VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2016 - Thèse n° 035

UTILISATION DE L'HEMODIALYSE LORS D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LE CHIEN (2012-2015 A VETAGRO SUP CAMPUS VETERINAIRE DE LYON) : ETUDE RETROSPECTIVE, DESCRIPTION DE LA POPULATION ET ETABLISSEMENT DE FACTEURS PRONOSTIQUES

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 30 septembre 2016
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MORISS Vianney
Né le 16 novembre 1990
à Saint-Omer (62)

VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2016 - Thèse n° 035

UTILISATION DE L'HEMODIALYSE LORS D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LE CHIEN (2012-2015 A VETAGRO SUP CAMPUS VETERINAIRE DE LYON) : ETUDE RETROSPECTIVE, DESCRIPTION DE LA POPULATION ET ETABLISSEMENT DE FACTEURS PRONOSTIQUES

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 30 septembre 2016
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MORISS Vianney
Né le 16 novembre 1990
à Saint-Omer (62)

LISTE DES ENSEIGNANTS DU CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Mise à jour le 09 juin 2015

Civilité	Nom	Prénom	Unités pédagogiques	Grade
M.	ALOGNINOUWA	Théodore	UP Pathologie du bétail	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	UP Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BARTHELEMY	Anthony	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	BECKER	Claire	UP Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	UP Equine	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	BERNY	Philippe	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BERTHELET	Marie-Anne	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	UP Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	UP Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CADORE	Jean-Luc	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	COMMUN	Loic	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	DESJARDINS PESSON	Isabelle	UP Equine	Maître de conférences Contractuel
Mme	DJELOUADJI	Zorée	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	UP Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	GRAIN	Françoise	UP Gestion des élevages	Professeur
M.	GRANCHER	Denis	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	GUERIN	Pierre	UP Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Professeur
Mme	HUGONNARD	Marine	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	JUNOT	Stéphane	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	KECK	Gérard	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	KODJO	Angeli	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	LACHERETZ	Antoine	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	LATTARD	Virginie	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	UP Pathologie du bétail	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	UP Equine	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	UP Equine	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
M.	MOUNIER	Luc	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	PEPIN	Michel	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	PIN	Didier	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PONCE	Frédérique	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PORTIER	Karine	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences stagiaire
M.	ROGER	Thierry	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Serge	UP Equine	Professeur associé
Mme	SEGARD	Emilie	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	SERGENTET	Delphine	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	SONET	Juliette	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	TORTEREAU	Antonin	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences stagiaire
M.	VIGUIER	Eric	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur

Remerciements (Jury)

A Monsieur le Professeur Allaouchiche,
De la faculté de médecine de Lyon,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Bonnet-Garin,
De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.
Pour sa disponibilité et son aide précieuse.

Toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Hugonnard,
De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury.

Hommages respectueux.

A Madame le Docteur Goy-Thollot,
De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui nous a fait l'honneur d'être membre invité de notre jury.
Pour son aide tout au long de ce projet, pour ses nombreux conseils et sa disponibilité.

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Cambournac,
De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui a très largement contribué à la réussite de ce projet par son travail, ses compétences et sa disponibilité.

Toute ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

A Monsieur Jean-Yves Ayoub,
De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui a permis la réussite de ce projet par ses compétences, sa gentillesse et sa disponibilité.

Sincères remerciements.

A la société Gambro Hospal,
Qui a contribué à la réussite de ce projet par le prêt du matériel et leur gentillesse.

Hommages respectueux.

Remerciements (famille)

Je tiens à dédier cette thèse :

A mes grands-parents,
A mes anges qui de là-haut, n'ont jamais cessé de me surveiller et ont toujours cru en moi.
Votre petit a réussi.

Je vous aime.

A mes parents,
A vous sans qui je ne serai pas celui que je suis aujourd'hui,
A vous qui avez toujours eu foi en mon projet,
A votre soutien permanent et inconditionnel dans les bons comme dans les mauvais moments,
A tous les sacrifices que vous avez fait pour moi, pour nous,
J'aimerais pouvoir exprimer par ces mots tout l'amour que vous avez placé en moi et vous en remercier infiniment,
En ce jour, tous ces sacrifices consentis peuvent vous rendre fiers car, grâce à vous, je suis allé au bout de mon RÊVE !

La vie est belle !

A ma sœur,
A toi qui m'a accompagné dans ce parcours, du début jusqu'à ce jour,
A ton aide précieuse et à ton soutien sans faille,
A tout ces bons moments et ces repas passés en votre présence avec Matthieu,
Je sais que tu es très fière de ton petit frère.
Faites-nous un petit !
Tu seras une mère magnifique.

Je ne saurais te remercier assez !

A mon frère,
A ces bons moments passés avec toi,
A la chasse comme à la pêche,
A l'aide que tu as su m'apporter.
On t'attend en Haute-Loire.

Merci infiniment !

A Eva,
A toi qui partage ma vie,
A toi qui me supporte chaque jour,
A ton soutien, ton aide et ton amour,
Je mesure chaque jour qui passe, la chance exceptionnelle que j'ai de t'avoir à mes côtés,
A tous ces moments de bonheur partagés ensemble et à tous ceux à venir,
A notre future aventure altiligérienne,
Une nouvelle vie commence pour nous.
Tu es parfaite,

Je t'aime.

A mes amis de plus ou moins longue date,
A vous, sans qui l'aventure n'aurait pas été aussi belle,

Merci.

Table des matières

Table des figures 15

Table des tableaux 17

Liste des abréviations 19

Introduction 21

I. Insuffisance rénale aiguë 23

A. Définition 23

1. Insuffisance pré-rénale ou fonctionnelle 23

2. Insuffisance rénale, parenchymateuse ou organique 23

3. Insuffisance post-rénale 23

B. Classification 24

C. Physiopathologie 25

1. IRA pré-rénale 25

2. IRA organique ou rénale 26

a) Forme oligo-anurique 26

b) Forme à diurèse conservée 28

3. IRA post-rénale ou obstructive 29

D. Une symptomatologie peu spécifique 29

E. Causes 30

1. IRA pré-rénale 30

a) Hypovolémie vraie 30

b) Hypovolémie relative 30

c) Thrombose ou sténose de l'artère rénale 32

2. IRA rénale 33

a) IRA post-ischémique : conséquences de l'IRA pré-rénale 33

b) IRA toxiques 33

(1) Médicaments (antibiotiques, AINS, AIS, anticancéreux, immunosuppresseurs...) 33

(a) Exemple d'antibactérien : les aminoglycosides 34

(b) Exemple d'antifongique : l'amphotéricine B 34

(c) Exemple d'anticancéreux : le cisplatine 34

(d) Exemple d'immunosuppresseur : la ciclosporine 35

(2) Ethylène glycol 36

(3) Végétaux : exemple du raisin 37

(4) Métaux lourds : plomb, arsenic, cadmium, mercure, cuivre 38
(5) Produits de contraste iodés 39
(6) Composants organiques : pesticides et solvants organiques 40
(7) Envenimation ophidienne 41
c) IRA dysimmunitaires 41
(1) Glomérulonéphrites aiguës 41
(a) Dépôts d'immuns complexes 41
(b) Amyloïdose 43
(2) Néphrites interstitielles aiguës 44
(a) Leptospirose 44
(b) Leishmaniose 46
(c) Adénovirose 47
(d) Entérobactéries 47
(3) Tubulopathies 47
(4) Hypercalcémie 48
3. IRA post-rénale 50
a) Obstruction des voies excrétrices 50
b) Rupture des voies excrétrices urinaires 51
F. Diagnostic 51
1. Diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë 52
2. Diagnostic différentiel entre les trois formes d'insuffisance rénale aiguë 52
a) Mesure de la densité urinaire 52
b) Examen de la bandelette urinaire 53
c) Examen du culot urinaire après centrifugation 53
d) Analyses biochimiques urinaires 53
3. Diagnostic étiologique et/ou lésionnel 54
a) Recueil des commémoratifs et examen clinique 54
b) Examens sanguins 54
c) Examens urinaires 55
d) Bilan sur les perspectives d'avenir : les biomarqueurs 55
e) Imagerie 56
f) Biopsie rénale (histo-cytologie) 57
4. Conséquences et complications métaboliques et infectieuses associées 57
a) Complications hydro-électrolytiques 57

(1) Dysrégulation de la volémie 57
(2) Déséquilibre potassique 58
(3) Déséquilibre phosphocalcique 58
b) Complications acido-basiques 58
c) Complications hématologiques 59
d) Complications infectieuses 59
G. Traitements 59
1. Correction des déséquilibres hydro-électrique et acido-basique 60
a) Correction des troubles de la volémie 60
b) Correction de l'hyperkaliémie 61
c) Correction de l'acidose métabolique 62
2. Epuration des déchets azotés 62
a) Les techniques par diurèse forcée 62
b) Les techniques d'épuration extrarénale 63
(1) La dialyse péritonéale 63
(2) L'hémodialyse 65
3. Soutien nutritionnel 65
4. Gestion des complications gastro-intestinales, urinaires, vasculaires, respiratoires et infectieuses 66
5. Traitements spécifiques à l'étiologie 67
a) Substances néphrotoxiques 67
b) Causes infectieuses 68
c) Cas particulier de l'insuffisance rénale aiguë pré-rénale 68
d) Cas particulier de l'insuffisance rénale aiguë post-rénale 68
H. Pronostic lors d'insuffisance rénale aiguë 69
II. Epuration extrarénale : principes et déroulement d'une séance 71
A. Définitions 71
B. Principes physiques 71
1. Diffusion 72
2. Convection 73
3. Adsorption 74
C. Membranes artificielles 75
1. Composition et structure 75
2. Caractéristiques des membranes 77

3. Biocompatibilité 79
a) Activation du complément 80
b) Activation des facteurs de coagulation 80
c) Conséquences cliniques et matérielles 81
D. Matériel et moyens techniques 83
1. Circuit 83
2. Hémodialyseur 86
a) Types de dialyseurs 86
(1) Dialyseur à plaques 86
(2) Dialyseur à fibres creuses 87
b) Performance des dialyseurs et caractéristiques techniques 89
3. Générateur 91
a) Circuit fermé 91
b) Circuit ouvert 91
c) Circuit mixte 92
4. Dialysat 92
5. Abords vasculaires 93
E. Indications 95
1. Insuffisance rénale aiguë 95
2. Intoxications 96
3. Surcharge hydrique 98
4. Choc septique 99
5. Insuffisance rénale chronique (en attente de transplantation) 101
F. Déroulement d'une séance d'hémodialyse 104
1. Conduite de la séance 104
2. Surveillance au cours de la séance 106
a) Surveillance technique 106
b) Surveillance clinique 107
(1) Paramètres cardio-vasculaires et corporels 107
(2) Paramètres sanguins 107
G. Complications et prévention 107
1. Prévention des troubles de la coagulation 108
2. Complications techniques 108
3. Complications cardio-respiratoires 109

a) Complications vasculaires 109
b) Hypotension 109
c) Troubles respiratoires 110
4. Autres complications 110
a) Troubles neurologiques 110
b) Troubles hématologiques 111
c) Troubles gastro-intestinaux 111
III. Utilisation de l'épuration extrarénale dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë : étude de population et établissement de facteurs pronostiques 113
A. Objectifs de l'étude rétrospective 113
B. Matériels et méthode 113
1. Sélection des cas 113
2. Informations recensées 113
3. Sélection des variables 114
4. Prise en charge initiale des animaux 114
a) Prise en charge symptomatique 114
b) Mise en place de l'accès veineux central 115
5. Déroulement d'une séance d'épuration extrarénale 115
a) Matériel utilisé 115
b) Prescription et réglages de la séance 115
6. Méthodes statistiques 116
C. Résultats 116
1. Etude de population 116
2. Etablissement de facteurs pronostiques 119
a) Statut médical et épuration extrarénale 119
b) Diurèse 119
c) Biochimie sanguine 120
d) Electrolytes et gaz sanguins 121
3. Devenir des patients 122
D. Discussion 124
1. Etude de population et étiologie 124
2. Protocole d'hémodialyse 126
3. Facteurs pronostiques 126
4. Devenir du patient hémodialysé 128

