

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2007 - Thèse n°83

« CONTRIBUTION À LA MISE AU POINT D'UNE TECHNIQUE D'HEMODIALYSE
ADAPTEE À L'ESPECE FELINE »

THESE

Présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 9 novembre 2007
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Arnaud KIRCH

Né le 21 Janvier 1982
à *Laxou (54)*



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2007 - Thèse n°83

« CONTRIBUTION À LA MISE AU POINT D'UNE TECHNIQUE D'HEMODIALYSE
ADAPTEE À L'ESPECE FELINE »

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 9 novembre 2007
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Arnaud KIRCH

Né le 21 Janvier 1982
à *Laxou (54)*



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL

Directeur : Stéphane MARTINOT

	PREX	PR 1	PR 2	MC	Contractuel, Associé, IPAC et LISPV	AERC	Chargés de consultations et d'enseignement
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE							
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO A. LACHERETZ M. ARTOIS	V. GUERIN-FAUBLEE D. GREZEL J. VIALARD			
Pathologie infectieuse							
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHAUVÉ	G. BOURDOISEAU		MP. CALLAÏT CARDINAL L. ZENNER A. GONTHIER S. COLARDELLE			
Qualité et Sécurité des Aliments Législation et Jurisprudence			P. DEMONT C. VERNIZY A. LACHERETZ				
Bio-informatique - Bio-statistique				P. SABATIER ML. DELIGNETTE K. CHALVET-MONFRAY			
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE							
Anatomie			T. ROGER	S. SAWAYA	C. BOULOGHER MEDJLOS		
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS	D. FAU E.VIGUIER D. REMY		S. JUNOT (MCC) K. PORTIER (MCC) C. DECOSNE-JUNOT (MCC) P. BELLI D. PIN	C. CAROZZO	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHAL			
Hématologie		C. FOURNEL			D. WATRELOT-VIRIEUX (MCC)		
Médecine interne		J.L. CADORE		L. CHABANNE F. PONGE M. HUGONNARD C. ESCRIOLI			I. BUBLOT
Imagerie Médicale					J. SONET (MCC)		
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES							
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER			
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON S. BUFF			
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETIN	P. GUERIN R. FRIKHA	A. C. LEFRANC		G. LESOBRE P. DEBARNOT D. LAURENT
Pathologie Animaux de Production		P. BEZILLE	T. ALOGINOUWA	MA. ARCANGIOLI D. LE GRAND			
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES							
Physiologie/Thérapeutique				J.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN			
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER		T. BURONFOSSE			
Généralité et Biologie moléculaire			F. GRAIN P. JAUSSAUD P. BERNY	V. LAMBERT			
Pharmacologie/Toxicologie Législation du Médicament		G. KECK					
Langues					C. FARMER L. AVISON		
DEPARTEMENT HIPPIQUE							
Pathologie équine		J.L. CADORE		A. BENAMOU-SMITH			
Clinique équine		O. LEPAGE		A. LEBLOND	M. GLANGL		

A Monsieur le Professeur Allaouchiche,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Bonnet-Garin,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse et qui a si bien su m'encadrer durant l'élaboration de ce travail. Merci du temps que vous m'avez consacré.

Toute ma reconnaissance, ma gratitude
et mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Cadoré,

Qui m'a fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Jean-Yves Ayoub,

Qui a largement contribué à la réussite de ce travail par ses compétences, sa disponibilité et sa bonne humeur.

Sincères remerciements

A Gaëlle,

Toi qui m'as accompagné tout au long de ce chemin,

Toi en qui j'ai pu puiser si souvent le réconfort nécessaire à la réalisation de mes projets,

Toi qui as su être patiente et accepter que nous vivions éloignés l'un de l'autre pendant toutes ces années,

Même si notre chemin fut parfois jalonné d'embûches, nous en sommes toujours sortis grandis et plus amoureux encore.

Je mesure chaque jour qui passe la chance exceptionnelle que j'ai eue de te rencontrer,

A tous ces moments de bonheur partagés ensemble depuis la prépa jusqu'à ce jour, et à tous ceux à venir,

Ta présence à mes côtés m'a donné confiance en moi et m'a permis de m'affirmer,

Que notre amour soit toujours comme au premier jour, sincère et pur,

Ne change rien, je t'aime.

A mes parents,

A vous qui avez toujours eu foi en mon projet,

A votre soutien permanent dans les bons comme dans les mauvais moments,

J'aimerais pouvoir exprimer par des mots tout l'amour que vous avez placé en moi et vous en remercier,

En ce jour, tous ces sacrifices consentis peuvent vous rendre fiers car, grâce à vous, je suis allé au bout de mon rêve !

A ma tante,

Ta gentillesse à mon égard m'a touché en de nombreuses reprises,

Merci de m'avoir si souvent ouvert ta porte durant mes nombreux stages,

J'espère que, de là-haut, Jean-Claude est aussi heureux que toi de ce que je suis devenu.

A Séverine et Nicolas,

Je nous revois encore tout petits à nous chamailler tous les deux, mais depuis nous sommes devenus des frères et sœurs inséparables !

Le couple que tu formes avec Nico est pour moi un modèle de joie et de bonheur que vous transmettez à tout votre entourage,

Merci pour tous les bons moments passés et à venir.

A mes beaux parents Jean-Pierre et Cécile,

Pour votre accueil chaleureux et spontané au sein de votre famille dans laquelle je me suis immédiatement senti à l'aise,

Pour tous ces bons moments que ce soit lors de mes débuts sur des skis ou au pied de la statue de la liberté,

Merci à vous !

A Clément,

Nous avons partagé pendant deux années le même appartement, mais aussi nos joies, souvent, et nos peines, quelquefois.

Cette expérience m'a permis de connaître ta personnalité, sincère et généreuse.

Merci pour ton amitié.

A ma « famille » de l'ENVL,

Ma mère de clinique, Anne-Laure, qui m'a transmis sa passion et ses connaissances, Merci pour ta patience, ta gentillesse et ta complicité ; travailler avec toi fut un plaisir au quotidien.

Ma fille de clinique, Muriel, qui m'a également beaucoup appris au travers de ses nombreuses questions et à qui j'espère avoir transmis quelques notions...

Merci pour cette année à mes côtés, pour tes nombreux coups de mains et, tout simplement, pour ta personnalité si pétillante !

A Alex et David,

Mes collègues du club « muscu ». On n'aura pas vraiment développé nos biceps mais plutôt notre sens de l'humour !!!

A toutes nos aprèms de rigolade !

A Manue,

Tu as su trouver le bonheur que tu méritais au sein de cette école,

Ta joie de vivre est contagieuse et ton rire un rayon de soleil au sein des cliniques !

A Chloé,

Dire qu'on a appris à se servir d'un ordinateur ensemble !

Merci pour tous ces fous rires et pour ton amitié.

A Mathieu et Clémence,

C'est d'abord toi que j'ai connu en prépa, cher SAM, puis j'ai découvert Clém à Marcy,

Deux personnalités attachantes et rassurantes,

Merci à vous deux pour tous nos délires !

A Bruno, Anne et Anne-Laure,

Les trois derniers membres du glorieux groupe 5,

J'ai appris à mieux vous connaître au fil des événements et ce fut réellement enrichissant,

Merci à vous pour cette année de collaboration mêlant allègrement amitié et investissement de soi.

A Nanoue et Neige,

Nous avons souffert ensemble lors du trophée Virbac,

Nous nous sommes éclatés en soirée,

Ce cocktail détonnant a débouché sur une solide amitié,

Pour tout cela, j'espère qu'on gardera contact !

A Pauline,

Ma poulotte, encore désolé pour cette première journée alcoolisée à l'ENVL,

Heureusement, on a par la suite appris à mieux se connaître,

Merci pour ta gaieté permanente et tous ces bons moments à tes côtés !

A Céline,

Chère ex-voisine,

A tous ces moments de complicité partagés durant ces deux dernières années,

Le destin nous éloigne mais je suis persuadé que le temps n'aura pas raison de liens aussi forts.

A toute la promo IDG,

Nous avons vécu ensemble 5 années extraordinaires,

Du bonheur d'avoir intégré à celui de réaliser prochainement nos rêves,

Des élans formidables de solidarité pour l'organisation de l'accueil aux joies mémorables engendrées par notre revue,

J'ai été sincèrement heureux de partager ces moments avec vous et je ne vous oublierai jamais.

A tous les acteurs de ma formation qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui :

Tous les professeurs qui ont eu foi en moi et en mon idéal tout au long de ma scolarité,
Merci d'y avoir cru avec moi et de m'avoir aidé à y arriver.

Tous les vétérinaires qui m'ont accueilli en stage et qui m'ont transmis leur passion sans jamais perdre patience,
Merci du temps que vous m'avez consacré.

Enfin un remerciement plus particulier pour le Docteur Louis-Phillipe Guillemot,
Le premier à m'avoir accordé sa confiance,
Merci à toi et à tes ASV, si dévouées et efficaces, pour cette ambiance si conviviale au sein de la clinique,
J'ai déjà énormément progressé à ton contact et j'espère apprendre beaucoup encore !

Table des matières

Index des illustrations	5
Index des tableaux	7
Introduction	9
I. Caractères généraux de l'épuration extra-renal	11
A. Principes des échanges au niveau des membranes de dialyse	11
1. Principes physiques	11
a. La diffusion	12
b. La convection	14
c. L'adsorption	16
2. Les membranes artificielles	16
a. La composition	16
b. Les caractéristiques	17
c. La biocompatibilité	20
i. L'activation du complément	20
ii. Conséquences cliniques	21
iii. Prévention de la coagulation	21
B. Moyens techniques mis en œuvre	22
1. Les dialyseurs	24
a. Les différents types de dialyseurs	24
i. Le dialyseur à plaques	24
ii. Le dialyseur à fibres creuses	25
b. Performances des dialyseurs	27
2. Le générateur et le liquide de dialyse	27
a. Le générateur	27
i. Le circuit fermé	28
ii. Le circuit ouvert	28
iii. Le circuit mixte	28
b. Le liquide de dialyse	29
3. La circulation extra-corporelle	31
4. Surveillance des séances	31
a. Surveillance technique des circuits	31
b. Surveillance clinique	32
II. Les champs d'application de l'épuration extra-rénale chez le chat	35
A. Les applications de la suppléance rénale	35
1. L'insuffisance rénale aiguë	35
a. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë	36
i. Les désordres biochimiques	37

ii.	Les désordres acido-basiques _____	37
iii.	Les désordres électrolytiques _____	37
iv.	Les désordres volémiques _____	38
b.	L'intérêt thérapeutique de la dialyse _____	38
c.	Les causes d'insuffisances rénales aiguës félines les plus fréquemment traitées par dialyse _____	43
2.	L'épuration des toxiques exogènes _____	45
a.	Les intoxications dues à l'ingestion de cholécalférol _____	46
b.	Les intoxications médicamenteuses _____	47
c.	Les intoxications dues à l'ingestion de lys _____	48
i.	Morphologie des lys toxiques _____	49
ii.	Les effets toxiques _____	50
iii.	Signes cliniques et examens complémentaires _____	51
iv.	L'intérêt thérapeutique de la dialyse _____	51
d.	Les intoxications dues à l'ingestion d'éthylène glycol _____	52
i.	Présentation et usage _____	52
ii.	Epidémiologie des intoxications _____	53
iii.	Les effets toxiques _____	54
<input type="checkbox"/>	Pharmacocinétique _____	54
<input type="checkbox"/>	Physiopathologie rénale _____	55
iv.	Signes cliniques et examens complémentaires _____	58
v.	L'intérêt thérapeutique de la dialyse _____	59
B.	Les perspectives d'avenir de l'hémodialyse _____	61
1.	L'hémodialyse et l'insuffisance rénale chronique _____	61
a.	L'installation de l'état d'insuffisance rénale chronique _____	61
b.	L'apport de l'hémodialyse dans l'insuffisance rénale chronique _____	66
2.	L'hémodialyse et le choc septique _____	68
a.	Mécanisme du choc septique _____	68
i.	L'endotoxine bactérienne _____	69
ii.	Le rôle des cellules phagocytaires _____	69
iii.	Le rôle des cellules endothéliales _____	70
iv.	Les principaux médiateurs d'origine cellulaire _____	70
v.	Les conséquences sur le système cardiovasculaire _____	72
vi.	Les autres signes cliniques _____	74
b.	L'apport de l'hémofiltration dans le traitement du choc septique _____	74
i.	L'élimination des cytokines et des endotoxines _____	75
ii.	Les résultats et le devenir de l'hémofiltration dans le traitement du choc septique _____	77
III.	Mise en application d'une technique d'hémodialyse chez le chat _____	79
A.	Les contingences inhérentes à l'espèce féline _____	79
1.	Les abords vasculaires _____	79
a.	Les cathéters _____	80
b.	Les complications liées aux abords vasculaires _____	82
2.	Le volume sanguin _____	83
B.	Matériel et méthodes _____	83
1.	Animaux _____	83
2.	Méthodes _____	84

3. Matériel nécessaire _____	85
C. Dispositif et monitoring _____	86
1. Dispositif _____	86
2. Suivi d'une séance d'hémodialyse _____	87
a. Les paramètres sanguins _____	87
b. Les paramètres cardio-vasculaires _____	88
D. Description d'une séance d'hémodialyse _____	89
1. Mise en place des abords vasculaires _____	89
2. Conduite de la séance _____	89
3. Adaptation aux différents objectifs thérapeutiques _____	91
a. Insuffisance rénale aiguë _____	91
b. Intoxications _____	92
c. Insuffisance rénale chronique _____	92
4. Résultats attendus _____	93
Conclusion _____	95
Bibliographie _____	97

Index des illustrations

Figure 1: Principes de diffusion, de convection et d'ultrafiltration au travers d'une membrane semi-perméable (Elliott, 2000)-----	12
Figure 2: Représentation schématique de la diffusion entre le compartiment sanguin et le liquide de dialyse (Fischer et al, 2004)-----	13
Figure 3: Représentation schématique de l'ultrafiltration et de la convection entre le sang et le liquide de dialyse (Fischer et al, 2004)-----	14
Figure 4: Coefficients de tamisage comparés de membranes de faible perméabilité (MFP), de haute perméabilité (MHP) et de la membrane basale glomérulaire (MBG) (Man, Zingraff et Jungers, 1996)-----	18
Figure 5: Montage d'hémodialyse (Burrows-Hudson et Hudson, 1992)-----	23
Figure 6: Dialyseur à plaques (Thornhill, 1984)-----	25
Figure 7: Dialyseur à fibres creuses (Thornhill, 1984)-----	26
Figure 8: Evolution de l'urémie de trois chats souffrant d'insuffisance rénale aiguë durant leur séance initiale de dialyse (Cowgill et Langston, 1996)-----	40
Figure 9: Evolution du volume sanguin déterminé par monitoring continu durant l'ultrafiltration chez l'homme (Cowgill et Langston, 1996)-----	43
Figure 10: Les lys dont l'ingestion est associée à l'insuffisance rénale aiguë chez le chat (Tefft, 2004)-----	49
Figure 11: Biotransformations hépatiques et élimination de l'éthylène glycol (Parton, Bruere et Chamber, 2001)-----	54
Figure 12: Genèse de l'oligoanurie constatée lors de nécrose tubulaire aiguë (Bonnet et Cadoré, 1995)-----	57
Figure 13: Cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium (image de droite et flèches fines sur l'image de gauche) et de monohydrate d'oxalate de calcium (flèche épaisse sur l'image de gauche) dans le sédiment urinaire d'un chat (x100) (Hand et al, 2000)-----	59
Figure 14: Mécanisme pathogénique de l'insuffisance rénale chronique (Martinez-Maldonado et al, 1993)-----	62

Figure 15: Structure de base des capillaires glomérulaires (A). Coupe transversale de la membrane glomérulaire (B) (Guyton et Hall, 2003)-----	63
Figure 16: Représentation schématique du corpuscule rénal et de l'appareil juxtaglomérulaire (Guyton et Hall, 2003) -----	65
Figure 17: Evolution schématique de l'urémie face à différents traitements de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme(Zech et Revillard, 1978) -----	67
Figure 18: Mécanismes impliqués dans l'abaissement des concentrations plasmatiques en cytokines lors d'épuration extra-rénale (Kellum et al, 1998) -----	74
Figure 19: Cathéter double lumière Hemoaccess (Hospal, Lyon, France)-----	80
Figure 20: Un cathéter d'hémodialyse permanent en place sur un chat. La tunnelisation sous-cutanée (trois flèches) ainsi que la sortie au niveau de la nuque sont visibles (Langston, 2002) -----	81
Figure 21: Radiographie thoracique latérale d'un chien illustrant le positionnement du cathéter (atrium droit) (Cowgill et Langston, 1996)-----	82
Figure 22: Montage expérimental permettant la réalisation de l'hémodialyse chez le chat-----	87

Index des tableaux

Tableau 1: Perméabilité hydraulique et coefficient de tamisage de diverses membranes de dialyse. Les caractéristiques de la membrane basale glomérulaire (MBG) sont indiquées à titre de comparaison (Man, Zingraff et Jungers, 1996) -----	19
Tableau 2: Liste des médicaments dialysables (Fischer et al, 2004) -----	48
Tableau 3: Point cryoscopique de quelques glycols (Delatour, 1979) -----	53
Tableau 4: Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique chez le chat (d'après Cotard, 1993 ; Elliott, 2002 ; Elliott et Barber, 1998, Francey, 2007) -----	66

Introduction

L'insuffisance rénale revêt chez le chat une importance médicale considérable puisqu'elle représente l'atteinte la plus fréquente, dans cette espèce, après les affections liées au virus leucémogène félin. D'une manière générale, les vétérinaires praticiens confrontés à cette affection ont à leur disposition un arsenal thérapeutique limité comprenant fluidothérapie, quelques médicaments à effets cardio-vasculaires et rénaux, des mesures diététiques et, plus récemment, dans le contexte des insuffisances rénales chroniques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans le contexte particulier de l'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, les diurétiques peuvent également être une solution thérapeutique palliative. Néanmoins, quel que soit le cas de figure envisagé, l'épuration extra-rénale reste la réponse la mieux adaptée à une perte de la fonction d'excrétion du rein.

L'essor croissant des techniques d'épuration extra-rénale en médecine humaine ainsi que le développement de ces techniques dans les services de pédiatrie et de néonatalogie permettent d'envisager les possibilités thérapeutiques applicables à l'espèce féline. Afin de suppléer la fonction rénale, la médecine vétérinaire dispose de deux stratégies d'épuration extra-rénale :

- l'hémodialyse où l'épuration du sang est effectuée à travers une membrane artificielle et nécessite l'accès au courant sanguin et une circulation extra-corporelle du sang,

- la dialyse péritonéale où les échanges se font à travers le péritoine, sans accès vasculaire.

Nous n'envisagerons que l'hémodialyse tout au long de cette étude.

Ainsi, nous nous attacherons dans un premier temps à définir les différents aspects des techniques d'épuration extra-rénale. Ces pré-requis nous permettront ensuite d'aborder les champs d'application de cette thérapeutique chez le chat avant d'envisager une stratégie d'hémodialyse adaptée en tous points à cette espèce.

I. Caractères généraux de l'épuration extra-renal

L'épuration extra-rénale est une thérapie courante et aux nombreuses applications en médecine humaine mais reste un domaine de pointe pour ce qui est de l'usage vétérinaire. Les premières applications cliniques chez le chien correspondent au début des années 1980 (Cowgill 1980 ; Dhein 1981 ; Thornhill 1984) alors que la faisabilité de cette technique chez le chat n'a été démontrée qu'une quinzaine d'années plus tard (Cowgill et Langston 1996).

L'épuration extra-rénale avec circulation extra-corporelle regroupe l'hémodialyse, l'hémofiltration et l'hémodiafiltration. Ces techniques doivent leur nom au fait qu'elles nécessitent la mise en circulation du sang par l'intermédiaire de pompes dans un circuit extérieur à l'organisme. Dans tous les cas, le sang est introduit dans un dialyseur, ou rein artificiel, et amené au contact d'une membrane semi-perméable au niveau de laquelle se réalisent des échanges. Ces derniers vont alors permettre d'éliminer des déchets et éventuellement de l'eau et des électrolytes ou bien au contraire d'apporter des substances faisant défaut. Ces trois techniques diffèrent par les principes physiques utilisés pour chacune d'elles et qui régissent les échanges au travers de la membrane de dialyse entre le compartiment sanguin et le compartiment adjacent ou dialysat.

A. Principes des échanges au niveau des membranes de dialyse

1. Principes physiques

Les deux principes physiques majeurs gouvernant les mouvements de solutés et de solvants durant l'hémodialyse sont la diffusion et la convection.

Nous nous intéresserons également à un autre phénomène physique, l'adsorption, n'ayant pas une part prépondérante dans l'épuration extra-rénale mais utilisé néanmoins dans certaines applications particulières (figure 1).

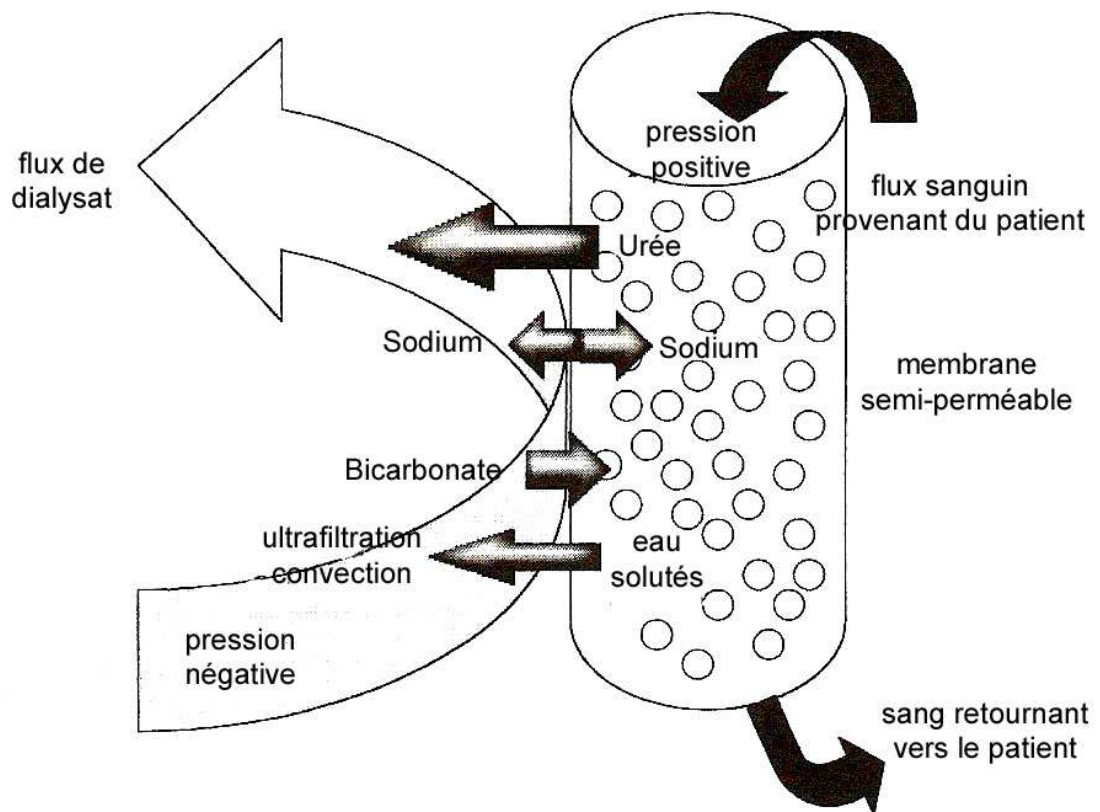


Figure 1: Principes de diffusion, de convection et d'ultrafiltration au travers d'une membrane semi-perméable (Elliott, 2000)

a. La diffusion

La diffusion lors de dialyse dépend du mouvement moléculaire aléatoire des particules dissoutes. Lorsque ces particules entrent en contact avec un pore membranaire, elles peuvent passer d'un côté à l'autre de la membrane. La probabilité de contact avec un pore membranaire est proportionnelle à la concentration d'une particule donnée et à son énergie thermodynamique. Cette dernière est inversement proportionnelle à la masse moléculaire ; ainsi, à concentrations égales, les molécules de faible poids diffusent plus facilement (Daugirdas et Van Stone, 2001).

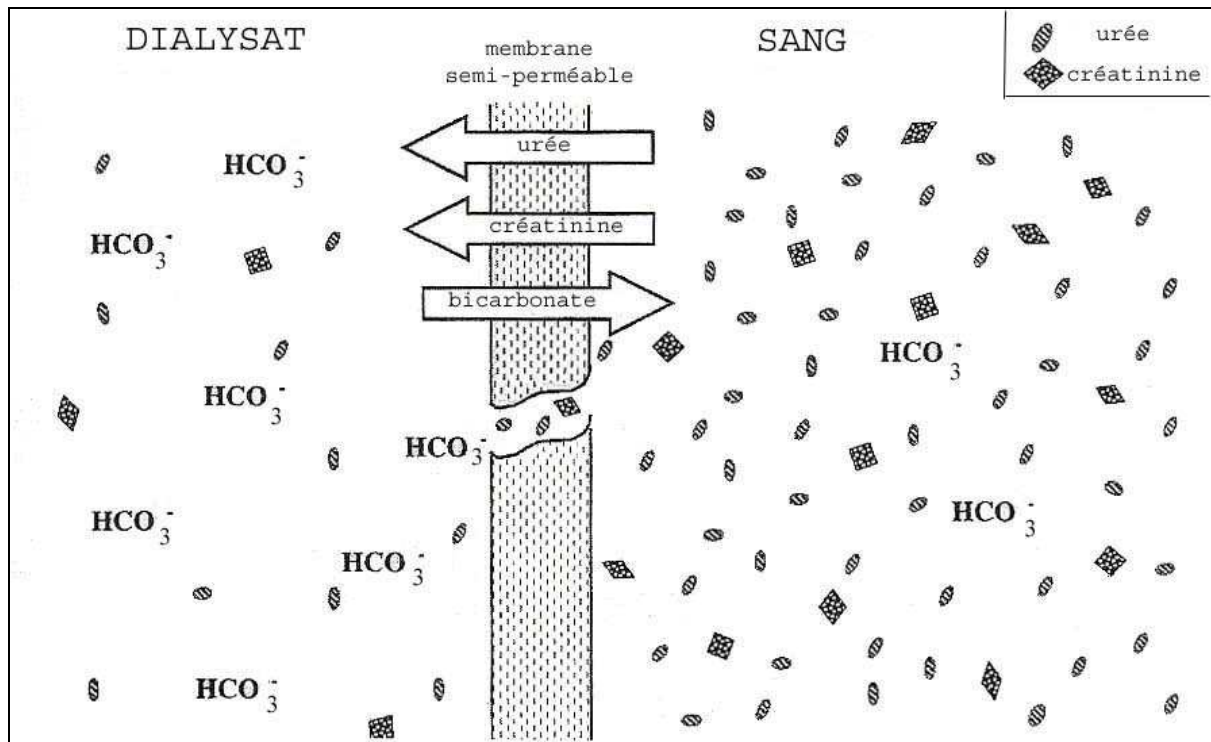


Figure 2: Représentation schématique de la diffusion entre le compartiment sanguin et le liquide de dialyse (Fischer *et al*, 2004)

De petits solutés, tels que l'urée (60 Da) diffusent plus vite que d'autres, plus gros, tels que la créatinine (113 Da) ce qui explique que, lors d'une séance de dialyse, la concentration plasmatique en urée décroît plus vite que celle des gros solutés (Mujais et Schmidt, 1995). Si la concentration d'un soluté est plus importante dans un compartiment que dans l'autre, les mouvements de soluté se feront du compartiment où le soluté est le plus concentré en direction du compartiment où il l'est le moins, c'est-à-dire dans le sens du gradient de concentration (figure 2).

Si les concentrations s'équilibrent de part et d'autre de la membrane, la diffusion est toujours possible mais le résultat « net » du transfert sera nul.

Lors d'hémodialyse, le maintien du gradient de concentration entre le sang et le dialysat est assuré par un renouvellement constant des deux milieux, par circulation à contre-courant du sang et du liquide de dialyse de part et d'autre de la membrane, empêchant ainsi l'installation d'un équilibre de filtration.

b. La convection

Contrairement au transport par diffusion, le transport par convection ne nécessite pas de gradient de concentration à travers la membrane pour acheminer les solutés. En revanche, c'est le gradient de pression transmembranaire entre les deux milieux, la perméabilité hydraulique et la surface effective de la membrane qui déterminent le taux de filtration et le transport de solutés. Durant la séance d'hémodialyse, la pompe à sang agit comme un « cœur extra-corporel » : en propulsant le sang au travers des lignes extérieures, elle génère une force hydrostatique au travers de la membrane de dialyse liée à la différence de pression entre le compartiment « sang » et le compartiment « dialysat » (Fischer *et al*, 2004). Ce gradient de pression peut également être obtenu à l'aide d'une autre pompe, dite pompe à vide, qui crée une pression négative dans le compartiment du dialysat.

