7	8,9	Suivi IRC + pyélonéphrite	03/07/2009
Chipilou	249			Suivi IRC + pyélonéphrite	03/07/2009
Chipilou	262	26,9	9,7	Suivi IRC	03/07/2009
Chipilou	230	23,3	7,5	Suivi IRC. Abs hyperthyroïdie	03/07/2009
Chipilou	202	21,2	7,6	Suivi IRC. Abs hyperthyroïdie	03/07/2009
Paddy	321	7,9	2,6	(IRC, anémie),ostéolyse mâchoire, souffle II/VI, ICC, infiltration tum ou infl. du foie/pancréas, CRP>	03/11/2008
Garfield	370	23,3	9	(pancréatite). Tumeur faciale, cavités nasales type lymphome. Cornage, souffle III/VI, CRP>>.	>27/10/2008
Chipy	437	44,3	13,8	MBAUF obstruct. IRA+IRC, cystite idiopathique.	>28/10/2008
Chipy	328	36,3	11,7	MBAUF obstruct. IRA+IRC, cystite idiopathique.	>28/10/2008
Chipy	266			MBAUF obstruct. IRA+IRC, cystite idiopathique.	>28/10/2008
Chipy	192			MBAUF obstruct. IRA+IRC, cystite idiopathique.	>28/10/2008
Chipy	168			MBAUF obstruct. IRA+IRC, cystite idiopathique.	>28/10/2008
Chipy	196			MBAUF obstruct. IRA+IRC, cystite idiopathique.	>28/10/2008
Halucine	375	30,1	10,5	Jetage nasal mucopurulent, dyspnée, péiurie. Coryza et IRC	20/10/2008
Halucine	312			Jetage nasal mucopurulent, dyspnée, péiurie. Coryza et IRC	20/10/2008
Ulyce	197	44,8	15,3	(urétrostomie il y a 10 ans) Hyperthermie.	>13/10/2008
Ulyce	167			(urétrostomie il y a 10 ans) Hyperthermie. Difficultés respiratoires	>13/10/2008
Marco	151	33,3	11,2	Récidive fibrosarcome	>14/10/2008
Riri	148	33,9	12,4	(Ulçères buccaux suite intox, problèmes urinaires). Cystite idiopathique, hématurie.	>07/10/2008

dossier#	Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%Ré	Rétic	Ebl	Frottis	A/R
L08-6937	Nounty	Eur	F	302	16	29/09/2008	2				38	11,5								
L08-6937	Nounty			446	29	01/10/2008	2													
L08-6937	Nounty			303	29	02/10/2008	2													
L08-6506	Minette 1	Eur	F	189	14	19/09/2008	14		5	83	21,7	7,8	40	14,5	36	0	0	0	Absence polychrom. Corps Heinz	A
L08-6117	Titi	Eur	F	690	48	06/09/2008	14		5	83	28,2	9,2								
L08-6117	Titi			639	34,7	07/09/2008	14													
L08-6117	Titi			532	24	08/09/2007	14	0,3												
L03-3055	Enigma	Eur	F	147	13,5	17/07/2008	15		NE	62	28,4	10,3								
L07-4353	Ninouille	Eur	F	605	43	20/09/2007	15		5	78	25,2	8,8	44	15	34,9	NE	NE	NE	NE	A
L07-4353	Ninouille			498	32	24/09/2007	15													
L07-4353	Ninouille			278	22	26/09/2007	15		2	NE	15,6	5,9	44	16,5	37,7	0	0	0	NE	A
L07-4353	Ninouille			237	16	28/09/2007	15													
L07-4353	Ninouille			409	52	04/10/2007	15		NE	NE	17,6	6	46	15,9	34,2	0	0	0	NE	A
L07-4353	Ninouille			265	21,9	21/05/2008	16		8	NE	20,7	6,4	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	A
L07-4353	Ninouille			340	13,5	22/05/2008	16												Leucocytose neutro. modérée	
L07-4353	Ninouille			940	37	26/05/2008	16		NE	53	12,7	4,5	47	16,9	35,7	0,04	2670	0	NE	A
L07-4353	Ninouille			197	23	20/06/2008	16	0,5												
L08-4370	Minet	Eur	M	380	30,4	30/05/2008	18	1,3	5	73	29,3	10,9	45	16,7	37,3	NE	NE	NE	NE	
L08-4370	Minet			425	28	09/06/2008	18	0,4	5	NE	24,8	9,4	47	17,1	36,6	NE	NE	NE	NE	?
L08-4370	Minet			499	25	17/06/2008	18	0,2												
L08-4370	Minet			990	57	04/11/2008	18	0,5	5	NE	24,8	9,4	44	16,7	38	NE	NE	NE	légère poikilocytose, PNN hyperségmentés	?
L08-4370	Minet			723	46	07/11/2008	18													
L00-2701	Blanchet	Eur	M	229	14	09/03/2007	15													
L00-2701	Blanchet			229	14,1	25/05/2007	15				32,4	10,8								
L00-2701	Blanchet			195	13,4	26/10/2007	15		NE	NE	29,1	10,1								
L00-2701	Blanchet			200	12,5	16/06/2008	16													
L00-2701	Blanchet			201	14	16/10/2008	16				31	10,9								
L08-4330	Bébert	Eur	F	554	71,4	25/05/2008	5		8	73	25	7,6	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	A
L08-4330	Bébert			463	60	27/05/2008	5													
L08-4330	Bébert			338	37	29/05/2008	5													
L08-4330	Bébert			221	36,1	30/05/2008	5													
L08-4330	Bébert			257	35	03/06/2008	5													
L08-4330	Bébert			307	23,1	06/06/2008	5													
L08-4330	Bébert			386	55	10/06/2008	5	4,6	NE	NE	14,4	5,1	46	16,2	35,1	0	0	0	Absence réticulocyte	A
L08-4534	Orage	SB	M	571	55,3	30/05/2008	14		NE	62	26	7,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	A
L08-4534	Orage			460	30	02/06/2008	14	2,4	NE	NE	18,6	6,4	49	17	34,6	0,05	3790	0	NE	A

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	PAs	P	K+	Culot	ano/dysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poil piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâles
Nouny	29/09/2008	302	38	11,5	NE				O		O			N	N	O	O
Nouny	01/10/2008	446			130				O		O			N	N	O	N
Nouny	02/10/2008	303			90	2,17			O		O			N	N	O	N
Minette 1	19/09/2008	189	21,7	7,8					O		O					PU	N
Titi	06/09/2008	690	28,2	9,2	150	4,64	3,7	I	O	N	O	O	O	N	N	O	O
Titi	07/09/2008	639			125	2,56	3,6	I	O	N	O	O	O	N	N	O	O
Titi	08/09/2007	532			135			I	N	N	N	O	O	N	N	O	O
Enigma	17/07/2008	147	28,4	10,3		1,24								N	N		
Ninouille	20/09/2007	605	25,2	8,8	190	2,64	3,5	A	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Ninouille	24/09/2007	498			190	2,05	3,5		N	O	O	O	O	N	O	O	O
Ninouille	26/09/2007	278	15,6	5,9	170				N	O	O	O	O	N	O	O	O
Ninouille	28/09/2007	237							N	O	O	O	O	N	O	O	O
Ninouille	04/10/2007	409	17,6	6			4,7	I	N	O	O	O	O			O	O
Ninouille	21/05/2008	265	20,7	6,4				A	O	O	O	O	O	O	N	PU	O
Ninouille	22/05/2008	340				2,21	3,8	A	O	O	O	O	O	N	N	PU	O
Ninouille	26/05/2008	940	12,7	4,5	120-140	3,44	6,6	A	O	O	O	O	O	N	N	oligurie	O
Ninouille	20/06/2008	197				2,22	3,5	I	N	O	N	O	O	N	N		O
Minet	30/05/2008	380	29,3	10,9	160-200	2,89	4,2	I	N	O	O	O				O	O
Minet	09/06/2008	425	24,8	9,4	160	1,51		I		O						O	O
Minet	17/06/2008	499			130	1,4	3,8		O	N						O	O
Minet	04/11/2008	990	24,8	9,4	160	3,79	4,3	Abs	O	O						O	O
Minet	07/11/2008	723			130	2,43			N	O			O				
Blanchet	09/03/2007	229			260	0,87	3,5		N					N	N	O	O
Blanchet	25/05/2007	229	32,4	10,8	145	1	3,2										
Blanchet	27/10/2007	195	29,1	10,1	160	1,15	3,3		N					N	N	O	O
Blanchet	16/06/2008	200			160	1	3,3		N	N	N		N	N	N	O	O
Blanchet	16/10/2008	201	31	10,9	150	1,15	3,3			O	N		O			O	O
Bébert	25/05/2008	554	25	7,6	90-150	4,4	4,4	A	O	O	O	O	O	N	N	O	N
Bébert	27/05/2008	463			145	4,27		A	O	O	O	O	O	N	O	O	N
Bébert	29/05/2008	338			150	3	4		N	O	N	O	O	N	N	O	N
Bébert	30/05/2008	221							N	O	N	O	O	N	N	O	N
Bébert	03/06/2008	257					5		N	O	N	O	O	N	N	O	N
Bébert	06/06/2008	307							N	O	N	O	O	N	N	O	N
Bébert	10/06/2008	386	14,4	5,1	90-150	3,92		I	O	O	N	O	O	N	N	O	O
Orage	30/05/2008	571	26	7,7	NE	3,92	2,2		O	O	O	O	O	O	N	O	O
Orage	02/06/2008	460	18,6				3,89		O	O	O	O	O			O	O

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Hypothesis.	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC IR	Evol. IR	FELV-FIV
Nourty	29/09/2008	302	38	11,5	O					NE
Nourty	01/10/2008	446			O					NE
Nourty	02/10/2008	303			O					NE
Minette 1	19/09/2008	189	21,7	7,8	O					N
Titi	06/09/2008	690	28,2	9,2	O	O	O			NE
Titi	07/09/2008	639			N	O	O			NE
Titi	08/09/2007	532			N	O	O			NE
Enigma	17/07/2008	147	28,4	10,3						NE
Ninouille	20/09/2007	605	25,2	8,8		chron. + aigues		> 2 sem	> 2 sem	N
Ninouille	24/09/2007	498				chron. + aigues		>	>	N
Ninouille	26/09/2007	278	15,6	5,9		chron. + aigues		>	>	N
Ninouille	28/09/2007	237				chron. + aigues		>	>	N
Ninouille	04/10/2007	409	17,6	6	N			>	>	N
Ninouille	21/05/2008	265	20,7	6,4	N	Lésions chron.	O	>	>	N
Ninouille	22/05/2008	340			N	Lésions chron.	O	>	>	N
Ninouille	26/05/2008	940	12,7	4,5	O	Lésions chron.	O	>	>	N
Ninouille	20/06/2008	197				Lésions chron.	O	>	>	N
Minet	30/05/2008	380	29,3	10,9	O	O		>	>	NE
Minet	09/06/2008	425	24,8	9,4	O	O		>	>	NE
Minet	17/06/2008	499			O	O		>	>	NE
Minet	04/11/2008	990	24,8	9,4	O	O				NE
Minet	07/11/2008	723								NE
Blanchet	09/03/2007	229			O			>	>	NE
Blanchet	25/05/2007	229	32,4	10,8						NE
Blanchet	27/10/2007	195	29,1	10,1	O			>	>	NE
Blanchet	16/06/2008	200						>	>	NE
Blanchet	16/10/2008	201	31	10,9				>	>	NE
Bébert	25/05/2008	554	25	7,6	O	Lésions chron.	O	>	>	N
Bébert	27/05/2008	463			O	Lésions chron.	O	>	>	N
Bébert	29/05/2008	338			O	Lésions chron.	O	>	>	N
Bébert	30/05/2008	221			O	Lésions chron.	O	>	>	N
Bébert	03/06/2008	257			O	Lésions chron.	O	>	>	N
Bébert	06/06/2008	307			O	Lésions chron.	O	>	>	N
Bébert	10/06/2008	386	14,4	5,1	O	Lésions chron.	O	>	>	N
Orage	30/05/2008	571	26	7,7	O	Lésions chron.	N	>	>	NE
Orage	02/06/2008	460	18,6		O	Lésions chron.	N	>	>	NE

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb		Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Nouty	29/09/2008	302	38	11,5		Difficultés respiratoires. MCH obstructive débutante. Souffle IV/VI. Vasoconstriction périphérique. IR.	>02/10/2008
Nouty	01/10/2008	446				MCH obstructive débutante. Souffle IV/VI. IR. Pb initialement respiratoire	>02/10/2008
Nouty	02/10/2008	303				MCH obstructive débutante. Souffle IV/VI. IR.	>02/10/2008
Minette 1	19/09/2008	189	21,7	7,8		Souffle III/VI. Hypoalbuminémie, hyperglobulinémie, CRP>. Abs hyperthyroïdie. Suspi MICI ou tum. intestinale. Infl vésicule biliaire	>19/09/2008
Titi	06/09/2008	690	28,2	9,2		(IRC) Souffle II/VI. IRC	>09/09/2008
Titi	07/09/2008	639				(IRC) Souffle II/VI. IRC	>09/09/2008
Titi	08/09/2007	532				(IRC) Souffle II/VI. IRC	>09/09/2008
Enigma	17/07/2008	147	28,4	10,3		Suivi hépato et cholestytopathies chron., entéro et néphropathie modérées. Ictère. Abs hyperthyroïdie	>17/07/2008
Ninouille	20/09/2007	605	25,2	8,8		Diarrhée colon, hémochésie. Coproscopie négative. Pyélonéphrite, leucocytose neutro, thrombopénie légère, IRC	> 20/06/2008
Ninouille	24/09/2007	498				Coproscopie négative. Pyélonéphrite à E.Coli, leucocytose neutro. importante, thrombopénie légère. IRC + IRA	> 20/06/2008
Ninouille	26/09/2007	278	15,6	5,9		Coproscopie négative. Pyélonéphrite à E.Coli, leucocytose neutro. importante, thrombopénie légère. IRC + IRA	> 20/06/2008
Ninouille	28/09/2007	237				Coproscopie négative. Pyélonéphrite à E.Coli, leucocytose neutro. importante, thrombopénie légère. IRC + IRA	> 20/06/2008
Ninouille	04/10/2007	409	17,6	6		Suivi IRC, abs hyperthyroïdie	> 20/06/2008
Ninouille	21/05/2008	265	20,7	6,4		Halitose, DH sévère, leucocytose neutro modérée, infiltration tum ou infl digestive	> 20/06/2008
Ninouille	22/05/2008	340				Halitose, abs hyperthyroïdie. polykystose Rein Gauche + infiltration tum ou infl digestive, épanchement Abdo	> 20/06/2008
Ninouille	26/05/2008	940	12,7	4,5		Convulsions + ICC suite fluidothérapie. IRC + pyélonéphrite, suspi lymphome ou PIF	> 20/06/2009
Ninouille	20/06/2008	197				IRC	> 20/06/2010
Minet	30/05/2008	380	29,3	10,9		(vom., amaigr. Chron, PUPD depuis plusieurs mois) IRC, lymphocytose	>04/11/2008
Minet	09/06/2008	425	24,8	9,4		IRC + HTA	>04/11/2008
Minet	17/06/2008	499				IRC + HTA	>04/11/2009
Minet	04/11/2008	990	24,8	9,4		Suivi IRC, HTA. Bruit de galop, lymphocytose légère	>04/11/2009
Minet	07/11/2008	723				Suivi IRC, HTA. Bruit de galop	>04/11/2009
Blanchet	09/03/2007	229				IRC + HTA	>27/02/2009
Blanchet	25/05/2007	229	32,4	10,8		IRC + HTA	>27/02/2009
Blanchet	27/10/2007	195	29,1	10,1		IRC+HTA	>27/02/2009
Blanchet	16/06/2008	200				IRC+HTA	>27/02/2009
Blanchet	16/10/2008	201	31	10,9		Suivi IRC, HTA	>27/02/2009
Bébert	25/05/2008	554	25	7,6		Fistules dentaires. Leucocytose majeure, souffle III/VI, cytologie rein: infiltration neutro non spécifique. DH majeure	>10/06/2008
Bébert	27/05/2008	463				fistules dentaires. pyélonéphrite ou glomérulonéphrite, IRC.	>10/06/2008
Bébert	29/05/2008	338				fistules dentaires. pyélonéphrite ou glomérulonéphrite, IRC.	>10/06/2008
Bébert	30/05/2008	221				fistules dentaires. pyélonéphrite ou glomérulonéphrite, IRC. Fructosamines >	>10/06/2008
Bébert	03/06/2008	257				fistules dentaires. pyélonéphrite ou glomérulonéphrite, IRC.	>10/06/2008
Bébert	06/06/2008	307				fistules dentaires. pyélonéphrite ou glomérulonéphrite, IRC.	>10/06/2008
Bébert	10/06/2008	386	14,4	5,1		Suivi IRC + HTA + Pyélonéphrite ou glomérulonéphrite	>10/06/2008
Orage	30/05/2008	571	26	7,7		IRC + Diabète	>03/06/2008
Orage	02/06/2008	460	18,6			IRC + Diabète	>03/06/2008