5. Limites de l'étude 128
Conclusion 129
Bibliographie..... 131

Table des figures

Figure 1 : Pathogénie des néphrites tubulo-interstitielles (adapté de Guyton et Hall, 2016) 27
Figure 2: Pathophysiologie de la glomérulonéphrite due à un dépôt d'immuns complexes (adapté de Grauer, 2007) 43
Figure 3 : Dépôts de substances amyloïdes dans les espaces extracellulaires observés après coloration au rouge Congo et par biréfringence polarisée (la substance amyloïde apparaît en vert pomme) (d'après Bartges et Wall, 2011) 44
Figure 4 : Pathogénie de l'infection leptospirosique (d'après cours Marine Hugonnard, VetAgro Sup 2013)..... 45
Figure 5 : Protocole de dialyse péritonéale (d'après Cooper et Labato, 2011)..... 64
Figure 6 : Principes de diffusion et de convection (ultrafiltration) à travers une membrane semi-perméable (d'après Elliot, 2000) 72
Figure 7 : Représentation schématique de la diffusion entre le sang et le dialysat au travers de la membrane (d'après Fischer et al, 2004)..... 73
Figure 8 : Représentation schématique de l'ultrafiltration et de la convection entre le sang et le dialysat à travers la membrane semi-perméable (d'après Fischer et al, 2004) 74
Figure 9: Coefficients de tamisage comparés des membranes de dialyse de faible perméabilité (MFP) et de haute perméabilité (MHP) et de la membrane glomérulaire (MBG) (d'après Man, Touam et Jungers, 2010) 78
Figure 10 : Principaux mécanismes à l'origine de la notion de biocompatibilité/bio-incompatibilité . 81
Figure 11 : Montage d'hémodialyse simplifié (d'après Levy et al, 2009a) 84
Figure 12 : Circuit du dialysat dans la machine de dialyse (d'après Levy et al, 2009a)..... 85
Figure 13 : Représentation schématique d'un dialyseur à plaques (d'après Thornhill, 1984)..... 87
Figure 14 : Appareil d'hémodialyse avec dialyseur en place ; Dialyseur à fibres creuses ; Coupe transversale schématique d'une fibre creuse avec circulation du sang à l'intérieur de la fibre et du dialysat à l'extérieur (d'après Fischer et al, 2004)..... 88
Figure 15 : Représentation schématique d'une coupe longitudinale d'un dialyseur à fibres creuses (d'après Thornhill, 1984) 89
Figure 16 : Cathéter veineux central à double lumière (la tubulure rouge représente la ligne artérielle et la bleue représente la ligne veineuse) 93
Figure 17 : Graphique illustrant la réduction du taux d'éthylène glycol (triangles) et d'acide glycolique (losanges) suite à une seule séance d'hémodialyse chez deux chiens présentés six heures après l'ingestion d'éthylène glycol (d'après Elliott, 2000) 97
Figure 18 : Chien en hémodialyse placé dans un lit-parc sécurisé..... 105
Figure 19 : Schématisation de la recirculation (d'après Chalhoub et al, 2011)..... 106
Figure 20 : Diurèse quotidienne (médiane ± écart-type) pour les survivants (ligne pointillée avec marques rondes) et les non-survivants (ligne brisée avec marques triangulaires) 120
Figure 21 : Variations journalières de la créatininémie durant l'hospitalisation (médianes) pour les survivants (ligne pointillée avec marques rondes) et les non-survivants (ligne brisée avec marques triangulaires) 121
Figure 22 : Courbe de Kaplan-Meier de tous les patients au cours de leur hospitalisation 122
Figure 23 : Répartition de la créatininémie (µmol/L) à la sortie des patients survivants 123
Figure 24 : Comparaison des grades d'IRA à l'admission et à la sortie (classification IRIS AKI)..... 124

Table des tableaux

Tableau I : Classification des insuffisances rénales aiguës chez le chien selon IRIS (IRIS, 2013a)..... 24
Tableau II : Principales causes d'insuffisance rénale aiguë pré-rénale chez le chien (d'après Cowgill et Langston, 2011 ; Liaño et Pascual, 1999) 33
Tableau III : Principales substances médicamenteuses ayant une néphrotoxicité aiguë chez le chien (d'après Cowgill et Langston, 2011 ; Langston et Eatroff, 2015) 36
Tableau IV : Principales maladies associées aux glomérulonéphrites chez le chien (d'après Grauer, 2007)..... 42
Tableau V : Principales causes de l'hypercalcémie chez le chien (d'après Kruger et al, 1996 ; Schenck et Chew, 2008) 49
Tableau VI : Principales causes d'insuffisance rénale aiguë post-rénale chez le chien (d'après Schrier et Edelstein, 2010)..... 51
Tableau VII : Critères biochimiques urinaires de différenciation des formes pré-rénales et rénales (d'après Cowgill et Langston, 2011) 53
Tableau VIII : Diagnostic différentiel des formes d'insuffisance rénale aiguë 54
Tableau IX : Principaux biomarqueurs utilisables en médecine vétérinaire (d'après Cobrin et al, 2013 ; De Loor et al, 2013 ; Segev et al, 2013)..... 56
Tableau X : Evaluation du pourcentage de déshydratation 60
Tableau XI : Comparaison des aliments physiologique et rénal de la gamme Liquid de Royal Canin (d'après Royal Canin, 2016)..... 66
Tableau XII : Taux de survie en fonction de l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë chez le chien 70
Tableau XIII : Classification de certains solutés sanguins selon leur poids moléculaire (adapté de Azar et al, 2013)..... 76
Tableau XIV : Perméabilité hydraulique et coefficients de tamisage de diverses membranes de dialyse(d'après Man, Zingraff et Jungers, 1996) 79
Tableau XV : Liste des substances dialysables chez le chien (d'après Fischer et al, 2004) 98
Tableau XVI : Stades de l'insuffisance rénale chronique chez le chien (d'après la gradation IRIS, 2013b ; Polzin DJ, 2011) 102
Tableau XVII : Indications thérapeutiques des techniques d'épuration extrarénale chez le chien (d'après Fischer, 2007 ; Fischer et al, 2004 ; Bloom et Labato, 2011)..... 104
Tableau XVIII : Données recueillies dans les dossiers médicaux des patients 113
Tableau XIX : Répartition démographique des principaux paramètres (médianes et intervalles complets) et distinction entre les survivants et les non-survivants..... 118
Tableau XX : Facteurs pronostiques selon le statut médical et les séances d'épuration extrarénale 119
Tableau XXI : Facteurs pronostiques selon la diurèse, la biochimie sanguine et les électrolytes..... 121

Liste des abréviations

- ADH : Hormone anti-diurétique
- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- BER : Besoins énergétiques au repos
- CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
- CVVH : Continuous Veno-Venous Hemofiltration
- CVVHD: Continuous VenoVenous HemoDialysis
- CVVHDF: Continuous VenoVenous HemoDiaFiltration
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- DSR : Débit sanguin rénal
- EER : Epuration extrarénale
- EPO : Erythropoïétine
- IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- INR : International Normalized Ratio
- IRA : Insuffisance rénale aiguë
- IRC : Insuffisance rénale chronique
- IRIS : International Renal Interest Society
- Kf : Coefficient de perméabilité glomérulaire
- K_{uf} : Coefficient d'ultrafiltration
- Lepto : Chiens atteints de leptospirose
- LPS : Lipopolysaccharides
- NLepto : Chiens non atteint de leptospirose
- NS : Non-survivants
- OR : Odds Ratio
- PU/CU : Protéines urinaires/créatinine urinaire
- S : Survivants
- SCUF: Slow Continuous UltraFiltration
- SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

Introduction

Que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une affection fréquemment rencontrée à l'origine de nombreux désordres de l'organisme.

L'intégrité de la fonction rénale est primordiale pour la régulation des équilibres acido-basiques, électrolytiques et de la volémie. Les reins représentent un site de métabolisme intense et possèdent une activité endocrine et excrétoire essentielle à l'homéostasie. De plus, ils assurent l'élimination de nombreuses substances toxiques endogènes (dérivés azotés, électrolytes...) et exogènes (substances médicamenteuses...) (Brown, 2011). En conséquence, en cas de dysfonction rénale aiguë, on observe une azotémie souvent majeure, accompagnée de nombreuses complications électrolytiques (hyperkaliémie) et acido-basiques (profonde acidose) ainsi qu'une altération de l'hémodynamique consécutive le plus souvent à une oligo-anurie. La présentation clinique non-spécifique, en fait une pathologie difficile à diagnostiquer, fréquente dans la population canine avec un taux de morbidité et de mortalité important et variant selon l'étiologie, la durée d'évolution, la sévérité et l'étendue des lésions.

Afin de minimiser les répercussions systémiques des lésions rénales et de favoriser un rétablissement total des fonctions rénales sans séquelles, la prise en charge de cette affection doit être la plus précoce possible, exhaustive et si possible étiologique. Elle s'articule autour de la gestion des complications et d'une fluidothérapie adaptée au patient. L'arsenal thérapeutique étant très limité, il est nécessaire dans certains cas graves (augmentation importante de l'azotémie et/ou installation d'une oligo-anurie) d'avoir recours à des techniques de diurèse forcée, voire même lors d'échecs, à des techniques d'épuration extrarénale (EER). Le but de la thérapie est d'assurer un traitement de soutien des fonctions rénales le temps que les structures rénales détruites se régénèrent. Le terme "hémodialyse", voire même parfois celui de "dialyse", est un terme générique couramment utilisé en lieu et place de l'EER mais en réalité, l'hémodialyse fait partie des différentes techniques d'EER, à savoir : hémodialyse, hémofiltration et hémodiafiltration.

Cependant, le recours à l'EER est freiné par son coût et sa faible disponibilité. De plus, il est important de noter un manque de données concernant l'EER en médecine vétérinaire, données essentielles au développement dans la profession de ces techniques. C'est notamment la connaissance du délai optimal d'initiation de l'EER chez les patients dont le diagnostic d'IRA a été établi et du pronostic de recouvrement des fonctions rénales qui fait défaut.

La question cruciale dans le traitement de l'IRA sévère nécessitant le recours à l'EER est alors de savoir quand démarrer les séances, si le patient va recouvrir une fonction rénale normale et dans quel délai, si tel est le cas.

Ce travail apporte, à travers une étude rétrospective réalisée entre Janvier 2012 et Janvier 2015 à VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon, une description de la population canine atteinte par l'IRA, des causes, des procédures des techniques d'EER ainsi que du taux de survie. De plus, il a permis d'établir des facteurs pronostiques simples et précoces, valables à l'admission ou au cours de l'hospitalisation.

La première partie sera consacrée à la présentation de l'IRA avec une description des mécanismes physiopathologiques et des manifestations cliniques indépendantes de l'étiologie, un bilan des principales causes responsables d'IRA chez le chien, un point sur les méthodes diagnostiques actuelles avec les perspectives d'avenir ainsi que les traitements communément utilisés et le pronostic.

La deuxième partie permettra de définir les différents aspects des techniques d'EER avec notamment un bilan des principales indications et perspectives d'utilisation de ces techniques en médecine vétérinaire.

Enfin, la troisième partie concernera la présentation de la démarche et des résultats de l'étude rétrospective.

I. Insuffisance rénale aiguë

A. Définition

L'IRA existe sous trois formes selon la cause qui lui a donné naissance :
- l'IRA pré-rénale ou fonctionnelle lorsque la fonction rénale est perturbée en l'absence de toute lésion du parenchyme rénal ou des voies excrétrices ;
- l'IRA rénale ou parenchymateuse caractérisée par d'importantes lésions d'évolution aiguë du parenchyme des deux reins ;
- l'IRA post-rénale ou obstructive résultant de la présence d'un obstacle à l'écoulement de l'urine au niveau des voies excrétrices.

1. Insuffisance pré-rénale ou fonctionnelle

L'IRA pré-rénale résulte d'une défaillance circulatoire générale située en amont des reins, et conduisant à la diminution de leur perfusion. L'appellation d'IRA fonctionnelle signifie que, contrairement aux atteintes rénales proprement dites, il n'existe pas de lésions cellulaires observables.

En effet, l'IRA pré-rénale correspond à une chute du débit de filtration glomérulaire (DFG) provoquée par une réduction du débit sanguin rénal (DSR). Malgré une baisse de l'apport sanguin rénal, le DFG peut être maintenu grâce aux mécanismes d'autorégulation rénale : vasoconstriction des artérioles efférentes (angiotensine II, catécholamines, système nerveux sympathique et hormone antidiurétique) et vasodilatation des artérioles afférentes glomérulaires (prostaglandines) (Coulet et al, 2016). L'insuffisance rénale s'observe lorsque la vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente est maximale et que l'angiotensine II exerce alors ses effets vasoconstricteurs sur l'artériole glomérulaire afférente (Guyton et Hall, 2016). Il y a alors apparition d'une oligo-anurie qu'il est essentiel de prendre en charge rapidement.

Il est important de noter que l'IRA fonctionnelle est réversible mais la persistance dans le temps d'une hypoperfusion rénale et d'une hypoxie rénale peut conduire à des lésions parenchymateuses à l'origine d'une insuffisance rénale organique.