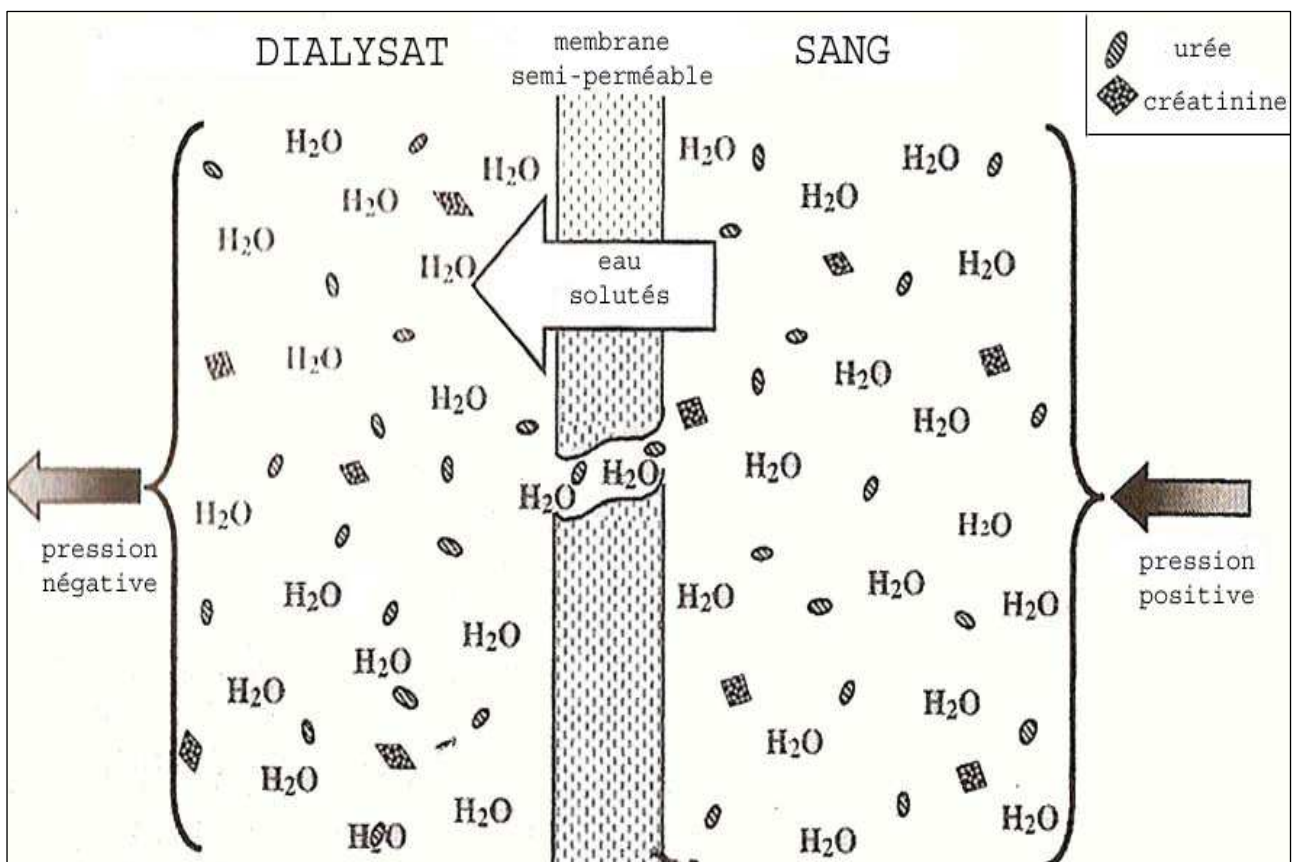


Figure 3: Représentation schématique de l'ultrafiltration et de la convection entre le sang et le liquide de dialyse (Fischer *et al*, 2004)

L'ultrafiltration est la conséquence de ce principe physique : elle correspond à la soustraction d'une quantité de liquide et, par conséquent, de solutés du compartiment sanguin en utilisant le phénomène convectif. Elle se produit lorsque l'eau est conduite à travers la membrane par une force hydrostatique (Henderson, 1989).

Le flux se réalise du compartiment ayant la plus forte pression hydrostatique vers celui ayant la plus faible (figure 3). Ce drainage permet ainsi d'entraîner les solutés diffusibles dissous dans l'eau au travers de la membrane. L'ultrafiltration est facilitée et régulée par le jeu de la pompe à sang et/ou de la pompe à vide (côté dialysat) : la pression hydrostatique générée permet le passage des molécules d'eau du sang vers le dialysat au travers de la membrane. Elle est ainsi contrôlée en modifiant soit la pression positive du compartiment sanguin soit, plus communément, en diminuant la pression négative du compartiment de dialysat.

La perméabilité hydraulique de l'hémodialyseur est mesurée par le coefficient d'ultrafiltration, K_{uf} , défini par le nombre de millilitres de fluides transférés par heure à travers le dialyseur et par millimètres de mercure de pression transmembranaire. Par exemple, si l'on utilise un dialyseur avec un coefficient d'ultrafiltration de 2 et que l'on crée une différence de pression transmembranaire de 100 mmHg, on peut retirer 200 mL de liquide au compartiment sanguin du patient chaque heure (Dhein, 1981). Une pression transmembranaire minimum de 25 mmHg est nécessaire à l'ultrafiltration car la pression oncotique des protéines du plasma favorise la réabsorption des fluides et s'oppose à l'ultrafiltration. Le transport des solutés par convection peut s'avérer un complément non négligeable du transport par diffusion, principalement dans l'élimination de molécules de haut poids moléculaire lorsque l'on utilise des membranes à haute perméabilité : il est ainsi l'acteur majeur de l'hémofiltration (Cowgil et Elliott, 2000).

La définition de ces principes physiques généraux nous permet dès lors de définir plus précisément les trois techniques principales d'épuration extra-rénale, à savoir :

-L'hémodialyse *sensu stricto* qui met en contact, au sein du dialyseur, le sang du malade à épurer avec le dialysat, solution de dialyse de composition appropriée, et utilise le principe de diffusion. Si une soustraction volumique est nécessaire durant la séance, on a alors recours à de l'ultrafiltration.

-L'hémodiafiltration qui utilise les mêmes principes physiques que l'hémodialyse, mais en outre, une solution de composition choisie est perfusée dans le circuit sanguin tout au long de la séance afin de compenser la soustraction hydrique importante due à l'ultrafiltration

-L'hémofiltration qui n'utilise aucun dialysat pour l'élimination des déchets et n'a donc pas recours au principe de diffusion. Seule la composante convective est mise en jeu : elle permet la formation d'un dialysat qui doit être remplacé en continu chez le malade par un liquide de substitution.

c. L'adsorption

Ce phénomène qualifie la fixation des molécules sur la membrane de dialyse. Différents types de molécules telles que l'albumine, les immunoglobulines G, le fibrinogène, les fragments de complément activé, le lysosyme, le cytochrome C, la parathormone, les interleukines et le TNF α peuvent, dans une certaine mesure, être adsorbés. L'adsorption des protéines est l'apanage des membranes hydrophobes (Man, Zingraff et Jungers, 1996)

On utilise ce phénomène afin d'améliorer la biocompatibilité des membranes. Ce sujet sera développé ultérieurement.

2. Les membranes artificielles

Il existe une variété assez large de membranes semi-perméables dédiées à l'usage de la dialyse. Chacune est susceptible de présenter des qualités différentes, privilégiant un mode de transport des solutés par rapport à un autre. Par conséquent, la connaissance des caractéristiques des membranes est essentielle afin de définir celle correspondant le mieux à la mise en oeuvre de l'hémodialyse chez le chat.

a. La composition

Les performances d'un dialyseur sont pour partie dépendantes de la composition de sa membrane. Les dialyseurs conventionnels sont équipés de membranes hydrophiles de cellulose chimiquement modifiée :

- Cuprophan[®] (cellulose régénérée non substituée)
- Hémophan[®] (cellulose régénérée substituée)

- Cellulose acétate
- Cellulose triacétate

Afin d'obtenir plus d'efficacité, des membranes à base de polymères synthétiques ont été mises au point ; dans les membranes hydrophiles on trouve :

- le polyétherpolycarbonate
- le copolymère d'éthylvinyl-alcool

Parmi les membranes hydrophobes, on distingue celles à base de :

- polysulfone
- polyamide
- polyméthylméthacrylate
- polyacrylonitrile
- copolymère d'acrylonitrile et de méthallylsulfonate de sodium

Les membranes hydrophobes permettent l'adsorption des protéines et possèdent la porosité et les coefficients d'ultrafiltration les plus élevés (Man, Zingraff et Jungers, 1996).

Les pores de diffusion sont situés sur toute la membrane et présentent une dimension moyenne de 50 Å. Les petites molécules telles l'urée et la créatinine passent facilement à travers les pores. Les molécules de taille comprise entre 300 et 5000 Daltons, telles les hormones peptidiques ou l'inuline, ont un transfert qui s'effectue lentement. Au-delà de 10 000 Daltons, les passages deviennent difficiles et dépendent de la perméabilité de la membrane. Ainsi, les bactéries sont trop grosses pour passer mais ce n'est pas le cas des vitamines qui seront pour leur part irrémédiablement perdues au cours de la séance de dialyse. C'est pourquoi une supplémentation orale du patient doit être envisagée (Thornhill, 1984).

b. Les caractéristiques

Les hémodialyseurs sont référencés suivant la composition de leurs membranes mais également suivant leurs caractéristiques membranaires à savoir, leur surface d'échange, leur volume d'amorçage et surtout leur perméabilité hydraulique (Mujais et Schmidt, 1995).

L'objectif recherché, lors de la fabrication des membranes artificielles, est l'atteinte d'un coefficient de perméabilité proche de celui de la membrane basale glomérulaire, à savoir 200 mL/h.m².mmHg.

Le coefficient de tamisage est un autre paramètre important à étudier : il s'agit du rapport de la concentration du soluté dans le filtrat sur sa concentration dans le plasma. Pour des molécules diffusant à la même vitesse que les molécules d'eau au travers de la membrane, les concentrations seront équivalentes de part et d'autre et, en conséquence, le coefficient de tamisage sera de 1. Dans le cas de solutés de haut poids moléculaire, la diffusion sera impossible et le coefficient sera alors de 0. Le coefficient de tamisage est donc compris entre 0 et 1 et dépend du degré de résistance stérique qu'oppose la membrane au passage des solutés (Man, Zingraff et Jungers, 1996). Là encore, l'objectif est d'obtenir des membranes artificielles avec un coefficient de perméabilité le plus proche possible de la membrane glomérulaire (cf figure 4).

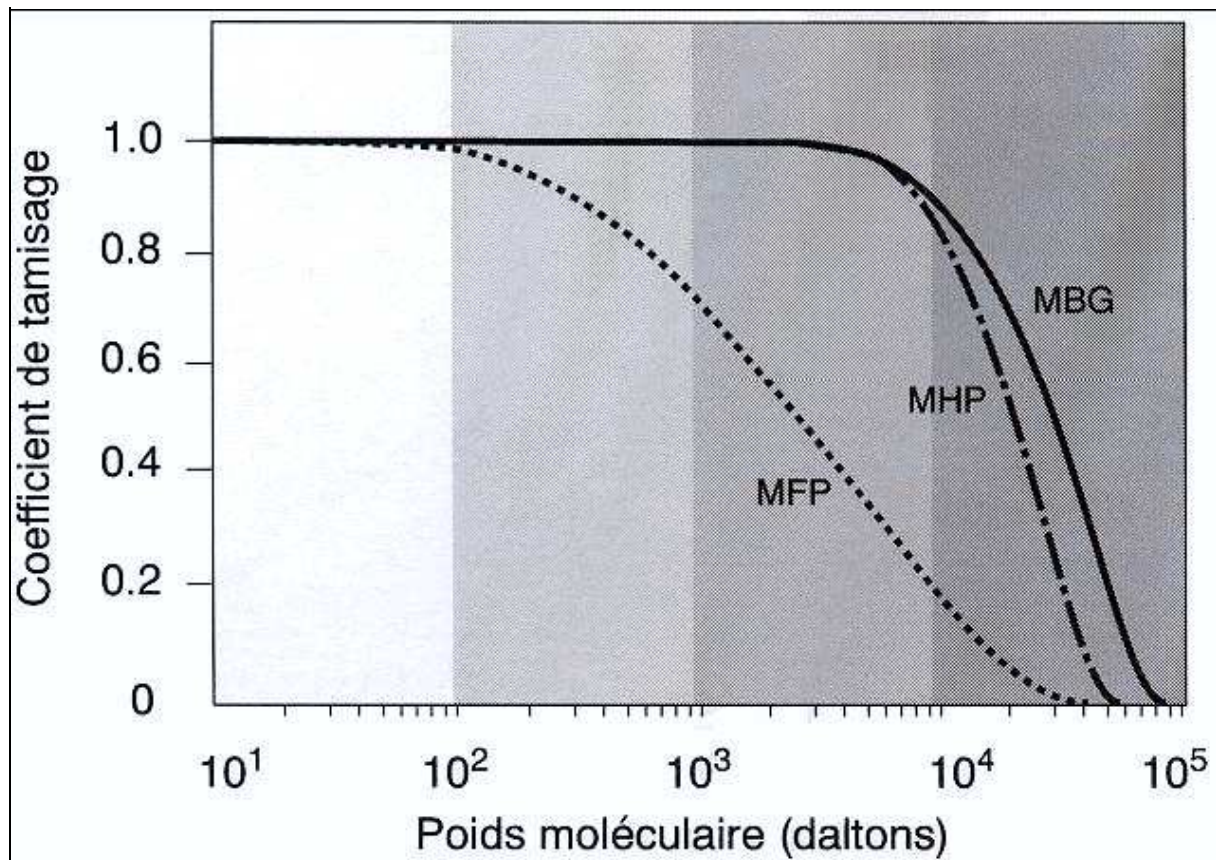


Figure 4: Coefficients de tamisage comparés de membranes de faible perméabilité (MFP), de haute perméabilité (MHP) et de la membrane basale glomérulaire (MBG) (Man, Zingraff et Jungers, 1996)

Le tableau 1 illustre les différents types de membranes disponibles actuellement et leurs principales caractéristiques.

Si nous reprenons la dichotomie précédente pour la classification des membranes, celles à base de cellulose possèdent de bonnes caractéristiques de diffusion pour les solutés de bas poids moléculaire mais sont peu efficaces pour les molécules moyennes, préférentiellement transportées par convection. Les membranes à base de polymères ont, quant à elles, des caractéristiques de diffusion et d'ultrafiltration supérieures (Hoenich, Woffindin et Ward, 1989).

Membranes	Perméabilité hydraulique (ml/h.m ² .mmHg)		Coefficient de tamisage		
	Solution aqueuse	Solution protéique	Inuline (5200 D)	β2-m (11800 D)	Albumine (69000 D)
CA (Althin)	36	16	0,90	0,70	0,1
CTA (Nipro)	60	16	1,00	0,90	0,01
PAN (Asahi)	ND	22	0,95	0,60	0,01
AN69 (Hospal)	50	30	1,00	0,65	0,001
PS (Fresenius)	170	40	0,99	0,60	0,001
EVAL (Kuraray)	14	8	1,00	0,63	0,04
PMMA (Toray)	70	13	0,75	0,00*	ND
Diaphan (Enka)	80	ND	0,99	0,60	0,05
PA (Gambro)	260	35	1,00	0,65	0,001
MBG		200	1,00	0,95	0,01

CA : acétate de cellulose ; CTA : triacétate de cellulose ; PAN : polyacrylonitrile ; AN69 : copolymère d'acrylonitrile et de méthallyl sulfonate de sodium ; PS : polysulfone ; EVAL : copolymère d'éthylvinyl-alcool ; PMMA : polyméthylméthacrylate ; Diaphan : cellulose régénérée modifiée ; PA : polyamide.
* forte adsorption de la β2-m sur cette membrane

Tableau 1: Perméabilité hydraulique et coefficient de tamisage de diverses membranes de dialyse. Les caractéristiques de la membrane basale glomérulaire (MBG) sont indiquées à titre de comparaison (Man, Zingraff et Jungers, 1996)

Malgré ce bénéfice apparent des membranes de polymères synthétiques, les membranes celluloses sont longtemps restées le standard pour la dialyse des animaux principalement en raison de leur coût plus raisonnable (Cowgill et Elliott, 2000). Cependant un autre facteur essentiel permet de définir au mieux le choix de la membrane, sa biocompatibilité.

c. La biocompatibilité

Le concept de biocompatibilité fait référence à tout effet nuisible induit par un contact entre le sang et la membrane de dialyse (Matsuda, 1989). Cette notion est essentielle car des facteurs de non-biocompatibilité peuvent entraîner des phénomènes de réactions aiguës (réactions anaphylactiques, complications inflammatoires).

i. L'activation du complément

La biocompatibilité a été découverte cliniquement lorsqu'il a été remarqué que la chute brutale des leucocytes circulants était corrélée à l'utilisation de membranes cellulosiques. Il s'agit du résultat de l'activation du complément, générant des anaphylatoxines, de l'augmentation de l'adhésion des molécules de surface et de l'expression des antigènes des leucocytes (CD11b, CD18 et CD45). Le biomatériau est reconnu comme étant le « non soi » par le système du complément et déclenche son activation. Ceci engendre la formation d'anaphylatoxines C3a, C4a, C5a, de l'opsonine iC3b et du complexe terminal du complément (Lavaud *et al*, 2003). C5a exerce une activité pro-inflammatoire particulièrement forte et peut induire une anaphylaxie. Cette réaction peut débuter en 10 à 15 minutes et peut durer jusqu'à 90 minutes après la dialyse en cas d'utilisation de membranes non-biocompatibles. Elle entraîne une neutropénie profonde mais transitoire résultant de la séquestration des neutrophiles dans le lit vasculaire pulmonaire. L'héparine, l'oxyde d'éthylène utilisé durant la stérilisation, l'acétate du dialysat ainsi que les endotoxines parfois présentes dans le sang à partir du dialysat contaminé peuvent aussi induire une activation du complément (Man, Zingraff et Jungers, 1996). Il est communément admis que la biocompatibilité des membranes cellulosiques substituées est plus importante que celle des membranes cellulosiques non substituées (type Cuprophan®). En effet, le mécanisme de réaction dépend de la présence de groupes hydroxyles sur la surface des membranes, ce qui explique la meilleure biocompatibilité des membranes cellulosiques substituées. Avec les membranes synthétiques, l'activation du complément est moindre qu'avec les membranes cellulosiques. En outre, le traitement des membranes en polyacrylonitrile (AN69®)

par de la polyéthylèneimine (AN69ST®) a permis de supprimer ce phénomène (Chanard *et al*, 2003).

ii. Conséquences cliniques

Les répercussions de la non-biocompatibilité sur l'organisme sont nombreuses et très délétères:

- des radicaux oxygénés libres et des protéases provenant des neutrophiles activés, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires résultant de l'activation des monocytes pourraient provoquer des lésions endothéliales.
- l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles est altérée, du fait de la diminution de leurs récepteurs pour les opsonines et de leurs molécules d'adhésion, tandis que l'inactivation de leurs oxydases réduit leur capacité bactéricide.
- l'histamine et les leucotriènes résultant de l'activation des basophiles peuvent entraîner une bronchoconstriction et une vasodilatation, avec augmentation de la perméabilité veineuse.
- L'IL1 β et le TNF α synthétisés et sécrétés par les monocytes activés peuvent entraîner fièvre et hypotension (Man, Zingraff et Jungers, 1996).

La non-biocompatibilité entraîne, à plus ou moins long terme, des manifestations chroniques de type inflammatoire.

iii. Prévention de la coagulation

Malgré les nombreuses avancées dans le domaine des technologies relatives à l'hémodialyse, le contact entre le sang et la membrane artificielle déclenche l'activation de facteurs sériques et de cellules sanguines nucléées responsable de non-biocompatibilité du circuit extra corporel. La coagulation est également activée et peut être prévenue par l'utilisation d'héparine, qui est l'anticoagulant le plus pratique et efficace pour les hémodialyses chroniques. Une anticoagulation régionale au citrate de sodium est une alternative intéressante à l'utilisation de l'héparine. Injecté en amont du dialyseur, le citrate va complexer le calcium ionisé et prévenir ainsi la coagulation dans le filtre. Pour éviter une hypocalcémie systémique, il s'avère

indispensable de perfuser du chlorure de calcium en aval du dialyseur (Bonnet *et al*, 2005).

L'idée de recouvrir les membranes de dialyse d'héparine est également explorée depuis plusieurs années : ceci réduit l'anticoagulation systémique excessive et évite la coagulation dans le circuit extra-corporel.

Ce recouvrement implique des interactions au niveau des charges électriques. L'héparine, qui est fortement électronégative, présente une affinité pour les membranes cationiques, qu'elles soient électropositives ou neutres. Dans le cas de surfaces membranaires proches de la neutralité, tel le Cuprophan[®], la fixation d'héparine est possible grâce à un relais avec du polyéthylène glycol. Malheureusement cette membrane composite à l'hémocompatibilité avérée ne convient pas pour les hémodialyses régulières sur le long terme.

Les membranes telles que l'AN69[®], fruit d'un mélange de polyacrylonitrile et de méthallylsulfonate de sodium, ont une surface chargée électronégativement. Cette propriété physique associée aux conditions de pH joue un rôle crucial dans le processus de coagulation. Il a été démontré que la réduction de l'électronégativité de surface de l'AN69[®] suite à la fixation d'un polymère polycationique de polyéthylèneimine diminue fortement la fixation de kininogène de haute masse moléculaire et du facteur d'activation de Hageman. En revanche, l'héparine polyanionique se fixe sur cette membrane modifiée. On considère cette fixation suffisamment stable pour empêcher la coagulation et réduire l'administration systémique d'héparine durant les séances de dialyse (Lavaud *et al*, 2003).

Le choix d'une membrane résulte ainsi de la confrontation de différents paramètres, notamment de performances et de biocompatibilité mais également de critères économiques.

Après avoir étudié les divers paramètres régissant l'hémodialyse d'un point de vue général, nous allons maintenant nous attacher à détailler le matériel nécessaire à la mise en oeuvre de cette thérapeutique.

B. Moyens techniques mis en oeuvre

La mise en oeuvre de l'hémodialyse nécessite un matériel spécifique dans un but bien précis à savoir créer deux circulations : la circulation du sang à épurer

assistée ou non par une pompe et la circulation du bain de dialyse engendrée par le générateur. Elles entrent toutes deux en contact au niveau du rein artificiel ou dialyseur au travers de la membrane de dialyse (Bonnet, 1994).

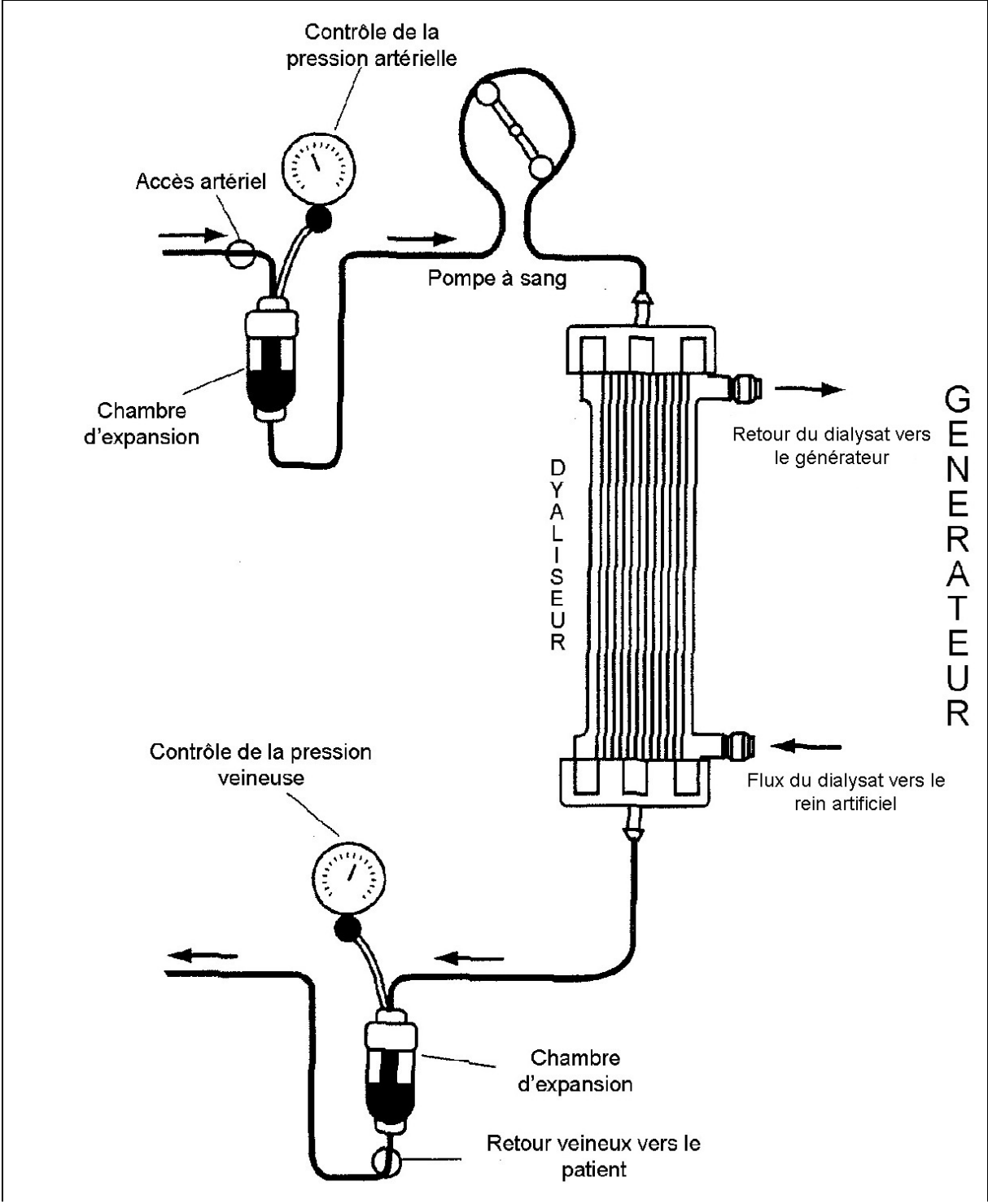


Figure 5: Montage d'hémodialyse (Burrows-Hudson et Hudson, 1992)

Cette double circulation est illustrée par la figure 5, qui nous permet également de lister le matériel nécessaire au bon déroulement d'une séance de dialyse:

- le dialyseur
- le générateur et le liquide de dialyse
- la circulation extra-corporelle
- le monitoring de surveillance

A ce montage peut également s'ajouter un système de contrôle de l'ultrafiltration.

Les dialyseurs les plus récents disposent d'un système de mesure précis permettant d'affiner au plus près le volume et le débit d'ultrafiltration désirés. Ces paramètres sont programmés au début de la séance de dialyse et les mouvements des fluides sont régulés automatiquement durant le traitement. Ce système s'avère essentiel pour la dialyse des petits animaux afin de prévenir les fluctuations indécélables de la pression transmembranaire induisant des variations du débit d'ultrafiltration pouvant conduire à des hypotensions (Cowgill et Elliott, 2000).

1. Les dialyseurs

Le rein artificiel est au cœur du processus d'hémodialyse et doit posséder de nombreuses caractéristiques communes avec le rein qu'il remplace. Selon la disposition des membranes semi-perméables qu'ils renferment, les hémodialyseurs sont classés en deux catégories : dialyseurs à plaques et dialyseurs à fibres creuses (Cowgill et Langston, 1996).

a. Les différents types de dialyseurs

i. Le dialyseur à plaques

Le dialyseur à plaques consiste en un empilement successif de membranes semi-perméables, chacune étant séparée des autres par deux plaques de plastiques (figure 6). Lors d'une séance de dialyse, le sang circule entre les membranes en sens inverse du dialysat afin d'optimiser le retrait de solutés. L'empilement plaques/membranes assure une compression maintenant ainsi l'étanchéité entre les

deux circuits. Les échanges sont optimisés par une géométrie particulière des plaques lors de leur conception.

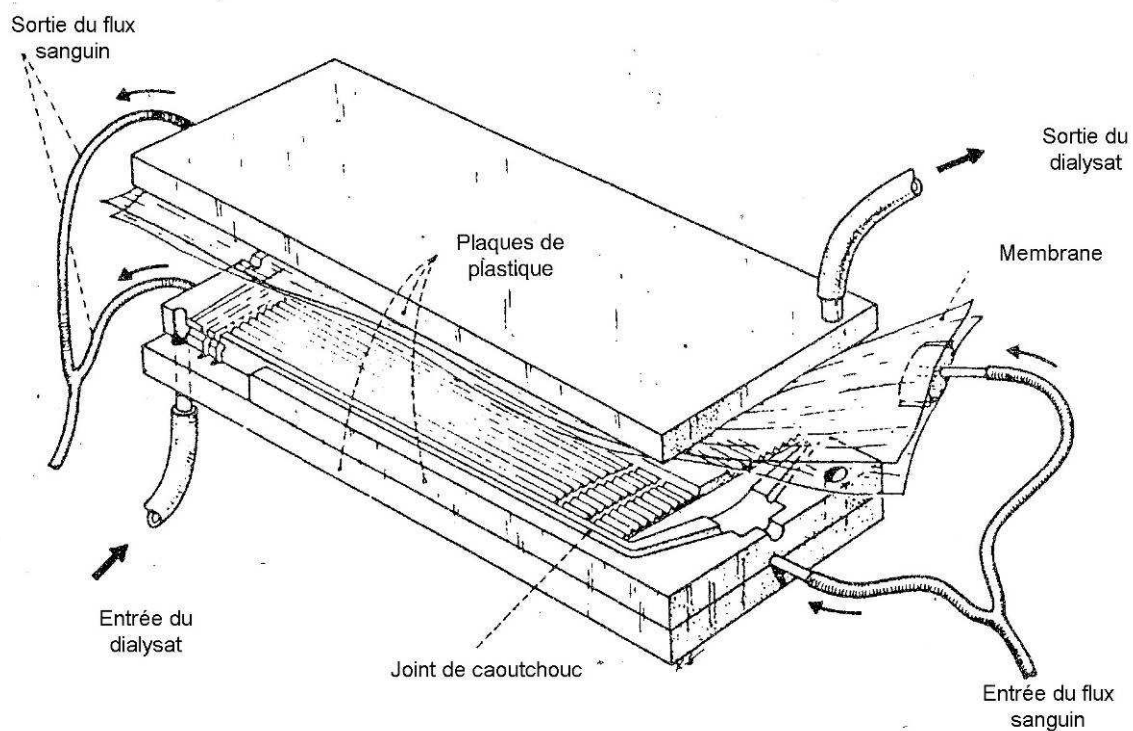


Figure 6: Dialyseur à plaques (Thornhill, 1984)

Par ailleurs, des plaques intermédiaires contrôlent la régularité de l'épaisseur du film sanguin, ce qui conditionne une répartition homogène du sang et une qualité de restitution accrue en fin de séance. En raison de leur faible résistance, ces dialyseurs étaient plutôt utilisés dans le cadre de dispositifs sans pompe à sang (Cornet, 1998) et sont aujourd'hui d'usage très restreint.

ii. Le dialyseur à fibres creuses

Les dialyseurs à fibres creuses sont composés de nombreux capillaires creux au travers desquels le sang s'écoule pendant que le liquide de dialyse circule à contre-courant à l'extérieur des fibres (figure 7).