dossier#	Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%aRé	Rétic	Ebl	Frottis	A/R
L08-4332	Cameron	Eur	M	259	16,5	25/05/2008	14		0	55	17,2	5,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	?
L08-4332	Cameron			339	12	26/05/2008	14													
L08-3495	Sybillie	Eur	F	441	97	28/04/2008			3	70	19,7	7,7	37	14,5	39,1	0	0	0	NE	A
L08-3143	Choubaka	Eur	M	1777	75	11/04/2008	7		0	76	26,4	9,5								
L08-2981	Flora	Eur	F	450	71	05/04/2008	9		10	83	27,6	9,1								
L05-100	Félix 1	Eur	M	523	62,6	26/03/2008	15		8	76	12,9	4,3							NE	A
L05-100	Félix 1			366	44	28/03/2008	15		0	NE	13,9	5	48	17,1	35,8	0	0	0	NE	A
L05-100	Félix 1			506	49	04/04/2008	15		5	NE	15	5,2	48	16,5	34,6	0	0	0	NE	A
L07-1312	Max	Eur	M	224	17	20/04/2007	14				43,9	14,8								
L07-1312	Max			207	11	19/10/2007	14													
L07-1312	Max			191	10,3	28/03/2008	15													
L07-7235	Chat	Eur	M	168	12,6	28/03/2008	8				31,4	11								
L07-6716	Zoé			192	14	21/12/2007	17				37,1	13,5								
L07-6716	Zoé			378	21	25/02/2008	18	0,2			32,5	10,8								
L07-6716	Zoé			553	37,6	21/03/2008	18													
L08-2009	Titou	Eur	M	189	12,6	12/03/2008	4,5	0,1	8	43	21,8	8,1	42	15,5	37,1	NE	NE	NE	Inversion de formule	?
L08-2080	Titine	Eur	M	945	82	07/03/2008	4		10	98	5,9	2,3	39	15,3	39,2	0	0	0	NE	A
L06-6009	Zipo	Eur	M	262	14	25/02/2008	17	0,2	0	NE	27,1	8,6								
L05-4460	Grizzly	PERS	M	166	8,5	18/10/2005	10				38	11,8								
L05-4460	Grizzly			165	8,5	19/02/2008	13				37,8	13,7								
L08-1434	Gandalf	Eur	M	359	49,9	15/02/2008	12		8	84	17	6	NE	NE	NE	NE	NE	NE	RAS	A
L08-1434	Gandalf			302	>50	16/02/2008	12													
L08-1434	Gandalf			489	>50	17/02/2008	12													
L08-1434	Gandalf			435	38	18/02/2008	12		5	62	10,1	3,7	45	16,7	36,9	6E-04	4480	0	RAS	A
L08-1364	Salina	Eur	F	143	10,4	14/02/2008	15				44,3	10,4								
L01-58	Musky	Eur	M	160	11,6	27/10/2004	15				34,9	12,1								
L01-58	Musky			141	13,4	09/12/2005	16	0,2			33,2	11,1								
L01-58	Musky			162	13	05/03/2007	18	0,1			31	10,6								
L01-58	Musky			199	14,6	02/05/2007	18		NE	NE	25	8,3	45	15	33,4	NE	NE	NE	NE	A
L01-58	Musky			273	18,3	21/05/2007	18	0,1												
L01-58	Musky			262	11	03/06/2007	18		0	77	22,4	7,5	43	14,4	33,3	0	0	0	NE	A
L01-58	Musky			206	15	11/06/2007	18		NE	NE	18,6	6	45	14,5	32,1	0	0	0	NE	A
L01-58	Musky			247	14,6	18/06/2007	18		NE	NE	22,5	7,9	43	15,2	35,1	0	0	0	NE	A
L01-58	Musky			271	16	12/07/2007	18		NE	NE	22,9	8,2	43	15,4	35,8	0	0	0	NE	A
L01-58	Musky			204	13	20/09/2007	18		NE	79	22,8	8,2	42	15,3	36,2	NE	NE	NE	NE	A
L01-58	Musky			258	21	20/11/2007	18		NE	NE	24,3	8,6	41	14,4	35,3	NE	NE	NE	NE	A
L01-58	Musky			227	18	11/02/2008	19		NE	67	18,9	6,5	40	13,5	34,2	0	0	0	NE	A
L01-58	Musky			227	18	14/02/2008	19		NE	NE	15,5	5,8	41	15,3	37,4	0	0	0	NE	A

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	PA	P	K+	Culot	ano/dysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poils piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD
Cameron	25/05/2008	259	17,2	5,8	135		4,4	A	O		O	N	O	N	N	oligurie
Cameron	26/05/2008	339			135			A	O		O	N	O			
Sybille	28/04/2008	441	19,7	7,7					O		O		O			O
Choubaka	11/04/2008	1777	26,4	9,5		5,34	3,9		O	N	O		N	O	O	O
Flora	05/04/2008	450	27,6	9,1	80	>6,46	4,1	A	O		O		O	O	N	anurie
Félix 1	26/03/2008	523	12,9	4,3	170	5,69	3,4	I	O		O		O	N	N	O
Félix 1	28/03/2008	366	13,9	5	155-190	2,96	5	I	O		O		O	N	N	O
Félix 1	04/04/2008	506	15	5,2	136	2,57		I	O		O		O	N	N	O
Max	20/04/2007	224	43,9	14,8			4		N		N			N	O	
Max	19/10/2007	207			190		3,8	A?			N			N	O	
Max	28/03/2008	191					3,8			N	N			N	O	
Chat	28/03/2008	168	31,4	11					O					N	N	N
Zoé	21/12/2007	192	37,1	13,5	105					O	O		O	N		
Zoé	25/02/2008	378	32,5	10,8	180-240	1,28	5,1		O		O			O	N	PD
Zoé	21/03/2008	553			110		4,5	abs	O		O		O	O	N	PD
Titou	12/03/2008	189	21,8	8,1	50		3,7		O		O		O	N	N	N
Titine	07/03/2008	945	5,9	2,3	90-190		6,4	I	O		O					
Zipo	25/02/2008	262	27,1	8,6	145	1,39	4,3	I	O		O					N
Grizzly	18/10/2005	166	38	11,8					O		O		N	O	O	anurie
Grizzly	19/02/2008	165	37,8	13,7							O		O	N	O	O
Gandalf	15/02/2008	359	17	6	80		3,4	abs	O		O		O	N	O	O
Gandalf	16/02/2008	302				5,75	4	abs	O		O		O	N	O	O
Gandalf	17/02/2008	489					3,3	abs	O		O		O	N	O	O
Gandalf	18/02/2008	435	10,1	3,7	150	2,37	3	I	O		O		O	N	N	O
Salina	14/02/2008	143	44,3	10,4												
Musky	27/10/2004	160	34,9	12,1	135	1,29			N		N		N	N	N	N
Musky	09/12/2005	141	33,2	11,1	148				N		N		N	N	N	PU
Musky	05/03/2007	162	31	10,6		1,18		I	N		N		O	N	N	N
Musky	02/05/2007	199	25	8,3					N		N		O	N	N	N
Musky	21/05/2007	273					4,6									
Musky	03/06/2007	262	22,4	7,5	150	1,45			O		O		O			
Musky	11/06/2007	206	18,6	6					O				O			
Musky	18/06/2007	247	22,5	7,9					O				O			
Musky	12/07/2007	271	22,9	8,2					O				O			
Musky	20/09/2007	204	22,8	8,2	150		4,6		O				O	O	N	O
Musky	20/11/2007	258	24,3	8,6					O				O			
Musky	11/02/2008	227	18,9	6,5			4		O				O			
Musky	14/02/2008	227	15,5	5,8					O				O			

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	M. pâtes	Hypoth.	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC IR	Evol. IR	FELV-FIV
Cameron	25/05/2008	259	17,2	5,8	N	N	Lésions chron.	N	^	^	NE
Cameron	26/05/2008	339					Lésions chron.		^	^	NE
Sybille	28/04/2008	441	19,7	7,7	O				>?	>?	N
Choubaka	11/04/2008	1777	26,4	9,5	O	N	Lésions chron.	O	^	^	NE
Flora	05/04/2008	450	27,6	9,1	N	O		O	^	^	NE
Félix 1	26/03/2008	523	12,9	4,3	O	N	Lésions chron.	O	^	^	FIV+Felv-
Félix 1	28/03/2008	366	13,9	5	O	O	Lésions chron.	O	^	^	FIV+Felv-
Félix 1	04/04/2008	506	15	5,2	O	O	Lésions chron.	O	^	^	FIV+Felv-
Max	20/04/2007	224	43,9	14,8					^	^	NE
Max	19/10/2007	207				O			^	^	NE
Max	28/03/2008	191			O	O			^	^	NE
Chat	28/03/2008	168	31,4	11	O	O			v	^	NE
Zoé	21/12/2007	192	37,1	13,5					^	^	NE
Zoé	25/02/2008	378	32,5	10,8		O	Lésions chron.		^	^	NE
Zoé	21/03/2008	553				O	Lésions chron.		^	^	NE
Titou	12/03/2008	189	21,8	8,1	O	O	Lésions chron.		^	^	N
Titine	07/03/2008	945	5,9	2,3	O	O	Lésions chron.		^	^	N
Zipo	25/02/2008	262	27,1	8,6	N			O	^	^	NE
Grizzly	18/10/2005	166	38	11,8		N	N		v	v	NE
Grizzly	19/02/2008	165	37,8	13,7							NE
Gandalf	15/02/2008	359	17	6	O	O	O (polykystose)	O	^	^	NE
Gandalf	16/02/2008	302			O	O	O (polykystose)	O	^	^	NE
Gandalf	17/02/2008	489			O	O	O (polykystose)	O	^	^	NE
Gandalf	18/02/2008	435	10,1	3,7	O	O	O (polykystose)	O	^	^	NE
Salina	14/02/2008	143	44,3	10,4							NE
Musky	27/10/2004	160	34,9	12,1		N					NE
Musky	09/12/2005	141	33,2	11,1	N	N	N				NE
Musky	05/03/2007	162	31	10,6	N	N	O				NE
Musky	02/05/2007	199	25	8,3	N	N	O				NE
Musky	21/05/2007	273					O				NE
Musky	03/06/2007	262	22,4	7,5	N		O		^	^	NE
Musky	11/06/2007	206	18,6	6			O		^	^	NE
Musky	18/06/2007	247	22,5	7,9			O		^	^	NE
Musky	12/07/2007	271	22,9	8,2			O		^	^	NE
Musky	20/09/2007	204	22,8	8,2			O		^	^	NE
Musky	20/11/2007	258	24,3	8,6					^	^	NE
Musky	11/02/2008	227	18,9	6,5					^	^	NE
Musky	14/02/2008	227	15,5	5,8					^	^	NE