2. Insuffisance rénale, parenchymateuse ou organique

L'IRA parenchymateuse se définit comme une insuffisance de la fonction rénale consécutive à une atteinte cellulaire importante intéressant au moins 75 % du parenchyme rénal. Chez le chien, elle résulte, dans la plupart des cas, de néphrites tubulo-interstitielles aiguës dont l'étiologie est principalement ischémique (consécutive secondairement à une IRA fonctionnelle), toxique ou infectieuse. Elle peut être aussi la conséquence, plus rarement, d'une nécrose tubulaire post-ischémique, d'une nécrose tubulaire toxique, d'une néphropathie interstitielle ou d'une néphropathie glomérulaire (Guyton et Hall, 2016).

Sur le plan clinique, on distingue deux formes d'IRA organique : l'une oligo-anurique et l'autre à diurèse conservée.

3. Insuffisance post-rénale

L'IRA post-rénale est caractérisée par une atteinte fonctionnelle suite à une lésion en aval des deux reins. Elle fait suite à une obstruction des voies excrétrices urinaires pour des causes

multiples (lithiases, atonie vessie, hernie périnéale, cristallisation médicamenteuse intra-tubulaire,…) dont la plus commune, chez le chien, est la lithiase urétrale (Guyton et Hall, 2016).

L'accumulation d'urine en amont de l'obstruction provoque alors une augmentation des pressions intra-tubulaires. Dans un premier temps, le maintien de la filtration se fait par maintien de la pression dans les capillaires puis la pression hydrostatique intra-tubulaire augmente plus rapidement que la pression glomérulaire d'où l'arrêt de la filtration glomérulaire. Les fonctions tubulaires d'excrétion et de réabsorption sont alors altérées et l'insuffisance rénale se met en place.

Dans ce cas, la reprise des fonctions rénales repose sur la restauration de la perméabilité des voies urinaires suite à la levée de l'obstacle.

B. Classification

Le groupe de travail IRIS (International Renal Interest Society) a mis au point une classification des IRA reposant sur la clinique, la diurèse et l'évolution de la créatininémie (cf. Tab I).

Grade de l'IRA	**Créatininémie (µmol/l)**	**Présentation clinique**
Grade I	< 140	IRA non azotémique a. IRA documentée : anamnèse, clinique, examens complémentaires (imagerie, analyse urinaire) anurie ou oligoanurie b. Augmentation de la créatininémie (> 26,4 µmol/L) dans les 48 h. c . Oligurie (< 1 mL/kg/h) ou anurie > 6 heures.
Grade II	141-220	IRA légère a. IRA documentée et azotémie progressive. b. Augmentation progressive de la créatininémie dans les 48 h. c. Oligurie ou anurie > 6h.
Grade III	221-439	IRA modérée à sévère. a. IRA documentée et augmentation de la sévérité de l'azotémie et de l'insuffisance
Grade IV	440-880	
Grade V	> 880	

Tableau I : Classification des insuffisances rénales aiguës chez le chien selon IRIS (IRIS, 2013a)

Pour chaque grade, il y a deux subdivisions :
- oligo-anurie ou non
- nécessité d'une thérapie de suppléance rénale

La classification IRIS permet de reconnaître rapidement les animaux atteints d'IRA, de mettre en place un traitement le plus précoce possible et ainsi d'augmenter les chances de survie de l'animal.
Un animal atteint d'IRA de grade I ou II peut retrouver l'intégralité de ses fonctions rénales en seulement 2 à 5 jours en mettant en place un traitement de l'azotémie ainsi que des désordres hydro-électriques. Les animaux étant affectés par un grade plus élevé (III, IV ou V) ou ceux dont le grade augmente au cours de l'hospitalisation requièrent une durée d'hospitalisation beaucoup plus longue avant de retrouver l'intégralité de leurs fonctions rénales.
Les animaux de grade IV ou V peuvent avoir une espérance de vie de 5-10 jours malgré la mise en œuvre de traitements appropriés à moins qu'une thérapie de suppléance rénale soit mise en place.
Le pronostic pour des animaux de haut grade (IV et V) est très mauvais étant donné le temps de régénération rénale très important, voire même parfois l'impossibilité de régénération (IRIS, 2013a).

Il est à noter l'existence d'autres classifications, notamment la classification RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss et End) mais celle-ci est difficilement applicable aux animaux étant donné qu'il est nécessaire de connaître la valeur basale de la créatininémie de l'animal ce qui n'est pas réalisé en contrôle de routine en médecine vétérinaire.

C. Physiopathologie

Chacune de ces formes d'IRA répond à des mécanismes physiopathologiques constants indépendants de l'étiologie.

1. IRA pré-rénale

Une filtration glomérulaire efficace suppose la perfusion de plusieurs centaines de milliers de glomérules par un flux sanguin rénal adapté avec une pression de filtration normale.

Le flux sanguin est considérable. En effet, l'apport sanguin est de 1200 mL/mn, soit 20 à 25 % du débit cardiaque. Cette particularité fait des reins des organes très sensibles aux perturbations hémodynamiques. Cependant, bien que très vascularisés, les reins sont relativement résistants à l'hypoperfusion et à l'hypoxie. Cette propriété assure leur récupération fonctionnelle lors d'un épisode d'IRA pré-rénale rapidement pris en charge ou lors d'une transplantation.

L'IRA pré-rénale est due soit à (Guyton et Hall, 2000):
* une chute du débit (flux) sanguin rénal par diminution du débit cardiaque :
- par déficit de remplissage : hypovolémie, déshydratation sévère ;
- par défaillance de la pompe cardiaque : insuffisance cardiaque aiguë.
•
* et/ou chute de la pression de perfusion rénale, conséquence d'une diminution ou d'un effondrement de la pression artérielle

* et/ou à des désordres hydro-électrolytiques

Les conséquences de l'hypovolémie rénale apparaissent lorsque la cause de celle-ci est persistante. Le facteur déclenchant de l'IRA pré-rénale est une baisse du DSR qui a pour effet de stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). En effet, l'IRA s'observe lorsque la vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente est maximale et que l'angiotensine II exerce alors ses effets vasoconstricteurs sur l'artériole glomérulaire afférente, ceci va entraîner :

- une réduction de la filtration glomérulaire : lorsque la pression dans l'artériole glomérulaire afférente (qui conditionne la pression de filtration) devient inférieure à 60-70 mmHg, la filtration glomérulaire cesse et la formation de l'urine s'interrompt,

- une redistribution intra-rénale du flux sanguin : en plus de la réduction du DSR, une redistribution du flux sanguin vers des zones peu fonctionnelles (cortex profond, région juxtamédullaire) a été mise en évidence,

- une réabsorption tubulaire accrue de sodium et d'eau pour maintenir une volémie et une perfusion proches de la normale.

2. IRA organique ou rénale

La pathogénie est spécifique de chaque cause mais les lésions ultra-structurales cliniquement observées et la physiopathologie déduite des principaux modèles étudiés présentent des points communs. C'est pourquoi c'est souvent le modèle d'IRA toxique (aminoglycosides, mercure, cisplatine...) qui a été utilisé pour étudier la physiopathologie de l'IRA parenchymateuse.

Les deux formes d'IRA organique se distinguent aussi au niveau de la pathophysiologie.

a) Forme oligo-anurique

Cette forme évolue en quatre phases (Cowgill et Langston, 2011) :

- ***première phase***

La première phase ou phase d'initiation est caractérisée par une rétention des produits du catabolisme azoté dans le sang avec parfois modification du volume urinaire. Une intervention thérapeutique à ce stade permettrait une récupération fonctionnelle des zones lésées mais la néphropathie n'est détectable ni cliniquement ni par des analyses biochimiques.

- ***seconde phase***

Durant cette phase dite d'extension s'établissent des lésions rénales irréversibles, conséquences d'une hypoxémie et d'une inflammation persistantes, se manifestant cliniquement par une oligo-anurie.

Plusieurs mécanismes interviennent dans cette phase :
- une perturbation de l'hémodynamique rénale,
- une baisse du coefficient de perméabilité glomérulaire (Kf),
- une obstruction tubulaire,
- une rétrodiffusion de l'urine tubulaire.

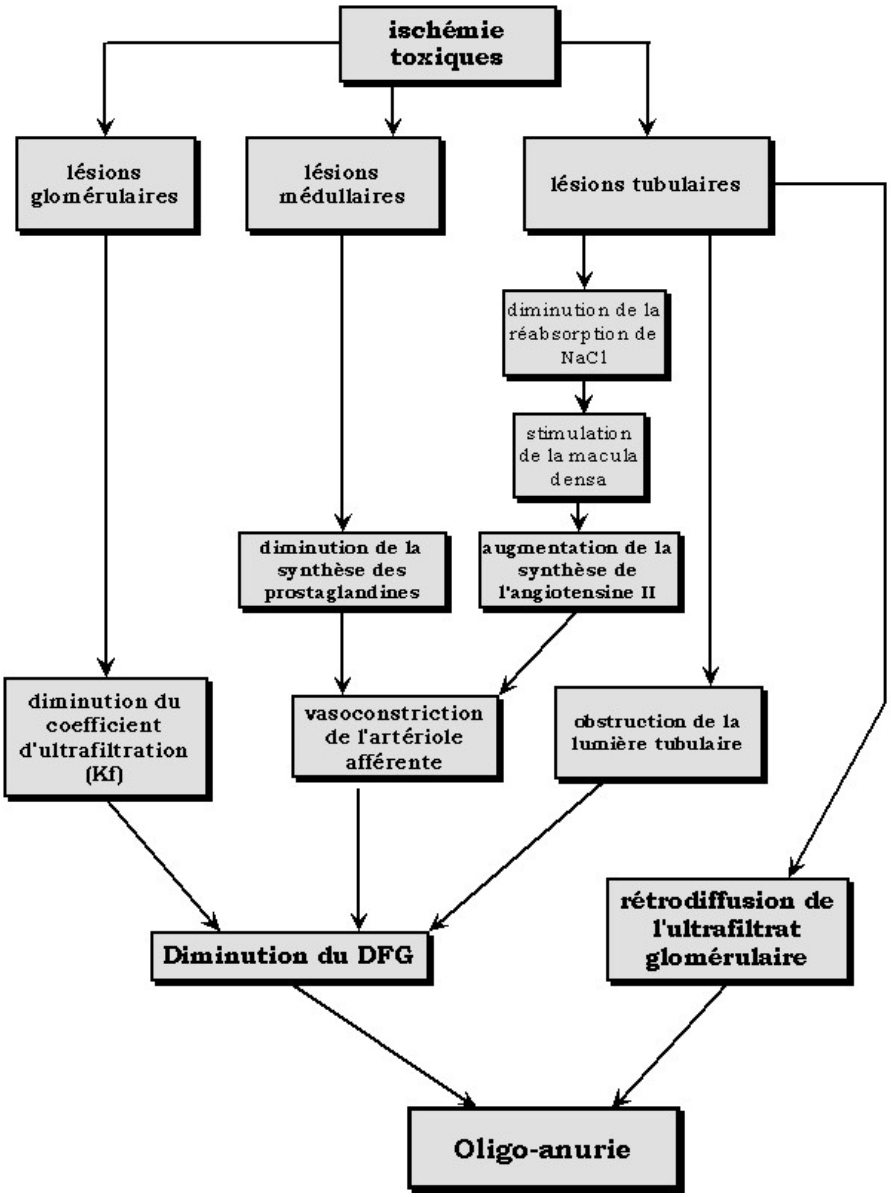

Figure 1 : Pathogénie des néphrites tubulo-interstitielles (adapté de Guyton et Hall, 2016)

Ces mécanismes font intervenir :

* <u>Une diminution du DFG</u>

Elle est induite par plusieurs processus pathologiques :

- un déficit de synthèse par les cellules interstitielles médullaires lésées de prostaglandines vasodilatatrices ainsi qu'une stimulation du SRAA induite par un déficit de la réabsorption tubulaire proximale de sodium du fait des lésions tubulaires entraînant une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente
- une obstruction de la lumière tubulaire en relation avec les lésions, l'œdème des cellules épithéliales ainsi que leur exfoliation dans la lumière du tubule qui augmente la pression hydrostatique intra-tubulaire qui entraîne une vasoconstriction artériolaire et une baisse du DFG
- un déficit de synthèse de prostaglandines rénales vasodilatatrices par les cellules interstitielles lésées diminuant ainsi le rétrocontrôle négatif sur les effets vasoconstricteurs de l'aldostérone

* Une baisse du Kf

Le DFG résultant du produit de la pression nette de filtration et du Kf, une baisse de ce dernier engendre une diminution du DFG. Le Kf dépend de la surface capillaire disponible pour la filtration et de la perméabilité hydraulique de la membrane glomérulaire. La baisse du Kf peut être causée par plusieurs mécanismes :
- une diminution de la surface du filtre glomérulaire par vasoconstriction artériolaire
- une modification de la perméabilité hydraulique par altération des cellules épithéliales et endothéliales glomérulaires

* Une obstruction tubulaire

L'obstruction de la lumière tubulaire par des débris cellulaires nécrotiques et des cylindres entraîne une augmentation de la pression intra-tubulaire.