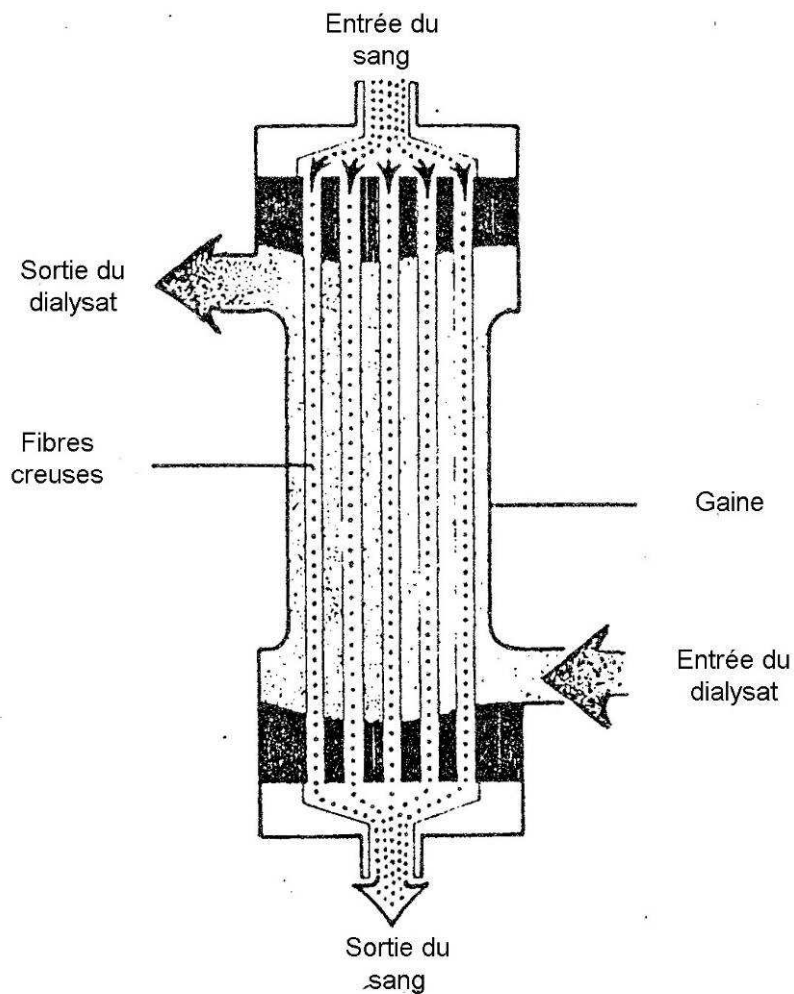


Figure 7: Dialyseur à fibres creuses (Thornhill, 1984)

Les capillaires utilisés présentent un diamètre de 200 à 300 μm et leur épaisseur membranaire est de 10 à 40 μm (Thornhill, 1984). Ce type de dialyseur présente un excellent rapport surface effective de dialyse/volume et une faible résistance au flux sanguin. La finesse et le caractère poreux du capillaire permettent en outre une diffusion efficace des solutés et une adaptation à des pressions transmembranaires élevées lors d'ultrafiltration (Elliott, 2000). Le faible volume présent à l'intérieur du dialyseur autorise enfin une circulation à faible débit de dialysat. La combinaison de ces différents avantages explique le large usage à travers le monde de ces dialyseurs.

b. Performances des dialyseurs

Les performances d'un dialyseur sont en général évaluées par la clairance et le coefficient d'ultrafiltration K_{uf} du dialyseur. En dialyse, la clairance (Cl) d'une substance choisie représente, en mL/min, le volume théorique de sang épuré de la substance par unité de temps. On peut l'exprimer comme étant la quantité, en terme de débit, du soluté considéré retiré du sang, divisée par sa concentration à son arrivée dans le dialyseur. Son expression est la suivante :

$$Cl = Q_s (C_{si} - C_{sf}) / C_{si}$$

Avec Q_s : débit de sang dans le dialyseur

C_{si} : concentration de la molécule étudiée à l'entrée

C_{sf} : concentration de la molécule étudiée à la sortie

$Q_s (C_{si} - C_{sf})$ représente dans cette équation la quantité de soluté qui a été retirée par unité de temps.

En général, la clairance est déterminée pour trois molécules de poids moléculaires différents : l'urée, la créatinine et la vitamine B12 (Le Martret, 1992). La clairance d'une molécule donnée, calculée pour différents dialyseurs, permet la comparaison de leur efficacité.

La clairance est influencée par la circulation du sang, la circulation du dialysat, le type de membrane, la pression transmembranaire et la superficie du dialyseur. La clairance est donc fonction de la surface membranaire : plus la surface est importante, plus la clairance est élevée. En outre, plus la surface de la membrane est grande, plus la quantité de sang nécessaire au remplissage du dialyseur est élevée (Cornet, 1978)

2. Le générateur et le liquide de dialyse

a. Le générateur

Il s'agit d'un dispositif mécanique automatisé qui assure la dilution d'une solution concentrée de liquide de dialyse à l'aide d'eau traitée (deminéralisée ou adoucie), de manière à l'amener à la concentration et la température choisies. Il permet d'autre part la circulation du bain de dialyse préparé le long des membranes de dialyse. Le débit choisi est généralement de 500 mL/min ; en effet, il a été montré

(Pouchoulin, 1990) que l'augmentation du débit n'améliorait que très peu l'efficacité de la dialyse (le passage de 500 à 1000 mL/min ne fait progresser la clairance de l'urée que de 5 à 10%).

Le mode de circulation du bain de dialyse permet de différencier trois types différents de fonctionnement de générateurs.

i. Le circuit fermé

Le bain de dialyse est contenu dans une cuve non compliant, isolée de l'atmosphère. En puisant à l'aide d'une pompe volumétrique dans le réservoir fermé, on crée une dépression dans le circuit conduisant à remplacer le volume soustrait par de l'ultrafiltrat plasmatique provenant de l'animal. C'est toujours le même dialysat qui circule d'où la perte d'efficacité des mécanismes de diffusion au cours de la séance. Ce type de circuit n'est pratiquement plus utilisé de nos jours.

ii. Le circuit ouvert

Les machines plus perfectionnées préparent le bain elles-mêmes puis le font circuler dans le rein artificiel avant de le rejeter, ceci d'une manière continue. Ce système est un circuit ouvert puisqu'au niveau de l'interface de la membrane avec le sang, c'est toujours un dialysat neuf qui circule avec le maintien d'un gradient de concentration entre le compartiment sanguin et celui du dialysat. L'ultrafiltration est obtenue en modifiant la pression, non plus dans le circuit du bain mais dans le circuit du sang.

iii. Le circuit mixte

Certaines machines fonctionnent à la fois en circuit ouvert et fermé : une portion du dialysat est éliminée et une partie est recyclée. L'ultrafiltration est obtenue de la même manière que précédemment (Cornet, 1998).

Après avoir détaillé les différents types de circulation du liquide de dialyse, nous allons maintenant nous intéresser à son rôle.

b. Le liquide de dialyse

Le liquide de dialyse est la solution permettant de restaurer la composition du sang qui vient à son contact par le biais de la membrane. Pour cela on choisit des bains de dialyse dont les concentrations électrolytiques et les propriétés chimiques sont proches de celles du plasma sanguin, hormis pour les paramètres dont on veut diminuer les concentrations. Ainsi, ils ne contiennent ni urée, ni créatinine, ni phosphates inorganiques afin de créer un gradient de concentration permettant à ces substances d'aller du sang vers le dialysat.

La composition du liquide de dialyse, proche de celle du plasma normal, est obtenue après dilution par le générateur. Cette dilution s'effectue à partir d'eau ayant subi un traitement en vue de supprimer les contaminations bactériennes ainsi que les composés organiques et minéraux. Le traitement idéal de l'eau se décompose successivement en une filtration (rétention des particules), un adoucissement (suppression du calcium et du magnésium), une filtration par charbon actif (adsorption du chlore et des substances organiques) et enfin d'une osmose inverse (désionisation quasi totale de l'eau) (Man, Zingraff et Jungers, 1996).

Lors d'insuffisance rénale, en raison du défaut d'élimination des acides par le rein, s'installe une acidose métabolique et la réserve alcaline se trouve abaissée. Il s'avère nécessaire d'utiliser des liquides de dialyse doués de propriétés alcalinisantes. Pour cela, on peut utiliser des solutions renfermant de l'acétate, du lactate ou du bicarbonate de sodium (Bonnet, 1994).

L'ion acétate est métabolisé par le cycle de Krebs en bicarbonate, dans les muscles et le foie du patient. A ce titre il peut être substitué au bicarbonate pour restaurer la réserve alcaline (Mion *et al*, 1964). Toutes les études suggèrent que la dialyse à l'acétate induit une dilatation veineuse et une diminution du débit cardiaque à l'origine d'une hypotension qui n'est pas observée avec le bicarbonate (Daugirdas, 1991). L'hyperacétatémie peut provoquer non seulement des perturbations cardiovasculaires et métaboliques, mais également activer le complément, générant ainsi des anaphylatoxines, et les monocytes avec libération de cytokines (Man, 1991). Une alternative à l'acétate est la dialyse au L-lactate parce que cet ion maintient une meilleure stabilité hémodynamique que l'acétate, même s'il entraîne comme lui une hypoxémie (Dalal, 1990). De nos jours, le tampon bicarbonate a supplanté les autres

car il est mieux toléré et plus efficace dans la restauration de la réserve alcaline. Néanmoins, sous peine de précipitation du calcium et du magnésium, le tampon bicarbonate et la solution concentrée contenant les autres solutés doivent être stockés séparément (Cowgill et Elliott, 2000). Le mélange est réalisé extemporanément par le générateur.

L'osmolalité du bain de dialyse est déterminée par la concentration en sodium. En effet, l'utilisation d'un dialysat de faible osmolalité peut provoquer une baisse trop importante de l'osmolalité du plasma ce qui entraînerait une hémolyse par pénétration trop importante d'eau dans le cytoplasme des hématies à osmolalité élevée. De plus, il a été constaté en médecine humaine que des dialysats hyposodés engendraient des hypotensions artérielles, des céphalées et des crampes musculaires. La concentration en sodium est en général de 140 à 145 mmol/L en hémodialyse et la différence d'osmolalité tolérée est de 20 à 30 mOsm/L par rapport au plasma du patient.

Les concentrations en potassium du bain de dialyse sont généralement réduites par rapport à celles du plasma voire nulles afin d'augmenter le gradient de concentration et d'optimiser la dialyse. Les concentrations sont habituellement de 2 mEq/L.

Pour ce qui est du calcium, on s'accorde à reconnaître qu'une concentration de 3,5 mEq/L permet d'éviter un bilan calcique négatif.

Tout risque d'hypermagnésémie est prévenu par une concentration en magnésium variant de 1 à 1,5 mEq/L ; une concentration en chlore variant entre 105 et 120 mEq/L permet quant à elle d'obtenir la neutralité électrochimique du bain de dialyse.

Enfin, il est possible de supplémenter le dialysat par du glucose (1 à 2 g/L) afin de limiter les pertes éventuelles, bien que celles-ci soient généralement minimales.

Le circuit de bain de dialyse subit une désinfection entre chaque séance de dialyse soit par la chaleur, soit par des agents chimiques définis par le fabricant (formol, hypochlorite de sodium, eau oxygénée, acide acétique ou paracétique) qui vont séjourner dans les circuits hydrauliques jusqu'à la dialyse suivante. De plus, les tubulures du circuit de dialysat doivent être changées périodiquement pour éviter la formation d'un biofilm sujet à la colonisation bactérienne. Il en est de même pour les connecteurs rapides pouvant être désinfectés séparément pendant une durée de 24 heures au moins (Man, Zingraff et Jungers, 1996).

La mise en contact du liquide de dialyse et du sang, au travers de la membrane artificielle, nécessite la mise en oeuvre d'une circulation sanguine extra-corporelle.

3. La circulation extra-corporelle

A partir d'un abord vasculaire, généralement un cathéter placé dans une artère, le sang est prélevé à l'aide d'une pompe d'assistance circulatoire et conduit dans une tubulure ou « ligne artérielle » en polychlorure de vinyle au dialyseur. Après avoir traversé le dialyseur, le sang est restitué au patient par une « ligne veineuse » qui s'abouche sur un cathéter veineux. Il est toutefois possible de ne prélever le sang qu'à travers un seul cathéter veineux double lumière. La longueur du circuit est choisie en fonction du poids du patient en raison de l'espace mort de remplissage que représente le circuit extra-corporel (Bonnet, 1994). Le débit sanguin est réglé par la pompe.

Dans le cas nous intéressant, à savoir l'hémodialyse chez le chat, le recours à des lignes pédiatriques, de plus faibles contenances, s'avèrera nécessaire.

4. Surveillance des séances

a. Surveillance technique des circuits

Certains problèmes techniques peuvent être rencontrés lors de la séance de dialyse. Afin de prévenir ces incidents, des alarmes visuelles et sonores existent dans la circulation extra-corporelle, dans le dialyseur ainsi que dans le circuit du dialysat. Elles s'avèrent indispensables pour assurer la sécurité du patient

L'osmolalité du dialysat est contrôlée par la mesure de sa conductivité, qui permet d'en apprécier la dilution adéquate (Le Martret, 1992). Une dilution excessive du bain de dialyse peut provoquer une hyponatrémie chez le patient, souvent à l'origine d'une hémolyse aiguë. Au contraire, une hypernatrémie survient si la dilution du bain est insuffisante.

La détection d'une fuite de sang au niveau du rein artificiel est assurée par une cellule photoélectrique présente dans le dialysat. Elle détecte une coloration si

du sang a pu traverser la membrane du rein artificiel. Une alarme sonore est alors activée.

Des capteurs de pression permettent de détecter les variations de pression dans les lignes artérielles et veineuses. Si la ligne artérielle se bouche ou si la pompe a un débit plus rapide que ce que l'artère peut supporter, la baisse de pression enregistrée dans la ligne artérielle déclenche une alarme sonore et la pompe s'arrête automatiquement. Une surpression dans la ligne veineuse (coagulation, problème de restitution) conduit également à l'arrêt de la pompe. Le contrôle de la pression dans le circuit est réalisé par le moniteur de dialyse qui prévient lorsqu'il enregistre une différence de pression entre le sang pompé du patient et le dialyseur.

Le piège à bulles collecte le sang qui sort du rein artificiel afin qu'aucune bulle d'air ne puisse être restituée au patient. C'est au niveau de ce piège à bulles qu'est mesurée la pression de la ligne veineuse par le générateur. Ce contrôle de pression dans le circuit sanguin permet d'éviter l'augmentation du volume d'ultrafiltrat retiré du sang en cas de surpression dans le dialyseur. En effet, une augmentation de résistance au niveau de la ligne veineuse entraîne une élévation de la pression dans le dialyseur. Parallèlement, le piège à bulles se remplit de sang, ce qui crée une surpression détectée par la jauge du générateur et déclenche l'alarme (Thornhill, 1984).

Le sang traversant le dialyseur et les lignes doit être maintenu incoagulable durant toute la durée de la dialyse. La prévention de la coagulation peut être réalisée par de l'héparine prescrite en dose unique ou répétée ou bien encore, comme nous l'avons vu précédemment, par l'usage d'une membrane chimiquement modifiée sur laquelle est fixée l'héparine. Un suivi de la coagulation du patient, par la mesure du temps de céphaline activée, est ainsi effectué pour s'assurer que la dose d'héparine est adéquate tout au long de la séance (Cowgill et Langston, 1996).

b. Surveillance clinique

Les complications possibles de l'hémodialyse sont l'hypotension, le syndrome de déséquilibre ainsi que les complications respiratoires et hématologiques.

Le suivi de la pression artérielle du patient, réalisé éventuellement à l'aide d'un brassard, permet de prévenir le principal risque de complication cardiovasculaire à savoir l'hypotension. Cette dernière peut être liée au retrait rapide de

liquide extracellulaire obtenu lors d'ultrafiltration, à l'utilisation d'un bain à l'acétate ou à la chute de l'osmolarité plasmatique. Dans ce cas, il s'avère nécessaire de diminuer le débit d'ultrafiltration, d'augmenter l'osmolarité ou d'augmenter la conductivité du dialysat.

Le syndrome de déséquilibre durant la dialyse est un désordre chimique, décrit depuis 1962. Les symptômes observés sont des vomissements, de l'amaurose, des tremblements, des troubles de l'orientation et de l'hypertension (Kennedy, Linton et Eaton, 1962). Ce syndrome est la conséquence d'une épuration trop rapide du sang en début de séance. Il survient aussi chez des patients ayant déjà des problèmes neurologiques avec des traumatismes récents ou de l'hypertension. Chez tous les patients qui développent ce syndrome de déséquilibre, on trouve une élévation de la pression du liquide cérébrospinal et des taux d'urée plus importants dans ce liquide que dans le sang. Ceci peut laisser penser que la majorité des symptômes est due à un œdème cérébral. La vitesse de l'épuration joue un rôle important dans le syndrome de déséquilibre. En effet, avec une dialyse rapide, la clairance de l'urée plasmatique s'abaisse plus vite que la clairance dans le liquide cérébrospinal puisque la barrière hémato-méningée s'oppose à la diffusion de l'urée hors du liquide céphalo-rachidien. Par conséquent, un gradient d'urée sang/cerveau se met en place et un transfert d'eau s'effectue du plasma vers ce liquide cérébrospinal, ce qui conduit à un œdème cérébral (Gordon, 1983).

Des hypoxies modérées à sévères sont fréquentes durant la dialyse. L'effet est maximal durant les 60 premières minutes après le début de la séance et se résolvent dans les deux heures suivant l'arrêt de la dialyse. L'activation de la voie alterne du complément par contact du sang avec la membrane de dialyse provoque une agrégation des leucocytes et des plaquettes dans la microcirculation pulmonaire ce qui interfère avec la diffusion de l'oxygène. Ce phénomène est plus important avec une membrane de dialyse cellulosique qu'avec une membrane synthétique biocompatible. D'autre part, une éventuelle thromboembolie pulmonaire, due à l'agrégation plaquettaire et à la formation d'un thrombus en relation avec le cathéter, peut engendrer une dyspnée plus ou moins sévère durant la dialyse (DeBroe, 1994).

Pour ce qui est des complications hématologiques, une hémolyse aiguë peut survenir lorsque le liquide de dialyse est très hypotonique par rapport au contenu des hématies (Gourley *et al*, 1973). Elle peut aussi être induite par des impuretés présentes dans l'eau (chloramine, nitrate, formaldéhyde, cuivre) (Thornhill, 1984)

mais l'utilisation aujourd'hui d'eau purifiée réduit considérablement ce risque. On peut observer également une diminution de l'hématocrite liée à des hémorragies, à des pertes de sang dans le dialyseur (rinçage et restitution incomplets) ou à des prélèvements réitérés de sang à des fins de dosage.

II. Les champs d'application de l'épuration extra-rénale chez le chat

Les principes régissant l'hémodialyse envisagés en première partie (diffusion et convection) peuvent être mis à profit dans différents contextes pathologiques chez le chat. Le principal intérêt de la diffusion va être d'éliminer des molécules indésirables circulant dans le sang. Celui de la convection va être l'utilisation de l'ultrafiltration, c'est-à-dire la soustraction d'une fraction liquidienne au compartiment sanguin ; ceci est particulièrement intéressant dans le cas d'animaux atteints d'insuffisance rénale aiguë avec oligurie ou anurie.

La principale indication demeure, comme c'est le cas en médecine humaine, l'insuffisance rénale afin de palier un défaut de la fonction rénale. Chez le chat, l'insuffisance rénale se rencontre plus fréquemment sous une forme chronique que sous une forme aiguë.

Néanmoins, la difficulté à l'heure actuelle d'envisager un traitement à vie pour cette espèce restreint l'utilisation de l'hémodialyse à l'insuffisance rénale aiguë. En outre, diffusion et convection peuvent être également utilisés pour l'épuration de toxiques et toxines ainsi que pour pallier les conséquences de la néphrotoxicité des molécules incriminées.

A. Les applications de la suppléance rénale

1. L'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est, d'une manière générale, un motif important de dialyse chez le chat aux Etats-Unis.

a. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome clinique correspondant à la brusque détérioration de la fonction rénale. Dans un contexte d'évolution aiguë, la perte de la capacité du rein à assurer l'excrétion des déchets azotés et à participer efficacement au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique de l'organisme se traduit par un tableau clinique grave. L'abattement ainsi qu'une oligoanurie sont les symptômes les plus fréquemment rapportés (Gay, Goy-Thollot et Bonnet, 2007).

L'insuffisance rénale aiguë peut être subdivisée en trois catégories :

- l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle pré-rénale : elle est due à une hypoperfusion rénale d'origine systémique ou consécutive à une obstruction de l'artère rénale.
- l'insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive : elle est due à un obstacle dans les voies urinaires en aval du rein.
- l'insuffisance rénale aiguë organique.

L'insuffisance rénale aiguë organique est une insuffisance de la fonction rénale consécutive à une atteinte du parenchyme rénal. Le plus souvent elle intervient à la suite de diverses agressions du parenchyme dont le point d'impact permet de différencier les insuffisances rénales tubulaires et glomérulaires. Il est intéressant de noter que les lésions du seul tissu interstitiel sont rares. Des lésions de l'épithélium tubulaire s'y ajoutent fréquemment ; on parle ainsi de néphropathies tubulo-interstitielles (Kleinknecht et Callard, 1987).

Dans le cas de nécrose tubulaire aiguë, on observe une nécrose des cellules tubulaires consécutive soit à l'action de toxiques soit à une anoxie prolongée (ischémie rénale). Ces lésions conduisent à une obstruction de la lumière des tubules par des débris cellulaires. Parallèlement, la diminution de la réabsorption tubulaire de sodium entraîne une stimulation du système rénine-angiotensine et donc une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente. La conséquence principale est une diminution de la filtration glomérulaire (Makdassi et Fournier, 1987).

Dans le cas des insuffisances rénales glomérulaires, les lésions (le plus souvent inflammatoires) sont à l'origine d'une diminution de la surface filtrante du

glomérule et d'une modification de sa perméabilité. Il en résulte également une chute du débit de filtration glomérulaire (Kanfer, 1987).

L'insuffisance rénale aiguë a pour conséquences de nombreux désordres biochimiques et hydro-électrolytiques.

i. Les désordres biochimiques

L'urée et la créatinine sont les témoins tardifs de la diminution du taux de filtration glomérulaire. En effet, leur augmentation n'est significative que lorsque 75% environ des néphrons ne sont plus fonctionnels.

ii. Les désordres acido-basiques

Une acidose métabolique sévère accompagne fréquemment l'insuffisance rénale aiguë. Elle est intimement liée à la réduction de la sécrétion tubulaire, conséquence directe de la nécrose de l'épithélium tubulaire. En effet, il existe une sécrétion urinaire de certains constituants du plasma qui concerne particulièrement les ions H^+ , prélevés par les cellules tubulaires dans les capillaires péri-tubulaires. Cette excrétion des ions H^+ , sous la dépendance de l'anhydrase carbonique, entre dans le mécanisme d'acidification urinaire. Ce mécanisme concourt largement au maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme (Pellet, 1977).

iii. Les désordres électrolytiques

L'insuffisance rénale aiguë perturbe l'équilibre ionique de l'animal. En effet, le potassium est essentiellement éliminé au niveau des reins. La réduction du taux de filtration glomérulaire et la perte de la sécrétion tubulaire entraînent une diminution de l'excrétion rénale de potassium et donc une hyperkaliémie (Osborne et Polzin, 1995). Cette dernière est une urgence mettant en jeu le pronostic vital en raison des sévères arythmies cardiaques qu'elle peut engendrer. En effet, en altérant la conduction électrique dans le cœur, l'hyperkaliémie conduit à une bradycardie. L'hyperkaliémie s'explique également par l'acidose métabolique due à l'insuffisance

rénale : les ions H^+ entrent alors dans les cellules en échange de la sortie d'ions K^+ pour maintenir l'électroneutralité (Fry et Farrington, 2006).

iv. Les désordres volémiques

Lors d'insuffisance rénale aiguë, le débit de filtration glomérulaire est considérablement altéré. Or, la filtration glomérulaire correspond au passage de l'eau et de substances dissoutes provenant du plasma au travers du glomérule pour former l'urine primitive. Par conséquent, les animaux atteints d'insuffisance rénale aiguë sont incapables d'éliminer par l'urine les fluides qui leur sont administrés et sont donc prédisposés à de dangereuses hypervolémies. Ces hypervolémies sont extrêmement difficiles à corriger. Une fluidothérapie excessive entraîne fréquemment une surcharge du système circulatoire qui se manifeste par un chémosis, c'est-à-dire un œdème de la conjonctive, un épanchement pleural, un œdème périphérique ou un œdème pulmonaire, une insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension. Une fois ces symptômes installés, l'hyperhydratation ne peut être résolue par le seul arrêt de la fluidothérapie (Cowgill et Elliott, 2000).

b. L'intérêt thérapeutique de la dialyse

L'hémodialyse doit être envisagée lorsque les moyens thérapeutiques conventionnels se révèlent inaptes à rétablir la diurèse, à diminuer l'urémie ou bien à régler les désordres électrolytiques et volémiques. Les critères essentiels de choix de la dialyse sont une urémie importante ainsi qu'une probabilité maximale de réversibilité des lésions rénales et de retour à une fonction d'excrétion compatible avec la vie. Sans hémodialyse, la plupart des animaux meurent avant la réversibilité de ces lésions : en effet, un animal anurique meurt en cinq jours si la diurèse n'est pas rétablie alors que la guérison des lésions rénales peut prendre plusieurs semaines (Langston, 2002).

En effet, lors d'atteinte rénale aiguë, les néphrons lésés peuvent retrouver l'intégrité de leur structure et leurs capacités fonctionnelles tant que les membranes

basales des tubules n'ont pas été gravement endommagées et que des cellules épithéliales tubulaires en nombre suffisant n'ont pas été lésées, de sorte qu'elles puissent proliférer et tapisser à nouveau les tubules rénaux. Les cellules épithéliales tubulaires, nouvellement régénérées, développent tout d'abord des organites cytoplasmiques nécessaires à la synthèse et à la production des protéines. A ce stade, les tubules ne peuvent plus concentrer ni diluer l'urine. Lorsque les cellules épithéliales nécrosées ont été remplacées par un épithélium nouvellement régénéré, les organites cytoplasmiques nécessaires à la réabsorption et à la sécrétion tubulaire se développent et la faculté de concentrer et de diluer l'urine est finalement récupérée. Il faut noter que des membranes basales tubulaires intactes sont indispensables pour la régénération tubulaire car elles fournissent un support qui permet une reconstruction ordonnée des tubules par les cellules épithéliales régénérées. Lorsque se produit une fragmentation ou une dissolution des membranes tubulaires basales, la perte d'un support continu peut avoir pour conséquence l'absence d'une réépithélialisation ordonnée des tubules ou l'obstruction de la lumière tubulaire par suite d'une croissance dans celle-ci de tissu granuleux provenant du tissu interstitiel (Crowell, Neuwirth et Mahaffey, 1995).

Ainsi, les animaux souffrant d'oligurie sévère ou d'anurie et pour lesquels une diurèse n'a pu être rétablie par fluidothérapie et usage de diurétiques doivent donc être hémodialysés le plus rapidement possible. Le choix de la mise en œuvre de la suppléance de la fonction rénale est confortée par la présence des symptômes de l'insuffisance rénale aiguë c'est-à-dire les vomissements, les diarrhées, les déséquilibres acido-basiques et électrolytiques, une urémie supérieure à 100 mg/dL et une créatinémie supérieure à 10 mg/dL (Cowgill et Langston, 1996).

L'intérêt thérapeutique de la dialyse est d'assurer la fonction d'excrétion pendant la guérison des lésions et ce jusqu'au rétablissement partiel ou complet de la fonction rénale. L'objectif est d'utiliser le principe diffusif pour diminuer l'urémie, la créatinémie, corriger les déséquilibres acido-basiques et électrolytiques.

La clairance de l'urée doit être maîtrisée pour éviter tout risque de syndrome de déséquilibre. La figure 8 présente l'évolution de l'urémie de trois chats au cours d'une séance de dialyse. La courbe en pointillé représente le suivi de l'urémie pour un débit extra-corporel de 5 mL/kg/min. Ce débit trop rapide a induit un syndrome de déséquilibre nécessitant l'arrêt de la séance. Les autres courbes présentent

l'évolution de l'urémie pour un débit de 1,5 mL/kg/min. la diminution de l'azotémie est ainsi plus progressive et plus sûre pour l'animal (Cowgill et Langston, 1996).

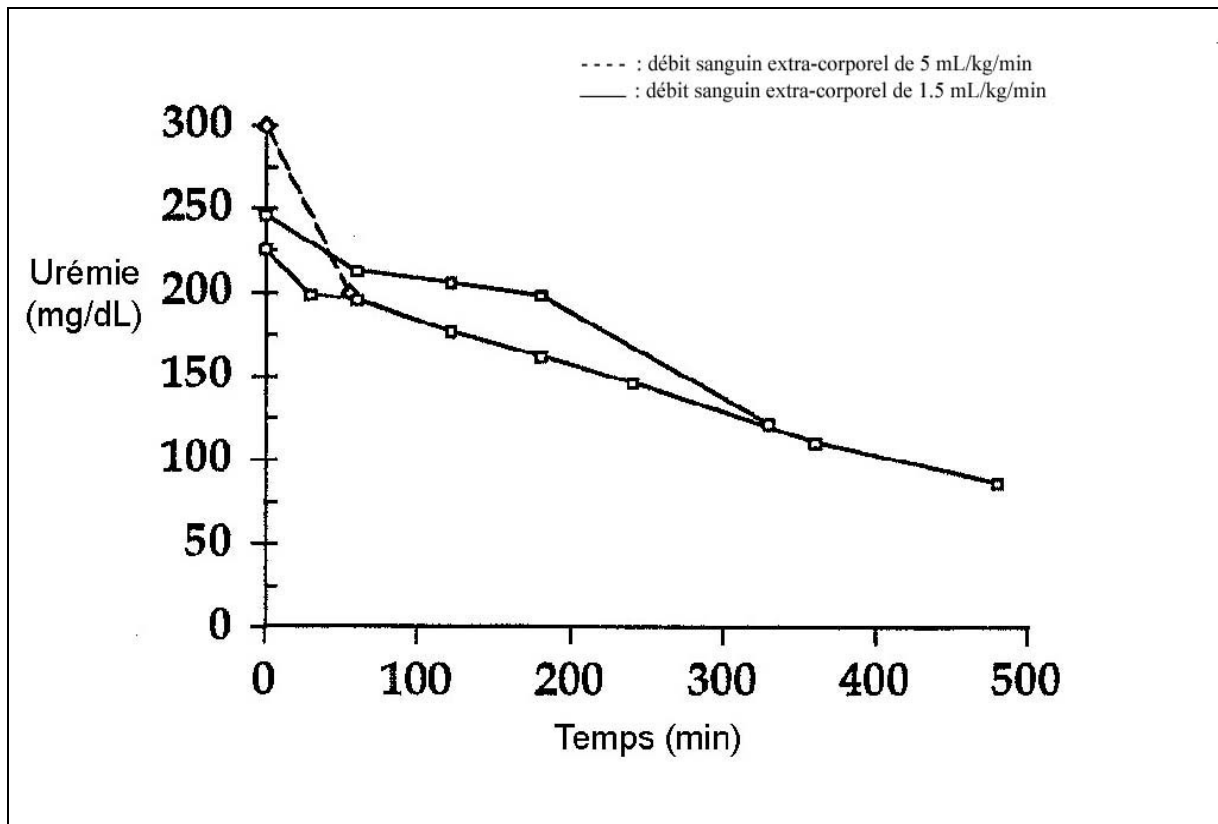


Figure 8: Evolution de l'urémie de trois chats souffrant d'insuffisance rénale aiguë durant leur séance initiale de dialyse (Cowgill et Langston, 1996)

Le principal intérêt de la convection va être, quant à lui, l'utilisation de l'ultrafiltration, c'est-à-dire la soustraction d'une fraction liquidienne au compartiment sanguin pour rétablir la volémie, diminuer l'hypertension artérielle et réduire les oedèmes.