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Cameron	25/05/2008	259	17,2	5,8	IRC + MBAUF + Néphrite	>26/05/2008
Cameron	26/05/2008	339			IRC + MBAUF + Néphrite	26/05/2008
Sybillé	28/04/2008	441	19,7	7,7	IRC + Stomatite. Thrombocytose légère	>30/04/2008
Choubaka	11/04/2008	1777	26,4	9,5	IRC décompensée, souffle IV/VI	14/04/2008
Flora	05/04/2008	450	27,6	9,1	IRC stade terminal, Souffle III/VI	05/04/2008
Félix 1	26/03/2008	523	12,9	4,3	IRC/FIV+ depuis 1994 (interférons), abs hyperthyroïdie, DH ++	14/04/2008
Félix 1	28/03/2008	366	13,9	5	IRC/FIV+ depuis 1994 (interférons), abs hyperthyroïdie	14/04/2008
Félix 1	04/04/2008	506	15	5,2	IRC/FIV+ (interférons)	14/04/2008
Max	20/04/2007	224	43,9	14,8	IRC, nodule thyroïdien	>28/05/2009
Max	19/10/2007	207			IRC	>28/05/2009
Max	28/03/2008	191			IRC	>28/05/2009
Chat	28/03/2008	168	31,4	11	FIV+, Hématurie	>28/03/2008
Zoé	21/12/2007	192	37,1	13,5	IRC, Hyperthyroïdie, Souffle I/VI, CMH	>21/03/2008
Zoé	25/02/2008	378	32,5	10,8	IRC, Hyperthyroïdie, Souffle I/VI, CMH	>21/03/2008
Zoé	21/03/2008	553			IRC + Hyperthyroïdie + CMH, bruit de galop	>21/03/2008
Titou	12/03/2008	189	21,8	8,1	(antécédents digestifs majeurs, giardiose), cholécystite?, Leucocytose et thrombopénie légères, hypoalbuminémie	12/03/2008
Titine	07/03/2008	945	5,9	2,3	IRA post. + Incontinence + Tum. Vessie + Pyélonéphrite + Souffle IV/VI+ DH sévère	09/03/2008
Zipo	25/02/2008	262	27,1	8,6	Hyperthyroïdie + CMH, souffle IV/VI + Epanchement pleural + IRC, hypoalbuminémie	>25/02/2008
Grizzly	18/10/2005	166	38	11,8	Adipsie, régurgitations improductives, bronchite chron., suspicion trichobézoars	>26/02/2008
Grizzly	19/02/2008	165	37,8	13,7	Bilan pré-détartrage	>26/02/2008
Gandalf	15/02/2008	359	17	6	IRC, souffle, bruit de galop, fructosamines>, abs hyperthyroïdie, néphrite intersticielle chron.	>15/02/2008
Gandalf	16/02/2008	302			IRC, souffle, bruit de galop, fructosamines>, abs hyperthyroïdie, néphrite intersticielle chron.	>15/02/2008
Gandalf	17/02/2008	489			IRC, souffle, bruit de galop, fructosamines>, abs hyperthyroïdie, néphrite intersticielle chron.	>15/02/2008
Gandalf	18/02/2008	435	10,1	3,7	IRC, souffle, bruit de galop, fructosamines>, abs hyperthyroïdie, néphrite intersticielle chron.	>15/02/2008
Salina	14/02/2008	143	44,3	10,4	fibrosarcome, bilan	>22/01/2009
Musky	27/10/2004	160	34,9	12,1	(fibrosarcome, cystite) fibrosarcome, MCH, abs hyperthyroïdie., Toux, polyphagie. Thrombopénie sévère	21/05/2008
Musky	09/12/2005	141	33,2	11,1	(fibrosarcome, cystite) fibrosarcome, MCH, abs hyperthyroïdie, Toux, polyphagie	21/05/2008
Musky	05/03/2007	162	31	10,6	Toux, IRC déb. Souffle III/VI, MCH, abs hyperthy. Thrombopénie légère	21/05/2008
Musky	02/05/2007	199	25	8,3	Toux, CMH, IRC suivi, souffle III/VI. Thrombopénie légère	21/05/2008
Musky	21/05/2007	273			Toux, CMH, IRC suivi, souffle III/VI	21/05/2008
Musky	03/06/2007	262	22,4	7,5	CMH, souffle, IRC suivi, thrombopénie légère	21/05/2008
Musky	11/06/2007	206	18,6	6	CMH, souffle, IRC suivi, thrombopénie légère	21/05/2008
Musky	18/06/2007	247	22,5	7,9	CMH, souffle, IRC suivi	21/05/2008
Musky	12/07/2007	271	22,9	8,2	CMH, souffle, IRC suivi	21/05/2008
Musky	20/09/2007	204	22,8	8,2	CMH, souffle, IRC suivi	21/05/2008
Musky	20/11/2007	258	24,3	8,6	CMH, souffle, IRC suivi, abs hyperthyroïdie, hypoalbuminémie très légère	21/05/2008
Musky	11/02/2008	227	18,9	6,5	CMH, souffle, IRC suivi, abs hyperthyroïdie, hypoalbuminémie très légère	21/05/2008
Musky	14/02/2008	227	15,5	5,8	CMH, souffle, IRC suivi, thrombopénie modérée	21/05/2008

dossier#	Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%Ré	Rétic	Ebl	Frottis	A/R	PAS
L08-259	St Clair	Eur	M	195	46,3	09/02/2008	8		10	90	28,2	9,7									<<
L08-259	St Clair			392	>50	10/02/2008	8														75-110
L08-259	St Clair			327	59	11/02/2008	8														80-117
L08-259	St Clair			429	72	12/02/2008	8														65-150
L07-4358	Gribouille	Eur	M	217	15	19/09/2007	15		NE	NE	25,6	9,1	44	15,6	35,7	NE	NE	0	NE	?	170-190
L07-4358	Gribouille			202	12	03/10/2007	15														165
L07-4358	Gribouille			247	12,4	15/01/2008	16														190
L07-4358	Gribouille			243	13	29/01/2008	16														150
L08-69	Minette 2	Eur	F	430	49,5	05/01/2008	12		8	64											250
L08-69	Minette 2			361	30,1	10/01/2008	12														143
L08-69	Minette 2			502	37	17/10/2008	12														145
L07-1072	Canaille	Eur	M	186	27	21/12/2007	17		8	62	18,1	6,6	38	14,1	36,8	0,05	4710	0	NE	A	160
L07-1072	Canaille			208	19	11/01/2008	18	1,8	5	NE	23,6	8,1	38	13,3	34,6	NE	NE	0	NE	A	240
L00-18897	Poupette	Eur	F	140	11,4	20/12/2007	16				34,9	12									
L00-18897	Poupette			158	15	21/02/2008	17				32,7	11,5									
L07-7175	Puce	Eur	F	474	44,4	16/12/2007	12		8	NE	27,3	9,5									
L07-7175	Puce			987	56	17/12/2007	12														
L07-7175	Puce			642	42	18/12/2007	12	0,6	NE	NE	22,2	7,4	40	13,3	33,3	0	0	0	Poikilocytose.	A	
L07-7175	Puce			467	34	18/12/2007	12														Abs polychromatophile
L07-7059	Rita	Eur	F	199	13	12/12/2007	4,5		NE	NE	29,3	10,3									
L07-2969	Bob	Eur	M	185	12	29/11/2007	3				35,8	11,9									
L07-5939	Quinine	PERS	F	216	17,3	07/11/2007	14				32,6	10,8									
L07-5514	Nemesis	Eur	F	466	29,5	24/10/2007	17		5	74	25,2	8,6	43	14,9	34,3	NE	NE	NE	NE	A	150-170
L07-5514	Nemesis			543	26	26/10/2007	17														
L07-5514	Nemesis			459	29,4	26/10/2007	17														
L07-4654	Pichou	Eur	M	163	27	28/09/2007	9				38,5	13,5									
L07-3588	Miya	SB	F	400	54,6	24/06/2007	3,5		8	91	27,6	9									
L07-3588	Miya			463	54,6	25/06/2007	3,5		NE	NE	25	8,8	46	16	35,2	NE	NE	?	Anisocytose, Ebl.	?	
L07-3588	Miya			684	54,6	25/06/2007	3,5		NE	NE	27,6	8,8									
L07-3588	Miya			318	39,6	26/06/2007	3,5														
L07-3588	Miya			320	36	27/06/2007	3,5														
L06-599	Manon	PERS	F	146	9,8	27/06/2006	9				35,5	11,4									
L06-599	Manon			146	7,6	30/05/2007	10				42	14,4									
L02-1430	Brutus	Eur	M	211	9	30/05/2007	7		5	94	30	10,2									
L02-4508	Moina	Eur	F	182	7,9	13/10/2006	15				39,1	12,9									210
L07-2299	Saba	Eur	F	426	37,3	20/04/2007	6														

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	P	K+	Culot	ano/dysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poil piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâles	Hypo.
St Clair	09/02/2008	195	28,2	9,7		6,1		O	O	O		O	N	O	O	O	O
St Clair	10/02/2008	392				4,1	I	O	O	O		O	N	N	O	O	O
St Clair	11/02/2008	327				3,6	I	O	O	O		O	N	N	O	O	O
St Clair	12/02/2008	429			6,6	5,1		O	O	O		O	N	N	O	O	O
Gribouille	19/09/2007	217	25,6	9,1			A	N		O					O		
Gribouille	03/10/2007	202					A										
Gribouille	15/01/2008	247					A										
Gribouille	29/01/2008	243					A	N	O	N			N	N			
Minette 2	05/01/2008	430					I	N	O	O		O	N	N	N		N
Minette	10/01/2008	361			2,05		A	N	O	O		O	N	N	N		N
Minette	17/10/2008	502			4,73		A	N	O	O		O	N	N	O		O
Canaille	21/12/2007	186	18,1	6,6				O	O	O		O	O	N	O	O	O
Canaille	11/01/2008	208	23,6	8,1			I	N	O	O		O		N	O		
Poupette	20/12/2007	140	34,9	12					N	O		N			O		
Poupette	21/02/2008	158	32,7	11,5		4,4		O	N	O		N				O	N
Puce	16/12/2007	474	27,3	9,5		6,2		O	O	O		O	O	N	N	O	O
Puce	17/12/2007	987				5,3		O	O	O		O		N	N	O	O
Puce	18/12/2007	642	22,2	7,4	2,03		I	N	O	N		O	N	N	O	N	O
Puce	18/12/2007	467			0,97	4,7	I	N	O	N		O	N	N	O	N	O
Rita	12/12/2007	199	29,3	10,3		3		N	N	N		N	N	N	N	N	N
Bob	29/11/2007	185	35,8	11,9			I	O		O					N	N	N
Quinine	07/11/2007	216	32,6	10,8				O				O			O		
Nemesis	24/10/2007	466	25,2	8,6	2,3	4,5	I	O	O	O		O	O	N			O
Nemesis	26/10/2007	543						N	O			O	N	N			
Nemesis	26/10/2007	459						N	O			O	N	N			
Ptichou	28/09/2007	163	38,5	13,5	1,6	3,7		N		O		O	O	O			
Miya	24/06/2007	400	27,6	9		5,1		O	O	O		O			PD	N	O
Miya	25/06/2007	463	25	8,8		5,1		O	O	O			N	N	O	N	N
Miya	25/06/2007	684	27,6	8,8		3,7		O	O	O		O			O	N	O
Miya	26/06/2007	318			3,18	3,18		N	O			O			O	N	N
Miya	27/06/2007	320			2,68	4,6		N	O			O			O	N	N
Manon	27/06/2006	146	35,5	11,4				N	N	N		N	N	N	N	N	N
Manon	30/05/2007	146	42	14,4				N	N	N		N	N	N	N	N	N
Brutus	30/05/2007	211	30	10,2				O	O	O		O				O	O
Moïna	13/10/2006	182	39,1	12,9				N	O								
Saba	20/04/2007	426						O	N						O	N	N

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Signes écho IRC	Palp.anorm.	Vit. app. SC-IR	Evol. IR	FELV-FIV
St Clair	09/02/2008	195	28,2	9,7	Lésions chron.		<		N
St Clair	10/02/2008	392			Lésions chron.		<		N
St Clair	11/02/2008	327			Lésions chron.		<		N
St Clair	12/02/2008	429			Lésions chron.		<		N
Gribouille	19/09/2007	217	25,6	9,1	Lésions chron.				NE
Gribouille	03/10/2007	202							NE
Gribouille	15/01/2008	247					>	>	NE
Gribouille	29/01/2008	243			Lésions chron.		>	>	NE
Minette 2	05/01/2008	430				O	>	>	NE
Minette	10/01/2008	361				O	>	>	NE
Minette	17/10/2008	502				O	>	>	NE
Canaille	21/12/2007	186	18,1	6,6			>	>	FIV+Felv-
Canaille	11/01/2008	208	23,6	8,1			>	>	FIV+Felv-
Poupette	20/12/2007	140	34,9	12			>	>	NE
Poupette	21/02/2008	158	32,7	11,5			>	>	NE
Puce	16/12/2007	474	27,3	9,5	O	N	<	<	NE
Puce	17/12/2007	987			O	N	<	<	NE
Puce	18/12/2007	642	22,2	7,4	O	N	<	<	NE
Puce	18/12/2007	467			O	N	<	<	NE
Rita	12/12/2007	199	29,3	10,3			<	<	NE
Bob	29/11/2007	185	35,8	11,9			<	<	N
Quinine	07/11/2007	216	32,6	10,8					NE
Nemesis	24/10/2007	466	25,2	8,6	O	O	>	>	NE
Nemesis	26/10/2007	543			O	O	>	>	NE
Nemesis	26/10/2007	459			O	O	>	>	NE
Pichou	28/09/2007	163	38,5	13,5			<	<	N
Miya	24/06/2007	400	27,6	9	O	O	>	>	N
Miya	25/06/2007	463	25	8,8	O	O	>	>	N
Miya	25/06/2007	684	27,6	8,8	O	O	>	>	N
Miya	26/06/2007	318			O	O	>	>	N
Miya	27/06/2007	320			O	O	>	>	N
Manon	27/06/2006	146	35,5	11,4					NE
Manon	30/05/2007	146	42	14,4					NE
Brutus	30/05/2007	211	30	10,2					FIV+Felv-
Moïna	13/10/2006	182	39,1	12,9			>	>	NE
Saba	20/04/2007	426							NE

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
St Clair	09/02/2008	195	28,2	9,7	(RTCF) Chir amputation sur gangrène, Pneumomédiastin, IRC + IRA choc septique	12/02/2008
St Clair	10/02/2008	392			(RTCF) Chir amputation sur gangrène, Pneumomédiastin, IRC + IRA choc septique	12/02/2008
St Clair	11/02/2008	327			(RTCF) Chir amputation sur gangrène, Pneumomédiastin, IRC + IRA choc septique	12/02/2008
St Clair	12/02/2008	429			(RTCF), Pneumomédiastin, IRC + IRA choc septique, convulsions	12/02/2008
Gribouille	19/09/2007	217	25,6	9,1	(urétrostomie) Hyphéma, uvéite, Souffle II/VI, ITU, phéochromocytome, abs hyperthyroïdie, lymphopénie lég.	>25/01/2009
Gribouille	03/10/2007	202			(Hyphéma, uvéite), Souffle, (urétrostomie), Souffle, (urétrostomie), IRC	>25/01/2009
Gribouille	15/01/2008	247			(Hyphéma, uvéite), Souffle, (urétrostomie), phéochromocytome, ITU, HTA, IRC	>25/01/2009
Gribouille	29/01/2008	243			(Hyphéma, uvéite), Souffle, (urétrostomie), phéochromocytome, ITU, HTA, IRC	>25/01/2009
Minette 2	05/01/2008	430			Hyphéma, souffle III/VI, (tumeurs mammaires), HTA, IRC, abs hyperthyroïdie	>17/01/2008
Minette	10/01/2008	361			Hyphéma, souffle III/VI, (tumeurs mammaires), HTA, IRC, abs hyperthyroïdie	>17/01/2008
Minette	17/10/2008	502			Hyphéma, souffle III/VI, (tumeurs mammaires), HTA, IRC, abs hyperthyroïdie	>17/01/2008
Canaille	21/12/2007	186	18,1	6,6	Hyperthyroïdie, (AVP), IRC, FIV+, souffle III/VI	>11/01/2008
Canaille	11/01/2008	208	23,6	8,1	Hyperthyroïdie, (AVP), IRC, FIV+ (WB), souffle III/VI	>11/01/2008
Poupette	20/12/2007	140	34,9	12	Pneumonie lobaire chronique, IRC	27/03/2008
Poupette	21/02/2008	158	32,7	11,5	Dyspnée sévère restrictive, épanchement pleural, consolidations pulmonaires, suspi, Lymphome médiastinal, IRC	27/03/2008
Puce	16/12/2007	474	27,3	9,5	IRC, souffle II/VI	>20/12/2007
Puce	17/12/2007	987			IRC, souffle II/VI	>20/12/2007
Puce	18/12/2007	642	22,2	7,4	IRC, tubulopathie, souffle II/VI	>20/12/2007
Puce	18/12/2007	467			IRC, tubulopathie, souffle II/VI	20/12/2007
Rita	12/12/2007	199	29,3	10,3	Convulsions d'origine intra-crânienne, ptyalisme, changement comportement, discrète hypoalbuminémie	>20/12/2007
Bob	29/11/2007	185	35,8	11,9	Syndrome fébrile d'origine indéterminé	>11/12/2008
Quinine	07/11/2007	216	32,6	10,8	Ptyalisme, halitose, plaie langue, IRC modérée	04/12/2007
Nemesis	24/10/2007	466	25,2	8,6	Halitose, Vom. Chron., Splénomégalie, abcès, IRC	>26/10/2007
Nemesis	26/10/2007	543			Halitose, Vom. Chron., Splénomégalie, abcès, IRC	>26/10/2007
Nemesis	26/10/2007	459			Halitose, Vom. Chron., Splénomégalie, abcès, IRC	>26/10/2007
Pichou	28/09/2007	163	38,5	13,5	Coryza chronique, polyphagie, absence hyperthyroïdie, IRC	>28/09/2007
Miya	24/06/2007	400	27,6	9	Pollakiurie, halitose, IRC	>27/06/2007
Miya	25/06/2007	463	25	8,8	Pollakiurie, halitose, IRC, leucocytose importante	>27/06/2007
Miya	25/06/2007	684	27,6	8,8	Pollakiurie, halitose, IRC	>27/06/2007
Miya	26/06/2007	318			Pollakiurie, halitose, IRC	>27/06/2007
Miya	27/06/2007	320			Pollakiurie, halitose, IRC	>27/06/2007
Manon	27/06/2006	146	35,5	11,4	Suivi dermatite exfoliative, IRC	>28/05/2008
Manon	30/05/2007	146	42	14,4	Suivi dermato vasculaires chroniques, polyphagie, prise de poids (ttt cortico), IR	>28/05/2008
Brutus	30/05/2007	211	30	10,2	Suivi gingivostomatite, FIV+, IRC	01/06/2007
Moïna	13/10/2006	182	39,1	12,9	Mydriase bilatérale, cécité, HTA, Polyphagie, abs. Hyperthyroïdie, IRC	>15/05/2007
Saba	20/04/2007	426			Intoxication à la perméthrine, signes nerveux, hyperesthésie, (IRC)	>30/04/2007

Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%Ré	Rétic	Ebl	Frottis	A/R	PAs	P	
Saba			643	>50	23/04/2007	6																
Saba			478	38,2	25/04/2007	6															1,84	
Saba			333	22,2	30/04/2007	6		NE	NE	25,1	8,6	40	13,8	34,1	NE	NE	NE	NE	?	0,79		
Naya	SB	F	145	13	26/04/2007	8				34,3	11,3											
Léa	S/A	F	145	10,9	24/04/2007	13				32,1	10,6											
Minette	Eur	F	317	22	20/04/2007	15				38,8	13,3											
Praline	Eur	F	163	12	19/04/2007	10		0	NE	24,3	7,9	47	15,4	32,5	0,35	25650	0	NE	A			
Mysti	Eur	F	171	11,6	18/04/2007	8				40,2	13,8									165		
Tim	S/A	M	222	33,9	18/04/2007	18				35,5	11,4											
Fidji	S/A	M	184	14,8	06/03/2006	14	0,6															
Fidji			278	25	23/05/2006	14																
Fidji			231	25,1	02/06/2006	14														210	1,73	
Fidji			240	31	09/06/2006	14														230	0,22	
Fidji			361	32	22/09/2006	14		5	NE	26,2	9,2									180	2,14	
Fidji			355	28,3	25/09/2006	14														180		
Fidji			402	21,5	02/02/2007	15		5	NE	25,1	8,9	46	16,2	35,3	NE	NE	NE	NE	?	200	1,66	
Fidji			329	17,4	05/02/2007	15														115-180		
Fidji			330	21,1	05/02/2007	15														115		
Fidji			419	33,3	23/02/2007	15														180		
Fidji			507	36	17/04/2007	15														180		
Hippie	LYNX	F	141	14,3	23/03/2007	15				41,1	13,8									218		
Macdo	Eur	M	144	7,7	14/03/2007	5				41,2	13,8											
Mimoune	Eur	M	205	24,5	13/03/2007	5,5		3	NE	22,8	7,7	38	12,7	33,9	0	0	0	NE	A	210	1	
Baltazar	Eur	F	253	23	13/03/2007	15				30,6	10,1											
Trésor	PERS	M	147	9,7	23/02/2007	4				40,3	12,6											
Baya	Eur	F	145	11,8	22/02/2007	7				44,3	14,1											
Rahan	Eur	M	384	34,6	21/02/2007	3		5	NE	12,4	3,6	40	11,8	29,2	0	0	0	NE	A		4,6	
Noiret	Eur	M	144	6,4	31/01/2007	13				30,2	10,1									95		
Manouchka	Eur	F	157	8,5	10/11/2006	12				33,5	10,8											
Gribouille	Eur	M	311	22,3	18/10/2006	10		5	NE	29,6	10,1											
Poupette	Eur	F	335	21,3	17/10/2006	16,5		NE	70	29,7	9,7										1	
Canelle	Eur	M	441	68,1	08/10/2006	6		5	90	23,1	7,4	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	A	170	6,46	
Canelle			649	53,2	09/10/2006	6		7	NE	21,3	7	44	14,4	32,7	0	0	0	NE	A	170	3,12	
Canelle			638	53,5	10/10/2006	6																
Canelle			588	48,2	11/10/2006	6																
Canelle			683	45,1	12/10/2006	6		2	NE	19,5	6,4	44	14,4	32,6	0	0	0	NE	A			
Canelle			651	40,1	13/10/2006	6																

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	K+	Culot	ano/dysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poil piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâtes	Hypoth.
Saba	23/04/2007	643					O	N						O		N
Saba	25/04/2007	478			4,2		O	N						O		N
Saba	30/04/2007	333	25,1	8,6										O		
Naya	26/04/2007	145	34,3	11,3								N	N		N	N
Léa	24/04/2007	145	32,1	10,6			O		O							
Mirette	20/04/2007	317	38,8	13,3	3,9			N	O			O		O	O	
Praline	19/04/2007	163	24,3	7,9				N								
Mysti	18/04/2007	171	40,2	13,8		A	N	N	O							
Tim	18/04/2007	222	35,5	11,4												
Fidji	06/03/2006	184				I	O	O	O	O	O	N	N	O	N	O
Fidji	23/05/2006	278				A	O	O	N	O	O	N	O	O	O	O
Fidji	02/06/2006	231			3,5		O	O	N	O	O	N				O
Fidji	09/06/2006	240			3,5		O	O	N	O	O	N	N	PU		O
Fidji	22/09/2006	361	26,2	9,2	4	I	O	O	O	O	O					
Fidji	25/09/2006	355				I	N	O	O	O	O					
Fidji	02/02/2007	402	25,1	8,9	2,7		O	O	O	O	O					O
Fidji	05/02/2007	329			2,9		N	O	O	O	O					O
Fidji	05/02/2007	330					N	O	O	O	O					O
Fidji	23/02/2007	419			3,4		N	O	N	O	O	N	O		N	O
Fidji	17/04/2007	507			3,3		O	O	O	O	O	N		O		O
Hippie	23/03/2007	141	41,1	13,8	3,7		N		N							N
Macdo	14/03/2007	144	41,2	13,8			N									
Mimourne	13/03/2007	205	22,8	7,7		I					N			O	N	
Baltazar	13/03/2007	253	30,6	23		A	O		O			N	N	O	O	
Trésor	23/02/2007	147	40,3	12,6	3		O		O		O	O	O	N		O
Baye	22/02/2007	145	44,3	14,1			N	O	O			O		O	O	N
Rahan	21/02/2007	384	12,4	3,6	3,5	I	O	O	O			N	N	anurie	O	O
Noiret	31/01/2007	144	30,2	10,1			O		O			O			N	O
Manouchka	10/11/2006	157	33,5	10,8											N	O
Gribouille	18/10/2006	311	29,6	10,1			O		O					O	N	O
Poupette	17/10/2006	335	29,7	9,7			O		O		O	O		O		N
Canelle	08/10/2006	441	23,1	7,4	3	I	N	O	O	O	O	O		O		O
Canelle	09/10/2006	649	21,3	7	3,7	I	N	O	O	O	O	O		O		O
Canelle	10/10/2006	638			4,6	I	O	O	O	O	O	O	O	O		N
Canelle	11/10/2006	588			3,4	I	O	O	O	O	O	O	O	O		N
Canelle	12/10/2006	683	19,5	6,4			N	O	N	O	O	N	N	O		N
Canelle	13/10/2006	651					N	O	N	O	O	N	N	O		N

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC IR	Evol. IR	FELV-FIV
Saba	23/04/2007	643					>	>	NE
Saba	25/04/2007	478					>	>	NE
Saba	30/04/2007	333	25,1	8,6			>	>	NE
Naya	26/04/2007	145	34,3	11,3			>	>	NE
Léa	24/04/2007	145	32,1	10,6	Lésions chron.		>	>	NE
Minette	20/04/2007	317	38,8	13,3			>	>	NE
Praline	19/04/2007	163	24,3	7,9					NE
Mysti	18/04/2007	171	40,2	13,8	O		>	>	NE
Tim	18/04/2007	222	35,5	11,4					NE
Fidji	06/03/2006	184				N	>	>	NE
Fidji	23/05/2006	278				N	>	>	NE
Fidji	02/06/2006	231				N	>	>	NE
Fidji	09/06/2006	240				O	>	>	NE
Fidji	22/09/2006	361	26,2	9,2		O	>	>	NE
Fidji	25/09/2006	355				O	>	>	NE
Fidji	02/02/2007	402	25,1	8,9		O	>	>	NE
Fidji	05/02/2007	329				O	>	>	NE
Fidji	05/02/2007	330				O	>	>	NE
Fidji	23/02/2007	419				O	>	>	NE
Fidji	17/04/2007	507					>	>	NE
Hippie	23/03/2007	141	41,1	13,8					NE
Macdo	14/03/2007	144	41,2	13,8					NE
Mimourne	13/03/2007	205	22,8	7,7	Lésions chron.		>	>	FIV+ ? Felv-
Baltazar	13/03/2007	253	30,6	23			>	>	NE
Trésor	23/02/2007	147	40,3	12,6					NE
Baye	22/02/2007	145	44,3	14,1			>	>	NE
Rahan	21/02/2007	384	12,4	3,6	aiguës + chron.		>	>	N
Noiret	31/01/2007	144	30,2	10,1			v	v	N
Manouchka	10/11/2006	157	33,5	10,8					NE
Gribouille	18/10/2006	311	29,6	10,1		O			FIV+ Felv-
Poupette	17/10/2006	335	29,7	9,7		O	>	>	NE
Canelle	08/10/2006	441	23,1	7,4	Lésions chron.		v	v	NE
Canelle	09/10/2006	649	21,3	7	Lésions chron.	O	v	v	NE
Canelle	10/10/2006	638			Lésions chron.	O	v	v	NE
Canelle	11/10/2006	588			Lésions chron.	O	v	v	NE
Canelle	12/10/2006	683	19,5	6,4	Lésions chron.	O	v	v	NE
Canelle	13/10/2006	651			Lésions chron.	O	v	v	NE

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Saba	23/04/2007	643			Suivi intoxication à la perméthrine, signes nerveux, hyperesthésie, (IRC)	>30/04/2007
Saba	25/04/2007	478			Suivi intoxication à la perméthrine, signes nerveux, hyperesthésie, (IRC)	>30/04/2007
Saba	30/04/2007	333	25,1	8,6	Suivi intoxication à la perméthrine, signes nerveux, hyperesthésie, (IRC)	>30/04/2007
Naya	26/04/2007	145	34,3	11,3	Bilan chat âgé pré-ovariectomie, IRC	>26/04/2007
Léa	24/04/2007	145	32,1	10,6	CMH, hépatocarcinome, ulcères buccaux, IRC, souffle IV/VI	>12/06/2007
Minette	20/04/2007	317	38,8	13,3	Suivi IRC	>20/04/2007
Praline	19/04/2007	163	24,3	7,9	Fibrosarcome de haut grade, IRC	05/10/2007
Mysti	18/04/2007	171	40,2	13,8	Suivi leucopénie et thrombopénie chroniques (=> cortico), suivi IRC	18/04/2007
Tim	18/04/2007	222	35,5	11,4	Bilan chat âgé pré-opératoire, othématome, IRC	>18/04/2007
Fidji	06/03/2006	184			Suivi IRC (HTA), abs hyperthyroïdie	>17/04/2007
Fidji	23/05/2006	278			Suivi IRC (HTA), abs hyperthyroïdie	>17/04/2007
Fidji	02/06/2006	231			Suivi IRC, HTA	>17/04/2007
Fidji	09/06/2006	240			Suivi IRC, HTA	>17/04/2007
Fidji	22/09/2006	361	26,2	9,2	Suivi IRC, HTA	>17/04/2007
Fidji	25/09/2006	355			Suivi IRC, HTA	>17/04/2007
Fidji	02/02/2007	402	25,1	8,9	Suivi IRC, HTA	>17/04/2007
Fidji	05/02/2007	329			Suivi IRC, HTA, traitement anti-hypertenseur.	>17/04/2007
Fidji	05/02/2007	330			Suivi IRC, HTA, traitement anti-hypertenseur.	>17/04/2007
Fidji	23/02/2007	419			Suivi IRC, HTA, souffle IV/VI	>17/04/2007
Fidji	17/04/2007	507			Suivi IRC, HTA, Halitose, souffle IV/VI	>17/04/2007
Hippie	23/03/2007	141	41,1	13,8	Bilan gériatrique, Eternuements (fibrose pulmonaire ou bronchite), IRC, absence hyperthyroïdie	>23/03/2007
Macdo	14/03/2007	144	41,2	13,8	Bilan pré-opératoire masse mandibulaire, IRC	>14/03/2007
Mimoune	13/03/2007	205	22,8	7,7	Suivi IRC, HTA, FIV+, hypoalbuminémie légère.	>13/03/2007
Baltazar	13/03/2007	253	30,6	23	Suivi IRC, abs hyperthyroïdie	19/03/2007
Trésor	23/02/2007	147	40,3	12,6	Dematite par allergie aux piqûres de puces. IR	>23/02/2007
Baya	22/02/2007	145	44,3	14,1	Mastocytose systémique, épanchement abdo., hématurie, IR	>27/02/2007
Rahan	21/02/2007	384	12,4	3,6	MBAUF obstruct. chroniques, pyélectasie bilatérale, IRC. Leucopénie et thrombopénie marquées, ictère	23/02/2007
Noiret	31/01/2007	144	30,2	10,1	(convulsions), hypotension, CMR décompensée, bruit de galop	05/02/2007
Manouchka	10/11/2006	157	33,5	10,8	Toux importante, discordance	>06/03/2007
Gribouille	18/10/2006	311	29,6	10,1	Stomatite ulcéreuse, uvéite + masse oculaire, FIV+, suspicion lymphome rénal	19/10/2006
Poupette	17/10/2006	335	29,7	9,7	IRC, malpropreté fécale et urinaire, discrète hypoalbuminémie	08/11/2006
Canelle	08/10/2006	441	23,1	7,4	Troubles du comportement, ventroflexion, Encéphalose urémique, IRC, abs. hyperthyroïdie, hyperparathyroïdisme sec.	15/11/2006
Canelle	09/10/2006	649	21,3	7	Troubles du comportement, ventroflexion, Encéphalose urémique, IRC, abs. hyperthyroïdie, hyperparathyroïdisme sec.	15/11/2006
Canelle	10/10/2006	638			Troubles du comportement, ventroflexion, Encéphalose urémique, IRC, abs. hyperthyroïdie, hyperparathyroïdisme sec.	15/11/2006
Canelle	11/10/2006	588			IRC, abs. Hyperthyroïdie	15/11/2006
Canelle	12/10/2006	683	19,5	6,4	IRC, abs. Hyperthyroïdie	15/11/2006
Canelle	13/10/2006	651			IRC, abs. Hyperthyroïdie	15/11/2006