* Une rétrodiffusion de l'urine tubulaire

La nécrose des cellules épithéliales tubulaires et leur exfoliation dans la lumière tubulaire permettent à l'urine de rétrodiffuser vers l'interstitium à travers la membrane basale des tubules.

L'oligo-anurie a pour conséquences une rétention dans le compartiment sanguin des produits du catabolisme azoté (azotémie), des déséquilibres hydro-électrolytiques (hyperhydratation ou déshydratation si symptômes digestifs, hyperphosphatémie, hyperkaliémie) et des anomalies acido-basiques (acidose métabolique).

- ***troisième phase***

La troisième phase correspond à la phase de maintenance qui dure généralement entre 1 et 3 semaines. L'oligo-anurie est persistante et l'urine est comparable à l'ultrafiltrat glomérulaire avec de petites modifications par les tubules restant intacts. Durant cette phase, de nombreuses et d'importantes lésions surviennent au niveau du parenchyme qui ne sont pas toujours réversibles.

- quatrième phase

La quatrième phase correspond à la guérison des lésions : le flux sanguin rénal est rétabli, l'œdème tubulaire et interstitiel disparaît mais la perméabilité tubulaire reste relative. La diurèse reprend alors de façon abondante car l'élimination des déchets azotés et des diverses molécules accumulées augmente le pouvoir osmotique de l'urine tubulaire, les cellules tubulaires possèdent une capacité de réabsorption limitée compte tenu de la perméabilité relative et sont moins sensibles à l'action de l'hormone anti-diurétique (ADH). En outre, il peut exister une perte du gradient osmotique cortico-médullaire.
Cette polyurie entraîne une hypokaliémie et une déshydratation pouvant être sévères et menacer la vie du patient. Ces deux paramètres sont à prendre en compte lors de la reprise normale de la diurèse et à surveiller jusqu'au retour d'une diurèse normale (environ 1 mL/kg/h). La guérison totale peut prendre des semaines, voire des mois selon l'importance des lésions.

b) Forme à diurèse conservée

La diurèse est conservée lorsque la perméabilité tubulaire est maintenue durant la première et la seconde phase. Dans la plupart des cas, la diurèse est abondante, ceci s'expliquant par :
- l'élimination de métabolites à pouvoir osmotique élevé produits lors du syndrome urémique
- l'abolition du gradient osmotique cortico-médullaire du fait des lésions tubulaires
- une diminution de la perméabilité des membranes cellulaires du tube collecteur

Les conséquences de cette polyurie sont une déshydratation parfois très sévère et un risque d'hypokaliémie.

3. IRA post-rénale ou obstructive

Elle est la conséquence d'une obstruction des voies urinaires excrétrices dont les origines sont diverses (lithiases, atonie vésicale...). Les deux reins doivent être affectés pour que l'IRA post-rénale se mette en place. Des études expérimentales d'obstruction aiguë ou partielle des uretères chez le chien ont permis d'étudier sa physiopathologie (Ryan et al, 1987).

Suite à une obstruction, l'accumulation d'urine en amont de l'obstacle entraîne, tout d'abord, une augmentation de la pression hydrostatique intratubulaire. Parallèlement, la pression dans les capillaires glomérulaires augmente du fait d'une diminution de la résistance de l'artériole afférente et d'une augmentation du débit sanguin glomérulaire. Cette augmentation de pression permet le maintien d'un gradient de pression hydrostatique favorable à la filtration. Le DFG est ainsi maintenu à 80 % de sa valeur initiale en dépit de l'augmentation de la pression intratubulaire. Toutefois, ce mécanisme compensatoire est limité dans le temps. Au bout de 5 heures d'obstruction, la pression dans le tube contourné proximal diminue ainsi que la pression intracapillaire et le DFG devient nul. Il s'en suit une altération des fonctions tubulaires d'excrétion et de réabsorption (Bonnet et Cadore, 1995 ; Guyton et Hall, 2016).
Il en résulte une augmentation de l'urémie, de la créatininémie, de la phosphatémie, de la kaliémie, de l'osmolarité plasmatique et une acidose métabolique. De plus, hormis les troubles liés à l'IRA, la levée d'obstacle doit se faire le plus rapidement possible, en effet une atonie vésicale et une rupture de la paroi de la vessie peuvent se produire.
L'animal meurt de ces complications si l'obstacle n'est pas levé dans les 3 à 6 jours suivant son installation.

D. Une symptomatologie peu spécifique

L'IRA est caractérisée par un ensemble de signes cliniques qui diffèrent selon l'intensité, le stade, la durée de l'IRA et l'étiologie. Au cours des premiers stades de l'IRA, les signes cliniques sont très frustres alors qu'au cours des stades plus avancés, les signes cliniques deviennent plus importants, affectant plusieurs organes et peuvent engager le pronostic vital de l'animal. L'azotémie, les désordres hydro-électriques et acido-basiques, les troubles métaboliques et endocriniens ainsi que les carences nutritionnelles sont à l'origine de l'ensemble des symptômes.

Les signes cliniques sont peu spécifiques et très divers : anorexie, abattement, vomissement, diarrhée, déshydratation, anémie, hyperthermie et troubles du rythme cardiaque (bradycardie ou tachycardie). Des signes urinaires sont très fréquemment présents : les animaux sont anuriques dans 18 % des cas, oliguriques (< 1 mL/kg/h) dans 43 % des cas, non-oliguriques (1-2 mL/kg/h) dans 25 % des cas et polyuriques dans 14 % des cas (Vaden et al, 1997).

Il est possible d'observer des difficultés respiratoires qui sont la conséquence d'effusions pleurales, d'œdème pulmonaire, d'une pneumonie urémique et d'hémorragies pulmonaires (Le Boedec et al, 2012).

Dans des cas très avancés où l'animal présente une urémie très importante, il est possible d'observer des troubles neurologiques plus ou moins graves conséquence d'une encéphalopathie urémique : léthargie, fatigue, confusion, stupeur, coma, myoclonies, tremblements, spasmes musculaires et crises épileptiformes (Tamula, 2015).

E. Causes

L'étiologie est multifactorielle, elle prend en compte l'origine, l'intensité et la durée des conditions entraînant une altération des fonctions rénales. Les troubles hémodynamiques ainsi que les atteintes parenchymateuses et les désordres post-rénaux sont à l'origine d'altérations structurelles et fonctionnelles responsables de l'IRA.

Il est important de noter que la prévalence des étiologies varie temporellement et géographiquement.

1. IRA pré-rénale

Les causes d'IRA pré-rénale sont le plus souvent extrarénales ou systémiques, c'est-à-dire qu'elles font suite à une hypovolémie réelle (déshydratation extra-cellulaire ou hémorragie importante) ou relative (insuffisance cardiaque, défaillance cardiovasculaire, syndrome néphrotique, cirrhose, choc septique). Celles-ci sont rarement rénales mais elles peuvent se produire lors de lésions obstructives de l'artère rénale (sténose, thrombose).

La défaillance hémodynamique correspond à une diminution de la filtration glomérulaire résultant d'une diminution du DSR, de la pression sanguine ou d'une vasoconstriction excessive de la vascularisation rénale.

a) Hypovolémie vraie

Les modifications hémodynamiques d'hypoperfusion rénale observées résultent d'une combinaison de réponses nerveuses et humorales locales, qui permettent de préserver la perfusion sanguine des organes vitaux tels que le cœur et l'encéphale.

Lors d'hypotension, le DFG diminue, le système sympathique, le système rénine-angiotensine et les hormones antidiurétiques interviennent afin de compenser la diminution de perfusion du rein et de garder le débit constant. Cependant, lorsque l'hypotension devient très sévère (pression artérielle inférieure à 80 mmHg) lors de déshydratation extracellulaire ou d'hémorragies importantes, le système d'autorégulation est dépassé et le DFG diminue (Macedo et Mehta,2009). Les conséquences sont une azotémie, une augmentation de la concentration urinaire puis une oligo-anurie.

b) Hypovolémie relative

Les IRA pré-rénales peuvent être la conséquence d'hypovolémies relatives, le plus souvent dues à des affections systémiques. Elles peuvent notamment se développer suite à une hypotension moyenne mais persistante dans le temps.

Peuvent être responsables d'hypovolémie relative :

- de faibles débits cardiaques lors d'insuffisance cardiaque congestive
- une diminution du volume intravasculaire lors du syndrome néphrotique
- une augmentation de la résistance vasculaire et une diminution de la pression de perfusion rénale lors de choc septique, d'insuffisance hépatique (cirrhose par exemple) ou de choc traumatique.

Une azotémie peut aussi se mettre en place dans des conditions de surcharge volumique affectant de ce fait la perfusion rénale (Cowgill et Langston, 2011).

Les IRA fonctionnelles sont également très fréquemment la conséquence de l'administration de médicaments. Parmi les plus courant, on trouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et

les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) susceptibles d'altérer les mécanismes d'autorégulation rénale, et les diurétiques.

- **Les IRA induites par les AINS** (Grucker, 2004)

Les AINS sont d'usage très courant en médecine vétérinaire. L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme qui se traduit par différents symptômes aboutissant à la formation de médiateurs. Les médiateurs de l'inflammation sont notamment les prostaglandines et les thromboxanes ainsi que les leucotriènes.

Les prostaglandines exercent des rôles essentiels dans le fonctionnement rénal. Elles interviennent dans le maintien d'un niveau de filtration glomérulaire suffisant malgré des variations importantes de pression de perfusion rénale. En effet, les prostaglandines permettent le contrôle de la filtration glomérulaire, du flux sanguin médullaire, de la sécrétion de rénine et participent à l'excrétion tubulaire de sodium et d'eau. Les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, entravent le fonctionnement rénal et possèdent des propriétés néphrotoxiques.

Les intoxications sont courantes chez le chien et font le plus souvent suite à une ingestion massive et accidentelle de comprimés à usage vétérinaire ou humain. Les AINS vont avoir plusieurs effets sur le fonctionnement rénal. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines entraîne une baisse de la pression capillaire glomérulaire provoquant ainsi une libération massive de rénine. Une augmentation de l'angiotensine II fait suite à l'activation du SRAA. Une vasoconstriction des artérioles afférentes et efférentes se produit et est à l'origine d'une IRA pré-rénale. De plus, les prostaglandines jouent un rôle modulateur sur la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau. En limitant cette action, les AINS peuvent entraîner l'apparition d'œdèmes sous cutanés peu fréquemment observés chez le chien.
Hormis l'ischémie rénale, les AINS peuvent dans une moindre mesure entraîner une nécrose papillaire et une nécrose tubulaire.

La néphrotoxicité des AINS est accentuée pour des animaux présentant une insuffisance cardiaque, un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale (aiguë ou chronique), une hypertension, une insuffisance hépatique ou une hypovolémie.

Le plus souvent, l'IRA fonctionnelle est réversible et l'arrêt de l'AINS associé à un traitement adéquat, permet le retour à la normale de la fonction rénale. Toutefois, si l'animal est hypovolémique ou déshydraté et que l'hypoperfusion rénale se poursuit, des lésions organiques peuvent survenir faisant suite à l'ischémie prolongée.

- **Les IRA induites par les IECA**

Les IECA sont des vasodilatateurs ayant pour effet d'inhiber l'enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II. Les IECA limitent l'augmentation de la pression artérielle et la résistance des vaisseaux périphériques. Ils sont prioritairement indiqués dans le traitement des insuffisances cardiaques (baisse de la pré- et de la post-charge) en association avec des diurétiques, et dans le traitement de l'hypertension.

Les IECA sont susceptibles de modifier les mécanismes d'autorégulation rénale en inhibant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente avec pour conséquence un effondrement de la pression capillaire glomérulaire. Ils ne sont pas réellement néphrotoxiques mais en inhibant la vasoconstriction de l'artériole rénale efférente, ils peuvent accentuer les lésions rénales préexistantes surtout lors de prédispositions hémodynamiques ou de maladies intercurrentes comme l'insuffisance rénale chronique (IRC) (Lefebvre et al, 2007). L'arrêt du traitement permet le plus souvent une reprise de la fonction rénale en 48 heures. Il est donc nécessaire d'effectuer un suivi rigoureux de la fonction rénale de l'insuffisant cardiaque traité par IECA. En outre, les IECA peuvent induire une hypotension avec pour conséquence une diminution de DSR.

L'association IECA/AINS dans un contexte d'hypovolémie ou de déshydratation est à proscrire, les deux médicaments altérant les mécanismes d'autorégulation rénale dans un contexte où ils sont nécessaires.