Une évaluation précise du volume liquidien à retirer et du débit d'ultrafiltration à appliquer doit être effectuée en fonction du degré d'hyperhydratation rencontré. Cette évaluation repose sur des éléments cliniques (pression sanguine, présence d'oedème, congestion pulmonaire) et l'écart de poids par rapport au poids corporel sec idéal de l'animal. Le poids corporel sec idéal de l'animal est une valeur arbitrairement déterminée pour laquelle tout flux liquidien quittant le corps entraînera de l'hypotension et des signes d'hypovolémie. Il est estimé à partir du poids corporel post-dialyse précédent quand la pression sanguine est contrôlée et qu'il n'y a aucun

signe d'hyperhydratation. Des explorations non invasives telles que l'estimation de la pression veineuse jugulaire et la taille du coeur déterminée par la radiographie thoracique sont également couramment utilisées en médecine humaine. Ces méthodes ne sont pas d'une grande fiabilité et ne permettent de diagnostiquer que les états d'hyperhydratation sévères (Kinet *et al*, 1982). Récemment, plusieurs techniques, ayant pour but l'estimation du poids sec des patients dialysés, ont été développées. En premier lieu, il est facile de déterminer par échographie non invasive le diamètre de la veine cave inférieure. Il existe une bonne corrélation entre le diamètre de la veine cave inférieure et le niveau de pression qui règne dans l'oreillette droite, considéré comme la référence pour la détermination de l'état d'hydratation d'un patient. Il existe également une excellente corrélation entre le diamètre de la veine cave inférieure et le volume sanguin total. À partir de cette relation linéaire entre diamètre de la veine cave inférieure et pression dans l'oreillette droite, la définition de l'hyper- ou de la déshydratation a été établie. La mesure de conductivité a été utilisée pour comparer les volumes intra et extracellulaires des patients dialysés et des patients contrôles, et pour suivre ces paramètres durant une séance d'hémodialyse. Cette technique est basée sur la mesure de la conductivité d'un courant à basse et haute fréquence transmis par des électrodes mises en place autour de la partie inférieure de la jambe ou autour des extrémités supérieures et inférieures. La conductivité au sein du corps est assurée par les fluides corporels qui véhiculent le courant grâce à la présence des électrolytes. Donc la mesure de l'impédance reflète le statut de ces fluides. Chez les sujets sains, le volume extracellulaire mesuré par ces techniques est parfaitement corrélé aux résultats obtenus par des techniques de marquages conventionnels. De plus, le volume extracellulaire régional après une séance de dialyse est comparable à celui mesuré chez les patients sains. Ceci conduit à conclure que les mesures de conductivité sont des outils fiables pour estimer l'état de déshydratation ou d'hyperhydratation d'un patient hémodialysé. Le volume extracellulaire est calculé comme la différence de conductivité à basse et haute fréquence entre les patients et les sujets sains (Kouw *et al*, 1993), et les valeurs obtenues sont exprimées en pourcentage des valeurs normales.

Le débit et le volume de l'ultrafiltration à retirer au cours de la séance dépendent de la stabilité hémodynamique de l'animal. Une soustraction trop rapide et/ou trop importante serait néfaste pour le système cardiovasculaire.

Les dialyseurs disponibles ont la capacité d'éliminer les liquides du compartiment vasculaire plus rapidement qu'ils ne se distribuent depuis l'espace interstitiel et le compartiment intracellulaire. Ceci prédispose donc l'animal à l'hypovolémie et l'hypotension (Baldamus et Pollok, 1989). L'ultrafiltration doit donc être régulée avec précaution chez les animaux de petits formats par des systèmes de contrôle. La moindre erreur dans la quantité ou le débit de fluide retiré peut avoir pour conséquence une réduction significative du volume intravasculaire. Le suivi du débit d'ultrafiltration tout au long de la séance est possible. L'utilisation de sodium permet de compenser les effets hypotensifs et hypovolémiques d'une ultrafiltration trop agressive. En effet, un dialysat avec une concentration élevée en sodium augmente la natrémie et par conséquent le volume liquidien intravasculaire par amélioration de la distribution des fluides depuis l'espace interstitiel et le compartiment intracellulaire.

Les effets délétères d'une élimination de liquide trop importante, à savoir l'hypotension et le collapsus circulatoire, peuvent être détectés par des évaluations régulières du débit cardiaque et de la pression sanguine. L'influence en temps réel de l'ultrafiltration sur le volume sanguin peut être évaluée en continu par un monitoring de l'hématocrite (Steuer, Harris et Conis, 1993 ; Katzarski, 1996).

La figure 9 illustre ce monitoring en médecine humaine : la baisse rapide du volume sanguin constatée durant les trente premières minutes est due à un débit d'ultrafiltration trop élevé (1000 mL/h) entraînant une hypotension (le volume sanguin a décru de 20%). Diminuer le débit d'ultrafiltration à 250 mL/h a permis la restauration du volume intravasculaire et la normalisation de la pression sanguine.

Les animaux présentant une hyperhydratation ainsi qu'une azotémie élevée mettant en jeu leur pronostic vital courent le risque, lors d'une longue séance de dialyse en vue de résoudre la surcharge hydrique, d'une élimination trop rapide de l'urée (Rosa *et al*, 1981). Pour ces animaux, l'idéal est de prescrire l'ultrafiltration sans hémodialyse après traitement préalable de l'azotémie. L'ultrafiltration, réalisée ainsi isolément, est appelée ultrafiltration séquentielle ou isolée. Dans les cas de surcharges hydrosodées le débit de l'ultrafiltrat ne doit guère dépasser les 1000 mL/h en raison des capacités de transfert entre les secteurs intracellulaire, interstitiel et plasmatique. Les soustractions liquidiennes sont remarquablement tolérées, notamment en ultrafiltration isolée, c'est-à-dire en l'absence de diffusion (Ton That *et al*, 1991).

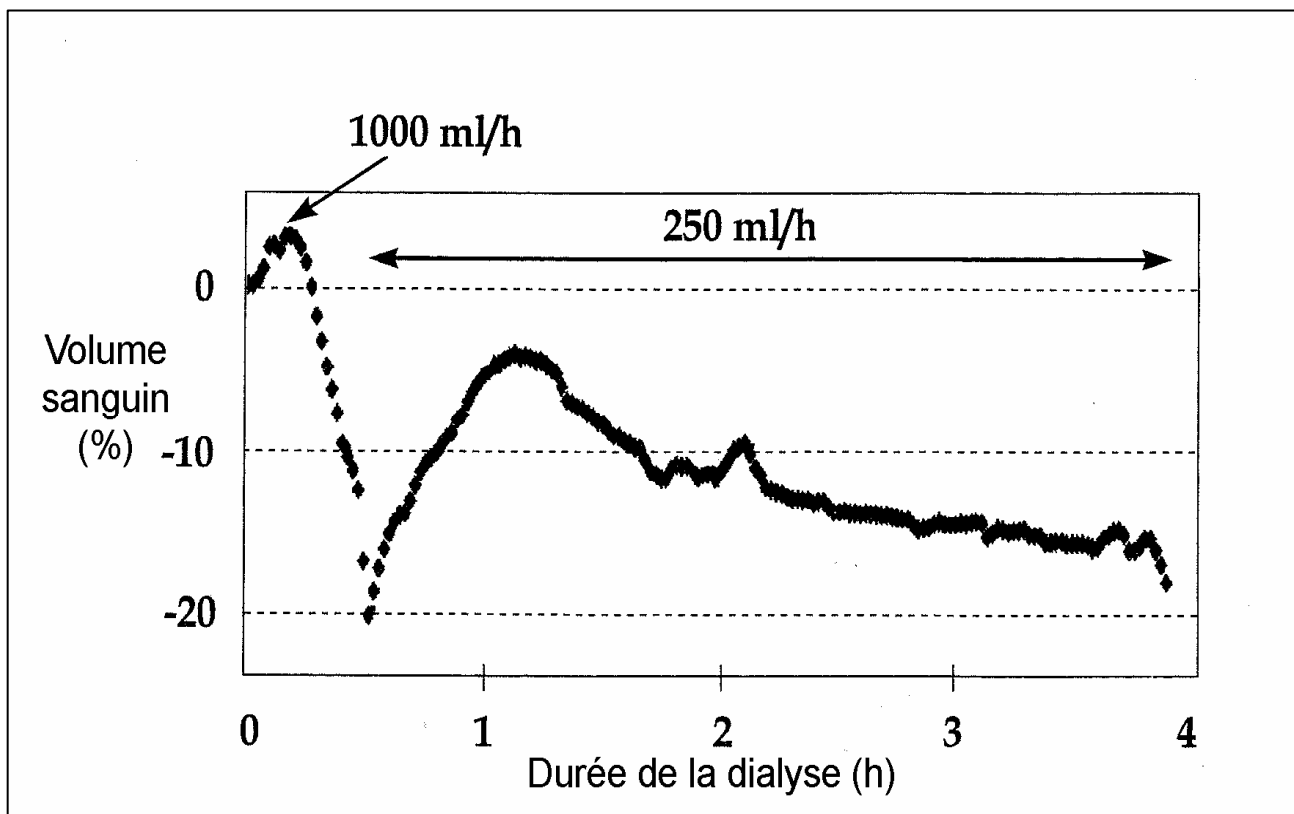


Figure 9: Evolution du volume sanguin déterminé par monitoring continu durant l'ultrafiltration chez l'homme (Cowgill et Langston, 1996)

L'ultrafiltration isolée peut être utilisée dans le cadre de traitement d'autres surcharges circulatoires, notamment l'insuffisance cardiaque congestive, l'œdème pulmonaire et l'hypertension (Cowgill et Elliott, 2000).

c. Les causes d'insuffisances rénales aiguës félines les plus fréquemment traitées par dialyse

Parmi les insuffisances rénales aiguës nécessitant le recours à la suppléance rénale, le centre d'hémodialyse de l'Université de Californie a notamment recensé les pyélonéphrites aiguës et les obstructions urétérales (Fischer *et al*, 2004).

La pyélonéphrite est une maladie inflammatoire du parenchyme rénal et du bassinet provoquée par une infection bactérienne impliquant le plus souvent E. Coli (Crowell, Neuwirth et Mahaffey, 1995). Il s'agit d'une néphropathie interstitielle aiguë. Cependant, les lésions du seul tissu interstitiel sont rares. A l'œdème de l'interstitium,

riche en cellules inflammatoires, sont souvent associées des lésions de l'épithélium tubulaire. On parle ainsi fréquemment de néphropathies tubulo-interstitielles (Kleinknecht et Callard, 1987). L'envahissement du tissu interstitiel par *E. Coli* entraîne une augmentation du thromboxane A2 et de l'activité de la rénine ce qui associe la pyélonéphrite à une vasoconstriction et une ischémie rénale. La protéine de Tamm-Horsfall est également impliquée dans le processus pathologique de la pyélonéphrite. En effet, cette protéine est sécrétée par la branche ascendante épaisse de l'anse de Henlé et par le début du tubule distal. Lorsque des lésions tubulaires surviennent, elle pénètre dans le tissu interstitiel et se comporte comme un stimulus antigénique avec pour conséquence une inflammation lymphoplasmocytaire interstitielle. De plus, la phagocytose de protéines de Tamm-Horsfall par les neutrophiles engendre une réponse inflammatoire causant de sévères lésions rénales et éventuellement une fibrose (Crowell, Neuwirth et Mahaffey, 1995). Lorsque les deux reins sont atteints, l'animal présente des signes d'insuffisance rénale grave. L'épuration extra-rénale permettra alors d'assurer l'homéostasie du compartiment sanguin et l'élimination des déchets azotés en l'attente de la guérison des lésions microscopiques des tubules et du tissu interstitiel. Environ quatre séances sont nécessaires pour qu'un chat atteint de pyélonéphrite aiguë puisse récupérer une fonction rénale compatible avec la vie (Langston, Cowgill et Spano, 1997) Une antibiothérapie sera administrée durant ce temps pour éradiquer l'infection. Cette antibiothérapie sera effectuée en post-dialyse pour éviter l'élimination par épuration extra-rénale des antibiotiques.

Les uretères sont des structures rétropéritonéales joignant les reins à la vessie, servant à l'écoulement de l'urine et pouvant subir une obstruction ou une occlusion. Depuis 1996, 120 chats ont été dialysés en Californie à l'Université de Davis et au Centre Médical Vétérinaire de l'Université de San Diego. Sur ces 120 chats, 45% étaient présentés afin de pallier les conséquences d'une obstruction urétérale (Fischer *et al*, 2004). La perte de la perméabilité urétérale entraîne une diminution importante de l'écoulement urinaire pouvant aboutir à une crise urémique, des changements structuraux au niveau rénal et la perte de la fonction rénale. Les causes d'obstruction sont multiples ; la plus commune chez le chat est la présence de calculs urétéraux (Adin *et al*, 2003 ; Wolf, Leighton et Watrous, 1979). Des obstructions dues à des caillots de sang ont également été rapportées (Rivers, Walter et Polzin, 1997). La fibrose peut aussi être une cause d'obstruction urétérale ;

en effet aux Etats-Unis, quatre chats ont présenté une fibrose rétropéritonéale dans les 6 semaines à 5 mois suivant leur transplantation rénale entraînant une obstruction urétérale (Aronson, 2002). Les causes d'occlusions recensées sont une sténose congénitale, une striction acquise, une néoplasie ou bien encore un traumatisme chirurgical. Quelle que soit l'origine de l'obstacle sur l'uretère, la pression hydrostatique intratubulaire en amont augmente dans un premier temps. Parallèlement, la pression dans les capillaires glomérulaires augmente ce qui permet de maintenir le gradient de pression hydrostatique favorable à la filtration. L'augmentation de la pression intracapillaire qui survient dans cette première phase est attribuée à une diminution de la résistance de l'artériole afférente et à une augmentation du débit sanguin glomérulaire. Toutefois, ce mécanisme compensatoire est limité, la pression dans les capillaires glomérulaires augmentant dans une moindre proportion que la pression urinaire intratubulaire. Il en résulte une décroissance de la pression de filtration à l'origine d'une diminution, puis un arrêt de la filtration glomérulaire (Klahr et Harris, 1992)). La filtration d'eau et de substances dissoutes devenant impossible, il y aura alors accumulation des déchets azotés. Dans les cas les plus sévères d'azotémie, l'hémodialyse permet de stabiliser l'état de l'animal en éliminant les déchets azotés par diffusion (Langston, Cowgill et Spano, 1997). L'intérêt de l'épuration extra rénale est ici de placer l'animal dans les meilleures conditions avant la levée de l'obstacle par les techniques chirurgicales.

2. L'épuration des toxiques exogènes

L'épuration extra-rénale peut avoir une double indication dans le cadre des intoxications : éliminer le toxique et pallier les conséquences de la néphrotoxicité, si elle existe, de la substance incriminée. C'est la seconde indication qui est le plus fréquemment rapportée. Ainsi, l'Université de Davis et le Centre Médical Vétérinaire de l'Université de San Diego en Californie ont réalisé 120 hémodialyses de chats depuis 1996. Sur ces 120 chats, 20% étaient présentés afin de pallier les conséquences de la néphrotoxicité de substances toxiques ingérées (Fischer *et al*, 2004).

a. Les intoxications dues à l'ingestion de cholécalciférol

Le cholécalciférol ou vitamine D3 est le composant majeur de raticides non anticoagulants tels que le Racumin[®] que l'on trouve sur le marché français. Les industriels affirment que la toxicité pour les chats est faible mais cependant, quelques cas d'intoxication ont été relevés. Ainsi entre 1991 et 1993, le centre national d'informations toxicologiques vétérinaires de Lyon (C.N.I.T.V.) a enregistré trois intoxications chez le chat impliquant un raticide à base de vitamine D (Pineau et Kammerer, 1995). Ce risque, à priori faible, peut être augmenté par le léchage par le chat de topiques contre le psoriasis à base de dérivés de vitamine D employés par les propriétaires de l'animal (Buronfosse, Moreira et Buronfosse, 2005).

Le cholécalciférol, après son ingestion, est métabolisé dans le foie en 25-hydroxycholécalciférol. Il est ensuite transformé par le rein en calcitriol, responsable de la résorption osseuse et de l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium. Un excès de calcitriol entraîne donc une hypercalcémie importante ainsi qu'une calcification des tissus mous dont le rein (Dorman et Beasley, 1989).

Les signes cliniques observés sont de l'anorexie, des vomissements, une hypersalivation, une faiblesse musculaire ainsi qu'une polydipsie. Les analyses biochimiques révèlent une créatinémie, une calcémie et une urémie 2 à 3 fois supérieures à la normale.

Les conséquences au niveau rénal sont multiples :

- fuite sodée liée à la compétition $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ au niveau la réabsorption tubulaire
- action toxique directe du calcium sur les cellules de l'épithélium tubulaire, provoquant ainsi une baisse de la réabsorption d'eau

On observe précocement une polyurie liée à ces deux phénomènes s'accompagnant d'une polydipsie compensatrice accentuée par la stimulation directe par l'hypercalcémie du centre de la soif dans le système nerveux central.

Ces anomalies précoces du fonctionnement rénal sont réversibles ; cependant, il se développe rapidement une insuffisance rénale aiguë car l'hypercalcémie provoque une baisse de la filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole rénale afférente d'où une ischémie rénale qui potentialise les effets

toxiques directs de l'hypercalcémie sur les cellules tubulaires (Spangler, Gribble et Lee, 1979).

Le calcium se concentre en priorité dans les cellules lésées et entraîne leur minéralisation. Le dépôt de ces cellules minéralisées dans la lumière des tubules provoque alors l'obstruction des néphrons. Après la polyurie initiale apparaît donc une phase d'oligoanurie (Kammerer, Pinault et Puyt, 1989)

Le traitement consiste en l'élimination du calcium et du phosphore en excès grâce à une diurèse forcée (perfusion, diurétiques). L'épuration extra-rénale répond bien aux objectifs thérapeutiques puisqu'elle permet un retour à l'équilibre hydro-électrolytique (notamment sur le plan phosphocalcique) et assure une suppléance rénale dans le cas où une insuffisance rénale aiguë serait présente à la suite des dépôts phosphocalciques rénaux. La gravité des cas justifie le recours à l'épuration extra-rénale

b. Les intoxications médicamenteuses

Il est possible d'établir une liste non exhaustive des médicaments pouvant, dans le cadre d'un surdosage, nécessiter l'usage de l'épuration extra-rénale pour leur élimination du sang.

En effet, tous les médicaments dont les caractéristiques physiques leur permettent le passage au travers des pores de la membrane de dialyse et qui ne sont pas liés aux protéines plasmatiques peuvent être rapidement et efficacement éliminés de la circulation sanguine. Le tableau 2 présente les différents médicaments dialysables ; le plus souvent, une seule séance d'hémodialyse suffit à éliminer la molécule incriminée (Fischer *et al*, 2004). Parmi les différentes molécules citées, la littérature rapporte des cas d'intoxications chez les carnivores domestiques pour lesquels on a recours à la dialyse (phénobarbital, acétaminophène et théophylline notamment) (Elliott, 2000).

Ce recours est envisageable à condition que les médicaments n'aient pas induit de lésions organiques rénales, les animaux n'ayant alors plus besoin de dialyse à l'issue de la séance d'épuration.

Analgésiques Anti-inflammatoires	Antibiotiques	Anticonvulsivants	Antifongiques	Antinéoplasiques
Acétaminophène	Amikacine	Gabapentine	Dapsone	Busulfan
Aspirine	Amoxicilline	Phénobarbital	Fluconazole	Carboplatine
Mésalamine	Cephalexine	Phénytoïne	Flucytosine	Cytarabine
Morphine	Céfotétan	Primidone		Cyclophosphamide
Pentazocine	Céfoxitine			Fluorouracile
	Ceftriaxone			Ifosfamide
	Chloramphénicol			Méthotrexate
	Gentamicine			Mercaptopurine
	Imipenem			
	Kanamycine			
	Linézolide			
	Nitrofurantoïne			
	Ofloxacine			
	Métronidazole			
	Sulbactam			
	Sulfaméthoxazole			
	Triméthoprime			
	Vancomycine			
Antiviraux	Médicaments de la fonction cardiaque	Chélateurs	Immuno- suppresseurs	Médicaments divers
Acyclovir	Atenolol	Deferoxamine	Azathioprine	Allopurinol
Famciclovir	Bretylium	EDTA	Méthyl- prednisolone	Acide ascorbique
Valacyclovir	Captopril	Pénicillamine		Carisoprodol
Zidovudine	Enalapril			Hydrate de chloral
	Esmolol			Chlorpheniramine
	Lisinopril			Diazoxide
	Métoprolol			Foscarnet
	Mexilétine			Iohexol
	Nitroprusside			Iopamidol
	Procainamide			Lithium
	Sotalol			Mannitol
	Tocainide			Metformine
				Minoxidil
				Octreotide
				Ranitidine
				Théophylline

Tableau 2: Liste des médicaments dialysables (Fischer *et al*, 2004)

c. Les intoxications dues à l'ingestion de lys

Le rôle joué par les plantes de la famille des Liliacées n'a été mis en évidence que très récemment. L'insuffisance rénale aiguë associée à l'ingestion de lys de Pâques (*Lilium longiflorum*) a été constatée pour la première fois en 1989 aux Etats-Unis (Hall, 1992). Depuis cette date, différents rapports font apparaître une insuffisance rénale aiguë chez le chat en association avec l'ingestion d'autres lys, à savoir le lys tigre (*Lilium lancifolium*), le lys royal (*Lilium rubrum*), le lys oriental (*Lilium*) et le lys orangé (*Heimerocallis*) (Tefft, 2004).

i. Morphologie des lys toxiques

Les données actuelles indiquent qu'il est plus prudent de considérer toute espèce issue des genres *Lilium* ou *Heimerocallis* comme potentiellement toxique pour les chats. Le genre *Lilium* comporte approximativement 100 espèces avec d'innombrables hybrides (Brickell et Zuk, 1997). La figure 10 présente les différentes espèces les plus souvent incriminées lors d'intoxications chez le chat.

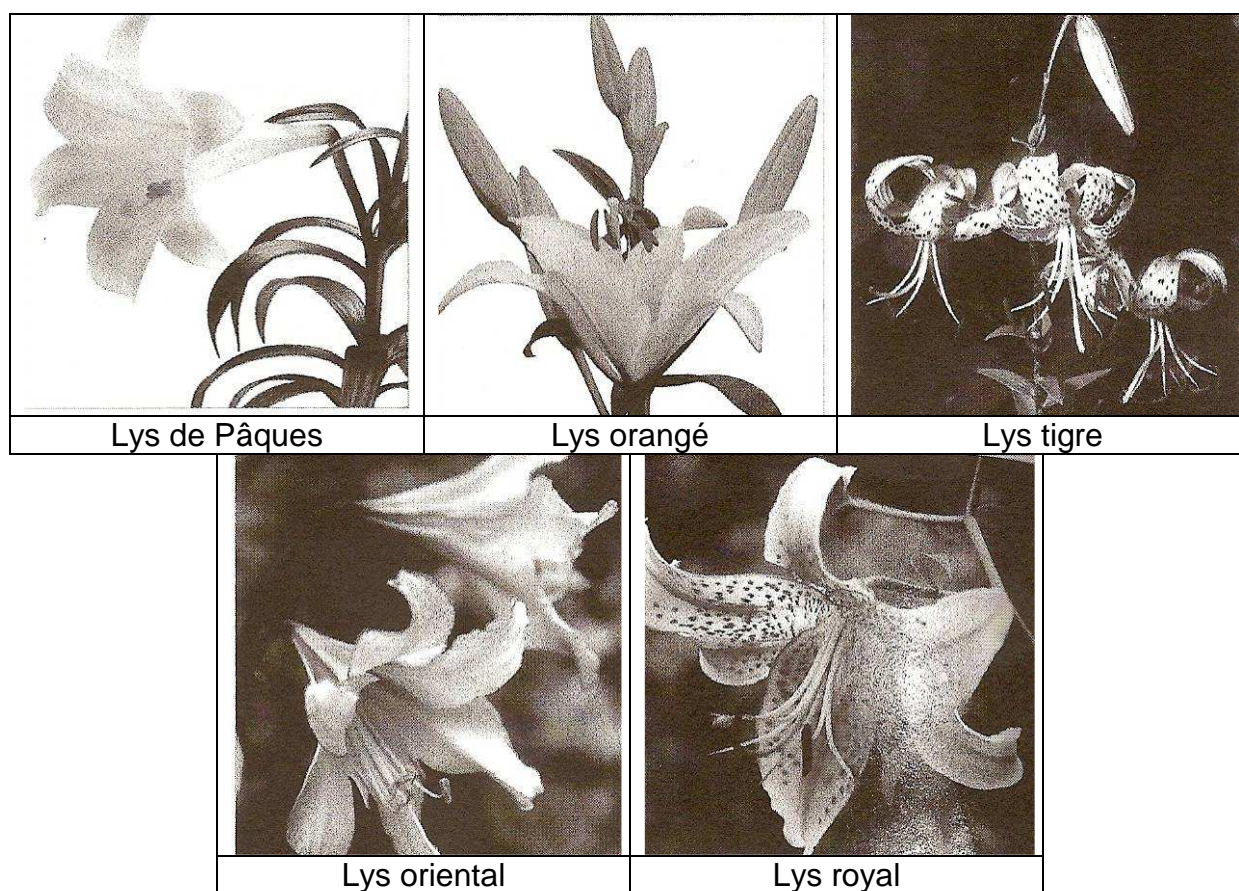


Figure 10: Les lys dont l'ingestion est associée à l'insuffisance rénale aiguë chez le chat (Tefft, 2004)

Ces plantes sont typiquement non ramifiées et constituées d'une tige droite. Les feuilles, d'un vert brillant, ont une forme de lance et sont disposées en spirale ou alternativement le long de la tige. Le haut de la tige est surmonté aussi bien d'une fleur solitaire que d'un ensemble de fleurs. Les fleurs sont constituées de six tépales, c'est-à-dire des pièces florales externes et internes dont on ne peut pas dire s'il s'agit de pétales ou de sépales, qui peuvent avoir une forme allant du bol à la trompette en

passant par la forme recourbée. Les variétés utilisées comme plantes d'ornement extérieures sont présentes du printemps à l'automne mais les plantes en pots et les fleurs coupées sont disponibles toute l'année.

Le genre *Hemerocallis* est composé de 13 à 15 espèces. Elles sont habituellement utilisées en tant que plantes d'extérieur. Elles ont des massifs de feuilles vert sombre. Les fleurs sont situées au sommet du feuillage, se ramifiant occasionnellement depuis la tige. Tout comme le genre *Lilium*, les fleurs de ce genre sont habituellement constituées de six tépales. La floraison est continue du printemps à la fin de l'été.

ii. Les effets toxiques

Les insuffisances rénales aiguës induites par l'ingestion de lys ont été uniquement observées chez le chat. Il n'y a eu aucun effet toxique identifié que ce soit chez le rat ou le lapin ; chez le chien, l'ingestion de grosses quantités de la plante a déclenché de légères gastroentérites (Hall, 2001). Chaque partie d'un lys toxique, ce qui inclut également la fleur, peut générer des effets toxiques chez le chat. La dose toxique n'a pas encore été déterminée ; des effets délétères ont été observés pour des ingestions d'un simple bout de feuille. Le ou les principes toxiques, qu'il s'agisse des composants de la plante ou de leurs métabolites, n'ont pas encore été identifiés.

L'insuffisance rénale aiguë est la résultante d'une nécrose tubulaire. Cette nécrose est diffuse bien que les segments tubulaires proximaux soient plus sévèrement touchés que les tubes contournés distaux et les tubes collecteurs (Hall, 2001). Les tubules sont souvent remplis de débris cellulaires, cylindres granuleux et hyalins. Occasionnellement, un nombre modéré de cristaux biréfringents sont présents dans les tubules (Langston, 2002). Bien que ces cristaux soient des cristaux d'oxalate, il n'a pas été rapporté que les lys contenaient ce type de cristaux. Cependant, cette accumulation peut être secondaire à une excrétion réduite des oxalates endogènes, ce qui peut survenir lors de toute insuffisance rénale chronique ou aiguë (Brady et Janovitz, 2000). La membrane basale reste intacte et des figures de mitose sont fréquemment présentes, ce qui indique une possibilité de régénération tubulaire et une récupération de la capacité rénale (Langston, 2002).

iii. Signes cliniques et examens complémentaires

Les signes cliniques d'une intoxication au lys se développent rapidement. Les symptômes initiaux sont dus à la gastrite liée à l'ingestion des lys alors que les symptômes plus tardifs sont attribuables à l'urémie. Vomissements, anorexie et abattement apparaissent dans les deux heures suivant l'ingestion. Dans un modèle expérimental, un chat a présenté de la polyurie, de la protéinurie, de la glycosurie, de la déshydratation et des débris cellulaires dans les tubules dans les douze heures ayant suivi l'ingestion (Hall, 1992).

L'état d'insuffisance rénale s'installe dans les 24 à 96 heures suivant l'ingestion. Les principaux signes cliniques compatibles sont la déshydratation, l'hypothermie, les ulcérations orales, la nécrose et la décoloration de la langue, l'haleine urémique, la bradycardie ou la tachycardie, la tachypnée ainsi que des reins douloureux à la palpation.