dossier#	Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%Ré	Rétic	Ebl	Frottis	A/R	PAS
L02-885	Canelle			978	44,5	17/10/2006	6		2	NE	18,1	6,1	44	14,7	33,5	0,16	12390	0	NE	A	
L06-3731	Tania	Eur	M	968	71,4	17/07/2006	16				38,8										
L05-1054	Camille	Eur	F	151	5,8	24/02/2005	14				39,3	12,8									
L05-1054	Camille			259	16,6	15/05/2006	14				35,8	11,9									
L05-1054	Camille			200	22,8	07/06/2006	14														135
L05-1054	Camille			203	24,6	27/06/2006	14														
L06-3449	Hermès	Eur	M	276	24	19/06/2006	18														270
L06-3449	Hermès	Eur	M	359	35,6	20/06/2006	18														
L06-3449	Hermès			359	35,6	20/06/2006	18														
L06-3449	Hermès			277	27	30/06/2006	18		5	80	26,1	8	NE	NE	NE	NE	NE	NE	Lymphocytose	?	160
L00-36452	Tigger	Eur	M	150	9	08/06/2006	5				39,2	13,1									
L06-3228	Bibi	Eur	F	1108	85,7	07/06/2006	10		5	NE	18,8	6,8	47	17,2	36,3	0	0	0	NE	A	
L06-3228	Bibi			797	66,5	08/06/2006	10														
L00-8674	Willy	SB	M	153	11,6	21/05/2006	17		8	67	30										
L00-8674	Willy			195	22	24/05/2006	17		3	NE	25,6	9,1	48	17,1	35,5	NE	NE	NE	Leucocytose	?	
L00-36667	Hollen	PERS	F	221	15,4	17/03/2004	12														
L00-36667	Hollen			200	13,6	08/04/2004	12														
L00-36667	Hollen			377	25,6	18/04/2006	14				32,4	10,4									
L00-36667	Hollen			328	27,2	19/04/2006	14		3	NE	27	9									
L00-36667	Hollen			278	30,8	21/04/2006	14														
L05-3757	Feline	Eur	F	187	9,7	13/09/2005	9				43,2	13,3									
L05-3757	Feline			169	8,1	04/07/2006	9														
L06-1819	Mickey	Eur	M	223	9,3	31/03/2006	14				49,3	16,2									
L05-5506	Chouette	Eur	F	184	14	08/12/2005	6				47,2	15,2									
L05-5506	Chouette			216	12,3	08/12/2005	6				44,4	12,3									
L06-1437	Melusine	Eur	F	171	12,3	24/03/2006	14				43,4	13,9									165
L06-1607	Lisa	Eur	F	153	10,9	21/03/2006	7				35,7	11,1									
L00-27302	Feline	Eur	F	148	6,1	15/03/2006	13				32,9	11,1									
L06-504	Gribouille	Eur	F	175	12,8	07/03/2006	16		5	NE	31,6	9,9									
L06-1199	Neige	SIA	F	146	0,5	06/03/2006	8				47,2	16,1									
L00-20374	Mina	Eur	F	215	9,2	20/02/2006	9				36,3	12									
L06-453	Flocon	Eur	M	146	8,8	20/02/2006	12				42	14,1									
L06-845	Charly	Eur	M	229	29,7	13/02/2006	14				34,4	10,9									
L05-5650	Minette 3	Eur	F	170	16,8	16/12/2005	17		0	NE	23,9	7,8	44	14,4	32,7	0	0	0	NE	A	
L05-5650	Minette 3			399	43	04/01/2006	18														norm.
L05-5650	Minette 3			213	19,4	11/01/2006	18														125

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	P	K+	Culot	ano/dysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poil piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâles	Hypoth.
Canelle	17/10/2006	978	18,1	6,1	4,97	4,9										O	N
Tania	17/07/2006	968	38,8			4,74							O			O	
Camille	24/02/2005	151	39,3	12,8									O				Ictère
Camille	15/05/2006	259	35,8	11,9													
Camille	07/06/2006	200			1,82											N	
Camille	27/06/2006	203															N
Hermès	19/06/2006	276				3,7										O	N
Hermès	20/06/2006	359				3,1										O	N
Hermès	20/06/2006	359															
Hermès	30/06/2006	277	26,1	8												O	N
Tigger	08/06/2006	150	39,2	13,1													
Bibi	07/06/2006	1108	18,8	6,8	6,91	4,3										O	N
Bibi	08/06/2006	797														O	N
Willy	21/05/2006	153	30		150	3,7										O	N
Willy	24/05/2006	195	25,6	9,1	120		A										anurie
Hollen	17/03/2004	221															N
Hollen	08/04/2004	200															N
Hollen	18/04/2006	377	32,4	10,4		3,9										O	O
Hollen	19/04/2006	328	27	9	1,88											O	O
Hollen	21/04/2006	278															
Feline	13/09/2005	187	43,2	13,3													
Feline	04/07/2006	169															
Mickey	31/03/2006	223	49,3	16,2													N
Choupette	08/12/2005	184	47,2	15,2													N
Choupette	08/12/2005	216	44,4	12,3													N
Melusine	24/03/2006	171	43,4	13,9													N
Lisa	21/03/2006	153	35,7	11,1		3,4											N
Feline	15/03/2006	148	32,9	11,1													O
Gribouille	07/03/2006	175	31,6	9,9													O
Neige	06/03/2006	146	47,2	16,1													
Mina	20/02/2006	215	36,3	12													
Flocon	20/02/2006	146	42	14,1													N
Charly	13/02/2006	229	34,4	10,9		3,8											O
Minette 3	16/12/2005	170	23,9	7,8	130												O
Minette 3	04/01/2006	399															O
Minette 3	11/01/2006	213			1,8												O

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC IR	Evol. IR	FELV-FIV
Canelle	17/10/2006	978	18,1	6,1	Lésions chron.		<	<	NE
Tania	17/07/2006	968	38,8		lésions chron.				NE
Camille	24/02/2005	151	39,3	12,8			<	<	NE
Camille	15/05/2006	259	35,8	11,9					NE
Camille	07/06/2006	200							NE
Camille	27/06/2006	203				N			NE
Hermès	19/06/2006	276					>	>	NE
Hermès	20/06/2006	359					>	>	NE
Hermès	20/06/2006	359							NE
Hermès	30/06/2006	277	26,1	8			>	>	NE
Tigger	08/06/2006	150	39,2	13,1					NE
Bibi	07/06/2006	1108	18,8	6,8	lésions chron.	O	>	>	NE
Bibi	08/06/2006	797			lésions chron.	O	>	>	NE
Willy	21/05/2006	153	30				>	>	NE
Willy	24/05/2006	195	25,6	9,1			>	>	NE
Hollen	17/03/2004	221							NE
Hollen	08/04/2004	200							NE
Hollen	18/04/2006	377	32,4	10,4					NE
Hollen	19/04/2006	328	27	9					NE
Hollen	21/04/2006	278							NE
Feline	13/09/2005	187	43,2	13,3					NE
Feline	04/07/2006	169							NE
Mickey	31/03/2006	223	49,3	16,2					NE
Chouquette	08/12/2005	184	47,2	15,2					NE
Chouquette	08/12/2005	216	44,4	12,3					NE
Melusine	24/03/2006	171	43,4	13,9					NE
Lisa	21/03/2006	153	35,7	11,1			<	<	N
Feline	15/03/2006	148	32,9	11,1					N
Gribouille	07/03/2006	175	31,6	9,9					N
Neige	06/03/2006	146	47,2	16,1					NE
Mina	20/02/2006	215	36,3	12					NE
Flocon	20/02/2006	146	42	14,1					NE
Charly	13/02/2006	229	34,4	10,9	O		<	<	NE
Minette 3	16/12/2005	170	23,9	7,8					NE
Minette 3	04/01/2006	399							NE
Minette 3	11/01/2006	213							NE

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Canelle	17/10/2006	978	18,1	6,1	Suivi IRC	15/11/2006
Tania	17/07/2006	968	38,8		Ulcères buccaux, Kystes rénaux, lésions pancréatiques, nodules spléniques, IRC	17/07/2006
Camille	24/02/2005	151	39,3	12,8	Cholangio-hépatite, pancréatite, IRC	>27/06/2006
Camille	15/05/2006	259	35,8	11,9	Bilan pré-opératoire, masses à la base des oreilles, IRC	>27/06/2006
Camille	07/06/2006	200			(Cholangio-hépatite, dyspnée), Suivi IRC	>27/06/2006
Camille	27/06/2006	203			(Cholangio-hépatite, dyspnée), Suivi IRC	>27/06/2006
Hermès	19/06/2006	276			Epanchement pleural (alternance Hypo-Hyperthy, IRC), décollement rétiné, CMH, Insuffisance aortique, Hypertthyroïdie, HTA	>16/07/2006
Hermès	20/06/2006	359			Epanchement pleural (alternance Hypo-Hyperthy, IRC), décollement rétiné, CMH, Insuffisance aortique, Hypertthyroïdie, HTA	>16/07/2006
Hermès	20/06/2006	359			Epanchement pleural (alternance Hypo-Hyperthy, IRC), décollement rétiné, CMH, Insuffisance aortique, Hypertthyroïdie, HTA	>16/07/2006
Hermès	30/06/2006	277	26,1	8	Epanchement pleural (alternance Hypo-Hyperthy, IRC), décollement rétiné, CMH, Insuffisance aortique, Hypertthyroïdie, HTA	>16/07/2006
Tigger	08/06/2006	150	39,2	13,1	Suivi crises convulsives, IRC	>08/06/2006
Bibi	07/06/2006	1108	18,8	6,8	IRC stade IV et hyperparathyroïdisme secondaire sévère	07/06/2006
Bibi	08/06/2006	797			IRC stade IV et hyperparathyroïdisme secondaire sévère	07/06/2006
Willy	21/05/2006	153	30		(IRC, cystites multiples) DH sévère. IRA post. Endocardiose mitrale, encéphalopathie corticcale diffuse	>22/05/2006
Willy	24/05/2006	195	25,6	9,1	(IRC déb.) abs. hypertthyroïdie. + pyélectasie + ITU, hématurie	>22/05/2006
Hollen	17/03/2004	221			Bilan gériatrique	>20/04/2006
Hollen	08/04/2004	200			Suivi IRC	>20/04/2006
Hollen	18/04/2006	377	32,4	10,4	Suivi IRC	>20/04/2006
Hollen	19/04/2006	328	27	9	Suivi IRC	>20/04/2006
Hollen	21/04/2006	278			Suivi IRC	>20/04/2006
Feline	13/09/2005	187	43,2	13,3	Bilan pré-opératoire, fibrosarcome	03/10/2006
Feline	04/07/2006	169			Récidive fibrosarcome, bilan pré-opératoire	03/10/2006
Mickey	31/03/2006	223	49,3	16,2	Gingivite sévère, ulcères buccaux, tartre ++, IRC débutante	>05/04/2006
Chouquette	08/12/2005	184	47,2	15,2	Bilan pré-opératoire, retrait masse cuisse, IRC débutante	01/12/2006
Chouquette	08/12/2005	216	44,4	12,3	Récidive fibrosarcome, bilan	01/12/2006
Melusine	24/03/2006	171	43,4	13,9	(tumeurs mammaires), bilan gériatrie, toux, HTA, masses sous-cutanées	>24/03/2006
Lisa	21/03/2006	153	35,7	11,1	Entérite chronique à Toxoplasma, bradycardie, bronchopneumopathie chronique.	29/05/2009
Feline	15/03/2006	148	32,9	11,1	(anémie) Suivi complexe gingivo-stomatite félin : traitement immunosuppresseur, ulcères buccaux	>20/11/2006
Gribouille	07/03/2006	175	31,6	9,9	(Ostéomyélite, abcès rétro-mandibulaire), Tumeurs mammaires sans métastase, toux	>17/05/2006
Neige	06/03/2006	146	47,2	16,1	Bilan pré-opératoire, hystérectomie	>25/03/2006
Mina	20/02/2006	215	36,3	12	Bilan pré-opératoire, tumeurs mammaires	>06/02/2007
Flocon	20/02/2006	146	42	14,1	Récidive fibrosarcome, souffle cardiaque	>06/03/2006
Charly	13/02/2006	229	34,4	10,9	Difficultés locomotrices, CMR., stomatite, Hépatomég., IRC, Diabète sucré	>03/03/2006
Minette 3	16/12/2005	170	23,9	7,8	Bilan gériatrie, Souffle systolique III/VI, fibrosarcome queue, IRC, HTA	>10/02/2006
Minette 3	04/01/2006	399			Bilan gériatrie, Souffle systolique III/VI, caudectomie, IRC, HTA	>10/02/2006
Minette 3	11/01/2006	213			suivi IRC, Souffle systolique III/VI	>10/02/2006