Paradoxalement, des effets bénéfiques des IECA ont été observés sur la fonction rénale de patients souffrant d'hypertension (baisse de la pression de perfusion rénale) ou d'IRC : dans ce dernier cas le dysfonctionnement rénal progressif associé à la glomérulosclérose consécutive à l'hypertension intraglomérulaire des néphrons résiduels, peut être ralenti par l'administration d'IECA inhibant la vasoconstriction post-glomérulaire (Boothe, 1996).

- **Les IRA induites par un excès de diurétiques**

Les diurétiques sont des molécules largement répandues en médecine vétérinaire. Ils permettent d'augmenter l'élimination rénale du sodium et de l'eau. Cette capacité en fait des molécules de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension artérielle.

L'effet immédiat des diurétiques est une réduction du volume plasmatique entraînant une baisse du débit cardiaque qui n'est qu'incomplètement compensée par une élévation de la résistance périphérique totale. De ce fait, l'administration aiguë de diurétiques a un effet antihypertenseur.
Les diurétiques entraînent une hypovolémie pouvant conduire à un état d'insuffisance rénale fonctionnelle lors de prise massive. Cet effet secondaire peut être majoré par l'utilisation concomitante d'un IECA et/ou d'un AINS, chez un patient déshydraté. La décision d'une utilisation thérapeutique combinée et la posologie doivent être raisonnées et un suivi de la fonction rénale est impératif.

- **Les IRA induites par d'autres médicaments**

De nombreux médicaments sont à l'origine d'IRA fonctionnelles (cf. Tab III abréviation "NH") qui sont plus observées en médecine humaine, c'est notamment le cas de la cyclosporine A et de l'interleukine 2 affectant l'hémodynamique rénale (Fillastre et Legallicier, 2001) ainsi que lors d'anesthésies très longues.

c) Thrombose ou sténose de l'artère rénale

Une ischémie rénale peut se mettre en place et ainsi entraîner une insuffisance rénale dans le cas de thromboses ou sténoses des artères et veines rénales, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'une transfusion sanguine incompatible ou d'un thrombus septique (Cowgill et Langston, 2011).

→ Bilan des causes d'IRA pré-rénale :

Les causes induisant des modifications de l'hémodynamique rénale sont très nombreuses et très variées (cf. Tab II). Ces causes représentent plus de 40 % toutes causes d'IRA confondues chez l'homme et seulement 10 % chez le chien (Palevsky, 2004 ; Segev et al, 2008).

➢ Causes les plus courantes d'IRA fonctionnelle
• Hypovolémie • Hypotension • Chocs (hypovolémique, hémorragique, hypotensif, septique) • Diminution du débit cardiaque (insuffisance cardiaque congestive, arythmies, arrêt cardiaque, tamponnade cardiaque) • Traumatisme rénal • Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine • Excès de diurétiques • Anesthésie longue et profonde • Thrombose/sténose artérielle et veineuse rénale • Réaction transfusionnelle • Hyperviscosité sanguine (CIVD)

Tableau II : Principales causes d'insuffisance rénale aiguë pré-rénale chez le chien (d'après Cowgill et Langston, 2011 ; Liaño et Pascual, 1999)

2. IRA rénale

Lors d'IRA rénale, il y a atteinte du parenchyme rénal. Le degré de sévérité de l'IRA varie selon l'étiologie et l'étendue des lésions. Des altérations structurelles peuvent se développer lors du maintien d'une défaillance de l'hémodynamique rénale, d'une ischémie rénale prolongée, d'une exposition à des substances néphrotoxiques, d'une maladie rénale ou lors d'une maladie systémique.

a) IRA post-ischémique : conséquences de l'IRA pré-rénale

Les causes d'IRA rénale post-ischémique correspondent aux causes affectant l'hémodynamique rénale et induisant une IRA pré-rénale. Cependant si l'hypovolémie, l'hypotension ou l'hypoperfusion sont maintenues, voire même augmentées, elles engendrent alors des dommages structurels importants ne pouvant pas être résolus immédiatement suite à la suppression de la cause et avec une restauration de la volémie.

b) IRA toxiques

Les IRA sont fréquemment causées par des toxiques exogènes ou endogènes. Ces substances sont appelées néphrotoxiques. Elles incluent des produits chimiques, des agents pharmaceutiques et des biotoxines. Les néphrotoxines vont directement interférer avec le parenchyme rénal et causer de nombreuses lésions.

(1) Médicaments (antibiotiques, AINS, AIS, anticancéreux, immunosuppresseurs...)

Dans ce paragraphe, seules les substances médicamenteuses les plus fréquemment responsables d'IRA parenchymateuse sont détaillées. La plupart du temps, les patients à haut risque sont les patients âgés et ceux présentant au préalable une déplétion volémique. Un tableau récapitulatif des substances néphrotoxiques est présenté en bilan (cf. Tab III).

(a) Exemple d'antibactérien : les aminoglycosides

Les aminoglycosides (néomycine, gentamicine, tobramycine, amikacine, netilmicine et streptomycine) sont des polycations et sont filtrés à travers les glomérules. Leur néphrotoxicité est dose-dépendante et provient du fait qu'ils sont capables d'être transportés à travers les cellules. Elle est due à leur accumulation dans le cortex rénal au niveau des cellules tubulaires proximales. Une fois internalisés dans les cellules, ils vont se concentrer au sein des organites et interagir avec les lysosomes, ribosomes et mitochondries afin d'entraîner la mort cellulaire (Cowgill et Langston, 2011). De plus, les aminoglycosides sont responsables de la formation de radicaux libres et d'une diminution du DFG. Histologiquement, des signes de nécrose tubulaire sont présents essentiellement au sein des tubules proximaux.

La gentamicine présente des risques de néphrotoxicité chez le chien lors de surdosage ou d'un traitement de plus de 5 jours à la dose de 4 mg/kg/j (Kai et al, 2013). La néomycine et la kanamycine présentent des risques accrus de toxicité lors d'administration prolongée de plus de deux semaines.

La néphrotoxicité des aminoglycosides est gérée par l'administration de fluides permettant l'augmentation du volume extracellulaire ce qui réduit l'accumulation cellulaire.

(b) Exemple d'antifongique : l'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antibiotique ayant une très bonne activité sur un grand nombre de mycoses. Elle possède le même caractère amphiphile que les lipides membranaires. Pour cette raison, elle présente la capacité à s'inclure dans les membranes plasmiques cellulaires et augmente ainsi leur perméabilité. Elle entraîne aussi une diminution de la perfusion rénale associée à une vasoconstriction des artérioles. Par conséquent, il s'ensuit une diminution du taux de filtration glomérulaire et un fonctionnement altéré des tubules avec une nécrose cellulaire. Les effets néphrotoxiques sont multiples avec une perturbation des flux électrolytiques des membranes plasmiques des cellules tubulaires et une vasoconstriction intra-rénale importante des artérioles (De Broe, 1999).
Histologiquement, sont observées une nécrose tubulaire, une dilatation des tubules, des minéralisations et des lésions modérées au sein du tissu interstitiel et du glomérule.

La toxicité est réduite préventivement par l'administration de solutés salés ou par le recours à des formulations d'amphotéricine B préalablement encapsulée dans un liposome.

(c) Exemple d'anticancéreux : le cisplatine

L'utilisation du cisplatine en médecine vétérinaire étant récente et encore peu fréquente du fait du coût élevé et des effets secondaires du traitement, ses indications sont encore mal déterminées. Néanmoins, le cisplatine reste la molécule de choix en chimiothérapie adjuvante, notamment pour la prévention de l'évolution métastatique des ostéosarcomes appendiculaires ainsi que pour le traitement des carcinomes transitionnels de la vessie, carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, adénocarcinomes des cavités nasales, tumeurs testiculaires et ovariennes.

Le caractère hautement néphrotoxique du cisplatine constitue le facteur limitant de son utilisation. Cette toxicité est attribuée à son accumulation au niveau rénal (la molécule est 5 fois plus

concentrée dans le rein par rapport au sang) mais également à son impact sur les systèmes de transports rénaux. Cette néphrotoxicité est dose-dépendante et cumulative.
Les effets apparaissent au niveau du tube contourné proximal, des glomérules et des tubes contournés distaux. Une diminution de la fonction rénale, et notamment de la filtration glomérulaire, est observée chez les patients traités avec une seule dose de cisplatine. Le cisplatine pénètre au niveau des cellules tubulaires par diffusion passive et s'y accumule.

Une fois accumulé dans les cellules, le cisplatine va intervenir dans de nombreux mécanismes (Peres et Dantas da Cunha, 2013):
- destruction de l'ADN cellulaire et accumulation dans les mitochondries = mort cellulaire
- altération des systèmes de transports ioniques
- formation de radicaux libres, ions oxygénés et peroxydes
- stimulation d'une réponse inflammatoire importante
- activation des protéines kinases mitogènes
- activation des voies de l'apoptose

L'ensemble de ces mécanismes va induire une très forte néphrotoxicité et est responsable de lésions tubulaires nécrotiques et de fibrose interstitielle particulièrement graves. Les manifestations cliniques de sa néphrotoxicité vont d'une simple élévation de l'urémie et de la créatinémie à une IRA parenchymateuse irréversible.

La voie la plus fréquemment utilisée en médecine vétérinaire est la voie intraveineuse stricte associée à une fluidothérapie adaptée pour pallier les effets néphrotoxiques. Les autres médicaments néphrotoxiques tels que les AINS sont à éviter. D'autres molécules non néphrotoxiques telles que le carboplatine sont potentiellement utilisables pour les mêmes indications que le cisplatine mais elles présentent d'autres effets indésirables. Par exemple, le carboplatine présente une toxicité hématologique (aplasie médullaire) bien plus importante que celle du cisplatine (Moulin, 2001).

(d) Exemple d'immunosuppresseur : la ciclosporine

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine, dont la principale utilisation thérapeutique en médecine humaine est la prévention du rejet d'allogreffes. Dans la pratique vétérinaire, son utilisation se développe considérablement en dermatologie notamment dans la cadre de la dermatite atopique canine ou de certaines maladies auto-immunes.

La ciclosporine est à l'origine d'une diminution des fonctions rénales par action sur l'hémodynamique rénale avec une vasoconstriction de l'artériole afférente entraînant une diminution du DFG. Elle va aussi activer les voies apoptotiques des cellules tubulaires, interstitielles et endothéliales. Cette néphrotoxicité est dose-dépendante et peut être aiguë lors d'un surdosage ou le plus souvent chronique.
La néphrotoxicité se caractérise par une artériolopathie, une fibrose interstitielle et une glomérulosclérose (Inserm, 2009). L'IRA induite est réversible dans la plupart des cas suite à l'arrêt du traitement.

→ Bilan des substances médicamenteuses potentiellement néphrotoxiques chez le chien :

Classes et familles	Exemples
Antibiotiques	Aminoglycosides (NTA, NIA), Aztreonam (NIA), Carbapénèmes (NIA), Céphalosporines (NIA), Pénicillines (NIA), Polymyxines (NTA), Quinolones (NIA), Rifampicine (NIA), Sulfonamides (NIA, Cry), Tétracyclines (NIA), Vancomycine (NIA, NTA)
Antiprotozoaires	Dapsone (NIA), Pentamidine (NTA), Sulfadiazine (NIA, Cry), Triméthoprime-sulfaméthoxazole (NIA, Cry)
Antifongiques	Amphotéricine B (NTA, NH)
Antiviraux	Acyclovir (Cry, NTA), Foscarnet (Cry, NTA)
Chimiothérapie	Azathioprine (NIA), Cisplatine et carboplatine (NTA), Methotrexate (Cry)
Immunosuppresseurs	Inhibiteurs de la calcineurine (Cyclosporine) (NH, NTA, NV), Rapamycine (NV)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Tous sans exception (NH, NIA, NG)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Tous sans exception (NH, NG)
Diurétiques	Tous (NH), Furosémide (NIA), Thiazides (NIA), Triamtérène (Cry), Acétazolamide (NIA)
Autres agents thérapeutiques	Acétaminophène (NIA), Allopurinol (NIA, Cry), Cimétidine (NIA), Clopidogrel (NV), Dextran (NO), Dopamine (NH), Adrénaline (NH), Inhibiteurs de la pompe à protons (NIA), Mannitol (NO, NH), Pénicillamine (NG), Phénobarbital (NIA), Propanolol (NH), Ranitidine (NIA), Streptokinase (NIA), Quinidine (NV), Warfarine (NIA)

Tableau III : Principales substances médicamenteuses ayant une néphrotoxicité aiguë chez le chien (d'après Cowgill et Langston, 2011 ; Langston et Eatroff, 2015)

Lésions (abréviations entre parenthèses) : *néphropathie hémodynamique = IRA fonctionnelle (NH) ; nécrose tubulaire aiguë (NTA) ; néphrite interstitielle aiguë (NIA) ; néphropathie glomérulaire (NG) ; néphrite vasculaire (NV) ; néphrose osmotique (NO) ; néphropathie obstructive (formation de cristaux)= IRA post-rénale (Cry)*

(2) Ethylène glycol

L'éthylène glycol est couramment retrouvé dans les liquides antigels, les solvants industriels, les détergents, les peintures et laques. L'intoxication est donc fréquente chez le chien et c'est l'une des causes majoritaires d'IRA aux Etats-Unis. La dose létale 50 % chez le chien est de 6,6 mL/kg.