Les examens sanguins montrent la plupart du temps un hémogramme normal. Pour ce qui est des examens biochimiques, la valeur moyenne de la créatinine sérique à l'admission est de 15 à 20 mg/dL mais peut parfois atteindre des valeurs plus importantes telles que 53 mg/dL (Richardson, 2002). Les valeurs du potassium et du phosphore peuvent également être élevées et celle du bicarbonate diminuée. La calcémie est, quant à elle, normale. Les anomalies des analyses urinaires sont pathognomoniques d'une atteinte tubulaire rénale aiguë, à savoir isosthénurie, glycosurie en l'absence d'hyperglycémie, protéinurie et cylindrurie.

iv. L'intérêt thérapeutique de la dialyse

Comme il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'intoxication au lys, le traitement est uniquement symptomatique. L'induction de vomissements est recommandée en post-ingestion, de manière précoce, afin de limiter au maximum l'assimilation du toxique. Par ailleurs une fluidothérapie doit être mise en place pour favoriser la diurèse. Ce traitement prévient l'installation de l'insuffisance rénale s'il est appliqué dans les six heures suivant l'ingestion (Hall, 1992).

Cependant, il n'est d'aucune utilité chez les animaux oliguriques ou anuriques. Dans ces cas de figure, l'hémodialyse devient une possibilité thérapeutique intéressante. Une étude menée par Langston en 2002 sur les insuffisances rénales aiguës associées à l'ingestion de lys par six chats abonde dans ce sens. En effet, deux de ces chats n'ont pas répondu au traitement conventionnel de l'insuffisance rénale aiguë mis en oeuvre et présentaient de graves signes d'urémie mettant en jeu leur pronostic vital (notamment une hyperkaliémie). Le principe diffusif de cette thérapeutique a ainsi permis de diminuer notablement la quantité de potassium mais aussi d'urée et de créatinine sériques. Les résultats de cette étude démontrent également tout l'intérêt de la mise en oeuvre de l'épuration extra-rénale en rapport avec le caractère réversible de cette insuffisance rénale : une régénération des cellules épithéliales des tubules rénaux a en effet été constaté chez un chat 16 jours après l'ingestion de la plante. De plus, chez les deux chats initialement anuriques de cette étude, l'hémodialyse a permis la reprise de la diurèse et donc un rétablissement de la fonction rénale. Malheureusement, ces animaux ont tous développé par la suite une insuffisance rénale chronique.

Dans le cas d'animaux intoxiqués au lys, présentant une anurie, une oligurie ou bien encore ne répondant pas à la thérapeutique symptomatique classique, l'hémodialyse en séances intermittentes peut être une possibilité thérapeutique à envisager pour pallier la fonction rénale temporairement altérée et permettre ainsi une récupération au moins partielle de cette fonction.

d. Les intoxications dues à l'ingestion d'éthylène glycol

L'insuffisance rénale aiguë peut être provoquée par de nombreuses substances toxiques ; parmi elles, l'une des plus décrites est l'éthylène glycol.

i. Présentation et usage

Les solutions aqueuses d'éthylène glycol présentent l'avantage d'avoir un point cryoscopique nettement abaissé par rapport à l'eau, ce qui en fait d'excellents antigels (voir tableau 3).

Glycol	Point cryoscopique en concentration à 10%	Point cryoscopique en concentration à 40%
éthylène-glycol	-3,5°C	-24°C
propylène-glycol	-3,2°C	-20°C
glycérol	-1,6°C	-15°C

Tableau 3: Point cryoscopique de quelques glycols (Delatour, 1979)

Découvert comme un substitut de la glycérine, l'éthylène glycol a été utilisé dans divers produits du commerce : détergents, peintures, laques, produits cosmétiques et pharmaceutiques. Il est également présent dans des solvants industriels, dans certains révélateurs photographiques couleurs destinés aux laboratoires amateurs, dans des liquides de nettoyage pour vitres et dans des assouplissants pour textiles. Il sert en outre de conservateur, de liquide de réfrigération, d'agent humectant et plastifiant (encres d'imprimerie, textiles, cuirs...), d'agent de synthèse pour l'industrie des matières plastiques et de facteur de déshydratation pour le séchage des gaz. Enfin, on le retrouve aussi dans la fabrication de la dynamite et des condensateurs électrolytiques (Paton, 1989).

ii. Épidémiologie des intoxications

De 1991 à 2002 le C.N.I.T.V. de Lyon a enregistré 27 cas d'intoxications à l'éthylène glycol chez le chat (Grucker, 2004). La plupart des cas sont dus à l'ingestion du liquide antigel pur ou dilué lors de vidanges des radiateurs automobiles. Le faible nombre d'intoxications par rapport aux chiens (environ 10 fois moins) s'explique par le naturel méfiant du chat dans son comportement alimentaire et par le goût sucré de la substance attirant nettement plus les chiens. De plus, les chats ne consomment que de faibles quantités de nourriture d'une manière générale ce qui limite la dose toxique ingérée (Surber, 1983). La dose létale 50% de l'éthylène glycol administrée par voie orale chez le chat est de 1,5 mL/kg (Oswailer *et al*, 1985).

iii. Les effets toxiques

- Pharmacocinétique

Après son ingestion par voie orale, l'éthylène glycol, qui est une molécule neutre soluble dans l'eau, est rapidement absorbé par le tractus digestif au niveau gastro-intestinal (Paton, 1989). Le pic sérique se situe entre une et trois heures après l'ingestion unique (Osweiler *et al*, 1985).

L'éthylène glycol est distribué dans pratiquement tout l'organisme. Toutefois, la diffusion du toxique s'opère principalement de la circulation générale vers, en premier lieu, le liquide cérébro-spinal et le système nerveux central, où l'éthylène glycol produit directement, à faible dose, une action excitante. Cet effet, comparable à celui de l'éthanol, est de courte durée. Il est rapidement suivi d'un effet narcotique ou dépresseur (Osweiler, 1985). Par la suite, la diffusion de l'éthylène glycol se fait dans le foie où elle s'accompagne de biotransformations rapides et massives qui sont responsables d'une grande partie de la pathogénie.

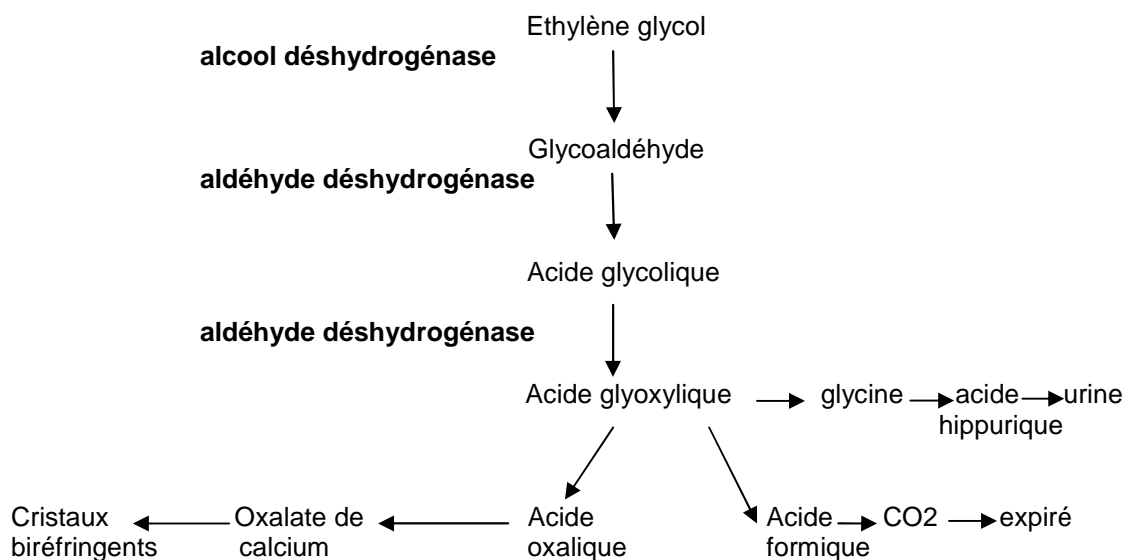


Figure 11: Biotransformations hépatiques et élimination de l'éthylène glycol (Parton, Bruere et Chamber, 2001)

Comme le montre la figure 11, le foie est le siège d'intenses biotransformations de l'éthylène glycol qui y est dégradé par une série de réactions d'oxydation catalysées essentiellement par l'alcool-déshydrogénase et l'aldéhyde-déshydrogénase (Osweiler, 1985). Les métabolites produits sont le glyoxylate, le glycoaldéhyde, le glycolate, l'acide oxalique, l'acide formique, la glycine, le dioxyde de carbone et l'eau (Parton, Bruere et Chamber, 2001). La plupart de ces métabolites sont toxiques et un grand nombre de signes cliniques lors d'intoxication par l'éthylène glycol leur sont attribués.

20 à 50% de l'éthylène glycol ingéré est éliminé dans l'urine sous forme inchangée (Fuhrer et George, 1989). Cette fraction d'éthylène glycol n'est pas réabsorbée au niveau des tubules rénaux proximaux ; elle est à l'origine d'une élévation de la diurèse par un effet osmotique, ce qui provoque une polyurie. Ainsi, l'élimination urinaire de l'éthylène glycol est liée à l'élimination hydrique (Grauer, Mero et Thrall, 1984). L'autre moitié de l'éthylène glycol ingéré subit, dans le parenchyme hépatique, des réactions de déshydrogénation. La transformation du glycoaldéhyde en acide glycolique est très rapide, alors que celle de l'acide glycolique en acide glyoxylique est relativement lente. En outre, l'acide glyoxylique est rapidement métabolisé par de nombreuses voies d'où sont issus les produits terminaux du métabolisme hépatique de l'éthylène glycol. C'est pourquoi, tant le glycoaldéhyde que l'acide glyoxylique ont tous les deux des temps de demi-vie très courts. La vitesse de réaction de l'oxydation de l'acide glycolique étant l'étape limitante de la conversion de l'éthylène glycol en dioxyde de carbone et en oxalate, l'acide glycolique est donc le principal métabolite éliminé par voie rénale.

L'acide oxalique peut complexer les ions calcium sanguins et former des oxalates de calcium mono ou dihydratés qui précipitent dans les voies urinaires notamment. Avec l'acide benzoïque, la glycine forme l'acide hippurique excrété par voie urinaire et y précipitant sous forme de cristaux d'hippurates, plus rares que les cristaux d'oxalates de calcium (Grauer et Thrall, 1982 ; Riley *et al*, 1982).

- Physiopathologie rénale

Suite aux biotransformations hépatiques, 0,3 à 3% de l'éthylène glycol ingéré sont éliminés par voie urinaire sous forme d'oxalates qui complexent avec les ions

calcium sanguins et 0,1% sous forme d'hippurates. Ces oxalates de calcium sont filtrés par les glomérules rénaux et suivent la réabsorption de l'eau et d'autres substances. Mais ces sels sont relativement insolubles et peuvent précipiter progressivement sous forme de rosettes de cristaux dans la lumière des tubules rénaux contournés. Ces dépôts d'oxalates de calcium entraînent non seulement un blocage mécanique, une obstruction de ces tubules, mais aussi une nécrose tubulaire (Riley *et al*, 1982 ; Grauer, Mero et Thrall, 1984 ; Paton, 1989).

Si dans la phase aiguë de l'intoxication, la précipitation d'oxalates de calcium joue probablement un grand rôle dans le développement de l'insuffisance rénale, leur seule présence ne saurait suffire à expliquer l'insuffisance rénale aiguë organique. En effet, ces cristaux persistent longtemps après la guérison de l'animal et sont retrouvés jusqu'au 69^{ème} jour suivant l'ingestion du toxique (Kersting et Nielsen, 1966). La néphrotoxicité est principalement liée à l'action cytotoxique directe sur l'épithélium tubulaire des métabolites aldéhydiques et acides de l'éthylène glycol (surtout l'acide glycolique). Cette action du glycoaldéhyde, de l'acide glyoxylique et surtout de l'acide glycolique peut s'associer à la dilatation, à la dégénérescence de l'épithélium des tubules contournés proximaux par la précipitation des oxalates de calcium et à l'inflammation interstitielle consécutive et engendrer ainsi un œdème rénal. La cytotoxicité de ces métabolites s'exerce sur les nombreuses mitochondries des cellules épithéliales des tubes contournés, principalement les tubules proximaux, site privilégié du métabolisme et du transport des xénobiotiques (Sato *et al*, 1984). Ce dysfonctionnement mitochondrial apparaît dès 8-12 heures après l'ingestion d'éthylène glycol, mais les constantes rénales restent normales pendant les 24 premières heures environ.

L'insuffisance rénale aiguë consécutive à la néphrite épithéliale aiguë entraîne des perturbations dans le catabolisme azoté, l'équilibre acido-basique et l'équilibre hydro-électrolytique, avec un syndrome urémique mortel (Smith *et al* 1990). La diminution de la réabsorption sodique proximale conduit à l'activation du système rénine-angiotensine et, au final, à une oligurie (diurèse inférieure à 7 mL/kg/24h) avec une isosthénurie par la perte du pouvoir de concentration des urines (chez le chat intoxiqué, la densité urinaire moyenne est de 1.012).

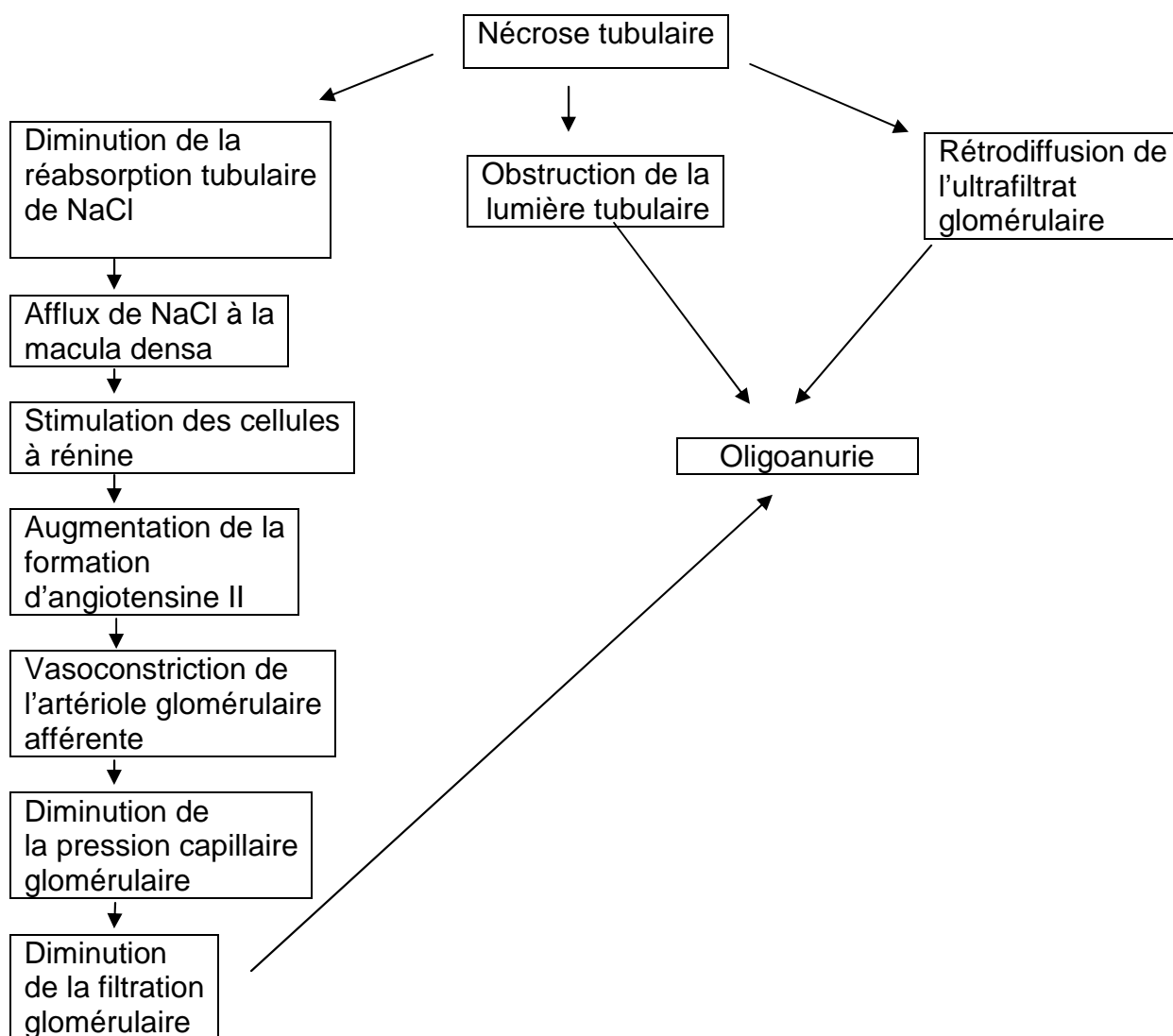


Figure 12: Genèse de l'oligoanurie constatée lors de nécrose tubulaire aiguë (Bonnet et Cadoré, 1995)

La figure 12 permet d'expliquer brièvement la mise en place de cette oligurie. L'afflux de NaCl au niveau de la macula densa, consécutive à la baisse de la réabsorption tubulaire de NaCl, conduirait à la mise en jeu du système rénine-angiotensine. Il semble qu'il survienne alors une diminution du débit de filtration glomérulaire liée à l'existence d'une vasoconstriction intra-rénale dont l'angiotensine II serait le promoteur. Son action constrictrice sur l'artériole afférente conduirait à une baisse de la pression hydrostatique intracapillaire. L'angiotensine II pourrait également provoquer une contraction des cellules mésangiales à l'origine d'une diminution de la surface de filtration. La diminution de la filtration glomérulaire compense en quelque sorte, la baisse de la réabsorption tubulaire. Ce mécanisme,

par lequel le glomérule assume la fonction de conservation de la volémie assurée normalement par l'épithélium tubulaire, correspond au rétrocontrôle tubuloglomérulaire (Beck, Thurau et Gstraunthaler 1992).

iv. Signes cliniques et examens complémentaires

L'intoxication des carnivores domestiques par l'éthylène glycol s'accompagne des symptômes classiquement liés à une insuffisance rénale. Ces symptômes sont tous dus aux désordres métaboliques engendrés par la perte de la fonction rénale.

En effet, l'augmentation de l'urémie et de la créatinémie consécutive à l'insuffisance rénale ne s'installe qu'après 48 heures et la diminution de la fonction excrétrice rénale est très importante aux alentours des 72 heures suivant l'ingestion. Cette élévation de l'urémie cause de nombreuses lésions extra-rénales, tant digestives, respiratoires que nerveuses qui se manifestent par des vomissements, de la diarrhée, des ulcères buccaux, une tachypnée, une dyspnée, des tremblements musculaires, des convulsions par encéphalopathie urémique, le coma puis finalement la mort.

L'urémie tout comme la créatinémie présentent des valeurs très augmentées lors de leur évaluation, souvent tardive : une urémie supérieure à 2 g/L et une créatinémie supérieure à 50 mg/L sont ainsi monnaie courante chez les chats intoxiqués (Grucker, 2004).

Avant l'installation de l'anurie, les caractéristiques urinaires associent un pH acide (5,9 chez le chat), une albuminurie, une cylindrurie et parfois une glycosurie qui provient de la tubulopathie proximale. La diminution de l'excrétion urinaire des phosphates entraîne une hyperphosphatémie (très supérieure à 50 mg/L) qui est quelquefois accompagnée d'un autre signe biochimique de l'insuffisance rénale à savoir l'hyperkaliémie (supérieure à 5,5 mEq/L) (Grauer, Mero et Thrall, 1984 ; Paton, 1989).

Après centrifugation, le culot urinaire examiné au microscope présente, outre des hématies, des leucocytes et des cylindres granuleux, signes d'une tubulopathie aiguë, des cristaux d'oxalates de calcium monohydratés et dihydratés (figure 13) et parfois des cristaux d'hippurates, confondus facilement avec ceux d'oxalates de calcium monohydratés. Les acides glycolique et glyoxylique sont, quant à eux,

responsables d'une dépression du système nerveux central et d'une acidose métabolique avec augmentation du trou anionique.

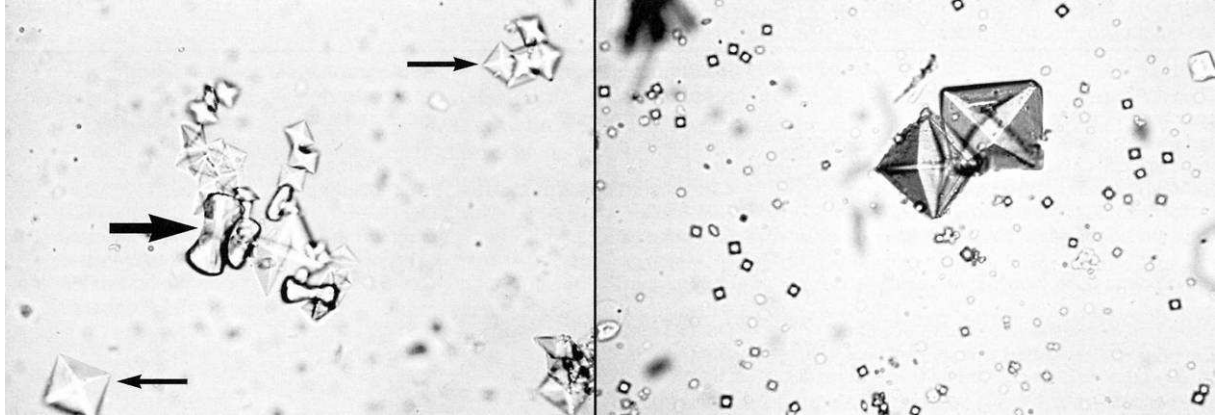


Figure 13: Cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium (image de droite et flèches fines sur l'image de gauche) et de monohydrate d'oxalate de calcium (flèche épaisse sur l'image de gauche) dans le sédiment urinaire d'un chat (x100) (Hand *et al*, 2000)

v. *L'intérêt thérapeutique de la dialyse*

Le traitement classique de l'intoxication à l'éthylène glycol comporte deux volets principaux :

- un traitement éliminatoire et symptomatique
- un traitement antidotique.

Le traitement éliminatoire consiste à favoriser l'élimination du toxique dans les minutes suivant son ingestion grâce à un émétique. D'autre part, il peut être également envisagé de limiter l'absorption gastrique du toxique à l'aide de composés adsorbants ou de pansements gastriques. Le traitement symptomatique permet quant à lui de rétablir la diurèse grâce à une fluidothérapie à base de soluté de chlorure de sodium isotonique. L'acidose métabolique, engendrée par les acides glycolique et glyoxylique, est corrigée par l'emploi d'un soluté de bicarbonate de sodium à 1,4% administré par voie intraveineuse.

L'objectif du traitement antidotique est de s'opposer à la clairance métabolique de l'éthylène glycol. Dans ce but, un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase,

qui catalyse la première étape du métabolisme hépatique de l'éthylène glycol est utilisé. Le traitement par l'antidote bloque la formation des métabolites toxiques de l'éthylène glycol et induit un allongement de sa demi-vie plasmatique. L'éthylène glycol est alors éliminé sous forme inchangée par voie urinaire, limitant ainsi la répercussion rénale de l'intoxication. Deux substances peuvent être utilisées : l'éthanol dont l'affinité pour l'alcool déshydrogénase est 100 fois supérieure à celle de l'éthylène glycol, et le 4-méthylpyrazole qui est un inhibiteur non compétitif. En fait, ce dernier est plus efficace chez le chat que l'éthanol s'il est administré immédiatement après l'ingestion, ce qui est, en pratique, impossible (Dial, Thrall et Hamar, 1994). Dès que l'on dépasse ce délai, l'éthanol donne de bien meilleurs résultats. Enfin, le traitement spécifique ne peut avoir de succès que si la dose d'éthylène glycol ingérée est inférieure à 10 mL/kg et si la mise en oeuvre du traitement spécifique n'est pas différée de plus de quatre à huit heures (éthanol et 4-méthylpyrazole respectivement) (Bomassi, 1999).

L'hémodialyse présente un intérêt d'utilisation par rapport à ce schéma classique lorsque l'on est face à un cas d'insuffisance rénale installée pour lequel la démarche classique ne sera d'aucune utilité. En effet, nous avons vu précédemment que l'hémodialyse permettait d'éliminer efficacement les molécules hydrosolubles, ce qui est le cas de l'acide glycolique, principal métabolite responsable de la néphrotoxicité dans ce type d'intoxication. Par ailleurs, elle présente l'intérêt de pouvoir apporter une solution efficace au dérèglement acido-métabolique engendré par ces métabolites. Les objectifs seront donc d'éliminer l'éthylène glycol et ses métabolites et de corriger les déséquilibres acido-basiques, électrolytiques et urémiques.

Comme pour tout type d'intoxication, la dialyse doit, en théorie, être intensive pour éliminer un maximum de substance toxique. Cependant, l'urémie élevée contraint à prendre certaines précautions pour éviter l'émergence d'un syndrome de déséquilibre. Il vaut mieux dans ce cas commencer par une séance courte avec un faible débit sanguin extra-corporel. Ce dernier sera augmenté lors des séances suivantes progressivement.

L'intérêt de la diffusion pourra être éventuellement couplé aux avantages de la convection ; en effet, une fluidothérapie administrée conjointement et couplée à de l'ultrafiltration permettra une élimination plus rapide des toxiques incriminés lors de la séance d'hémodialyse (Cowgill et Elliott, 2000).

B. Les perspectives d'avenir de l'hémodialyse

Les principales applications de l'épuration extra-rénale chez le chat sont, comme nous venons de le voir, l'épuration des toxiques exogènes, les cas d'insuffisances rénales aiguës réversibles ainsi que les déséquilibres hydro-électrolytiques. Cependant d'autres indications de l'épuration extra-rénale méritent que l'on y prête une attention particulière ; considérer l'hémodialyse en tant que traitement substitutif d'une insuffisance rénale chronique ou bien encore en tant que moyen de lutte face à un état de choc septique ne serait plus une utopie chez le chat.

1. L'hémodialyse et l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique correspond à une perte progressive et irréversible des fonctions épuratives, régulatrices et endocrines des reins. Elle résulte de lésions bilatérales qui évoluent graduellement vers l'installation d'un syndrome urémique. La réduction progressive de la filtration glomérulaire est caractéristique de l'insuffisance rénale chronique.

Il s'agit de l'un des principaux syndromes néphrologiques chez les carnivores domestiques. La prévalence de cette affection est particulièrement élevée dans la population féline vieillissante puisque jusqu'à un chat sur trois est affecté à l'âge de 15 ans. Bien que l'insuffisance rénale chronique soit parfois diagnostiquée chez de jeunes animaux, plus de 60% des cas détectés en médecine vétérinaire générale sont âgés de plus de 10 ans (Elliott, 2002).

a. L'installation de l'état d'insuffisance rénale chronique

Un certain nombre de constatations cliniques et expérimentales ont amené à envisager un mécanisme physiopathologique unique de l'insuffisance rénale chronique quelle que soit l'affection causale (voir figure 14).

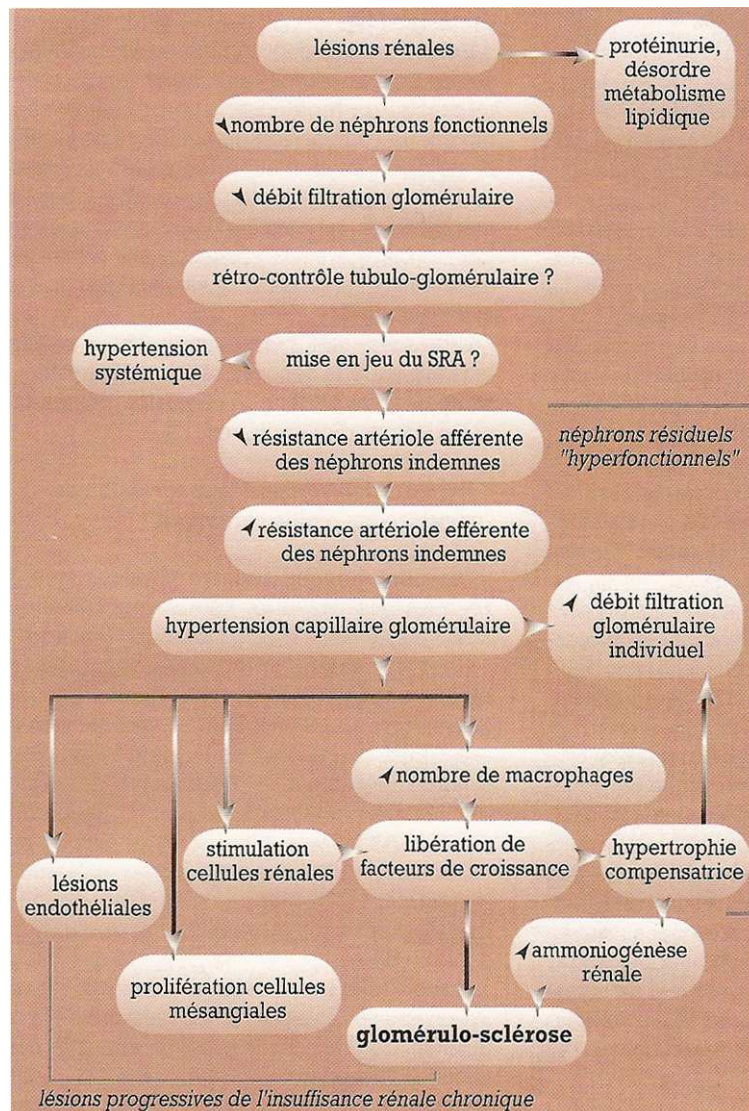


Figure 14: Mécanisme pathogénique de l'insuffisance rénale chronique (Martinez-Maldonado *et al*, 1993)

On observe tout d'abord que l'insuffisance rénale progresse jusqu'à un stade ultime de défaillance par des mécanismes qui sont indépendants de la lésion initiale. Quelle que soit l'origine de l'insuffisance rénale, les manifestations cliniques n'apparaissent que lorsque les trois quarts des néphrons sont lésés. On se rend compte également qu'un certain nombre d'insuffisances rénales chroniques évoluent alors que la lésion initiatrice a disparu. L'aspect histologique des reins en phase terminale de toutes les insuffisances rénales chroniques est relativement semblable : sclérose glomérulaire, dilatation et simplification de l'épithélium tubulaire, dépôt péri-tubulaire de complément et infiltration tubulo-interstitielle abondante par des

cellules mononucléées. On a attribué ces modifications histologiques à l'élimination urinaire des protéines.