dossier#	Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%Ré	Rétic	Ebl	Frottis	A/R	
L05-5650	Minette 3			201	17,7	10/02/2006	18														
L06-713	Orky	PERS	M	151	7,2	06/02/2006	6				39,7	12,9									
L05-240	Calypso	Eur	F	196	10,3	17/01/2005	11,5														
L05-240	Calypso			157	10,3	11/02/2005	11,5														
L05-240	Calypso			180		11/01/2006	13				31,3	10,6									
L06-332	Mitsu	CHAR	M	162	13,4	19/01/2006	5				47,4	16,3									
L06-138	Mikado	Eur	M	191	23	10/01/2006	8	0	58		22,1	7,3	53	17,4	33	2,15	9 E4	0	NE	R	
L05-133	Léo	Eur	M	140	12,4	05/01/2006	15	5	NE		26,1	8,1	55	17	30,9	1,23	58302	4824	Thrombopénie	R	
L05-5014	Coquin	PERS	M	193	14,6	05/01/2006	11				41,1	13,6									
L05-5584	Odyssé	S/A	M	252	18,4	13/12/2005	7				37,1	12,4									
L05-5584	Odyssé			198	17,3	16/12/2005	7														
L05-5370	Heros	PERS	M	999	102	01/12/2005	13	7	89		25,3	9,7	39	14,9	38,1	0	0	0	NE	A	
L05-5289	Ulysse	Eur	M	449	40,8	27/11/2005	10	5	75		30	11									
L05-5289	Ulysse			146	23,6	28/11/2005	10	NE	NE		24,1	8,8	40	14,4	36,3	NE	NE	NE	NE	?	
L05-4940	Mirrette	Eur	F	227	51,2	10/11/2005	13				34,5	12,2									
L00-24994	Beethoven	Eur	M	142	10,5	28/10/2005	9				34,8	11,7									
L05-4655	La Fille	SB	F	231	14	27/10/2005	7	0,4			33,1	11									
L05-4492	Poupette	Eur	F	771	41	19/10/2005	12		5	NE	28,3	10,4									
L05-499	Coca	Eur	F	142	10,5	19/10/2005	11				42,4	14,5									
L05-4453	Daisy	Eur	F	215	30,7	18/10/2005	5		7	NE	14,9	4,8	42	13,6	32,3	0	0	0	leucocytose, hémobart.	A	
L05-4426	Titus	Eur	M	150	14,8	17/10/2005	12		5	72	25	8,3	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	?	
L05-4426	Titus			167	12,7	18/10/2005	12		NE	62	25		NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	?	
L05-4315	Hiago	CHAR	M	148	13,7	11/10/2005	13				37,3	12,4									
L05-4049	Félicie	Eur	F	181	13,6	28/09/2005	15				32,6	11									
L05-3980	Félix 2	Eur	M	445	30,7	24/09/2005	9		3	NE	34,1	9,4									
L05-3980	Félix 2			355	30,4	26/09/2005	9		0	70	20,8	7,1	47	15,9	34	0	0	0	NE	A	
L05-3980	Félix 2			167	21,9	29/09/2005	9		NE	NE	20,6	6,8	52	17,2	32,9	0	0	0	NE	A	
L00-32517	Caline	Eur	F	232	23,4	22/09/2005	12		5	75	23,9	8,1	52	17,4	33,7	0	0	0	leucocytose neutro lég	A	
L05-3820	Feliz	Eur	M	156	9,5	15/09/2005	15		NE	NE	28,7	9,1									
L05-3258	Wolfie	SB	M	467	29,3	26/06/2005	6				35										
L05-3258	Wolfie			194	13,1	27/06/2005	6														
L05-3258	Wolfie			201	14,1	28/06/2005	6														
L00-7263	Elliott	Eur	M	168	10,6	23/06/2005	13				34	10,9									
L05-2943	Gribouillette	Eur	F	202	9,7	03/06/2005	10				45,9	15,3									
L05-2910	Bigoudi	S/A	M	246	15,1	02/06/2005	18		3	NE	30,7	10									
L05-2620	Arthur	Eur	M	143	8,2	19/05/2005	12				39,2	13,7									

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	PAs	P	K+	Culot	ano/dysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poils piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâles
Minette 3	10/02/2006	201															
Orky	06/02/2006	151	39,7	12,9	140-150		3,5										
Calypso	17/01/2005	196															
Calypso	11/02/2005	157				1,25											
Calypso	11/01/2006	180	31,3	10,6	140												
Mitsu	19/01/2006	162	47,4	16,3	170		5	A									
Mikado	09/01/2006	191	22,1	7,3	70												
Léo	05/01/2006	140	26,1	8,1	200												
Coquin	05/01/2006	193	41,1	13,6													
Odyssé	13/12/2005	252	37,1	12,4	150-170	2,2	3,4	A									
Odyssé	16/12/2005	198			135			A									
Heros	01/12/2005	999	25,3	9,7		6,66	4,3										
Ulysse	27/11/2005	449	30	11	165		3,9	I									
Ulysse	28/11/2005	146	24,1	8,8	200			I									
Minette	10/11/2005	227	34,5	12,2													
Beethoven	28/10/2005	142	34,8	11,7													
La Fille	27/10/2005	231	33,1	11		1,36											
Poupette	19/10/2005	771	28,3	10,4	110		4,1										
Coca	19/10/2005	142	42,4	14,5													
Daisy	18/10/2005	215	14,9	4,8													
Titus	17/10/2005	150	25	8,3	150-180												
Titus	18/10/2005	167	25		150-180		4,2										
Hiago	11/10/2005	148	37,3	12,4													
Félicie	28/09/2005	181	32,6	11													
Félix 2	24/09/2005	445	34,1	9,4			3,5										
Félix 2	26/09/2005	355	20,8	7,1	120	1,5											
Félix 2	29/09/2005	167	20,6	6,8	120	1,5	6,6	I									
Caline	22/09/2005	232	23,9	8,1		1,92	3,6	I									
Feliz	15/09/2005	156	28,7	9,1													
Wolfie	26/06/2005	467	35				3,9										
Wolfie	27/06/2005	194				1,63		A									
Wolfie	28/06/2005	201				1,63		A									
Elliott	23/06/2005	168	34	10,9			4,17										
Gribouillette	03/06/2005	202	45,9	15,3													
Bigoudi	02/06/2005	246	30,7	10													
Arthur	19/05/2005	143	39,2	13,7													

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Hypoth.	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC IR	Evol. IR	FELV-FIV
Minette 3	10/02/2006	201			N					NE
Orky	06/02/2006	151	39,7	12,9	N	Lésions sévères				NE
Calypso	17/01/2005	196			O					NE
Calypso	11/02/2005	157								NE
Calypso	11/01/2006	180	31,3	10,6	N					NE
Mitsu	19/01/2006	162	47,4	16,3	O					NE
Mikado	09/01/2006	191	22,1	7,3	O		N	>	>	N
Léo	05/01/2006	140	26,1	8,1	N	O	N			N
Coquin	05/01/2006	193	41,1	13,6						NE
Odyssé	13/12/2005	252	37,1	12,4	N	chron. + aiguës	O	>	>	NE
Odyssé	16/12/2005	198				O	O	>	>	NE
Heros	01/12/2005	999	25,3	9,7	O	O	O	>	>	NE
Ulysse	27/11/2005	449	30	11	O	O		>	>	NE
Ulysse	28/11/2005	146	24,1	8,8	O	O		>	>	NE
Minette	10/11/2005	227	34,5	12,2	O		O	<	<	NE
Beethoven	28/10/2005	142	34,8	11,7						NE
La Fille	27/10/2005	231	33,1	11		O		<	<	NE
Poupette	19/10/2005	771	28,3	10,4	O		O	<	<	NE
Coca	19/10/2005	142	42,4	14,5						NE
Daisy	18/10/2005	215	14,9	4,8	N		O			FIV+ FELV-
Titus	17/10/2005	150	25	8,3	O			>	>	NE
Titus	18/10/2005	167	25		O					NE
Hiago	11/10/2005	148	37,3	12,4						NE
Félicie	28/09/2005	181	32,6	11						NE
Félix 2	24/09/2005	445	34,1	9,4	O	O	O			NE
Félix 2	26/09/2005	355	20,8	7,1	O	O	O			NE
Félix 2	29/09/2005	167	20,6	6,8	O	O				NE
Caline	22/09/2005	232	23,9	8,1	O	O		>	>	NE
Feliz	15/09/2005	156	28,7	9,1				>	>	NE
Wolfe	26/06/2005	467	35		N	O	O	>	>	NE
Wolfe	27/06/2005	194			N	O	O	>	>	NE
Wolfe	28/06/2005	201			O	O	O	>	>	NE
Elliott	23/06/2005	168	34	10,9				>	>	NE
Gribouillette	03/06/2005	202	45,9	15,3						NE
Bigoudi	02/06/2005	246	30,7	10	N			<	<	NE
Arthur	19/05/2005	143	39,2	13,7	N					NE

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Minette 3	10/02/2006	201			Suivi IRC, Toux sèche, Souffle systolique III/VI, métastases pulmonaires	>10/02/2006
Orky	06/02/2006	151	39,7	12,9	Souffle II/VI, MBAUF post., processus infli. ou tum. abdominal avancé, CMH	07/02/2006
Calyso	17/01/2005	196			Vomissements chroniques, intolérance alimentaire, IRC débutante	>07/02/2006
Calyso	11/02/2005	157			Suivi biochimique, amélioration vom. suite changement alimentaire, IRC débutante.	>07/02/2006
Calyso	11/01/2006	180	31,3	10,6	Bilan gériatrie, Souffle II/VI, abs CMH et hyperthyroïdie	>07/02/2006
Mitsu	19/01/2006	162	47,4	16,3	CMH, Œdème aigu du poumon, dyspnée, toux, syncope, souffle IV/VI	14/03/2006
Mikado	09/01/2006	191	22,1	7,3	Phlegmon généralisé, emphysème SC, suspicion CIVD, souffle IV/VI, hypertension pulmonaire. Infi., hypoalbuminémie lég.	10/01/2006
Léo	05/01/2006	140	26,1	8,1	(IRA pré-rénale), souffle II/VI, CMR, Métaplasie myéloïde rate + foie	09/02/2006
Coquin	05/01/2006	193	41,1	13,6	Bilan pré-détartrage	>05/01/2006
Odyssé	13/12/2005	252	37,1	12,4	(IRC), suivi IRC. Pyélonéphrite, glycosurie, polyurie, HTA.	>16/12/2005
Odyssé	16/12/2005	198			(IRC), suivi IRC. Pyélonéphrite, glycosurie, polyurie, HTA, signes oculaires, HTA	>16/12/2005
Heros	01/12/2005	999	25,3	9,7	IRC stade terminal. Cytologie : exclusion lymphome, tubulopathie ++	02/12/2005
Ulysse	27/11/2005	449	30	11	(IRC), Malpropreté urinaire, Toux sèche, Dyspnée, IRC, épanchement abdo, hernie péricardo-diaphragmatique	>28/11/2005
Ulysse	28/11/2005	146	24,1	8,8	(IRC), Malpropreté urinaire, Toux sèche, Dyspnée, IRC, épanchement abdo, hernie péricardo-diaphragmatique	>28/11/2005
Minette	10/11/2005	227	34,5	12,2	Masse abdominale, Suspicion cancer foie ou rein	10/11/2005
Beethoven	28/10/2005	142	34,8	11,7	Bilan pré-détartrage	>03/11/2005
La Fille	27/10/2005	231	33,1	11	(IRC), IRC, cystite	>27/10/2005
Poupette	19/10/2005	771	28,3	10,4	Suivi IRC, nodules mammaires, toux sèche, dyspnée expiratoire, épanchement pleural, polyphagie, abs hyperthyroïdie	>19/10/2005
Coca	19/10/2005	142	42,4	14,5	Bilan pré-opératoire, tumeurs mammaires sans métastase	>10/05/2006
Daisy	18/10/2005	215	14,9	4,8	FIV+, Souffle II/VI, ulcères buccaux, polyparasitisme, leucocytose, hémobartonellose, IRC	>19/10/2005
Titus	17/10/2005	150	25	8,3	(IRC), AVP 1h avant. Epistaxis bilatéral, dyspnée, fracture mandibulaire, traumatisme crânien, DH	22/10/2005
Titus	18/10/2005	167	25		(IRC), AVP. Epistaxis bilatéral, dyspnée, fracture mandibulaire, traumatisme crânien, atteinte Nerfs II et III	22/10/2005
Hiago	11/10/2005	148	37,3	12,4	Carcinome épidermoïde buccal récidivant. Polyphagie, IRC	>11/10/2005
Félicie	28/09/2005	181	32,6	11	Tumeur bénigne ou maligne cutanée sous-oculaire	>28/09/2005
Félix 2	24/09/2005	445	34,1	9,4	Suivi IRC. Souffle IV/VI. Biopsie: néphrite interstitielle fibrosante	>28/09/2005
Félix 2	26/09/2005	355	20,8	7,1	Suivi IRC. Souffle IV/VI. Biopsie: néphrite interstitielle fibrosante	>28/09/2005
Félix 2	29/09/2005	167	20,6	6,8	Suivi IRC. Souffle IV/VI. Biopsie: néphrite interstitielle fibrosante	>28/09/2005
Caline	22/09/2005	232	23,9	8,1	(cystites +cystotomies multiples, diabète, IRC, anémie débutante), Suivi IRC. abs hyperthyroïdie, suspicion pyélonéphrite	>30/09/2005
Feliz	15/09/2005	156	28,7	9,1	Bilan pré-opératoire tumeur cavité buccale, sans métastase ni lyse osseuse	>11/10/2005
Wolfie	26/06/2005	467	35		(IRC), Hyperthermie,	28/06/2005
Wolfie	27/06/2005	194			IRC + lipidose hépatique, calculs vésicaux, cystite	28/06/2005
Wolfie	28/06/2005	201			IRC + lipidose hépatique, calculs vésicaux, cystite	28/06/2005
Elliott	23/06/2005	168	34	10,9	Suivi IRC	30/06/2005
Gribouillette	03/06/2005	202	45,9	15,3	Crises d'agressivité. Polyphagie. Anisocytose et poikilocytose érythrocytaire, abs hyperthyroïdie.	>06/06/2005
Bigoudi	02/06/2005	246	30,7	10	Adipsie depuis 3 jours, faiblesse train postérieur, IRA+IRC	>02/06/2005
Arthur	19/05/2005	143	39,2	13,7	(Vomissements chroniques), épiphora œil droit, gingivite	>29/01/2007