Suite à son ingestion, l'éthylène glycol est rapidement absorbé par le tractus digestif. Le pic sérique se situe entre une et trois heures après l'ingestion ce qui va induire une prise en charge rapide. L'éthylène glycol se distribue dans tout l'organisme, les symptômes sont donc multiples. En premier lieu, l'éthylène glycol se retrouve concentré au niveau du liquide cérébro-spinal, ce qui va induire un effet excitant de courte durée suivi d'un effet narcotique, voire dépresseur. Le toxique diffuse alors à travers le foie et subit de nombreuses biotransformations hépatiques. Les métabolites

résultant de ces réactions sont les acteurs majoritaires de la pathogénie, à savoir, le gycoaldéhyde, le glycolate, le glyoxylate et l'acide oxalique.

Son élimination est effectuée en partie par le rein et est à l'origine de nombreuses complications rénales.

Une partie de l'éthylène glycol ingéré est éliminée par voie urinaire sous forme d'oxalates qui complexent avec les ions calciques sanguins entraînant la formation de cristaux de calcium oxalate monohydrate (COM) précipitant dans la lumière des tubules rénaux.
Ces dépôts entraînent non seulement un blocage mécanique avec une obstruction tubulaire mais également une nécrose cellulaire car les cristaux peuvent être internalisés dans les cellules tubulaires rénales et altèrent ainsi les structures membranaires et le fonctionnement mitochondrial. L'action cytotoxique des métabolites s'adjoint à celle des cristaux et majore la dégénérescence épithéliale tubulaire.

Les signes cliniques sont dose-dépendants et apparaissent entre 30 minutes à 12 heures suivant l'ingestion. Les premiers signes cliniques sont liés à l'irritation gastro-intestinale et la concentration sanguine de l'éthylène glycol, à savoir nausées et vomissements. Suite à cela, des signes nerveux se mettent en place peu de temps après, l'animal présente des signes de dépression, d'ataxie, de fasciculation musculaire et parfois de coma dans le cas d'ingestion massive. Des signes plus tardifs d'hypothermie et d'insuffisance cardiaque peuvent être aussi observés. Compte tenu de l'élimination rénale, les conséquences urinaires sont multiples. Dans un premier temps, une polyurie et une polydipsie relayées par des signes d'IRA sont observées, avec notamment une oligo-anurie entre 36 à 72 heures suivant l'ingestion.

L'analyse urinaire est une étape essentielle dans le diagnostic de l'intoxication à l'éthylène glycol car certains éléments sont pathognomoniques de l'intoxication. Elle révèle une protéinurie, une hématurie, une glycosurie et une cristallurie rapidement observées entre 3 et 6 heures suivant l'ingestion (cristaux d'oxalates de calcium et d'hippurate). On observe également des cylindres granuleux formés de muco-protéines ainsi que des débris provenant de cellules épithéliales tubulaires et de leucocytes. Histologiquement, la présence de cristaux biréfringents en lumière polarisée, au sein des tubules est pathognomonique de l'intoxication à l'éthylène glycol chez les carnivores domestiques.

Le pronostic est souvent sombre mais lorsqu'un traitement est rapidement mis en place à la suite de l'ingestion, l'animal peut être sauvé. Le pronostic est d'ailleurs bon, voire excellent lorsque l'animal est traité dans les 5 heures suivant l'ingestion avec du fomépizole (Thrall et al, 2013).

(3) Végétaux : exemple du raisin

Les premiers cas d'intoxication liée au raisin entraînant des IRA ont été décrits en 1999 (Gwaltney-Brant et al, 2001). La dose ingérée entraînant des signes d'insuffisance rénale est d'environ 32 g/kg et des doses mortelles allant de 10 à 57 g/kg ont été rapportées (Kovalkovicova et al, 2009).

Les signes cliniques apparaissent généralement entre 6 et 24 heures suivant l'ingestion. Les premiers signes sont : vomissements quelques heures après ingestion, anorexie, diarrhée, déshydratation, douleurs abdominales et léthargie. Une polyurie peut également être présente suivie d'une oligo-anurie dans les 24 à 72 heures suivant l'ingestion. Une fois l'anurie installée, le pronostic est très sombre et la plupart des chiens meurent ou sont euthanasiés.

Les analyses d'urine révèlent une protéinurie, une glycosurie, une hématurie et rarement une cristallurie. Une augmentation de l'urémie, de la créatinémie et de la phosphorémie a été mise en évidence, corrélée au développement d'une IRA.

Des lésions de dégénérescence et de nécrose des tubules rénaux proximaux sont la plupart du temps observées (Eubig et al, 2005). Cependant, les mécanismes de néphrotoxicité du raisin restent inconnus.

(4) Métaux lourds : plomb, arsenic, cadmium, mercure, cuivre

- Intoxication au plomb (Thompson, 2012b)

L'intoxication au plomb se fait la plupart du temps suite à l'ingestion de produits contenant du plomb (anciennes peintures, produits automobiles, objets en plomb...) même si cette substance est de moins en moins utilisée dans l'industrie compte tenu des problèmes de santé liés au saturnisme en médecine humaine.
Le plomb est faiblement absorbé au niveau de la barrière digestive et la majeure partie est éliminée *via* les fèces. Une faible partie est excrétée très lentement par voie urinaire.
Le plomb est inclus au sein des cellules épithéliales tubulaires et entraîne une nécrose, une atrophie et une fibrose interstitielle au niveau du tube proximal.

Les signes d'intoxication peuvent apparaître très rapidement suite à une consommation importante de matières contenant du plomb ou faire suite à une consommation prolongée compte tenu de l'effet cumulatif. Les premiers signes sont des signes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, anorexie) et des signes nerveux (crises épileptiformes, fasciculations musculaires...). Par la suite une polyuro-polydipsie associée à des signes nerveux plus sévères (cécité, agressivité et parfois coma) sont observés.

- Intoxication à l'arsenic (Singh et al, 2011 ; Garland, 2012)

Les intoxications à l'arsenic sont peu fréquentes mais l'arsenic est encore utilisé dans certaines préparations notamment dans certains herbicides, insecticides (diméthylarsinate de sodium dans les anti-fourmis), rodenticides ou traitements médicaux (thiacétarsamide dans le traitement contre la dirofilariose).
L'arsenic est facilement absorbé à travers la barrière digestive et pulmonaire. Il se fixe aux protéines plasmatiques et est ainsi distribué à la plupart des organes. Compte tenu de son élimination urinaire, l'arsenic se concentre au niveau rénal. Sa néphrotoxicité provient de son processus de métabolisation provoquant la mort cellulaire par apoptose et donc une nécrose tubulaire aiguë au niveau du tube proximal.
Du fait de sa très large distribution, l'intoxication est poly-symptomatique : signes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, hémorragies digestives...), nerveux et cutanés (cloques).

- Intoxication au cadmium (Beasley, 1999 ; Hooser, 2012)

Le cadmium se retrouve dans le sol ou dans les eaux en tant que polluant environnemental mais il est toujours utilisé comme fongicide dans certaines préparations. Les intoxications en médecine vétérinaire restent très rares.
Le cadmium est faiblement absorbé, il se fixe aux protéines plasmatiques (albumine) ce qui lui confère une large distribution organique. Ce métal est fortement concentré au niveau hépatique et rénal où il se complexe avec la métallothionéine ce qui est à l'origine de sa néphrotoxicité. Le complexe ainsi formé va induire une nécrose, une atrophie et une fibrose interstitielle du cortex rénal essentiellement au niveau des tubes proximaux.

Les premiers symptômes sont une hypersialorrhée, des vomissements, de la diarrhée, une ataxie et une perte de conscience. A plus long terme, des lésions rénales et osseuses peuvent être observées.

- Intoxication au mercure (Gupta RC, 2012a)

Le mercure a longtemps été utilisé comme antiseptique, fongicide et antiparasitaire. Autrefois, il était utilisé comme topique fongicide dans le traitement contre la teigne, les chiens s'intoxiquaient donc en se léchant. La contamination peut également être d'origine environnementale par rejets industriels (batteries, mines d'or...) ou des suites de la consommation d'animaux accumulant naturellement le métal au sein de leurs tissus (certains poissons notamment).

Le mercure est distribué dans tous les organes, son élimination est essentiellement rénale lors d'une exposition prolongée. Les lésions rénales sont dose-dépendantes. Les sels de mercure inorganiques vont causer des nécroses des tubules rénaux. Le mercure ionisé s'accumule dans les tubules proximaux et dans la zone superficielle de la médullaire externe, lors de fortes expositions, on observe des tubulopathies et des glomérulonéphrites à dépôts extra-membraneux d'immuns complexes.

Lors de contamination aiguë, les symptômes sont essentiellement digestifs, pulmonaires et cutanés. Lors d'une exposition prolongée, le système nerveux est atteint (ataxie, tremblements et amaurose) ainsi que les reins avec des lésions plus ou moins importantes selon le degré de l'intoxication.

- Intoxication par le cuivre (Thompson, 2012a)

L'intoxication par le cuivre est possible par inhalation, ingestion, voie cutanée ou oculaire. La plupart des intoxications aiguës sont la conséquence de la consommation de sulfate de cuivre utilisé comme antifongique pour les arbres fruitiers (bouillie bordelaise) ou comme anthelminthique. Certaines races sont prédisposées à des intoxications chroniques comme le Bedlington Terrier, le West Higland Terrier et le Skye Terrier.

Par accumulation et suite à un stress, le cuivre entraîne une hémolyse massive par fragilisation des membranes des érythrocytes et donc indirectement une insuffisance rénale des suites de la néphrotoxicité de l'hémoglobine. L'hémoglobinémie est à l'origine d'une néphrose et d'une coloration rénale bleu-métal ("gun metal kidney"). Les lésions observées sont une nécrose tubulaire ainsi qu'une néphrite tubulo-interstitielle.

Cliniquement, les animaux atteints d'intoxication aiguë présentent des signes de coliques, d'hypersialorrhée, de vomissements et de diarrhée. Lors d'intoxication chronique, un ictère hémolytique caractéristique est observé en plus des symptômes digestifs.

→ Bilan sur les intoxications par les métaux lourds

La néphrotoxicité des métaux lourds s'exerce essentiellement au niveau des tubules proximaux, provoquant nécrose, dégénérescence et fibrose. D'autres métaux comme le thallium (très rarement rencontré du fait de son interdiction), le chrome, le lithium, l'or ou l'argent induisent également des lésions rénales (Cowgill et Langston, 2011).

(5) Produits de contraste iodés

L'IRA induite par les produits de contraste iodés (PCI) est, avec celles provoquées par les antibiotiques et les AINS, la plus fréquente des IRA iatrogènes en médecine humaine. La néphrotoxicité est moins souvent rapportée en médecine vétérinaire.

Cliniquement, la néphropathie relative aux produits de contraste se manifeste dans les 24 à 48 heures après exposition par une hypercréatininémie accompagnée ou non d'une oligurie.

Il a été prouvé que le risque que le patient a de développer une IRA suite à l'injection intraveineuse de PCIH est fortement corrélé à son état de santé. De nombreux facteurs péjoratifs ont été relevés tels que l'insuffisance rénale préexistante, le myélome, l'hypovolémie réelle ou efficace (insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique), la déshydratation, la prise simultanée d'autres médicaments néphrotoxiques, des examens répétés à intervalles trop rapprochés, le volume du PCI injecté, l'hypotension artérielle et l'ischémie rénale. Ces facteurs déterminent l'incidence et la sévérité de l'IRA d'où l'importance pour le praticien d'évaluer avant chaque examen radiographique avec produit de contraste principalement la fonction rénale du patient (créatininémie), sa fonction cardiovasculaire et de détecter la présence ou non d'un diabète si sa fonction rénale est déficiente (Liistro et al, 2003).

Les produits de contraste iodés sont à l'origine de perturbations hémodynamiques non contrôlées dans certaines pathologies et donc d'une ischémie rénale à l'origine d'une nécrose des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. De plus, il a été prouvé que les PCI possèdent une activité cytotoxique directe faisant intervenir des phénomènes apoptotiques (Victor et al, 2014).