La protéinurie, conséquence des lésions rénales, pourrait être également responsable de leur progression. La modification de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire conduit à augmenter le débit protéique transglomérulaire. Il en résulterait des lésions des cellules mésangiales, leur prolifération, une augmentation de la production d'une matrice mésangiale et éventuellement une sclérose glomérulaire (Brenner, Meyer et Hostetter, 1982). Le détachement des cellules épithéliales glomérulaires de la membrane basale en serait également une conséquence (figure 15).

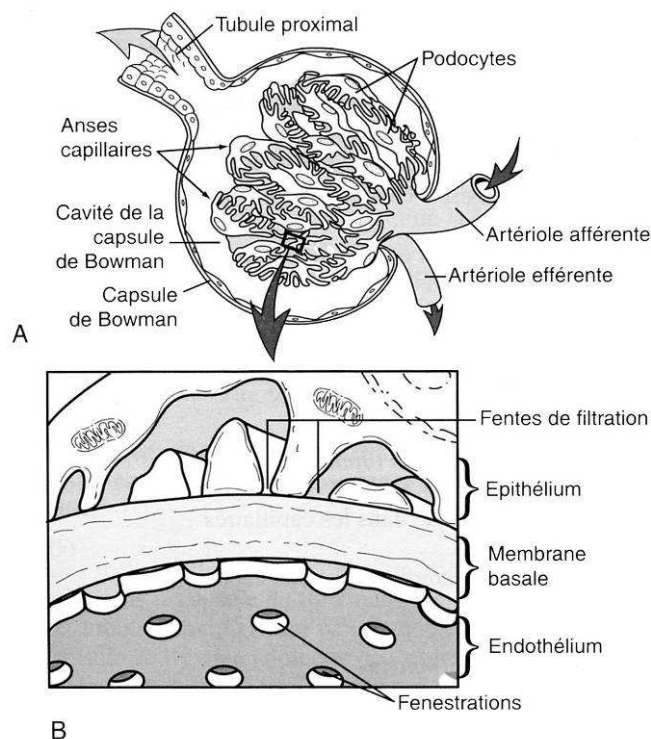


Figure 15: Structure de base des capillaires glomérulaires (A). Coupe transversale de la membrane glomérulaire (B) (Guyton et Hall, 2003)

La réabsorption par les tubules de l'excès de protéines urinaires filtrées par le glomérule entraîne des lésions de l'épithélium tubulaire (Hostetter, 1993). De plus, la formation de cylindres protéiques dans la lumière tubulaire pourrait conduire à la rupture de la membrane basale tubulaire et à l'extravasation de protéines intratubulaires vers le tissu interstitiel. Une inflammation locale se produirait alors.

La manifestation lésionnelle la plus spécifique de la progression de l'insuffisance rénale est certainement la glomérulo-sclérose car elle correspond à un mécanisme physiopathologique tout à fait indépendant de la lésion à l'origine de l'insuffisance rénale. Si la protéinurie est impliquée dans le développement de cette lésion glomérulaire, il semble que la pathogénie lésionnelle repose principalement sur des modifications hémodynamiques intraglomérulaires.

Lors d'une réduction du nombre de néphrons fonctionnels, il se produit un accroissement du fonctionnement individuel des néphrons indemnes, dénommés « réserve fonctionnelle rénale » (Canaud, 1992). En d'autres termes, la pathogénie de l'insuffisance rénale chronique repose sur la notion de compensation : hypertrophie compensatoire des néphrons indemnes, adaptation fonctionnelle de ces derniers, caractérisée par une augmentation du débit de filtration unitaire permettant de maintenir le débit de filtration glomérulaire global à une valeur se rapprochant des valeurs usuelles en dépit de la réduction néphronique (Cotard, 1991).

Il semble aujourd'hui que la glomérulo-sclérose de l'insuffisance rénale chronique soit la résultante directe de modifications hémodynamiques glomérulaires. Lors de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels, l'augmentation compensatoire du débit de filtration individuel des néphrons sains résulte d'une augmentation de la pression sanguine intraglomérulaire consécutive à la mise en jeu de l'appareil juxtaglomérulaire et du système rénine-angiotensine (figure 16).

Les effets délétères de l'hypertension capillaire sont présumés semblables à ceux de l'hypertension artérielle dans les gros vaisseaux : disjonction de l'endothélium, prolifération des cellules mésangiales analogues, au niveau du glomérule, des cellules musculaires lisses des vaisseaux de la circulation systémique (Hostetter, 1993).

L'augmentation de l'ammoniogénèse rénale dans chaque néphron sain conduit à une augmentation des concentrations intra rénales en ammoniac. Cette substance pro-inflammatoire possède la propriété d'activer la voie alterne du complément et de favoriser le dépôt des protéines du complément au niveau du tissu tubulo-interstitiel responsable d'une inflammation (Polzin *et al*, 1993)

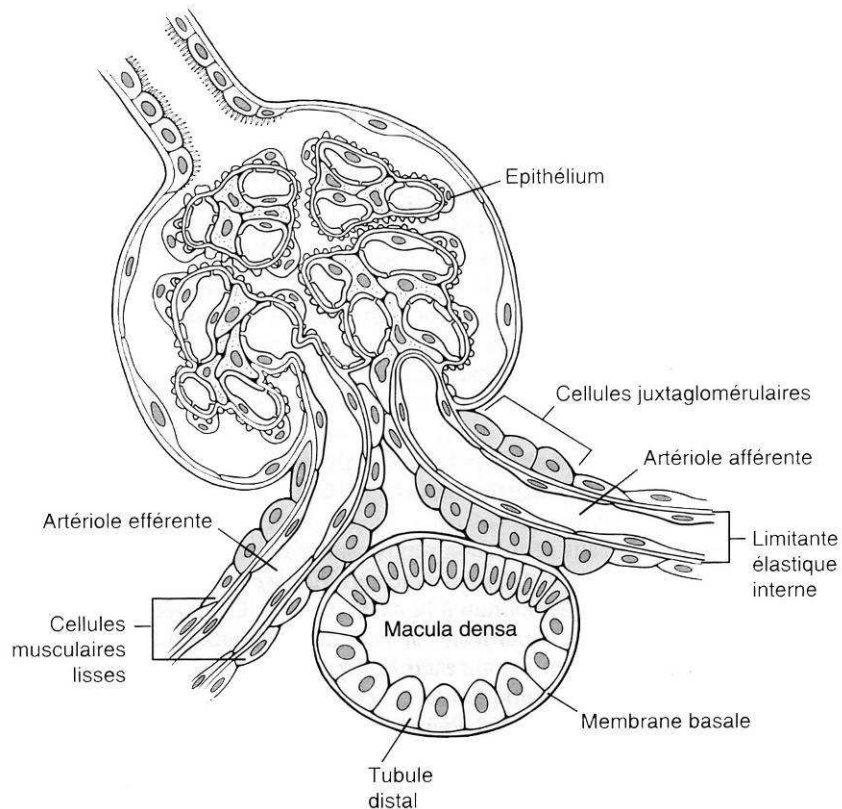


Figure 16: Représentation schématique du corpsculaire rénal et de l'appareil juxtaglomérulaire (Guyton et Hall, 2003)

L'association de lésions extrinsèques (hypertension systémique) et de réponses rénales adaptatives mais délétères (hypertrophie glomérulaire, hypertension d'origine rénale et hyperfiltration glomérulaire) entraîne donc une destruction progressive du tissu rénal, d'où une évolution inexorable de l'affection qui se traduit par l'existence de différents stades (Elliott, 2002). Le tableau 4 illustre ces différents stades.

Chez le chat, le syndrome polyuro-polydipsique est rarement observé en début d'évolution de l'affection. Le pouvoir de concentration urinaire étant très élevé dans cette espèce, une diminution de cette aptitude ne se révèle cliniquement qu'à un stade avancé de la maladie (Cotard, 1993 ; Elliott, 2002). Les vomissements sont par ailleurs rares chez le chat insuffisant rénal en raison de la faible incidence des lésions de gastrites urémiques dans l'espèce féline. L'insuffisance rénale chronique progresse de manière imprévisible (quelques mois à quelques années) et de façon

discontinue. Son évolution est ainsi entrecoupée de poussées d'insuffisance rénale aiguë jusqu'à ce qu'un nouvel état d'équilibre s'installe (Cotard, 1993).

Stade	Symptômes	Créatininémie
Néphropathie stade I	Phase précoce de la maladie rénale Diminution de la réserve rénale fonctionnelle Pas de signes cliniques. Protéinurie et densité urinaire normales	<1,6 mg/dL
Néphropathie stade II	Phase d'installation dite phase de compensation de l'insuffisance rénale chronique Observation de signes biochimiques évocateurs de la présence de déchets azotés dans le sang (urémie) Signes cliniques bénins puisque tendance à la compensation Protéinurie faible, densité urinaire normale à diminuée	1,6-2,8 mg/dL
Néphropathie stade III	Phase d'état dite phase urémique de l'insuffisance rénale chronique Urémie modérée à marquée Défaillance plus marquée des fonctions rénales excrétrices et endocrines Syndrome urémique cliniquement manifeste Signes extrarénaux identifiés (hyperparathyroïdie, hypergastrinémie, défaut de production d'érythropoïétine, acidose métabolique) Infections intercurrentes fréquentes Protéinurie faible, densité urinaire normale à diminuée	2,8-5 mg/dL
Néphropathie stade IV	Phase terminale de l'insuffisance rénale chronique Atteinte grave de l'état général La fonction excrétoire résiduelle ne permet pas la survie de l'animal Protéinurie importante, densité urinaire faible	>5 mg/dL

Tableau 4: Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique chez le chat (d'après Cotard, 1993 ; Elliott, 2002 ; Elliott et Barber, 1998, Francey, 2007)

b. L'apport de l'hémodialyse dans l'insuffisance rénale chronique

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique est fonction du stade de la néphropathie. Il est classiquement admis qu'un traitement conservateur diététique et médical est suffisant tant que la fonction rénale résiduelle est supérieure à 10 ou 20% de la capacité fonctionnelle normale. En deçà de cette valeur, le stade d'insuffisance rénale chronique terminale est atteint (Cotard, 1993). L'urémie et la créatinémie sont alors respectivement supérieures à 2 g/L et à 80 mg/L chez le chat.

Le degré de la fonction excrétoire restante devient incompatible avec la survie de l'individu en l'absence de dialyse ou d'une transplantation rénale. Ces deux techniques sont complémentaires et non compétitives.

La figure 17 illustre parfaitement les deux volets de l'hémodialyse dans la lutte contre à l'insuffisance rénale chronique à savoir un traitement permettant, par des séances intermittentes, de gérer l'urémie, les déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques mais aussi un traitement substitutif en attente d'une éventuelle greffe rénale.

En effet, l'amélioration du matériel de dialyse et des soins prodigués par les praticiens ainsi que les avancées médicales récentes concernant l'insuffisance rénale chronique ont permis l'utilisation de l'hémodialyse par séances intermittentes dans le traitement de cette affection chez les animaux. Lorsque l'urémie dépasse 2 g/L ou la créatinémie dépasse 80 mg/L, l'épuration extra-rénale devient nécessaire pour diminuer l'azotémie et régler les déséquilibres acido-basiques et électrolytiques. Un animal souffrant d'insuffisance chronique terminale requiert des séances d'hémodialyse régulières et à vie.

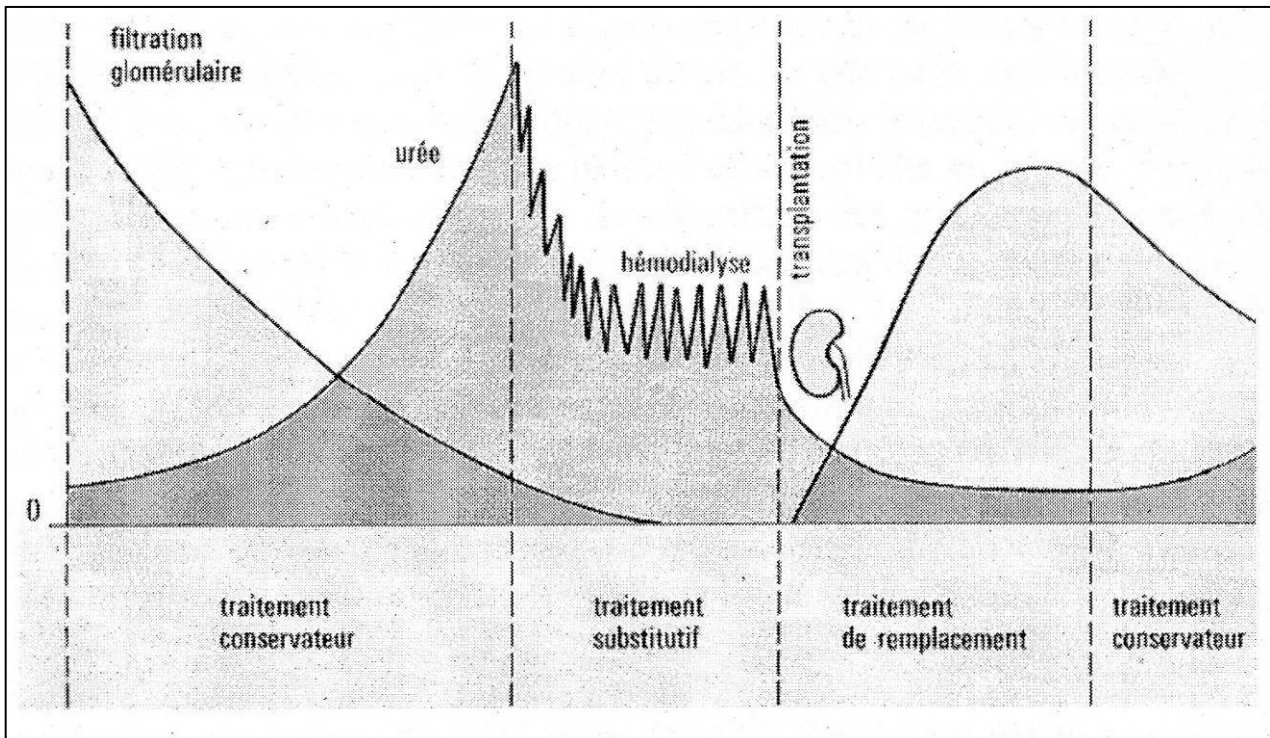


Figure 17: Evolution schématique de l'urémie face à différents traitements de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme (Zech et Revillard, 1978)

Des séances d'hémodialyse peuvent être également intéressantes dans le cadre de la gestion de chats en attente de transplantation rénale. Ce type de greffe est couramment pratiqué aux Etats-Unis et la plupart des chats candidats à la greffe présentent de graves troubles métaboliques. L'hémodialyse permet donc à ces animaux d'attendre la greffe dans de bonnes conditions de vie et également d'être à même de mieux supporter l'intervention chirurgicale. L'épuration extra-rénale peut aussi être utilisée en post-opératoire en cas de rejet ou de pyélonéphrite (Cowgill et Elliott, 2000).

Une autre application de l'hémodialyse dans l'espèce féline mérite d'être développée : l'intérêt de l'épuration extra-rénale lors de chocs septiques.

2. L'hémodialyse et le choc septique

Le choc septique fait partie du grand groupe des chocs. Ce groupe reconnaît trois mécanismes qui expliquent l'insuffisance circulatoire :

- diminution du volume circulant (choc hypovolémique)
- insuffisance cardiaque (choc cardiogénique)
- mauvaise distribution du volume sanguin (choc distributif).

Le choc septique se définit comme un sepsis, c'est-à-dire une réaction systémique associée à un processus infectieux, accompagné d'une hypotension réfractaire à la fluidothérapie. Il regroupe simultanément les trois types de choc : hypovolémique (pertes intravasculaires de fluides et de protéines dues à l'activité des cytokines et des eicosanoïdes) ; distributif (cytokines et prostaglandines responsables d'une vasodilatation périphérique), et enfin cardiogénique (cytokines et prostaglandines responsables d'une diminution du débit cardiaque) (American College of Chest Physicians, 1992).

a. Mécanisme du choc septique

La survenue d'un choc septique est due à des produits issus de la bactérie, les endotoxines, qui réagissent avec les membranes cellulaires, les facteurs de la

coagulation et le complément, pour activer la coagulation, entraîner des lésions cellulaires et modifier le flux sanguin, en particulier au niveau de la microcirculation.

i. L'endotoxine bactérienne

La compréhension actuelle du choc septique repose sur l'étude des effets de l'endotoxine bactérienne des bacilles Gram négatifs et de son composant toxique, le lipide A. L'endotoxine (ou lipopolysaccharide, LPS) est formée de trois parties :

- une structure centrale, le core ;
- une partie interne, le lipide A, responsable des effets toxiques du LPS ;
- une partie externe constituée d'oligosaccharides qui assure le caractère antigénique spécifique contre lequel se fait l'immunisation.

En ce qui concerne les germes à Gram positif responsables de choc septique, la toxicité de la bactérie est due à la fois aux molécules d'acide teichoïque incluses dans la paroi et aux différentes toxines qu'elles sécrètent.

Le LPS se lie rapidement à la membrane cellulaire. Si cette liaison se prolonge plusieurs minutes, elle devient irréversible avec incorporation de l'endotoxine dans la cellule. La membrane cellulaire est lésée par altération des canaux ioniques. Il en résulte un passage du potassium du milieu cellulaire dans le milieu extracellulaire, et une pénétration du sodium et du calcium. Le LPS dans la cellule altère tout d'abord le réticulum endoplasmique avec d'importantes modifications de l'homéostasie calcique, puis de la respiration mitochondriale. Toutefois, il est aujourd'hui bien démontré que ce ne sont pas les effets cytotoxiques de l'endotoxine qui sont directement responsables du choc septique, mais des médiateurs sécrétés par les cellules phagocytaires exposées au LPS (Pagès, 1996).

ii. Le rôle des cellules phagocytaires

Polynucléaires et macrophages tissulaires augmentent leur métabolisme cellulaire et produisent des radicaux libres et des enzymes lysosomiales afin de phagocyter les bactéries. Lors de débordements du système macrophagique (défaillance immunitaire, excès de bactéries), toutes ces substances et les bactéries passent dans la circulation générale et provoquent des lésions tissulaires diffuses par

atteinte d'autres cellules et en particulier de nouveaux macrophages. Ces derniers sont sollicités et vont sécréter de nombreux médiateurs dont certains participent à la genèse du choc septique.

Les macrophages synthétisent de nombreuses protéines dont le rôle dans le choc septique est majeur, telles que l'interleukine 1 (IL1) et le *tumor necrosis factor* (TNF). Les polynucléaires neutrophiles, activés par certaines fractions du complément (C3a et C5a), initient également le choc septique. En effet, ils adhèrent à l'endothélium vasculaire puis libèrent de nombreuses substances : enzymes protéolytiques (élastases et collagénases), radicaux libres, leucotriènes, *platelet activating factor* (PAF) (Pagès, 1996).

iii. Le rôle des cellules endothéliales

Au cours du choc septique, l'endothélium réagit dans son ensemble et participe à la genèse des désordres par :

- des troubles de l'hémostase (action du TNF et sécrétion accrue de facteurs de coagulation exposant à une coagulation intravasculaire disséminée) ;
- une adhésion accrue des leucocytes à sa surface ;
- synthèse de cytokines (IL1 et TNF) après contact avec le LPS (Pagès, 1996)

iv. Les principaux médiateurs d'origine cellulaire

Le TNF est un polypeptide de 17 000 Da libéré par des macrophages stimulés. Il semble qu'il jouerait un rôle de médiateur central dans le choc septique. Cette mise en évidence est basée sur les faits suivants (Goodwin et Schaer, 1989) :

- son taux augmente après injection de doses létales d'endotoxines lors de chocs septiques expérimentaux ;
- l'injection de TNF sur des animaux recrée un tableau clinique très proche du choc septique ;
- des souris appartenant à la souche C3h (souche incapable génétiquement de synthétiser le TNF) sont résistantes à l'injection d'endotoxine ;
- la neutralisation du TNF par des anticorps monoclonaux rend résistants les animaux à l'injection d'endotoxine.

L'interleukine 1 est sécrétée par les macrophages activés, les polynucléaires, les cellules de la paroi vasculaire, les lymphocytes B et NK et les fibroblastes. Elle induit une production d'eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes). Elle possède un effet inflammatoire et augmente la perméabilité vasculaire. Les cellules endothéliales produisent également les interleukines 12 et 18 aux effets pro-inflammatoires similaires (American College of Chest Physicians, 1992).

L'interféron potentialise la production et les effets du TNF ; sa sécrétion par les lymphocytes est stimulée par les interleukines 1 et 2. D'autres cytokines (interleukines 2, 4 et 6) participent également à la réponse immunitaire.

Le *platelet activating factor* ou PAF est libéré par les plaquettes, les monocytes, les polynucléaires, les mastocytes et les cellules endothéliales. C'est un phospholipide induisant hypotension artérielle, bradycardie, dépression myocardique, vasoconstriction digestive et rénale, bronchoconstriction. Il est libéré lors de l'agrégation des plaquettes et des neutrophiles, associé au thromboxane A2 et aux leucotriènes.

Les radicaux libres sont produits essentiellement par les polynucléaires activés. Ils entraînent une peroxydation lipidique des membranes cellulaires et la mort de la cellule.

Le monoxyde d'azote, produit par les macrophages dans le but d'éliminer les bactéries, a pour conséquence majeure une vasodilatation importante entraînant une hypotension lors de productions excessives telles que le choc septique.

D'autres médiateurs interviennent dans la genèse du choc septique :

-les prostaglandines : la cyclo-oxygénase produit à partir de l'acide arachidonique soit des prostaglandines soit du thromboxane. La voie de la lipooxygénase permet, quant à elle, la formation des leucotriènes. Les deux principales prostaglandines impliquées dans le choc septique sont la prostacycline (PGI₂) et le thromboxane A₂. Elles ont des effets opposés, tant sur la vasomotricité que sur les plaquettes. Le thromboxane A₂, par exemple, contribue à l'hypertension artérielle

pulmonaire, alors que la PGI₂ exerce au contraire des effets vasodilatateurs bénéfiques.

-l'histamine : elle est libérée par les mastocytes, mais aussi par les polynucléaires basophiles et les plaquettes. Elle provoque au moment de l'initiation du choc une vasodilatation intense et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

-le système kinine-kallicréine : l'activation du système, dont fait partie le kininogène, aboutit à la formation de bradykinine vasodilatatrice.

-le système du complément : l'activation du complément conduit à l'accumulation des cellules inflammatoires dans l'organisme, au relargage de leurs enzymes et à la production de radicaux toxiques d'oxygène qui entraînent des lésions de l'endothélium, en particulier pulmonaire. Le complément est aussi responsable d'une action propre sur l'opsonisation et la lyse bactérienne.

-les peptides opioïdes endogènes : la sécrétion d'opiacés, par exemple de β -endorphine et d'enképhalines, peut être mise en cause dans le développement de l'état de choc (Pagès, 1996).

v. Les conséquences sur le système cardiovasculaire

❖ La défaillance myocardique

Il s'agit d'un dysfonctionnement myocardique dès la phase précoce du choc septique. Il existe typiquement une tachycardie, le débit cardiaque est normal ou élevé et les résistances périphériques sont abaissées avec diminution de la pression artérielle. Il est important de souligner que les chats en état de choc présentent souvent une bradycardie et non une tachycardie, comme c'est le cas pour les autres espèces. En effet, la symptomatologie typique d'un état de choc, appelée triade du choc dans cette espèce, regroupe une hypotension, une bradycardie et une hypothermie. L'absence de tachycardie compensatrice supposée est due à une stimulation parasympathique ; la bradycardie rend la compensation de la chute du débit cardiaque plus difficile et aggrave l'hypotension et l'hypothermie. La pathogénie de la dépression myocardique n'est pas élucidée.

❖ Altération de la réactivité vasculaire

Une des principales anomalies circulatoires du choc septique est la baisse de la réactivité vasculaire face aux substances vasoactives. La diminution des résistances vasculaires qui en résulte, malgré l'élévation plasmatique du taux de catécholamines endogènes ou exogènes (apport par perfusion), est de pronostic défavorable.

❖ Modification de la volémie

L'hypovolémie est constante au cours du choc septique. Elle est secondaire à la fuite plasmatique vers les espaces extravasculaires. La fuite plasmatique est consécutive à une augmentation de la perméabilité capillaire.

❖ Modification de la microcirculation

Il y a association de perte de la vasomotricité artériolaire avec vasodilatation, modification de la viscosité (baisse de la déformabilité érythrocytaire) et formation de microembolies par agglutination leucocytaire ou coagulation intravasculaire disséminée. S'y ajoutent des anomalies de perméabilité capillaire avec œdème tissulaire. Toutes ces modifications provoquent une diminution des capacités fonctionnelles de la microcirculation entraînant une hétérogénéité dans la distribution de l'oxygène. Cette altération conduit à une hypoxie cellulaire.

❖ Métabolisme cellulaire anaérobie

Le choc septique entraîne des lésions cellulaires et la mort, en raison des effets directs de l'endotoxine et d'autres produits microbiens, des effets indirects des médiateurs endogènes et de l'anoxie tissulaire. L'endothélium vasculaire est particulièrement exposé ; des études expérimentales montrent une atteinte diffuse avec vacuolisation et desquamation de ses cellules. L'anoxie et la libération d'hormones (catécholamines, glucagon, insuline, glucocorticoïdes) modifient de façon dramatique le métabolisme tissulaire qui, d'aérobiose, se transforme en

métabolisme anaérobie, et entraînent des anomalies du métabolisme lipidique, du catabolisme protéique, une hypoglycémie et une acidose lactique (Pagès, 1996).

vi. Les autres signes cliniques

Le choc septique peut s'accompagner de fièvre, fréquemment de détresse respiratoire aiguë, et plus rarement de selles muqueuses abondantes, d'hémorragies gastro-intestinales sévères et d'un dysfonctionnement hépatique (Goodwin et Schaer, 1989).

b. L'apport de l'hémofiltration dans le traitement du choc septique

De nombreuses études ont été menées et se poursuivent actuellement pour mettre en évidence les bénéfices réels de l'hémodialyse et, plus particulièrement de la technique d'hémofiltration dans le traitement du choc septique.

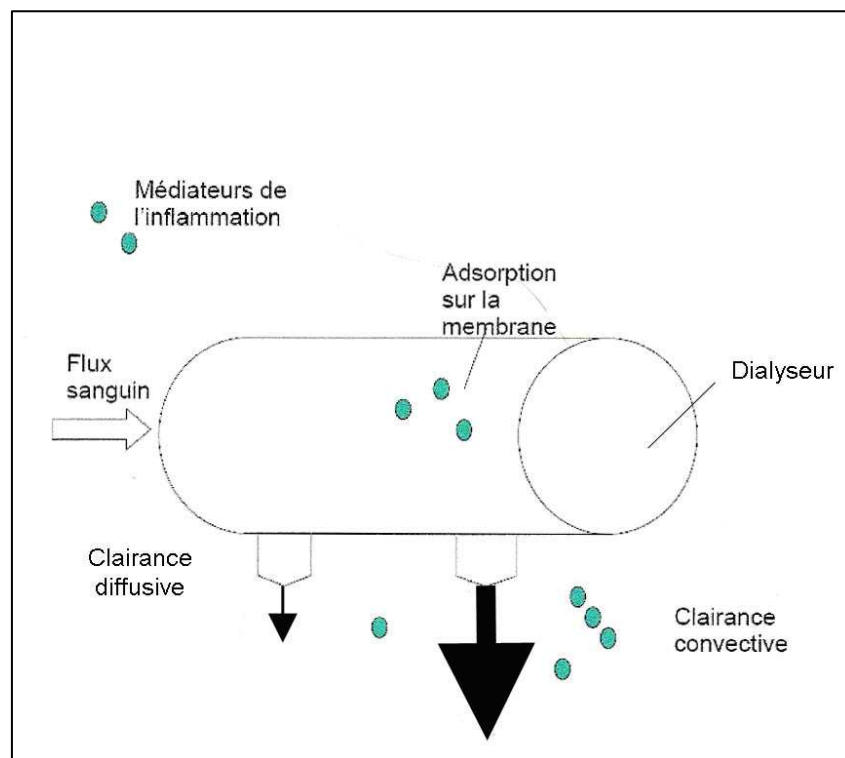


Figure 18: Mécanismes impliqués dans l'abaissement des concentrations plasmatiques en cytokines lors d'épuration extra-rénale (Kellum *et al*, 1998)

L'intérêt de l'hémofiltration s'explique par sa capacité à éliminer de manière non sélective les médiateurs pro et anti-inflammatoires, qui sont présents dans le compartiment vasculaire lors de l'endotoxémie dans des proportions anormales. En effet, comme le montre la figure 18, cette élimination des cytokines au sein du dialyseur se fait essentiellement grâce au principe convectif et à l'adsorption, la diffusion, utilisée lors d'hémodialyse, ne jouant qu'un rôle mineur. Par ailleurs, la plupart des molécules impliquées dans le choc septique sont de poids moléculaire moyen et sont solubles ; par conséquent, le principe de convection peut donc s'avérer très utile pour leur élimination (Kellum *et al*, 1998).

i. L'élimination des cytokines et des endotoxines

D'après l'étude expérimentale de Venkataraman, Subramanian et Kellum datant de 2003, le phénomène majeur de l'élimination du TNF, médiateur clé de la cascade inflammatoire, est l'adsorption.

L'interleukine 6 (Il6) est perçue comme un bon marqueur de l'inflammation avec une bonne corrélation entre sa concentration plasmatique et le taux de survie des patients en choc septique (Kellum et Dishart, 2002). Ainsi, déterminer la meilleure façon d'éliminer ce médiateur revient à déterminer comment améliorer le pronostic des patients en endotoxémie. Cependant il est difficile de déterminer si la diminution des concentrations en Il6 est due à une chute de production, qui est la conséquence d'une élimination des autres médiateurs régulant le taux d'Il6, ou bien simplement en une augmentation de l'élimination d'Il6 par adsorption. Dans les deux cas il apparaît de façon claire que c'est l'augmentation des capacités d'adsorption des médiateurs par les membranes qui améliorerait le taux de survie des patients. Toutefois, d'autres études nuancent cette tendance à donner la priorité au phénomène d'adsorption sur la filtration. En effet, la totalité des expériences sont faites sur un type de filtre sans prendre en compte les variations propres de leurs caractéristiques (Honore et Matson, 2002). Par exemple, l'AN69[®] et les polyamides

adsorberont 30 à 32% des TNF α alors que les polysulfones et acétate de cellulose n'en adsorberont pas. D'autre part, les paramètres tels que la composition ionique et le pH des liquides de substitution influencent la capacité d'adsorption et la polarisation des fibres du dialyseur. On remarque que des membranes avec des pores plus larges adsorbent et filtrent plus de cytokines en quantité et en variété que celles avec des pores plus petits. Il en découle l'application suivante : on peut soit utiliser des débits d'ultrafiltration hauts avec des filtres conventionnels, soit des débits plus bas avec des filtres à larges pores tout en ayant une bonne efficacité et en s'adaptant aux conditions hémodynamiques des patients. Une autre étude, tout en mettant en évidence l'importance de l'élimination des anaphylatoxines C3a et C5a (peptides pro-inflammatoires produits lors de l'activation du complément) dans le succès de l'hémofiltration lors de choc septique interprète le phénomène précédemment évoqué. Elle justifie l'augmentation du phénomène d'adsorption lors des hautes hémofiltrations par une plus grande pression transmembranaire garantissant le recrutement d'un plus grand nombre de sites membranaires d'absorption (Cole *et al*, 2001).