dossier#	Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%Ré	Rétic	Ebl	Frottis	A/R
L05-2561	Tella	Eur	F	156	9,3	17/05/2005	11		NE	109	24,2	7,9	43	14	32,8	0,07	5670	0	NE	A
L05-2436	Petula	Eur	F	146	6	17/05/2005	9				41,5	14								
L05-1857	Eros	SB	M	320	15,8	07/04/2005	6				36,7	12,5								
L05-1660	Diabolo	Eur	F	838	39,4	28/03/2005	6		8	110	28									
L05-1660	Diabolo			804	>50	29/03/2005	6		8	72	17							NE	NE	A
L05-1660	Diabolo			678	50	30/03/2005	6													
L05-1660	Diabolo	Eur	F	557	49,8	31/03/2005	6	1	NE	80										
L05-1660	Diabolo			459	43,5	01/04/2005	6													
L05-1660	Diabolo			356	45,6	02/04/2005	6													
L05-1660	Diabolo			266	32,8	04/04/2005	6		NE	NE	14,4	4,8	51	17,2	33,5	0,33	22480	0	NE	A
L05-1313	Rouquin	Eur	M	209	10,5	10/03/2005	13				38,7	12,8								
L03-4912	Caméo	PERS	M	239	24,3	21/10/2004	15				32									
L03-4912	Caméo			216	22,4	23/11/2004	15				35									
L03-4912	Caméo			617	44,6	07/03/2005	16		5	75	27									
L03-4912	Caméo			529	47,6	07/03/2005	16													
L05-1102	Nouchka	PERS	F	639	50	27/02/2005	8		8	NE	19,7	6,3	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	?
L05-1102	Nouchka			375	64,3	28/02/2005	8													
L05-1102	Nouchka			413	66,4	01/03/2005	8													
L05-824	Looping	Eur	M	171	18	25/02/2005	14		NE	NE	26,3	9								
L05-947	Marlon	Eur	M	175	22	20/02/2005	15		0	NE	13,4	4	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	?
L05-947	Marlon			156	10,2	21/02/2005	15		NE	NE	16,1	5,4	44	14,6	33,5	3,45	2,8 E5	8%*7,2	Anisocytose, polychrom.	R+/-
L05-915	Arsene	PERS	M	166	10,5	18/02/2005	14				33,9	11,3								
L05-797	Caline	Eur	F	415	43,2	14/02/2005	9				41,2	13,8								
L05-797	Caline			313	32,1	18/02/2005	9													
L05-190	Galopin	Eur	M	155	10,1	13/01/2005	11				34,4	11,1								
L04-5339	Hoby	Eur	F	219	14,6	13/12/2004	11				31,5	10,4								
L04-4991	Capucine	Eur	F	247	17,6	26/11/2004	12				38,6	12,5								
L04-4968	Diamella	Eur	F	156	10,7	25/11/2004	14		NE	NE	30	10,1								
L04-4879	Pacha	Eur	M	257		21/11/2004	13				46,2	14,4								
L04-4879	Pacha			477	65	22/11/2004	13													
L04-4879	Pacha			433	22	22/11/2004	13													
L04-4782	Léo	Eur	M	145		16/11/2004	13				46,6	15,6								
L04-4660	Cookie	Eur	M	143	13,8	09/11/2004	12				35,9	11,8								
L04-4535	Opium	Eur	M	211	13,1	02/11/2004	6		NE	NE	28,4	9,4								
L04-4308	Alizee	Eur	F	199	15,4	25/10/2004	11				38,5	13,5								
L04-4173	Louloute	Eur	F	150	10,2	14/10/2004	2				36,3	12,2								

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	PAs	P	K+	Culot	ano/dysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poil piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâles
Tella	17/05/2005	156	24,2	7,9		3,85			N	O	O		O	O	N	O	N
Petula	17/05/2005	146	41,5	14					N	N	N						
Eros	07/04/2005	320	36,7	12,5													
Diabolo	28/03/2005	838	28				5		O	O	O		O	N	N	O	N
Diabolo	29/03/2005	804	17						O	O	O		O	N	N	O	N
Diabolo	30/03/2005	678					4,58		O	O	O		O	N	N	O	N
Diabolo	31/03/2005	557				4,3	4,38		O	O	O	O	O	N	N	O	N
Diabolo	01/04/2005	459					4,06		N	O	O	O	O	N	N	O	N
Diabolo	02/04/2005	356							N	O	N	O	O	N	N	O	O
Diabolo	04/04/2005	266	14,4	4,8			3,04		N	O	N	O	O	N	N	O	O
Rouquin	10/03/2005	209	38,7	12,8													
Caméo	21/10/2004	239	32		140-145		3,9		O		O						N
Caméo	23/11/2004	216	35		200		3,7				N					oligurie	N
Caméo	07/03/2005	617	27		135-155		4,6		O		O			O	O	O	N
Caméo	07/03/2005	529				2,47			O		O			O	O	O	N
Nouchka	27/02/2005	639	19,7	6,3					O	O	O		O	N	O	O	O
Nouchka	28/02/2005	375					4,23		N	O	O		O	N	O		O
Nouchka	01/03/2005	413					4,23		O	O	O		O	N	O		O
Looping	25/02/2005	171	26,3	9						O			O				
Marlon	20/02/2005	175	13,4	4					O	N	O			O			O
Marlon	21/02/2005	156	16,1	5,4					O	N	O			O			O +ictère
Arsene	18/02/2005	166	33,9	11,3					O				O	O	O		N
Caline	14/02/2005	415	41,2	13,8		2,86			O				O	O	O		N
Caline	18/02/2005	313							N				O		O		N
Galopin	13/01/2005	155	34,4	11,1				A	O	O	O						N
Hoby	13/12/2004	219	31,5	10,4					O	N	N					N	N
Capucine	26/11/2004	247	38,6	12,5		1,12	4,2	A		O	O	O		O	O	O	N
Diamella	25/11/2004	156	30	10,1							N						N
Pacha	21/11/2004	257	46,2	14,4			6,4	I	O	N	O				O	N	N
Pacha	22/11/2004	477					7,6	I	N	N	O					N	N
Pacha	22/11/2004	433					6,3	I	N	N	O					N	N
Léo	16/11/2004	145	46,6	15,6	145				N	N	N		N				N
Cookie	09/11/2004	143	35,9	11,8					O		O						N
Optium	02/11/2004	211	28,4	9,4					O			O			O	N	N
Alizee	25/10/2004	199	38,5	13,5													N
Louloute	14/10/2004	150	36,3	12,2					N	N	N	N	N	O			N

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Hypoth.	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC-IR	Evol. IR	FELV-FIV
Tella	17/05/2005	156	24,2	7,9	N	N	O	>	>	N
Petula	17/05/2005	146	41,5	14	O					N
Eros	07/04/2005	320	36,7	12,5						NE
Diabolo	28/03/2005	838	28		O	Lésions chron.	O	<	<	NE
Diabolo	29/03/2005	804	17		O	Lésions chron.	O	<	<	NE
Diabolo	30/03/2005	678			O	Lésions chron.	O	<	<	NE
Diabolo	31/03/2005	557			O	lésions chron	O	<	<	NE
Diabolo	01/04/2005	459			O	lésions chron	O			NE
Diabolo	02/04/2005	356			O	lésions chron	O			NE
Diabolo	04/04/2005	266	14,4	4,8	O	lésions chron	O	<	<	NE
Rouquin	10/03/2005	209	38,7	12,8						NE
Caméo	21/10/2004	239	32		O					NE
Caméo	23/11/2004	216	35		N			<	<	NE
Caméo	07/03/2005	617	27		O		O	<	<	NE
Caméo	07/03/2005	529			O		O	<	<	NE
Nouchka	27/02/2005	639	19,7	6,3	O		O	<	<	NE
Nouchka	28/02/2005	375			O		O	<	<	NE
Nouchka	01/03/2005	413			O		O	<	<	NE
Looping	25/02/2005	171	26,3	9						NE
Marlon	20/02/2005	175	13,4	4	O					NE
Marlon	21/02/2005	156	16,1	5,4	O					NE
Arsene	18/02/2005	166	33,9	11,3	N	O		>	>	N
Caline	14/02/2005	415	41,2	13,8	N	O	O	>	>	NE
Caline	18/02/2005	313			N	O	O	>	>	NE
Galopin	13/01/2005	155	34,4	11,1				<	<	NE
Hoby	13/12/2004	219	31,5	10,4	N			<	<	NE
Capucine	26/11/2004	247	38,6	12,5	O			<	<	NE
Diamella	25/11/2004	156	30	10,1	O					NE
Pacha	21/11/2004	257	46,2	14,4	O	O				NE
Pacha	22/11/2004	477			O	O				NE
Pacha	22/11/2004	433			N	O				NE
Léo	16/11/2004	145	46,6	15,6	N					NE
Cookie	09/11/2004	143	35,9	11,8	O					NE
Opium	02/11/2004	211	28,4	9,4	N	N				NE
Alizee	25/10/2004	199	38,5	13,5						NE
Louloute	14/10/2004	150	36,3	12,2	N					N

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Tella	17/05/2005	156	24,2	7,9	(IRC + anémie déb.) abs hyperthyroïdie, Souffle II/VI, hypergammaglobulinémie, pancréatite chron./hépatite, anomalie coagulation	>20/06/2005
Petula	17/05/2005	146	41,5	14	Mastocytome grade I.	>08/06/2005
Eros	07/04/2005	320	36,7	12,5	Bilan pré-détartrage	>07/04/2005
Diabolo	28/03/2005	838	28		IRC, DH sévère	>06/04/2005
Diabolo	29/03/2005	804	17		IRC	>06/04/2005
Diabolo	30/03/2005	678			IRC	>06/04/2005
Diabolo	31/03/2005	557			IRC	>06/04/2005
Diabolo	01/04/2005	459			IRC	>06/04/2005
Diabolo	02/04/2005	356			IRC	>06/04/2005
Diabolo	04/04/2005	266	14,4	4,8	IRC, histologie rénale : tubulo-néphrose dégénérative	>06/04/2005
Rouquin	10/03/2005	209	38,7	12,8	Bilan pré-détartrage	>10/03/2005
Caméo	21/10/2004	239	32		(HTA, CMH, Insuffisance mitrale, souffle III/VI, calculs urinaires, abs hyperthyroïdie), crise convulsives, IR	>07/03/2005
Caméo	23/11/2004	216	35		(HTA, CMH, Insuffisance mitrale., calculs urinaires, abs hyperthyroïdie, convulsions. IR) Dysurie chron., sondages multiples	>07/03/2005
Caméo	07/03/2005	617	27		(HTA, CMH, Insuffisance mitrale., calculs urinaires, abs hyperthyroïdie, convulsions. IR) Dysurie chron., sondages multiples	>07/03/2005
Caméo	07/03/2005	529			(HTA, CMH, Insuffisance mitrale., calculs urinaires, abs hyperthyroïdie, convulsions. IR) Dysurie chron., sondages multiples	>07/03/2005
Nouchka	27/02/2005	639	19,7	6,3	Pollakiurie, globe vésical. Fécalome. Leucocytose	01/03/2005
Nouchka	28/02/2005	375			Post chirurgie de fécalome. Abs pollakiurie.	01/03/2005
Nouchka	01/03/2005	413			Post chirurgie de fécalome. Abs pollakiurie.	01/03/2005
Looping	25/02/2005	171	26,3	9	Masse calcifiée cuisse, suite abcès? Chondrosarcome	>25/02/2005
Marlon	20/02/2005	175	13,4	4	(Diabète sucré depuis 1an). Douleur abdo/lombaire érythroblastose, test coombs positif	22/02/2005
Marlon	21/02/2005	156	16,1	5,4	(Diabète sucré) Test coombs direct positif dilution 1/2. Suspicion hémangiosarcome à l'échographie. Thrombopénie sévère	22/02/2005
Arsene	18/02/2005	166	33,9	11,3	Suivi IRC, abs hyperthyroïdie	>18/02/2005
Caline	14/02/2005	415	41,2	13,8	(Entérite) Histologie rénale : Pyélonéphrite chronique. Souffle III/VI	>18/02/2005
Caline	18/02/2005	313			(Entérite) Histologie rénale : Pyélonéphrite chronique. Souffle III/VI	>18/02/2005
Galopin	13/01/2005	155	34,4	11,1	Hyperthermie. Leucocytose. Souffle II/VI. Echographie : pancréatite, cholestase extra-hépatique	>01/02/2005
Hoby	13/12/2004	219	31,5	10,4	Suspicion fibrosarcome	>16/12/2004
Capucine	26/11/2004	247	38,6	12,5	(vomissements chroniques) Hématémèse, hémochésie, souffle II/VI, plantigradie, IRC	>26/11/2004
Diamella	25/11/2004	156	30	10,1	Tumeurs mammaires, bilan pré-opératoire	27/05/2005
Pacha	21/11/2004	257	46,2	14,4	Dyspnée, distention abdo. Suspicion PIF ou péritonite tumorale. Hypocorticisme; Hypoplasie rein gauche	22/11/2004
Pacha	22/11/2004	477			Dyspnée, distention abdo. Suspicion PIF ou péritonite tumorale. Hypocorticisme; Hypoplasie rein gauche	22/11/2004
Pacha	22/11/2004	433			Dyspnée, distention abdo. Suspicion PIF ou péritonite tumorale. Hypocorticisme; Hypoplasie rein gauche	22/11/2004
Léo	16/11/2004	145	46,6	15,6	Boiterie postérieure gauche. thrombo-embolie auriculaire. Souffle IV/VI, CMH + insuffisance mitrale, abs hyperthyroïdie	>16/11/2004
Cookié	09/11/2004	143	35,9	11,8	Tumeur cavité nasale, modification du comportement. Cytologie : lymphome malin.	>09/11/2004
Opium	02/11/2004	211	28,4	9,4	(mélanome irien) Adipsie, iléus, pyralisme d'appariyon aiguë. Granulome sous lingual	>02/11/2004
Alizee	25/10/2004	199	38,5	13,5	Bilan pré-opératoire tumeurs mammaires	>04/01/2005
Louloute	14/10/2004	150	36,3	12,2	Vomissements chroniques depuis 1,5 ans, d'origine digestive. Boulimie.	>19/11/2004

dossier#	Nom	Race	Sex	Créat.	Urée	Date visite	age	PCU	DH	PT	Ht	Hb	VGM	TCMH	CGMH	%Ré	Rétic	Ebi	Frottis	A/R
L02-1280	Globule	Eur	M	291	22,9	04/10/2004	17		3	NE	26	8,6	NE	NE	NE	NE	NE	NE	leucopénie, thrombopénie	A
L02-1280	Globule			247	17,8	04/10/2004	17													
L02-1280	Globule			189	13,3	05/10/2004	17		0	NE	20,7	6,9	57	18,9	33,1	0,29	18100	0	faible anisocytose	A
L03-770	Alien	Eur	M	344	18,6	30/06/2004	12		NE	NE	23,7	7,7	48	15,6	32,5	0,14	9880	0	NE	A
L03-770	Alien			253	19,5	02/07/2004	12													
L04-3115	Zonzon	SB	M	>884	>50	28/06/2004	14		5	82	32,6	10								
L04-3115	Zonzon			800	>50	28/06/2004	14		5	72	29,2									
L00-9124	Minette	Eur	F	152	12	02/03/2004	14				36,6	13								
L00-9124	Minette			141	12,6	18/05/2004	14				45,2	14								
L00-9124	Minette			227	8,89	19/05/2004	14													
L04-2326	Danahe	Eur	F	386	>50	08/05/2004	8				45									
L04-2326	Danahe			>884	>50	08/05/2004	8				38									
L04-2326	Danahe			>884	>50	09/05/2004	8													
L04-2326	Danahe			1034	65,8	11/05/2004	8													
L04-2326	Danahe			655	25,5	12/05/2004	8													
L04-2326	Danahe			702	46,6	13/05/2004	8													
L04-2326	Danahe			590	41,4	14/05/2004	8													
L00-13072	Flambeau	SIA	M	245	24,4	04/02/2004	13		8	82	30									
L00-13072	Flambeau			232	17,9	05/02/2004	13		5	NE	30,9	10								
L00-13072	Flambeau			304	32,3	06/05/2004	13													
L00-13072	Flambeau			274	24	07/05/2004	13													
L00-13072	Flambeau			176	30,2	09/05/2004	13													
L00-13072	Flambeau			275	22,9	10/05/2004	13													
L00-36266	Carambole	NORV	F	213	15,3	03/05/2004	13				35									
L00-36266	Carambole			219	10,4	04/05/2004	13													
L04-2057	Mickey	Eur	M	148	8,2	26/04/2004	8				39,2	13								
L04-2011	Siloe	Eur	F	1006	74,2	23/04/2004	5		5	NE	27,3	9,7								
L04-2011	Siloe			832	63,6	26/04/2004	5		5	NE										
L04-1813	Minou	Eur	M	>884	>50	08/04/2004	10		8	NE										
L04-1813	Minou			670	60	09/04/2004	10		5	62	34,8	8,8								
L04-1813	Minou			160	10,6	12/04/2004	10		5	62	26	8,1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	?
L04-1796	Poussy	Eur	M	232	23,9	07/04/2004	12		3	NE	26,2	8,9								
L04-1651	Roméo	Eur	M	149	10,2	29/03/2004	3		NE	NE	24,9	8	77	24,7	32	0,36	16150	7%*9,1	thrombopénie, érythroblastes	A
L03-4988	Onen	Eur	M	155	11,1	26/01/2004	10				37,2	12								
L03-4576	Mandrine	Eur	F	214,5	12,3	15/01/2004	17				42,1	14								
L04-212	Bigoudi	Eur	M	395	37,2	13/01/2004	16		7	NE	24,2	8,6	54	19,2	35,4	NE	NE	NE	NE	?
L04-212	Bigoudi	Eur	M	331	31	15/01/2004	16													