Il n'existe pour l'heure aucun traitement des complications néphrotoxiques suite à l'usage des PCI, c'est pourquoi il est nécessaire de réaliser une thérapie préventive pour tout patient à risque. Les mesures recommandées pour prévenir la toxicité rénale des PCI comprennent la diminution du volume de PCI, l'espacement des injections, l'expansion volémique par fluidothérapie, la perfusion de Mannitol ou de facteur atrial natriurétique, l'administration de diurétiques, les inhibiteurs calciques, la théophylline et la dopamine (Deray, 2001).

(6) Composants organiques : pesticides et solvants organiques

De nombreux pesticides présentent des caractères néphrotoxiques. Dans ce paragraphe, seul quelques-uns seront présentés.

- Cas d'un herbicide : le paraquat et le diquat (Gupta PK, 2012)

Ces deux herbicides sont à l'heure actuelle toujours homologués en France pour des usages professionnels. Les intoxications ont lieu à la suite d'ingestion de produits agricoles. La dose létale est d'environ 150 à 231 mg/kg. Ils agissent de manière compétitive avec certains transporteurs d'électrons et entraînent une nécrose cellulaire notamment au niveau rénal où les cellules tubulaires subissent une dégénérescence et une nécrose.

Les symptômes sont prioritairement pulmonaires et nerveux (suite à des hémorragies cérébrales). Les reins sont ensuite atteints avec le développement d'une néphrite épithéliale à l'origine d'une IRA.

- Cas d'un rodenticide : le cholécalciférol (Gupta RC, 2012b)

Le cholécalciférol est une forme de vitamine D, appelé aussi vitamine D3. Il est utilisé en tant que rodenticide en milieu urbain sous forme d'appât. Les carnivores domestiques sont victimes d'intoxication à la suite d'ingestion de ces appâts. Des signes cliniques sont observés pour des doses de 2 mg/kg et la mort est inéluctable pour des doses supérieures à 10 mg/kg.

Cette substance subit des réactions métaboliques au sein du foie et du rein. Le dernier métabolite issu de ces réactions est le calcitriol, responsable de la mobilisation des réserves osseuses en calcium et en phosphore. Une hypercalcémie massive entraîne alors des troubles cardiaques et

des saignements consécutifs à la minéralisation des vaisseaux, des reins, de l'estomac et des poumons.

Ces phénomènes conduisent alors à des troubles digestifs, cardiaques et à une IRA de nature obstructive suite aux dépôts de minéralisations calciques au niveau de la membrane basale des cellules tubulaires.

- Cas d'un solvant organique : le tétrachlorure de carbone (Pichard et al, 2005 ; Klaassen et Pla, 1967)

Les intoxications ont lieu à la suite d'ingestion ou d'inhalation de tétrachlorure de carbone sous forme de réfrigérants, d'aérosols ou de solvants.

La DL_{50} chez le chien est de 2300 mg/kg. Il altère la perméabilité des mitochondries, du réticulum endoplasmique et des membranes plasmiques.

Les effets d'une exposition aiguë sont des signes de dépression du système nerveux central, des troubles hépatiques et rénaux. Les signes gastriques et neurologiques sont observés dans les 24 premières heures puis des signes d'atteintes hépatique et rénale se développent dans les 24 à 48 heures suivant l'ingestion. Une tubulopathie aiguë souvent anurique est alors observée.

(7) Envenimation ophidienne

Sur les 3500 espèces de serpents dénombrées dans le monde, 400 espèces sont considérées comme venimeuses. La famille des crotales produit un venin hautement nécrotique et hémolysant. Les chiens sont touchés à la suite de morsures, cette envenimation est peu rencontrée en France mais elle est fréquemment rencontrée aux Etats-Unis et en Australie.

À l'endroit de la morsure, on observe une hémorragie et un œdème. L'état de choc et l'inflammation généralisée contribuent à l'installation de l'IRA. Une hémorragie systémique entraînant une anémie, une CIVD et un choc septique peuvent survenir et conduire à la mort de l'animal.

Les toxines sont essentiellement éliminées par la voie urinaire, celles-ci induisent alors des hémorragies rénales ainsi qu'une nécrose tubulaire et glomérulaire (Gwaltney-Brant, 2012).

Il est à noter que d'autres envenimations peuvent causer des IRA chez le chien, c'est le cas des piqûres d'abeilles et de guêpes.

c) IRA dysimmunitaires

Les maladies infectieuses, à médiation immune, néoplasiques ou dégénératives peuvent causer prioritairement une insuffisance rénale parenchymateuse.

(1) Glomérulonéphrites aiguës

Les atteintes glomérulaires sont la conséquence le plus souvent, dans l'espèce canine, d'un dépôt d'immuns complexes ou de substance amyloïde au sein des glomérules.

(a) Dépôts d'immuns complexes

La plupart des glomérulonéphrites aiguës sont dues à la présence d'immuns complexes (complexes antigène-anticorps) dans la paroi des capillaires glomérulaires. Leur présence au sein des

glomérules est la conséquence de plusieurs maladies infectieuses et inflammatoires (cf. Tab IV). Cependant, dans de nombreux cas, la source des antigènes reste inconnue et l'atteinte glomérulaire est donc idiopathique.

Causes infectieuses	• **Hépatite de Rubarth (CAV1)** • **Leishmaniose** • **Ehrlichiose** • **Borréliose** • Endocardite bactérienne • Brucellose • Dirofilariose • Hepatozoonose • Babésiose • Infections bactériennes chroniques (périodontite, pyomètre, pyodermite, septicémie, prostatite)
Causes inflammatoires	• Pancréatite • Lupus érythémateux systémique • Prostatite • Hépatite • Polyarthrite
Autres causes	• Idiopathique • Néoplasie

Tableau IV : Principales maladies associées aux glomérulonéphrites chez le chien (d'après Grauer, 2007)

Etant donné que les reins reçoivent plus de 20 % du débit cardiaque, le dépôt d'immuns complexes peut se faire de manière très rapide. La physiopathologie du dépôt d'immuns complexes est proposée dans la figure 2. Les dépôts d'immuns complexes entraînent alors une altération de la barrière glomérulaire et une protéinurie.

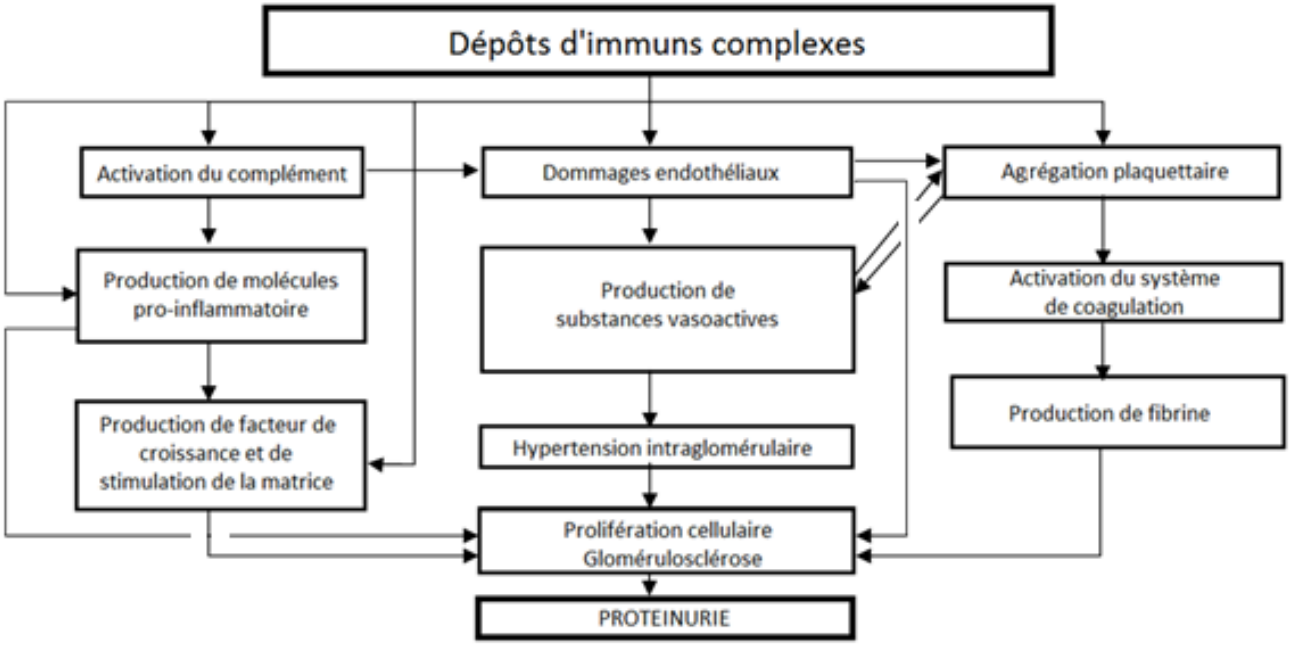

Figure 2: Pathophysiologie de la glomérulonéphrite due à un dépôt d'immuns complexes (adapté de Grauer, 2007)

Si la perte des néphrons est supérieure à 75 %, des signes cliniques liés à une azotémie importante sont observés (anorexie, nausée, vomissements, diarrhée, perte de poids et polyuro-polydipsie). Si les pertes protéines sont importantes (albuminémie inférieure à 10-15 g/L), des signes d'œdèmes et d'ascite sont observés. Dans de très rares cas, l'animal présente une dyspnée importante causée par une thromboembolie pulmonaire.

Le but du traitement de la glomérulonéphrite consiste à diminuer la protéinurie et ralentir la progression de la maladie (Grauer, 2005). Les objectifs sont alors :

- Identification et élimination de l'affection sous-jacente engendrant la formation des complexes antigènes-anticorps
- Diminution de l'action de l'angiotensine et de l'aldostérone
- Diminution de l'agrégation plaquettaire
- Soins palliatifs

(b) Amyloïdose

L'amyloïdose correspond à un trouble métabolique entraînant le dépôt de substance amorphe appelée substance amyloïde (3 types AA, AL et Aβ). L'amyloïdose est souvent associée à un phénomène inflammatoire ou néoplasique sous-jacent. Les dépôts contiennent la protéine amyloïde A, qui est le fragment amino-terminal de la SAA (Serum Amyloid A protein), protéine de la phase aiguë de l'inflammation. La maladie se déclare fréquemment entre 5 et 8 ans et il existe une prédisposition raciale chez le Shar Pei (DiBartola et al, 1990).

Cette substance envahit les espaces extracellulaires finissant par empêcher le tissu de fonctionner. Différentes localisations sont possibles (cerveau, articulations, foie...) mais la localisation la plus fréquente est le rein. Chez le chien, l'amyloïdose rénale induite est souvent idiopathique et la conséquence d'un dépôt de substance AA. L'amyloïdose glomérulaire entraîne alors des anomalies irréversibles de la filtration.

Les animaux atteints présentent de l'anorexie, de la léthargie, une perte de poids, une polyuro-polydipsie, des vomissements et parfois de la diarrhée. Dans certains cas, un syndrome néphrotique est présent avec de l'ascite et des œdèmes en région déclive. L'amyloïdose s'accompagne souvent de nombreuses complications dont les plus fréquentes sont une hypoalbuminémie, une hyperlipidémie, une hypercoagulabilité ainsi que des thrombo-embolies (fuite d'antithrombine III). Dans les cas les plus graves, une thrombose de l'artère pulmonaire entraîne la mort de l'animal (Bartges et Wall, 2011).

Morphologiquement, le rein est hypertrophié avec une consistance diminuée. On observe une inversion de couleurs entre la corticale et la médulla ainsi qu'un épaississement de la corticale. Microscopiquement, un phénomène de "thyroïdisation du rein" se met en place avec une diminution de la cellularité du glomérule et une chambre glomérulaire peu visible (glomérule hypertrophié). Le diagnostic histologique est effectué sur une biopsie rénale à l'aide de la coloration rouge Congo et de la biréfringence en lumière polarisée (la substance amyloïde apparaît en biréfringence verte (cf. Fig 3)) (Chew et al, 2011).