La question se pose de savoir aussi si l'élimination concomitante des cytokines anti-inflammatoires ne serait pas susceptible d'entretenir le choc. Il semble que cette élimination se fasse dans les mêmes proportions que pour les cytokines pro-inflammatoires. Cependant, cela n'aurait que peu d'effets car la balance pro/anti-inflammatoire ne serait pas affectée. En effet, certaines études ont démontré que le TNF α serait éliminé dans les mêmes proportions que son récepteur soluble (De Vriese *et al*, 1999). Il est difficile de prouver expérimentalement l'origine de l'effet positif de l'hémofiltration. Cependant on peut observer d'un côté une forte production endogène de cytokines (à demi-vie courte) et de l'autre une haute clairance par hémofiltration (surtout la première heure). C'est pourquoi, l'explication de l'effet de l'hémofiltration résiderait surtout dans le phénomène de réduction de l'excès de cytokines difficilement mis en évidence expérimentalement. L'amélioration clinique ne peut être obtenue que si on prolonge l'épuration de cytokines : pour ce faire il faut procéder à des changements de filtres et afficher des débits d'ultrafiltration plus importants. De plus il apparaît que l'importance des effets inflammatoires des médiateurs ne serait pas proportionnelle aux changements des concentrations de ceux-ci (Neugebauer, Willy et Sauerland, 2001).

ii. *Les résultats et le devenir de l'hémofiltration dans le traitement du choc septique*

Chez l'homme, l'hémofiltration standard (débits de 1 à 2 L/h) améliore la fonction cardiopulmonaire mais ne permet pas une élimination suffisante des médiateurs de l'inflammation (Van Bommel, Hesse et Jutte, 1997). En revanche l'hémofiltration à haut débit permettrait une amélioration plus importante du débit cardiaque (diminution de la précharge) et de la pression artérielle notamment dans des modèles de chocs endotoxémiques porcins (Grootendorst *et al*, 1993) pour lesquels les performances cardiaques seraient améliorées et l'hypotension atténuée avec des débits de 200 mL/kg/h. L'amélioration clinique observée sous hémofiltration lors de choc septique varie avec le débit d'ultrafiltration. A 3 L/h chez l'homme, on observe une amélioration des performances cardiaques et un abaissement de la vasoconstriction pulmonaire. A 6 L/h, la pression artérielle sanguine moyenne est augmentée, le travail du ventricule gauche est diminué, le flux sanguin artériel fémoral et hépatique est augmenté et enfin le niveau de lactate sanguin est diminué. En revanche les concentrations de TNF α ne semblent pas modifiées (Rogier *et al*, 1999). L'amélioration clinique est en général observée lors d'utilisation de méthode continue, mais certaines études suggèrent la possibilité d'utiliser au départ une méthode courte de 4 heures à haut volume puis une méthode continue conventionnelle pendant au moins 4 jours. Les données expérimentales révèlent un meilleur index cardiaque, une bonne saturation veineuse, un pH sanguin moins acide, et une réduction des doses d'adrénaline nécessaires pour le maintien de la pression artérielle lors de la mise en oeuvre d'une hémofiltration à haut débit même sur une courte durée après échec de l'hémofiltration continue conventionnelle (Honore *et al*, 2000)

Bien que cette approche d'utilisation de l'épuration extra-rénale dans le traitement du choc septique semble prometteuse et ouvre de nouvelles perspectives, beaucoup de questions restent encore sans réponses. En effet, l'utilisation de débits d'ultrafiltration élevés nécessite la mise en place de cathéters de dialyse de gros diamètre capables d'assurer des débits sanguins importants. Or, les accès veineux à haut débit constituent l'un des paramètres les plus compliqués à optimiser dans le cadre de l'épuration extra-rénale chez le chat. D'autre part, il est à noter qu'au cours d'une hémofiltration à haut débit, le volume total d'ultrafiltrat soustrait est très

important et de nombreuses molécules de faible poids moléculaire (électrolytes, acides aminés, nutriments) sont soustraites par l'ultrafiltration. Une tendance unanime se dégage cependant : seuls de hauts débits d'hémofiltration avec des vitesses de pompe à sang rapides seraient susceptibles d'assurer une amélioration de l'état du patient (Ruffell, 2003). Il en résulte donc que l'utilisation future de cette technique n'est pas encore assurée chez le chat et que des essais cliniques seront nécessaires pour justifier l'emploi de l'hémofiltration dans le traitement du choc septique avant sa généralisation.

III. Mise en application d'une technique d'hémodialyse chez le chat

Les principales indications de l'hémodialyse dans l'espèce féline sont, comme nous venons de le voir, l'insuffisance rénale aiguë, l'élimination de substances toxiques (néphrotoxiques ou non) voire même l'épuration de toxines lors de chocs septiques. Le recours à l'épuration extra-rénale en tant que traitement de l'insuffisance rénale chronique apparaît, quant à lui, déjà beaucoup plus anecdotique.

Nous allons maintenant proposer un protocole expérimental adapté à l'espèce féline. Il s'agira ainsi de définir les contingences techniques inhérentes à cette espèce et de définir les adaptations possibles de la technique d'hémodialyse en prenant en compte ces difficultés spécifiques. Une liste du matériel nécessaire ainsi qu'une description détaillée du dispositif expérimental seront par la suite décrites. Enfin, nous détaillerons le déroulement d'une séance type de dialyse et les variantes permettant d'adapter ce protocole à l'étiologie ayant nécessité le recours à l'épuration extra-rénale. La mise en œuvre de l'hémodialyse chez le chat n'étant pas réalisée en France, nous nous sommes appuyés sur des études américaines pour définir les contingences et le matériel nécessaire.

A. Les contingences inhérentes à l'espèce féline

L'adaptation de l'épuration extra-rénale à l'espèce féline soulève deux problèmes majeurs : les abords vasculaires et le faible volume sanguin de l'animal.

1. Les abords vasculaires

L'obtention d'un abord vasculaire facilement utilisable et permettant un débit sanguin correct est une condition indispensable à la réalisation de l'hémodialyse. Les

cathéters utilisés lors de dialyse doivent permettre un flux sanguin arrivant au dialyseur de 5 à 10 mL/kg/min. Pour cela, différents types de cathéters sont disponibles.

a. Les cathéters

En effet, les cathéters peuvent être placés de manière temporaire, c'est-à-dire être utilisés pendant 2 à 6 semaines, ou bien de manière plus définitive dans le cas de traitements longs (un à deux ans). Un accès vasculaire temporaire peut être mis en place grâce à un cathéter jugulaire par voie percutanée, après une anesthésie locale voire une tranquillisation de l'animal. Pour les chats, les cathéters utilisés seront en polyuréthane et auront un diamètre allant de 5,5 à 7 French (1,83 à 2,33 mm de diamètre) et seront de type « double lumière ».

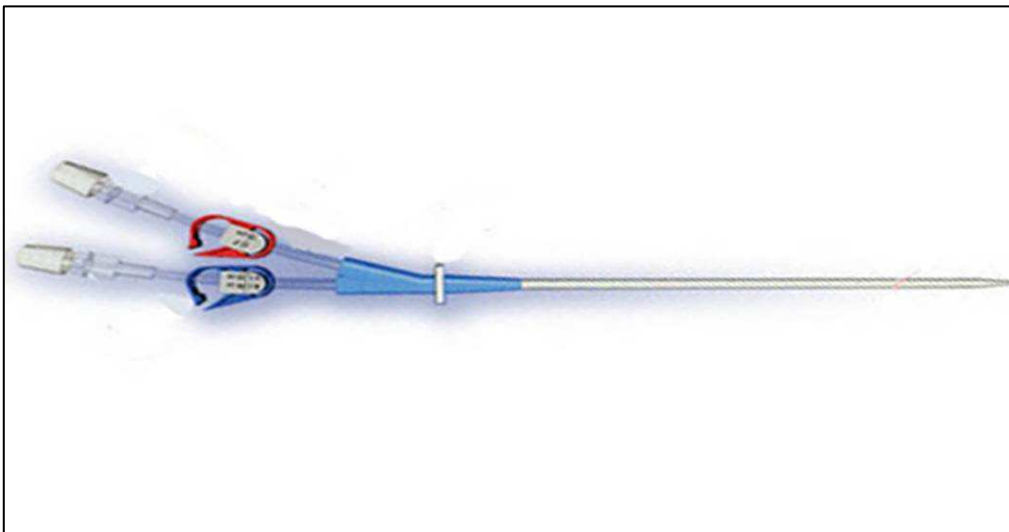


Figure 19: Cathéter double lumière Hemoaccess (Hospal, Lyon, France)

Le flux sanguin au travers d'un cathéter de diamètre 5,5 French est extrêmement limité, de l'ordre de 5 à 10 mL/min, ce qui ne les rend utilisables que lors des deux premières séances. Lors des séances suivantes, l'optimisation du débit sanguin afin d'augmenter l'efficacité de la dialyse et de diminuer l'azotémie n'est plus compatible avec ce type de matériel (Cowgill et Elliott, 2000). Un diamètre de 7 French permet un débit sanguin accru mais toujours insuffisant. Les accès vasculaires temporaires sont donc surtout utilisés en urgence (Langston, 2002).

Pour des traitements plus efficaces ou des thérapies nécessitant des dialyses pendant plusieurs mois, des cathéters permanents doivent être utilisés. Ces derniers sont placés de manière chirurgicale avec une partie tunnelisée sous la peau afin de diminuer les risques d'infection bactérienne au niveau du site de sortie du cathéter. La figure 20 illustre ce positionnement.



Figure 20: Un cathéter d'hémodialyse permanent en place sur un chat. La tunnelisation sous-cutanée (trois flèches) ainsi que la sortie au niveau de la nuque sont visibles (Langston, 2002)

Ces cathéters sont en silicone car il s'agit d'un matériau faiblement thrombogénique. Pour les chats, des cathéters pédiatriques d'un diamètre de 8 French sont utilisés et peuvent rester en place jusqu'à deux ans. Ils sont placés grâce à une veinotomie transverse après avoir individualisé la veine jugulaire externe (Cowgill, 1995). Le cathéter est ensuite avancé jusqu'à l'atrium droit ou au niveau de la veine cave crâniale. Des modèles néonataux d'une longueur de 18 cm sont ainsi utilisés (Cowgill et Langston, 1996). Un contrôle radiographique permet de vérifier le positionnement correct du dispositif (voir figure 21).

Dans tous les cas, de l'héparine est utilisée pour remplir la lumière du cathéter entre chaque utilisation et prévenir toute occlusion due à un caillot. Dans le cas de cathéters permanents, de l'aspirine à la dose de 1 à 5 mg/kg toutes les 48 heures est également utilisée chez le chat (Cowgill et Langston, 1996). Le site de sortie du cathéter est également désinfecté et protégé par un bandage. Ces cathéters sont réservés à la dialyse et ne servent en aucun cas pour une éventuelle administration de médicaments ou fluidothérapie (Langston, 2002).

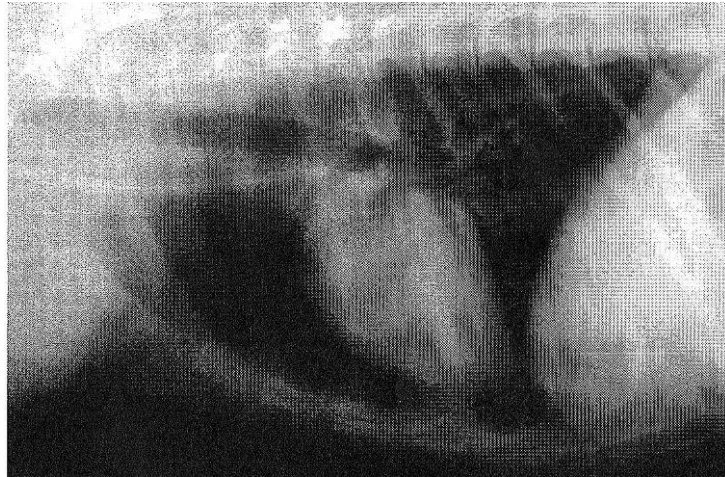


Figure 21: Radiographie thoracique latérale d'un chien illustrant le positionnement du cathéter (atrium droit) (Cowgill et Langston, 1996)

b. Les complications liées aux abords vasculaires

Les complications possibles sont les thromboses et les infections. L'incidence des thromboses n'est pas évaluée précisément mais elle semble plus élevée chez les chiens et chats que chez les humains. Une thrombose au niveau de la lumière du cathéter est peu fréquente et rapidement résolue par thromboaspiration ou par instillation d'un agent fibrinolytique dans le cathéter. Des amas de fibrine ou des caillots agglutinés sur l'extrémité du cathéter dans la lumière veineuse ou même dans l'atrium droit sont plus fréquents et plus difficiles à corriger. Ces thromboses diminuent le débit sanguin arrivant au dialyseur. Une thromboembolie de la veine pulmonaire, engendrée par un caillot délogé de la veine cave crâniale ou de l'atrium droit est peu fréquent mais peut causer de graves difficultés respiratoires ou un pneumothorax mettant en jeu le pronostic vital de l'animal.

Les infections liées au cathéter lors de dialyse sont peu nombreuses ; une hygiène stricte du site de pose du cathéter doit être observée. Une infection du site peut provoquer une endocardite ou une septicémie qui doivent être traitées avec les antibiotiques appropriés. Si l'hyperthermie persiste dans les 72 heures suivantes, le cathéter doit être retiré (Cowgill et Elliott, 2000).

2. Le volume sanguin

Pour dialyser des animaux de faible poids corporel, le volume du circuit extra-corporel est diminué grâce à l'usage d'éléments pédiatriques voire néonataux à contenance plus faible. En effet, le circuit extra-corporel ne doit pas contenir plus de 10% du volume sanguin de l'animal dialysé sauf si le circuit est préalablement amorcé avec du sang compatible. Un circuit pédiatrique extra-corporel peut contenir de 100 à 130 mL de sang et pourrait ainsi convenir à un chien de plus de 14 kg. Le volume des circuits néonataux est de 50 à 60 mL et convient à des chiens de plus de 7 kg. Dans le cas de dialyse concernant des chats, un circuit extra-corporel de 60 mL représente approximativement 17 à 33% du volume sanguin total de l'animal. L'animal encourt donc de sérieux risques d'hypotension et d'hypovolémie durant la séance de dialyse.

Afin de prévenir tout risque d'hypovolémie chez les animaux de moins de 7 kg, le circuit extra-corporel est amorcé avec un succédané du plasma, le dextran 70, dilué dans une solution de NaCl à 0.9%. La dilution varie entre 3 et 6%. Cependant la solution à 6% peut entraîner une sévère hémodilution. Une solution à 3% permettra de préserver la pression sanguine et le volume intravasculaire à des valeurs adéquates chez la plupart des chats traités (Cowgill et Langston, 1996).

Une étude menée par Langston, Cowgill et Spano en 1997 a permis de réaliser 160 hémodialyses sur 29 chats différents. Le matériel utilisé était un dialyseur à fibres creuses de 0,22 m² de surface pour un volume de 18 mL. Le circuit extra-corporel était, quant à lui, composé de lignes néonatales d'un volume de 40 mL. Le volume extra-corporel total était donc de 58 mL. Les lignes extra-corporelles ainsi que le dialyseur étaient amorcées avec une solution de dextran à 3%.

B. Matériel et méthodes

1. Animaux

Le poids des animaux conditionnant en grande partie leur volume sanguin, c'est ce paramètre qui va fixer la limite d'utilisation des techniques d'épuration extra-rénale chez le chat. En effet, l'hémodialyse n'est possible que pour des animaux d'un

poids égal ou supérieur à 2,5 kg (Langston, 2002). En deçà, les lignes extra-corporelles et le dialyseur représentent un volume extra-corporel trop grand pour l'animal et les risques d'hypotension et d'hypovolémie sont trop importants.

Par ailleurs, pour avoir recours à l'hémodialyse, les chats devront présenter des signes d'insuffisance rénale : azotémie sévère, oligurie voire anurie persistantes et des manifestations cliniques d'urémie non résolues par la thérapeutique médicale conventionnelle.

Enfin, même si une sédation légère est nécessaire lors de la pose du cathéter, aucune anesthésie n'est par la suite indispensable. Les chats sont généralement maintenus dans une caisse de transport (Langston, 2002) ou, à défaut, tranquilisés. En effet, l'état de faiblesse lié à l'insuffisance rénale sévère généralement constaté est souvent suffisant pour assurer la contention de ces animaux et compenser leur manque de docilité.

2. Méthodes

Comme nous l'avons évoqué auparavant, trois thérapeutiques différentes peuvent être rangées derrière le terme d'épuration extra-rénale :

- l'hémofiltration faisant appel à la convection
- l'hémodialyse *sensu stricto* faisant appel à la diffusion plus ou moins associée à de la convection si de l'ultrafiltration est réalisée
- l'hémodiafiltration faisant appel à la convection et à la diffusion.

Le recours à chacune de ces techniques pourra être mis en avant chez le chat suivant l'étiologie de l'affection rénale incriminée ainsi que ses conséquences. Lors d'insuffisance rénale aiguë, la principale molécule à éliminer sera l'urée ; son faible poids moléculaire et la nécessité de l'épurer progressivement seront parfaitement compatibles avec l'hémodialyse. Des molécules néphrotoxiques de poids moléculaires plus élevés et dont l'élimination devra être plus rapide seront, quant à elles, éliminées plus efficacement par hémofiltration ou par hémodiafiltration associées à des membranes hautement perméables (Hillion et Haas, 1991).

3. Matériel nécessaire

Nous avons choisi de présenter un type de matériel correspondant aux exigences requises et disponible en France. Cependant, il est possible d'utiliser d'autres appareils dont les caractéristiques sont équivalentes. Le matériel nécessaire au déroulement optimal de chaque séance comporte :

- Un cathéter double lumière, 8 French 15 cm, implanté dans l'une des deux veines jugulaires : Hemoaccess VV 0815[®] (laboratoire Hospal, Lyon, France)
- Un Prismaset M10[®] comprenant un dialyseur (membrane AN 69[®], 0,042 m² de surface) et des lignes artérielles et veineuses préconnectées pour un volume total extra-corporel de 50 mL (laboratoire Hospal, Lyon, France)
- Un moniteur Prisma[®] avec quatre pompes permettant la circulation du sang, du dialysat, la réinjection des solutés de substitut et l'évacuation des effluents. Le monitoring continu de la balance des poches de collection des effluents, du dialysat et du soluté de perfusion par trois pesons assure le contrôle des pompes de dialysat, de réinjection et d'effluent.
- Un pousse-seringue permet également la réalisation d'une anticoagulation continue ou intermittente (héparine ou citration régionale) (laboratoire Hospal, Lyon, France).
- Une solution pour hémofiltration et hémodialyse: solution Primasol[®] 2 mmol/L de potassium (laboratoire Hospal, Lyon, France) : Na⁺ 140 mmol/L, Cl⁻ 111,50 mmol/L, Ca²⁺ 1,75 mmol/L, Mg²⁺ 0,5 mmol/L, HCO₃⁻ 32 mmol/L, K⁺ 2 mmol/L, Glucose 6,10 mmol/L, Lactate 3 mmol/L. Les teneurs en sodium, en potassium et en calcium pourront être adaptées afin de satisfaire aux exigences de l'espèce féline et des déséquilibres

ioniques de l'animal traité. Afin de limiter les risques d'hypotension et de syndrome de déséquilibre, la concentration idéale en sodium est de l'ordre de 150 à 160 mmol/L (Cowgill et Elliott, 2000). Cette concentration peut être obtenue par ajout, dans la poche de 5 litres de Priskasol[®], de 14,6 mL de chlorure de sodium Aguetant[®] à 20% (ampoules de 10 mL, laboratoire Aguetant, Lyon, France). La concentration recommandée en potassium, de 3 mmol/L, est atteinte par ajout de 1,9 mL de chlorure de potassium Renaudin[®] à 20% (ampoules de 20 mL, laboratoire Renaudin, Ixassou, France). Enfin, la concentration recommandée en calcium, de l'ordre de 3 mmol/L, est atteinte par ajout de 28,5 mL de calcium Medifa[®] à 0,87% (ampoules de 10 mL, laboratoire Genopharm, Lagny sur Marne, France). La solution finale ainsi obtenue présente la composition suivante : Na⁺ 150 mmol/L, Cl⁻ 122,50 mmol/L, Ca²⁺ 3 mmol/L, Mg²⁺ 0,5 mmol/L, HCO₃⁻ 32 mmol/L, K⁺ 3 mmol/L, Glucose 6,10 mmol/L, Lactate 3 mmol/L.

- Une solution de dextran 70 à perfuser : Rescueflow[®] (laboratoire Belamont, Paris, France)
- Une solution de NaCl à 0,9% : Chlorure de sodium Aguetant[®] (laboratoire Aguetant, Lyon, France)
- De l'héparine : Héparine Choay 5000 UI/mL (laboratoire Sanofi-Aventis, Lyon, France)

C. Dispositif et monitoring

1. Dispositif

La circulation extra-corporelle est réalisée à partir d'un accès jugulaire unique (cathéter double lumière).

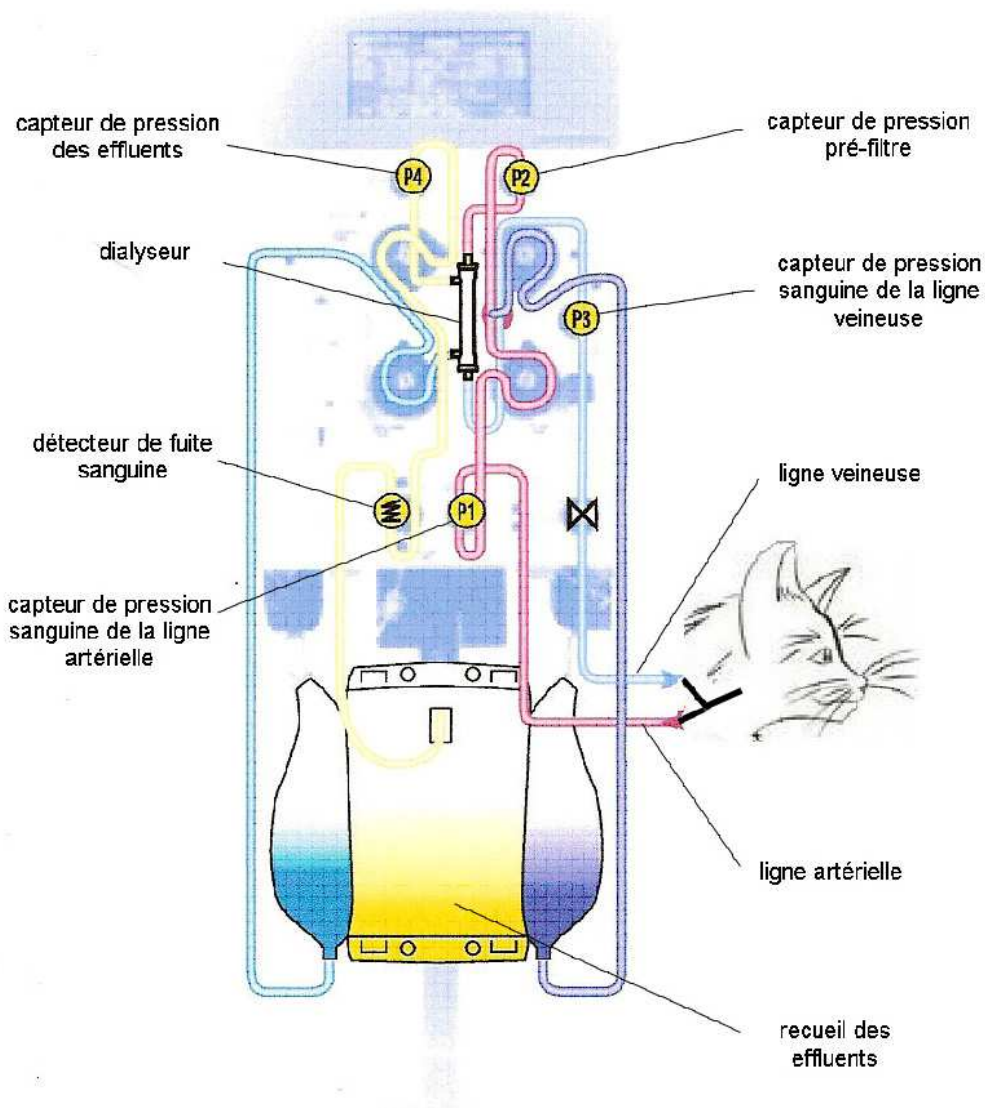


Figure 22: Montage expérimental permettant la réalisation de l'épuration extra-rénale chez le chat à l'aide du système Prisma®

2. Suivi d'une séance d'hémodialyse

a. Les paramètres sanguins

Un certain nombre de prélèvements sanguins sont effectués dans les minutes précédant la mise en œuvre de la dialyse, en cours de séance, en fin de dialyse, avant la restitution et enfin après la restitution du sang au patient. Ces prélèvements sanguins permettront d'évaluer l'urémie, la créatininémie, l'hématocrite, le temps de

céphaline activé et la pression osmotique du patient. Les deux premiers paramètres cités permettent de suivre l'efficacité de la dialyse. Le suivi de l'hématocrite est, quant à lui, le reflet de l'évolution du volume plasmatique au cours de la séance. En outre, il permet également de mettre en évidence une éventuelle perte sanguine. Son suivi est fondamental chez le chat en raison du faible volume sanguin de cet animal. Un ionogramme pourra également être réalisé pour suivre l'évolution des déséquilibres ioniques de l'animal et en particulier la kaliémie.

Les prélèvements en cours de dialyse seront réalisés une heure après le début de la séance afin de suivre l'efficacité de l'épuration et de décider du moment opportun de la restitution qui dépend essentiellement de la baisse de l'urémie.

De plus, le temps de céphaline activée ou à défaut l'A.P.T.T. (Activated Partial Thromboplastin Time) est déterminé après chaque demi-heure de dialyse afin de juger de l'opportunité d'une nouvelle administration d'héparine, évitant ainsi tout risque de coagulation dans le dialyseur ou le circuit extra-corporel.

b. Les paramètres cardio-vasculaires

Différents appareils de mesure des paramètres cardiovasculaires s'avèrent nécessaires afin d'assurer un déroulement en toute sécurité de la séance d'hémodialyse. La pression sanguine doit être évaluée en continu lors de la séance car de nombreux incidents peuvent survenir (hémorragies, modifications du débit sanguin extra-corporel...). Par ailleurs, l'hypotension est l'une des principales complications survenant lors des séances d'hémodialyse (Cowgill et Langston, 1996). Elle peut être due à une solution de dialyse pauvre en sodium ou en calcium, à une chaleur excessive ou à l'existence d'une anémie (Daugirdas, 1991). Une attention particulière sera apportée à l'induction de la dialyse, c'est-à-dire au moment du remplissage du circuit extra-corporel : étant donné le faible volume sanguin du chat, c'est le moment où le risque d'hypotension est maximal. Le suivi de la pression sanguine sera donc assuré par méthode oscillométrique grâce à un brassard fixé sur le membre pelvien et celui de la fonction cardiaque par un monitoring avec électrocardiogramme.

D. Description d'une séance d'hémodialyse

Le programme de dialyse est adapté individuellement lors de chaque traitement. En effet, la prescription pour un patient donné varie d'une séance à l'autre suivant la fonction rénale résiduelle, les paramètres biochimiques et l'état clinique de l'animal. Nous allons donc dans un premier temps décrire le protocole pour une séance type avant de nous intéresser aux variantes induites par les différentes affections à traiter. Avant toute séance de dialyse, le poids de l'animal est noté précisément et comparé au poids post-dialyse pour évaluer la perte hydrique due à la séance.

1. Mise en place des abords vasculaires

Le jour de la première séance de dialyse, sous anesthésie générale ou après une sédation par injection intramusculaire de midazolam, le cathéter double lumière est mis en place dans la veine jugulaire. Après tonte et asepsie stricte de la région jugulaire, le cathéter est implanté par méthode de Seldinger. Il peut être tunnelisé sous la peau pour ressortir au niveau de la région cervicale ce qui assure une protection mécanique du cathéter et une meilleure résistance aux infections. Il est à noter qu'un prélèvement de sang en pré-dialyse est alors réalisé sur une autre veine en vue de l'évaluation des paramètres sanguins du chat, le cathéter de dialyse ne servant qu'à la circulation extra-corporelle. Pour prévenir tout risque de coagulation avant la séance et entre les séances, les lumières du cathéter sont remplies avec du sérum physiologique hépariné (500 à 1000 UI/mL) et 1 à 5 mg/kg d'aspirine sont administrés au chat par voie orale et renouvelés toutes les 48 heures.

2. Conduite de la séance

Le protocole que nous allons décrire utilise le moniteur de dialyse Prisma[®]. Le set de dialyse est placé sur son support et les quatre prises de pression sont

connectées dans leurs logements. La ligne d'anticoagulant est ensuite connectée à la seringue d'héparine. La séance peut alors débuter.

La séance d'hémodialyse peut être divisée en trois temps :

- L'étape d'induction qui correspond au temps nécessaire pour remplir de sang le circuit extra-corporel
- La séance d'épuration proprement dite
- La restitution du sang contenu dans la circulation extra-corporelle, et l'arrêt de la dialyse.