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	PAs	P	K+	Culot	anodysor.	Maig/Cachex.	abatt	Poil piqué	Amaigr.	Vom.	Diar/constip.	PUPD	M. pâles
Globule	04/10/2004	291	26	8,6			2,4		O							O	N
Globule	04/10/2004	247					2,87	A	O							O	N
Globule	05/10/2004	189	20,7	6,9		1,41	2,28	A	N								O
Alien	30/06/2004	344	23,7	7,7		1,68	4,5										
Alien	02/07/2004	253															
Zonzon	28/06/2004	>884	32,6	10			6,3		O		O			O		anurie	O
Zonzon	28/06/2004	800	29,2				7,56		O		O					anurie	O
Minette	02/03/2004	152	36,6	12,5					O								
Minette	18/05/2004	141	45,2	14					O								
Minette	19/05/2004	227			100-160		3,1		N		N						
Danahe	08/05/2004	386	45		170		5,5	A	O	O	O					anurie	N
Danahe	08/05/2004	>884	38				4,5	A	O	O	O						N
Danahe	09/05/2004	>884					4,2	A	O	O	N						
Danahe	11/05/2004	1034				4,52	3,43	A	O	O	N						
Danahe	12/05/2004	655						A	O	O							
Danahe	13/05/2004	702							O	O	N						
Danahe	14/05/2004	590							O	O	N						
Flambeau	04/02/2004	245	30		185-200	3,67	4		O	O	O	O		N	N	O	N
Flambeau	05/02/2004	232	30,9	10,2	175-210				O		O	O		N	N	O	N
Flambeau	06/05/2004	304			110-115		3,46		O	O	O	O		N	N		N
Flambeau	07/05/2004	274			160-190		4,39		N	O	O	O		N	N		N
Flambeau	09/05/2004	176			180-190				N	O		O		N	N	N	N
Flambeau	10/05/2004	275			190				N	O		O		N	N	N	N
Carambole	03/05/2004	213	35				4		O	O	O	O	O				N
Carambole	04/05/2004	219				1,74			O		N	O				N	O
Mickey	26/04/2004	148	39,2	12,5													
Siloe	23/04/2004	1006	27,3	9,7			4,63	A	O		O	O		O	O	O	O
Siloe	26/04/2004	832			110		4,4		O		O	O		N	O	O	O
Minou	08/04/2004	>884					5,4		O	N	O	N				N	O
Minou	09/04/2004	670	34,8	8,8		4,99	4,14		O	N	O	N				O	O
Minou	12/04/2004	160	26	8,1			3,06										
Poussy	07/04/2004	232	26,2	8,9			3,61										
Roméo	29/03/2004	149	24,9	8					N	O	O	O			O		O
Onen	26/01/2004	155	37,2	11,6													
Mandrine	15/01/2004	214,5	42,1	14,2											O		
Bigoudi	13/01/2004	395	24,2	8,6	210	1,95	3,57	A	O	O		O				O	
Bigoudi	15/01/2004	331			240-280										O		

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Hypoth.	Signes écho IRC	Palp. anorm.	Vit. app. SC IR	Evol. IR	FELV-FIV
Globule	04/10/2004	291	26	8,6	O					NE
Globule	04/10/2004	247			O					NE
Globule	05/10/2004	189	20,7	6,9	O					NE
Alien	30/06/2004	344	23,7	7,7				>	>	N
Alien	02/07/2004	253						>	>	N
Zonzon	28/06/2004	>884	32,6	10	O					NE
Zonzon	28/06/2004	800	29,2		O	aiguës +chron				NE
Minette	02/03/2004	152	36,6	12,5						NE
Minette	18/05/2004	141	45,2	14						NE
Minette	19/05/2004	227								NE
Danahe	08/05/2004	386	45		O	O	O	<	<	NE
Danahe	08/05/2004	>884	38		O	O	O			NE
Danahe	09/05/2004	>884			O	O				NE
Danahe	11/05/2004	1034			N	O				NE
Danahe	12/05/2004	655			N	O				NE
Danahe	13/05/2004	702			N	O				NE
Danahe	14/05/2004	590			N	O				NE
Flambeau	04/02/2004	245	30		O		O			NE
Flambeau	05/02/2004	232	30,9	10,2	O		O		>	NE
Flambeau	06/05/2004	304			N					NE
Flambeau	07/05/2004	274			N					NE
Flambeau	09/05/2004	176			N					NE
Flambeau	10/05/2004	275			N					NE
Carambole	03/05/2004	213	35		O					N
Carambole	04/05/2004	219			N					N
Mickey	26/04/2004	148	39,2	12,5						NE
Siloe	23/04/2004	1006	27,3	9,7	O		O	>	>	N
Siloe	26/04/2004	832			O		O	>	>	N
Minou	08/04/2004	>884			O					NE
Minou	09/04/2004	670	34,8	8,8	O					NE
Minou	12/04/2004	160	26	8,1						NE
Poussy	07/04/2004	232	26,2	8,9						NE
Roméo	29/03/2004	149	24,9	8	N					N
Onen	26/01/2004	155	37,2	11,6					>	NE
Mandrine	15/01/2004	215	42,1	14,2						NE
Bigoudi	13/01/2004	395	24,2	8,6	O		O			NE
Bigoudi	15/01/2004	331								NE

Nom	Date visite	Créat.	Ht	Hb	Maladies sous-jacentes ou intercurrentes	Date décès
Globule	04/10/2004	291	26	8,6	(Gastro-entérite, IR) IRC	>07/10/2004
Globule	04/10/2004	247			(Gastro-entérite, IR) IRC	>07/10/2004
Globule	05/10/2004	189	20,7	6,9	(Gastro-entérite, IR) IRC, leucopénie	>07/10/2004
Alien	30/06/2004	344	23,7	7,7	(récidive fibrosarcome, IRC, ICG) MCH, nodule pulmonaire (suspi métastases), épanchement pleural et abdo. Abs hyperthyroïdie	>20/09/2004
Alien	02/07/2004	253			(récidive fibrosarcome, IRC, ICG) MCH, nodule pulmonaire (suspi métastases), épanchement pleural et abdo. Abs hyperthyroïdie	>20/09/2004
Zonzon	28/06/2004	>884	32,6	10	Ulcères buccaux. PUPD avant anurie, adipsie. IRC anurique	28/06/2004
Zonzon	28/06/2004	800	29,2		Ulcères buccaux. PUPD avant anurie, adipsie. IRC anurique	28/06/2004
Minette	02/03/2004	152	36,6	12,5	(laryngo-trachéite, ITUs, carcinome), carcinome épidermoïde, CMH, souffle III/VI, IR, Otectomie bilatérale	01/04/2006
Minette	18/05/2004	141	45,2	14	(laryngo-trachéite, ITUs, carcinome épidermoïde, CMH, souffle III/VI, IR, Otectomie bilatérale) lésions dermato œil droit	01/04/2006
Minette	19/05/2004	227			(laryngo-trachéite, ITUs, carcinome épidermoïde, CMH, souffle III/VI, IR) Œdème aigu du poumon suite anesthésie	01/04/2006
Danahe	08/05/2004	386	45		Ulcères buccaux, Jetage mucopurulent nasal, halitose majeure, IRC + pyélonéphrite + ITU	21/05/2004
Danahe	08/05/2004	>884	38		Ulcères buccaux, Jetage mucopurulent nasal, halitose majeure, IRC + pyélonéphrite + ITU	21/05/2004
Danahe	09/05/2004	>884			Ulcères buccaux, Jetage mucopurulent nasal, halitose majeure, IRC + pyélonéphrite + ITU	21/05/2004
Danahe	11/05/2004	1034			Ulcères buccaux, Jetage mucopurulent nasal, halitose majeure, IRC + pyélonéphrite + ITU	21/05/2004
Danahe	12/05/2004	655			Ulcères buccaux, Jetage mucopurulent nasal, halitose majeure, IRC + pyélonéphrite + ITU	21/05/2004
Danahe	13/05/2004	702			Ulcères buccaux, Jetage mucopurulent nasal, halitose majeure, IRC + pyélonéphrite + ITU	21/05/2004
Danahe	14/05/2004	590			Ulcères buccaux, Jetage mucopurulent nasal, halitose majeure, IRC + pyélonéphrite + ITU	21/05/2004
Fiambeau	05/02/2004	245	30		(IR), souffle II/VI, ulcères buccaux, décollement rétiné, abs hyperthyroïdie, CMH, insuffisance tricuspidie, HPT sec.	21/09/2004
Fiambeau	04/02/2004	232	30,9	10,2	(IR), souffle II/VI, ulcères buccaux, décollement rétiné, abs hyperthyroïdie, CMH, insuffisance tricuspidie, HPT sec.	21/09/2004
Fiambeau	06/05/2004	304			(IR), souffle II/VI, ulcères buccaux, décollement rétiné, abs hyperthyroïdie, CMH, insuffisance tricuspidie, HPT sec.	21/09/2004
Fiambeau	07/05/2004	274			(IR), souffle II/VI, ulcères buccaux, décollement rétiné, abs hyperthyroïdie, CMH, insuffisance tricuspidie, HPT sec.	21/09/2004
Fiambeau	09/05/2004	176			(IR), souffle II/VI, ulcères buccaux, décollement rétiné, abs hyperthyroïdie, CMH, insuffisance tricuspidie, HPT sec.	21/09/2004
Fiambeau	10/05/2004	275			(IR), souffle II/VI, ulcères buccaux, décollement rétiné, abs hyperthyroïdie, CMH, insuffisance tricuspidie, HPT sec.	21/09/2004
Carambole	03/05/2004	213	35		Ulcères buccaux, amygdalite. IRC	05/05/2004
Carambole	04/05/2004	219			Ulcères buccaux, amygdalite. IRC	05/05/2004
Mickey	26/04/2004	148	39,2	12,5	Bilan pré-opératoire, caudectomie	>26/04/2004
Sitoe	23/04/2004	1006	27,3	9,7	Pyélectasie bilatérale suite pyélonéphrite ou tumeur	>27/04/2004
Sitoe	26/04/2004	832			Abattement, vom, amaigr. chron. Pyélectasie bilat. Suite pyélonéphrite ou tumeur	>27/04/2004
Minou	08/04/2004	>884			(OAP, CMD, épanchement pleural, péricardique, vom. chron) ventroflexion, bradycardie, Ulcères buccaux, abs hyperthyroïdie	>13/04/2004
Minou	09/04/2004	670	34,8	8,8	(OAP, CMD, Ep pleural péricardique, vom. Chron) Adipsie, Ulcères buccaux, suspicion gastrite	>13/04/2004
Minou	12/04/2004	160	26	8,1	(OAP, CMD, Ep pleural péricardique, vom. Chron) Adipsie, Ulcères buccaux, suspicion gastrite	>13/04/2004
Poussy	07/04/2004	232	26,2	8,9	CMH, Epanchement pleural, dilatation atriale. IRC	08/04/2004
Roméo	29/03/2004	149	24,9	8	Epanchement abdo. suspicion lymphome digestif. Cytologie Rate: Hyperplasie lymphoïde, métaplasie myéloïde	>29/03/2004
Onen	26/01/2004	155	37,2	11,6	(IRC) Bilan dentisterie	>26/01/2004
Mandrine	15/01/2004	215	42,1	14,2	Malpropreté, hémochésie. Colite chronique. Polyglobulie	>04/05/2004
Bigoudi	13/01/2004	395	24,2	8,6	IRC, CMH, souffle IV/VI, HTA, lymphopénie	19/01/2004
Bigoudi	15/01/2004	331			IRC, CMH, souffle IV/VI, HTA	19/01/2004

DELEURENCE Julie

IMPORTANCE DE L'ANEMIE CHEZ LE CHAT INSUFFISANT RENAL

Thèse Vétérinaire : LYON 2010

RESUME : L'insuffisance rénale chronique est une entité fréquente dans l'espèce féline, notamment chez l'individu âgé, et sa prise en charge, en amélioration constante depuis plusieurs années, préoccupe largement les praticiens. L'anémie est une conséquence courante de l'insuffisance rénale chronique et possède, dans ce cadre, une étiologie multifactorielle. Chez le chat, cette complication fait encore l'objet de peu d'études, sa prévalence et son évolution sont mal connues, et sa prise en charge reste actuellement anecdotique en France. Il semble pourtant que l'instauration d'un traitement de correction de l'anémie soit bénéfique dans cette espèce et que les choix thérapeutiques qui s'offrent à nous soient de plus en plus nombreux et prometteurs. La prévalence de l'anémie et ses principales caractéristiques chez les chats insuffisants rénaux chroniques font l'objet d'une étude rétrospective effectuée entre 2004 et 2008 à l'école vétérinaire de Lyon.

MOTS CLES :

- **Anémie**
- **Insuffisance rénale chronique**
- **Chat**
- **Erythropoïétine**

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAGAUD
1 ^{er} Assesseur :	Monsieur le Professeur Luc CHABANNE
2 ^{ème} Assesseur :	Madame le Docteur Marine HUGONNARD

DATE DE SOUTENANCE :

Mercredi 20 Janvier 2010

ADRESSE DE L'AUTEUR :

370, Rue du Devant
01800 BOURG SAINT CHRISTOPHE