Le circuit extra-corporel, dialyseur inclus, est rempli avec du dextran 70 à 3%. La voie proximale du cathéter est connectée sur la ligne artérielle. Après avoir vérifié l'absence d'air entre le segment de ligne inséré dans le détecteur d'air et « l'extrémité patient » de la ligne veineuse, le raccordement de la ligne veineuse à la deuxième voie du cathéter est alors réalisé et la pompe à sang est alors mise en marche à un débit variant entre 2 et 5 mL/kg/min (Langston, Cowgill et Spano, 1997). Chez le chat, contrairement à ce qui est fait chez le chien et l'homme, le raccordement veineux de retour est réalisé d'emblée dans un souci de ne pas créer d'hypovolémie et d'hypotension en raison d'un volume mort extra-corporel trop important. Conventionnellement, le débit du liquide de dialyse est de 500 mL/min.

Lors de la séance, les prélèvements sanguins seront effectués aux sites prévus à cet effet sur le set.

Tout au long de la séance, la surveillance du circuit sanguin extra-corporel permet de vérifier qu'il n'y a pas de coagulation et d'ajuster en fonction l'administration d'héparine. Au moment de la restitution, la pompe à sang est arrêtée, la ligne artérielle est clampée, déconnectée de l'animal puis reliée à une poche de sérum physiologique stérile. La ligne artérielle est ensuite declampée et la pompe à sang activée afin de restituer le sang au patient. Une fois le volume sanguin restitué et avant de perfuser le sérum physiologique qui remplit le circuit, les lignes artérielle et veineuse sont déconnectées. On évite ainsi tout risque de surcharge vasculaire.

Les soins entre chaque séance consistent à protéger le cathéter et à préserver sa fonctionnalité. Après chaque séance, le volume mort du cathéter est rempli d'héparine pour éviter son obstruction ; on parle de « verrou d'héparine ». De la Bétadine gel[®] est également déposée au site d'entrée du cathéter, recouverte d'une compresse et d'un pansement faisant le tour du cou du chat. Si l'animal est

alerte, ce qui est rare compte tenu du contexte clinique d'abattement, une collerette peut éventuellement être utilisée.

3. Adaptation aux différents objectifs thérapeutiques

a. Insuffisance rénale aiguë

Dans le cas d'insuffisance rénale aiguë, l'hémofiltration sera la technique à privilégier pour sa capacité à éliminer les molécules indésirables quelle que soit leur taille. Pour la séance initiale de dialyse, une membrane de faible surface sera privilégiée afin de diminuer l'intensité du traitement et donc le risque de syndrome de déséquilibre dû à la dialyse. De même, le débit sanguin lors des premières séances sera volontairement limité à 1 à 3 mL/kg/min pour des animaux dont la concentration plasmatique en urée est supérieure à 180 mg/dL et à 3 à 5 mL/kg/min pour des concentrations allant de 100 à 180 mg/dL. Lors de la seconde ou de la troisième séance de dialyse, le débit sera augmenté jusqu'à 10 mL/kg/min afin d'accroître l'efficacité de l'épuration.

La durée des séances initiales de dialyse ne doit pas excéder 60 à 120 minutes. Cependant, pour des chats ayant une urémie sévère (au-delà de 250 mg/dL), il est possible de faire des séances de plus longue durée (5 à 8 heures) à un débit n'excédant pas les 2 mL/kg/min afin d'obtenir une réduction de l'azotémie beaucoup mieux tolérée.

La composition du dialysat préconisée par Cowgill et Langston est la suivante :

- Na^+ : 150 mmol/L
- K^+ : 0 à 3 mmol/L
- HCO_3^- : 25 à 35 mmol/L
- Cl^- : 112 à 122 mmol/L
- Mg^{2+} : 1 mmol/L
- Glucose : 200 mg/dL

Dans le cadre de notre étude avec l'utilisation d'un moniteur Prisma[®], le soluté utilisé sera le Primasol[®] dont la composition sera adaptée. La durée du traitement (nombre de séances effectuées) dépend de la sévérité de l'azotémie initiale et de l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë (Cowgill et Elliott, 2000). Le débit d'ultrafiltration choisi sera adapté à la surcharge hydrique de l'animal en lien avec son anurie.

b. Intoxications

En cas d'intoxication, la séance d'hémodialyse doit être intensive afin d'augmenter au maximum le taux de toxique éliminé. Le débit sanguin extra-corporel sera alors de 10 mL/kg/min pour une durée de séance allant de deux à trois heures (Cowgill et Langston, 1996). Un dialysat composé de 3 à 4 mmol/L de potassium, 25 mmol/L de bicarbonates, avec une concentration physiologique en sodium sera employé en l'absence de désordres acido-basiques et électrolytiques. L'ultrafiltration peut également être utilisée dans le cas d'animaux souffrant d'œdème pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque congestive secondaires à l'action du toxique. L'ultrafiltration permet par ailleurs d'accroître l'élimination de la substance toxique par le biais de la convection.

Dans le cas d'animaux urémiques, l'élimination de la substance toxique peut être limitée par le faible débit sanguin utilisé afin de diminuer le risque de syndrome de déséquilibre : si la concentration en urée plasmatique est supérieure à 125 mg/dL il faudra se référer aux prescriptions de débits sanguins et de surfaces de dialyseur relatives à l'insuffisance rénale aiguë. Si elle est inférieure à 125 mg/dL, on pourra alors effectuer une séance de dialyse intensive. La plupart des toxiques seront efficacement éliminés avec une séance unique de traitement (Cowgill et Elliott, 2000).

c. Insuffisance rénale chronique

L'hémodialyse est clairement indiquée et fournit un confort de vie appréciable aux animaux en phase terminale d'insuffisance rénale chronique. Le nombre de

séances nécessaires pour contrôler de manière adéquate l'urémie est un sujet générant nombre de controverses en néphrologie humaine. Chez les animaux, il semblerait qu'une séance d'hémodialyse tous les deux à quatre jours supplémenterait efficacement la fonction rénale résiduelle.

Les chats présentant une urémie supérieure à 100 mg/dL doivent être traités suivant les mêmes préceptes que pour une insuffisance rénale aiguë. En deçà de ce seuil, des séances d'hémodialyse plus intensives peuvent être envisagées.

Des séances d'hémodialyses bihebdomadaires constituent un programme de base permettant de maintenir le taux de créatinine plasmatique entre 5 et 8 mg/dL (Polzin et Osborne, 1995).

4. Résultats attendus

Ce protocole nous a permis de présenter le matériel et le montage nécessaires à la réalisation de l'hémodialyse chez le chat. Sa réalisation éventuelle permettra d'apprécier :

- La bonne stratégie d'anticoagulation adoptée
- Le respect de l'homéostasie de l'animal pour l'eau et les électrolytes (constance des différents paramètres plasmatiques)
- L'innocuité totale de la circulation extra-corporelle sur les éléments globulaires du sang
- Le choix du cathéter et sa facilité de pose ; en effet l'abord vasculaire reste la difficulté technique majeure chez le chat
- Le respect des débits sanguins

Cet ensemble de résultats sera d'un apport précieux pour l'avenir de l'hémodialyse. Si en médecine humaine, l'étape actuelle est de déterminer la pertinence de l'épuration extra-rénale dans le traitement de l'endotoxémie, la médecine vétérinaire en est encore à la première étape de mise en oeuvre de la technique.

Si par ce travail nous avons donné tous les éléments de la mise en œuvre de l'hémodialyse chez le chat, il reste à présent à effectuer sa réalisation pratique qui nécessite un investissement financier certain.

Conclusion

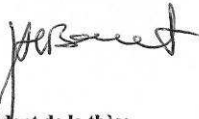
Alors qu'en médecine humaine les techniques d'épuration extra-rénales sont d'utilisation fréquente et d'indications larges, elles ne sont encore qu'anecdotiques en médecine vétérinaire, particulièrement chez le chat.

En effet, la difficulté d'adapter le matériel pour de faibles volumes sanguins, les accès vasculaires difficiles et le coût élevé des séances constituent aujourd'hui encore un frein considérable au développement de cette technique et à son utilisation courante en médecine vétérinaire féline. Cependant, notre étude bibliographique a démontré l'intérêt non négligeable de cette thérapeutique notamment dans le cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'intoxications.

Le récent développement des techniques d'épuration extra-rénale dans le domaine néonatal de la médecine humaine a permis de lever en partie les obstacles techniques pour la réalisation de l'hémodialyse chez le chat. Ces progrès ne sont d'ailleurs pas unilatéraux puisque la limite pondérale à l'hémodialyse chez les animaux est inférieure à celle rencontrée en médecine humaine ; nous pourrions donc aisément imaginer la néphrologie humaine bénéficiant de protocoles et matériel parfaitement rodés, mis au point et validés grâce à la médecine vétérinaire féline.

Nous avons tenté par ce travail de faire prendre conscience de l'intérêt de l'épuration extra-rénale chez le chat et d'apporter les éléments techniques permettant sa mise en œuvre éventuelle dans cette espèce.

**Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**



Le Président de la thèse

28 16/04
P. S. Alleaume



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur Jean-Noël 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

- ADIN C.A., HERRGESELL E.J., NYLAND T.G., HUGHES J.M., GREGORY C.R., KYLES A.E., COWGILL L.D., LINQ G.V. (2003)
Antegrade urography in cats with suspected ureteral obstruction : 11 cases (1995-2001)
J. Am. Vet. Med. Assoc., 222, 1576-1581
- AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (1992)
Consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis
Crit. Care Med., 20, 864-874
- ARONSON L.R. (2002)
Retroperitoneal fibrosis in four cats following renal transplantation
J. Am. Vet. Med. Assoc., 221, 984-989
- BALDAMUS C.A., POLLOK M. (1989)
Ultrafiltration and hemofiltration : practical applications
In : Maher JF (ed). Replacement of renal function by dialysis : A textbook of dialysis, 3rd edition
Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 327-346
- BECK F., THURAU K., GSTRAUNTHALER G. (1992)
Pathophysiology and pathobiochemistry of acute renal failure
In : Seldin DW and Giebisch G (eds). The kidney : physiology and pathophysiology, 2nd edition
Raven Press, New York, 3157-3179
- BOMASSI E. (1999)
Intoxication à l'éthylène glycol et pseudo-kyste péirérial sur fond d'insuffisance chronique chez un chat
Point Vét., 30, 201, 505-511
- BONNET J.M. (1994)
Hémodialyse chez le chien
Rec. Méd. Vét., 170, 4/5, 187-198
- BONNET J.M., CADORE J.L. (1995)
Physiopathologie de l'insuffisance rénale
Point Vét., 26, 166, 1099-1109
- BONNET J.M., MOACHON N., AYOUB J.Y., BOIVIN R. (2005)
Anticoagulation régionale au citrate trisodique lors de séances d'hémodilution chez le mouton
Rev. Méd. Vét., 156, 5, 251-257
- BRADY M.A., JANOVITZ E.B. (2000)
Nephrotoxicosis in a cat following ingestion of Asiatic hybrid lily
J. Vet. Diagn. Invest., 12, 566-569

- BRENNER B.M., MEYER T.W., HOSTETTER T.H. (1982)
Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease
N. Engl. J. Med., 307, 11, 652-659
- BRICKELL C., ZUK J.D. (1997)
The American Horticultural Society
In : Brickell and Zuk (eds). A-Z encyclopedia of garden plants
DK Publishing, New York, 1092 pp.
- BURONFOSSE T., MOREIRA S., BURONFOSSE F. (2005)
Conduite diagnostique et thérapeutique devant une insuffisance rénale aiguë d'origine toxique ou médicamenteuse chez le chien et le chat
Nouv. Prat. Vét., 21, 31-36
- BURROWS-HUDSON S., HUDSON M.V. (1992)
Module IV : Hemodialysis devices
In : Core Curriculum for the Dialysis Technician
Medical Media Publishing, Thousand Oaks, 358 pp.
- CANAUD B. (1992)
Insuffisance rénale chronique. Etiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic, principes thérapeutiques
Rev. Prat., 42, 6, 748-756
- CHANARD J., LAVAUD S., RANDOUX C., RIEU P. (2003)
New insights in dialysis membrane biocompatibility : relevance of adsorption properties and heparin binding
Nephrol. Dial. Transplant., 18, 252-257
- COLE L., BELLOMO R., JOURNOIS D., DAVENPORT P., BALDWIN I., TIPPING P. (2001)
High-volume haemofiltration in human septic shock
Intensive Care Med., 27, 978-986
- CORNET A.C. (1998)
Contribution à la mise au point d'une technique d'hémodialyse chez le mouton binéphrectomisé
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 142 pp.
- COTARD J.P. (1991)
L'insuffisance rénale chronique chez le chien et le chat
Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 26, 6, 507-523
- COTARD J.P. (1993)
Insuffisance rénale chronique
In : Néphrologie et urologie du chien et du chat, 1^{ère} édition
PMCAC Editions, Paris, 121-157

- COWGILL L.D. (1980)
Current status of veterinary hemodialysis
In : Kirk RW (ed). Current Veterinary Therapy VII : Small Animal Practice
WB Saunders, Philadelphia, 1111-1113
- COWGILL L.D. (1995)
Application of peritoneal dialysis and hemodialysis in the management of renal failure
In : Lea and Febiger (eds.). Canine and feline nephrology and urology
William and Wilkins, Baltimore, 573-596
- COWGILL L.D., LANGSTON C.E. (1996)
Role of hemodialysis in the management of dogs and cats with renal failure
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 26, 6, 1347-1379
- COWGILL L.D., ELLIOTT D.A. (2000)
Hemodialysis
In : Dibartola SP (ed). Fluid electrolyte, and acid base disorders in small animal practice 2nd edition
WB Saunders, Philadelphia, 528-547
- CROWELL W.A., NEUWIRTH L., MAHAFFEY M.B. (1995)
Pyelonephritis
In : Osborne CA, Finco DR (eds). Canine and feline nephrology and urology 1st edition
Williams and Wilkins Company, Baltimore, 484-490
- DAUGIRDAS J.T. (1991)
Dialysis hypotension : a hemodynamic analysis
Kidney Int., 39, 233-246
- DAUGIRDAS J.T., VAN STONE J. (2001)
Physiologic principles and urea kinetic modelling
In : Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). Handbook of dialysis
Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 15-45
- DEBROE M.E. (1994)
Haemodialysis-induced hypoxemia
Nephrol. Dial. Transplant., 9, 173-175
- DELATOUR P. (1979)
Toxicologie de l'éthylène glycol
Notes de toxicologie vétérinaire, 6, 325-328
- DE VRIESE A.S., COLARDYN F.A., PHILIPPE J.J., VANHOLDER R.C., DE SUTTER J.H., LAMEIRE N.H. (1999)
Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients
J. Am. Soc. Nephrol., 10, 846-853

- DHEIN C.R.M. (1981)
Hemodialysis in the dog
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 3, 1031-1045
- DIAL S.M., THRALL M.A., HAMAR D.W. (1994)
Efficacy of 4 methylpyrazole for treatment of ethylene glycol intoxication in dogs
Am. J. Vet. Res., 55, 12, 1762-1770
- DORMAN D.C., BEASLEY V.R., (1989)
Diagnosis and therapy for cholecalciferol toxicosis
In : Kirk RW (ed.). Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice
WB Saunders, Philadelphia, 148
- ELLIOTT D.A. (2000)
Hemodialysis
Clin. Tech. Small Anim. Pract., 15, 3, 136-148
- ELLIOTT J., BARBER P.J. (1998)
Feline chronic renal failure : clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992
and 1995
J. Small Anim. Pract, 39, 2, 78-95
- ELLIOTT J. (2002)
L'insuffisance rénale chronique chez le chat vieillissant
Waltham focus, 12, 2, 4-9
- FISCHER J.R., PANTALEO V., FRANCEY T., COWGILL L.D. (2004)
Veterinary hemodialysis : advances in management and technology
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 34, 935-967
- FRANCEY T. (2007)
Le choix raisonné du traitement de l'animal en insuffisance rénale chronique : par-
delà les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
In : PMCAC (ed.). Proceedings of a conference on : Congrès AFVAC, Bordeaux, 7-9
décembre 2006, 106-107
- FRY A.C., FARRINGTON K. (2006)
Management of acute renal failure
Postgrad. Med. J., 82, 106-116
- FUHRER L., GEORGE C. (1989)
L'intoxication par l'éthylène glycol chez le chien, à propos d'un cas clinique
Rec. Méd. Vét., 165, 8/9, 715-720
- GAY N., GOY-THOLLOT I., BONNET J.M. (2007)
Conduite à tenir face à une insuffisance rénale aiguë
Point Vét., 38, 274, 40-45

- GOODWIN J.K., SCHAER M. (1989)
 Septic shock
 Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 19, 1239-1258
- GORDON D. (1983)
 Principles of dialysis and renal transplantation
 In : Hall L.V. (ed.) Veterinary nephrology
 Heinemann Veterinary Books, London, 211-229
- GOURLEY I.M., PARKER H.R., BELL R.L., ISHIZAKI G. (1973)
 Responses of nephrectomized dogs during hemodialysis
 Am. J. Vet. Res., 34, 11, 1421-1425
- GRAUER G.F., GRAUER R.M., HENRE B.A., THRALL M.A., HAMAR D.N. (1984)
 Early clinicopathologic findings in dogs ingesting ethylene glycol
 Am. J. Vet. Res., 45, 11, 2299-2303
- GRAUER G.F., MERO K.N., THRALL M.A. (1984)
 Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol
 J. Am. Vet. Med. Assoc., 184, 1, 37-41
- GRAUER G.F., THRALL M.A. (1982)
 Ethylene glycol (antifreeze) poisoning in the dog and cat
 J. Am. Vet. Med. Assoc., 18, 3, 492-497
- GROOTENDORST A.F., VAN BOMMEL E.F.H., VAN LEENGOED L.A.M.G., VAN ZANTEN A.R.H., HUIPEN H.J.C., GROENEVELD A.B.J. (1993)
 Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs
 J. Crit. Care, 8, 161-169
- GRUCKER S. (2004)
 Toxicité rénale des AINS, de l'éthylène glycol et des végétaux chez les carnivores domestiques
 Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 119 pp.
- GUYTON A.C., HALL J.E. (2003)
 Précis de physiologie médicale, 2^{ème} édition française
 Piccin, Padoue, 1048 pp.
- HALL J.O. (1992)
 Nephrotoxicity of Easter lily when ingested by the cat
 J. Vet. Intern. Med., 6, 121
- HALL J.O. (2001)
 Lily nephrotoxicity
 In : August JR (ed). Consultations in feline internal medicine, 4th edition
 WB Saunders, Philadelphia, 308-310

HAND M.S., THATCHER C.D., REMILLARD R.L., ROUDEBUSH P. (2000)
In : Mark Morris Institute (ed.). Nutrition clinique des animaux de compagnie, 4^{ème}
édition
Hill's pet nutrition, Topeka (USA), 1208 pp

HENDERSON L.W. (1989)
Biophysics of ultrafiltration and hémofiltration
In : Maher J.F. (ed). Replacement of renal function by dialysis, 3rd edition
Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 300-326

HILLION D., HAAS T. (1991)
Hémofiltration – Hémodiafiltration
Rev. Prat., 41, 12, 1065-1071

HOENICH N.A., WOFFINDIN C., WARD M.K. (1989)
Dialyzers
In : Maher JF (ed). Replacement of renal function by dialysis, a textbook of dialysis,
3rd edition
Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 144-180

HONORE P., JAMEZ J., WAUTHIER M., LEE P.A., DUGEMIER T., PIRENNE B.,
HANIQUE G., MATSON J.R. (2000)
Prospective evaluation of short-term, highvolume isovolemic hemofiltration on the
hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure
resulting from septic shock
Crit. Care Med., 28, 3581-3587

HONORE P., MATSON J. (2002)
Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design
Crit. Care, 6, 394-396

HOSTETTER T.H. (1993)
Progression of renal disease
Proc. 11th ACVIM Forum, Washington DC, May 1993, 432-433

KAMMERER M., PINAULT L., PUYT J.D. (1989)
Intoxication par les rodenticides à base de cholécalférol
Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 24, 6, 727-732

KANFER A. (1987)
Insuffisance rénale aiguë d'origine glomérulaire ou vasculaire chez l'adulte
Rev. Prat., 37, 31, 1855-1862

KATZARSKI K.S. (1996)
Monitoring of blood volume during haemodialysis treatment of acute renal and
multiple organ failures
Nephrol. Dial. Transplant., 11, 20-23

KELLUM J.A., JOHNSON J.P., KRAMER D., PALEVSKY P., BRADY J.J., PINSKY M.R. (1998)

Diffusive vs. Convective therapy : effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome
Crit. Care Med., 26, 12, 1995-2000

KELLUM J.A., DISHART M. (2002)

Effect of hemofiltration filter adsorption on circulating Il6 levels in septic rats
Crit. Care Med., 6, 5, 429-433

KENNEDY A.C., LINTON A.L., EATON J.C. (1962)

Urea levels in cerebrospinal fluid after haemodialysis
Lancet, 1, 410-411

KERSTING E.J., NIELSEN S.W. (1966)

Experimental ethylene glycol poisoning in the dog
Am. J. Vet. Res., 27, 117, 574-582

KINET J.P., SOYEUR D., BALLAND N. SAINT-REMY M., COLLIGNON P., GODON J.P. (1982)

Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis
Kidney Int., 21, 868-876

KLAHR S., HARRIS K.P.G. (1992)

Obstructive uropathy

In : Seldin DW and Giebisch G (eds). The kidney : physiology and pathophysiology, 2nd edition

Raven Press, New York, 3327-3369

KLEINKNECHT D., CALLARD P. (1987)

Les néphrites interstitielles aiguës
Rev. Prat., 37, 31, 1849-1854

KOUW P.M., KOOMAN J.P., CHERIEX E.C., OLT Hof C.G., DE VRIES P.M., LEUNISSEN K.M. (1993)

Assessment of postdialysis dry weight : a comparison of techniques
J. Am. Soc. Nephrol., 4, 98-104

LANGSTON C.E. (2002)

Acute renal failure caused by lily ingestion in six cats
J. Am. Vet. Med. Assoc., 220, 1, 49-52

LANGSTON C.E. (2002)

Hemodialysis in dogs and cats

Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 24, 7, 540-549

LANGSTON C.E., COWGILL L.D., SPANO J.A. (1997)

Applications and outcome of hemodialysis in cats : a review of 29 cases
J. Vet. Intern. Med., 11, 6, 348-355

- LAVAUD S., CANIVET E., WUILLAI A., MAHEUT H., RANDOUX C., BONNET J.M., RENAUX J.L., CHANARD J. (2003)
Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane
Nephrol. Dial. Transplant., 18, 2097-2104
- LE MARTRET A. (1992)
Contribution à l'étude expérimentale de l'hémodialyse chez le chien
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Créteil, Alfort, 107 pp.
- MAKDASSI R., FOURNIER A. (1987)
Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë
Rev. Prat., 37, 31, 1819-1825
- MAN N.K. (1991)
Caractéristiques des membranes artificielles
Rev. Prat., 41, 12, 1055-1059
- MAN N.K., ZINGRAFF J., JUNGERS P. (1996)
L'hémodialyse chronique
Médecine-Science Flammarion, Paris, 112 pp.
- MARTINEZ-MALDONADO M., BENABE J.E., WILCOX J.N., WANG S., LUO C. (1993)
Renal renin, angiotensinogen, and ANGI-converting-enzyme gene expression : influence of dietary protein
Am. J. Physiol., 264, 33, F981-F988
- MION C.M., HEGSTROM R.M., BOEN S.T., SCRIBNER B.H. (1964)
Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 10, 110-115
- MUJAIS S.K., SCHMIDT B. (1995)
Operating characteristics of hollow fiber dialysers
In : Nissenson AR, Fine RN, Gentil DE (eds). Clinical dialysis, 3rd edition
Appleton and Lange, Norwalk, 77-92
- NEUGEBAUER E., WILLY C., SAUERLAND S. (2001)
Complexity and non-linearity in shock research : reductionism or synthesis?
Shock, 16, 252-258
- OSBORNE C.A., POLZIN D.J. (1995)
Pathophysiology of renal failure and uremia
In : Osborne CA, Finco DR (eds.). Canine and feline nephrology and urology
William and Wilkins, Baltimore, 335-367

- OSWEILER G.D., CARSON T.L., BUCK W.B., VAN GELDER G.A. (1985)
Ethylene glycol (antifreeze)
In : Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology. 3rd edition
Kendall Hunt Publishing Corporation, Dubuque (Iowa), 398-402
- PARTON K., BRUERE A.N., CHAMBER J.P. (2001)
Ethylene glycol
In : Veterinary Clinical Toxicology, 2nd edition
Massey University, Palmerston North (New Zealand), 397pp.
- PATON P. (1989)
Ethylene glycol poisoning in small animals
Vet. Annu., 29, 189-194
- PELLET M.V. (1977)
Le milieu intérieur, le rein. 2^{ème} partie : le rein
Simep-éditions, Villeurbanne, 92-125
- PINEAU X., KAMMERER M. (1995)
Les intoxications par les rodenticides à base de vitamine D3 chez les carnivores domestiques
Rec. Méd. Vét., 171, 2/3, 121-126
- PAGES J.P. (1996)
Choc septique
In : Encyclopédie vétérinaire - Biologie clinique
Elsevier, Paris, 1, 2100, 1-10
- POLZIN D.J., JAMES K., OSBORNE C., LULICH J. (1993)
Mineral dysfunction in renal failure (the effects of metabolic acidosis in renal failure)
Proceedings of the 11th ACVIM Forum
Washington DC, 365-369
- POLZIN D.J., OSBORNE C.A. (1995)
Conservative medical management of chronic renal failure
In : Osborne CA, Finco DR (eds.). Canine and feline nephrology and urology
William and Wilkins, Baltimore, 508-538
- POUCHOULIN D. (1990)
Dialysat en circuit fermé et cinétique de l'urée
Hospal Cot., note technique, Meyzieu
- RICHARDSON J.A. (2002)
Lily toxicoses in cats
Standards Care, 4, 4, 5-8
- RILEY J.H., STAHR H.M., O'BRIEN S., RILEY M.G.I. (1982)
Urine and tissue oxalate and hippurate levels in ethylene glycol intoxication in the dog
Vet. Human Toxicol., 24, 5, 331-334

- RIVERS B.J., WALTER P.A., POLZIN D.J. (1997)
Ultrasonographic-guided, percutaneous antegrade pyelography : technique and clinical application in the dog and cat
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 33, 61-68
- ROGIER P., ZHANG Y. (1999)
Continuous veno-venous hemofiltration improves cardiac performances by mechanisms other than tumor necrosis factor α attenuation during endotoxic shock
Crit. Care Med., 27, 9, 1848-1855
- ROSA A.A., SHIDEMAN J., McHUGH R., DUNCAN D., KJELLSTRAND C.M. (1981)
The importance of osmolality fall and ultrafiltration rate on hemodialysis side effects
Nephron, 27, 134-141
- RUFFELL A. (2003)
The utilisation of continuous veno-venous haemofiltration for the removal of septic mediators in patients with systemic inflammatory response syndrome
Intensive Crit. Care Nursing, 19, 207-214
- SATO R., OKADA K., HARA S., SASAKI J., NISHAKAWA H. (1984)
Acute renal insufficiency induced by experimental ethylene glycol poisoning in dogs
J. Fac. Agric., Iwate Univ., 17, 1, 83-95
- SMITH B.J., ANDERSON B.G., SMITH S.A., CHEW D.J. (1990)
Early effects of ethylene glycol on the ultrastructure of the renal cortex in dogs
Am. J. Vet. Res., 51, 1, 89-96
- SPANGLER W.L., GRIBBLE D., LEE T.C. (1979)
Vitamin D intoxication and the pathogenesis of vitamin D nephropathy in the dog
Am. J. Vet. Res., 40, 1, 73-83
- STEUER R.R., HARRIS D.H., CONIS J.M. (1993)
A new optical technique for monitoring hematocrit and circulating blood volume : its application in renal dialysis
Dial. Transplant., 22, 260-265
- SURBER E.E. (1983)
Common household toxicities in cats
Vet. Med. Small Anim. Clin., 78, 4, 535-546
- TEFFT K.M. (2004)
Lily nephrotoxicity in cats
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 26, 2, 149-157
- THORNHILL J.A. (1984)
Hemodialysis
In : Bovee KC (ed). Canine nephrology
Harwal Publishing Co, Philadelphia, 755-803

TON THAT H., IBOS R., DUPRE C., DURAND D. (1991)
Les techniques d'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale aiguë
Rev. Prat., 41, 1072-1079

VAN BOMMEL E.F.H., HESSE C.J., JUTTE N.H.P.M. (1997)
Impact of continuous hemofiltration on cytokine inhibitors in oliguric patients suffering
from systemic inflammatory response syndrome
Ren. Fail., 19, 443-454

VENKATARAMAN R., SUBRAMANIAN S., KELLUM J.A. (2003)
Clinical review : extracorporeal blood purification in severe sepsis
Critical Care, 7, 139-145

WOLF A.M., LEIGHTON R.L., WATROUS B.J. (1979)
Uric acid ureteral calculi and pararenal cyst in a cat
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 217, 520-525

ZECH P., REVILLARD J.P. (1978)
Angiopathies rénales
In : Néphrologie clinique, 1^{ère} édition
Editions Simep, Villeurbanne, 156-185

KIRCH ARNAUD

Contribution à la mise au point d'une technique d'hémodialyse adaptée à l'espèce féline

Thèse Vétérinaire : Lyon, le 9 novembre 2007

RESUME :

Le chat est une espèce fréquemment confrontée aux intoxications et à l'insuffisance rénale, qu'elle se présente sous forme aiguë ou chronique. Pour cette raison, l'épuration extra-corporelle, en particulier l'hémodialyse, représente chez le chat une thérapeutique d'avenir. Cette technique nécessite d'une part l'utilisation d'un matériel spécifique et d'autre part la prise en compte de différentes contingences inhérentes à l'espèce féline.

Ainsi un tour d'horizon des diverses possibilités d'application de cette technique est effectué afin d'évaluer le bénéfice possible dans cette espèce avant d'envisager dans quel contexte pathologique et sous quelle modalité peut être utilisée l'épuration extra-rénale.

Enfin un protocole de mise en œuvre de l'hémodialyse chez le chat, tenant compte des particularités de cette espèce, est décrit avec comme objectif une éventuelle utilisation future en France.

MOTS CLES :

- Hémodialyse
- Chat
- Intoxication
- Insuffisance rénale

JURY :

Président : Monsieur le Professeur ALLAOUCHICHE

1er Assesseur : Madame le Professeur BONNET-GARIN

2ème Assesseur : Monsieur le Professeur CADORE

DATE DE SOUTENANCE :

Le 9 novembre 2007

ADRESSE DE L'AUTEUR :

16, rue de Santifontaine
54 000 NANCY