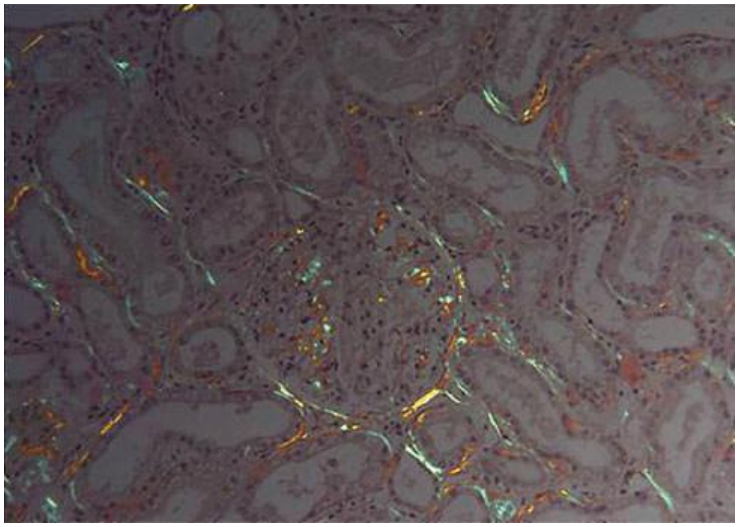

Figure 3 : Dépôts de substances amyloïdes dans les espaces extracellulaires observés après coloration au rouge Congo et par biréfringence polarisée (la substance amyloïde apparaît en vert pomme) (d'après Bartges et Wall, 2011)

A l'heure actuelle, aucun traitement spécifique de l'amyloïdose rénale n'a été mis en place. La thérapie repose alors uniquement sur des traitements symptomatiques.

(2) Néphrites interstitielles aiguës

(a) Leptospirose

La leptospirose est une zoonose majeure de répartition mondiale et en expansion depuis la fin des années 1980. La leptospirose est une maladie systémique qui entraîne de nombreuses manifestations : rénales, hépatiques, pulmonaires, vasculaires et hématologiques (Sykes et al, 2011).

Cette maladie est due à des bactéries de l'ordre des spirochètes et du genre Leptospira. Leptospira interrogans regroupe l'ensemble des leptospires pathogènes, il est subdivisé en 23 sérogroupes regroupant 200 sérovars pathogènes. En France, les sérogroupes les plus fréquemment rencontrés sont Icterohaemorrhagiae, Australis et Canicola (Hazard et al, 2010). Cette répartition

diffère de celles d'autres pays notamment aux Etats-Unis où les sérovars majoritaires sont Autumnalis, Grippotyphosa, Bratislava et Pomona (Boutilier et al, 2003). La saisonnalité de cette affection a été reconnue, elle est plus fréquemment rencontrée de juillet à décembre dans l'hémisphère nord car les conditions de chaleur et d'humidité sont favorables à la survie de l'agent pathogène dans l'environnement (Cowgill et Langston, 2011). L'étude rétrospective réalisée par Hazard et al (2010) a montré que près de deux tiers des chiens atteints de leptospirose clinique en France étaient correctement vaccinés contre les sérovars Icterohaemorrhagiae et Canicola. Ceci s'expliquerait d'une part, par le fait qu'il y ait une absence de protection vaccinale croisée entre les sérogroupes, puis d'autre part, par l'hypothèse avancée qui supposerait un changement des propriétés antigéniques avec échappement de la bactérie à la réponse immunitaire induite par la vaccination.

Les rongeurs sont les hôtes principaux des leptospires, ils en sont à la fois réservoir et vecteur. Ils contaminent l'environnement par leurs urines. On retrouve alors la bactérie dans les eaux stagnantes, ce qui contamine le chien soit *via* la peau lésée ou *via* des muqueuses saines (orale, nasale et oculaire). Le spirochète va se disséminer et se répliquer au sein des tissus de l'hôte accidentel (chien, homme...).

La pathogénie de la maladie est présentée dans la figure 4. Les leptospires se lient aux cellules endothéliales entraînant alors des vascularites, des hémorragies, de l'inflammation et une dérégulation de la coagulation. Les leptospires circulant dans les capillaires rénaux migrent dans l'interstitium et envahissent les cellules épithéliales tubulaires.

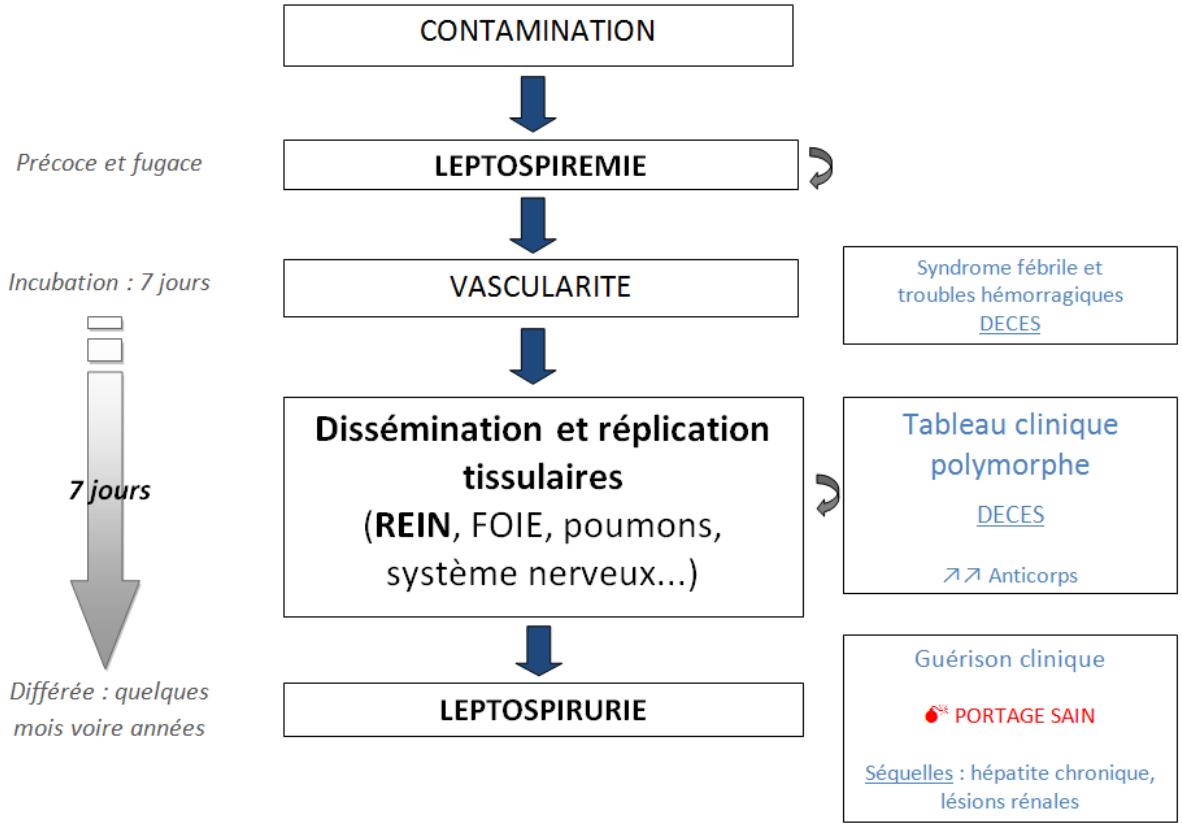

Figure 4 : Pathogénie de l'infection leptospirosique (d'après cours Marine Hugonnard, VetAgro Sup 2013)

L'expression de la maladie dépend de plusieurs facteurs : immunité du patient, virulence de la souche et importance de l'inoculum.

L'incubation est d'environ 7 jours, à la suite de laquelle les premiers symptômes sont observés. Ils sont caractérisés par de la fièvre, des vomissements, des raideurs musculaires, de la déshydratation, des troubles pulmonaires exsudatifs et des troubles hémorragiques.

Suite à cette phase de réplication, deux formes cliniques principales sont observées :

- Forme rénale (la plus fréquente en France) marquée par une IRA, caractérisée par des signes généraux (abattement, anorexie...), des vomissements, des signes urinaires (polyuro-polydipsie, oligo-anurie, glucosurie sans hyperglycémie, protéinurie et sédiments urinaires inflammatoires)
- Forme hépatique ictéro-hémorragique avec un ictère flamboyant orange vif dû à la congestion des tissus et des signes digestifs (diarrhée, vomissements, saignements digestifs)

Il existe également une forme respiratoire dont la pathogénie reste encore mal connue. Cette forme, émergente en Europe, est marquée par une détresse respiratoire aiguë, une toux, une hémoptysie ainsi qu'une dyspnée. Elle est appelée leptospiral pulmonary haemorrhage syndrome (LPHS) (Schuller et al, 2015). Deux autres formes peuvent exister :
- une forme nerveuse entraînant une méningite (fréquente chez l'homme et rare chez les animaux)
- une forme oculaire caractérisée par une uvéite (surtout chez les équidés, très rare chez le chien).
Toutes ces formes peuvent être entremêlées, ce qui en fait une affection polymorphe.

Les lésions rénales prédominantes sont celles d'une néphrite interstitielle aiguë à savoir, nécrose des cellules tubulaires, apoptose et régénération. De plus, des lésions glomérulaires et tubulaires peuvent être rapportées (Schuller et al, 2015).

Il est important de souligner que dans la plupart des études, aucun lien entre le sérogroupe infectant, les signes cliniques et le pronostic n'a pu être mis en évidence.

(b) Leishmaniose

La leishmaniose est due à un protozoaire flagellé *Leishmania infantum* transmis à leurs hôtes vertébrés par les femelles de plusieurs espèces de phlébotomes à la suite d'un repas sanguin. La leishmaniose canine est enzootique dans le Sud de l'Europe et à caractère saisonnier.

L'incubation peut varier de quelques mois à plusieurs années. Les facteurs qui conduisent à l'expression clinique de la leishmaniose demeurent méconnus. Après une multiplication dans les cellules du système des phagocytes mononucléés (toute cellule à capacité macrophagique), les parasites sont disséminés dans l'ensemble du corps. Les leishmanies peuvent être retrouvées dans la peau, les nœuds lymphatiques, la rate, le foie, la moelle osseuse et potentiellement dans tout tissu et organe, ce qui en fait une maladie protéiforme.

La leishmaniose est une maladie polymorphe qui associe classiquement (Ciaramella et al, 1997) :

- un état général dégradé (abattement, anorexie, voire un état cachectique...),
- des signes cutanés caractérisés par de l'alopécie, des ulcères (truffe, langue, babines...) et un squamosis,
- une onychogryphose,
- des lésions oculaires : uvéite et kératoconjonctivite,
- une atteinte du système des phagocytes mononucléés : poly-adénomégalie et splénomégalie,
- des modifications sanguines : anémie, lymphopénie, thrombopénie, hyperprotéinémie et hypoalbuminémie.

Les chiens atteints de leishmaniose canine peuvent dans certains cas, présenter des symptômes d'une IRA : polyuro-polydipsie, urémie et créatininémie, hyposthénurie et protéinurie. Les lésions rénales sont prioritairement des lésions glomérulaires (consécutives à un dépôt d'immuns complexes (cf. paragraphe correspondant)) mais aussi des lésions interstitielles et tubulaires (Zatelli et al, 2003).

(c) Adénovirose

Cette maladie était considérée comme disparue, mais elle a fait sa réapparition il y a quelques années. Le pathogène responsable est un virus appartenant à la famille des Adenoviridae et au genre Mastadenovirus. C'est un virus non-enveloppé qui est résistant dans le milieu extérieur.

La source de contamination est l'animal malade, avec comme matières virulentes ses urines, et la contamination se fait par voie oro-nasale. Le jeune animal est très sensible à l'infection. La multiplication se fait au sein des endothéliums ce qui en fait une maladie polymorphe avec différentes atteintes organiques :

- œil (uvée, chambre antérieure, endothélium cornéen) : uvéite, "œil bleu", glaucome,
- foie : hépatite,
- rein : glomérulonéphrite (dépôt d'immuns complexes (cf. partie correspondante)) et néphrite interstitielle,
- autres insuffisances organiques : poumons, système nerveux central, formations lymphoïdes.

Au cours de l'infection, le virus se place dans l'endothélium vasculaire du rein et affecte les cellules glomérulaires. Le virus quitte rapidement les glomérules, mais, dans un certain nombre de cas, il apparaît à nouveau dans l'épithélium rénal, résultant en une nécrose épithéliale et une néphrite interstitielle (Wright, 1976).

(d) Entérobactéries

De nombreuses entérobactéries sont responsables d'IRA rénales consécutives à des infections bactériennes. C'est le cas des néphrites et pyélonéphrites dues à des infections ascendantes depuis le bas appareil urinaire ou par voie hématogène directe dans les cas de sepsis (Cowgill et Langston, 2011).

Les pyélonéphrites aiguës sont majoritairement la conséquence d'infections bactériennes (parfois fongiques mais assez rarement en France) entraînant une inflammation interstitielle diffuse et une nécrose tubulaire épithéliale. Le pathogène le plus fréquemment rencontré est Escherichia coli mais d'autres entérobactéries peuvent être isolées notamment des bactéries du genre Proteus, Enterococcus *spp.*, Klebsiella *spp.* (Labato, 2009).

Le risque de pyélonéphrite est augmenté par des anomalies anatomiques ou structurelles du tractus urinaire, des désordres de la miction, un manque d'hygiène lors de gestes techniques (cathétérisation, sondages urinaires multiples) ou suite à une immunodéficience (diabète, hypercorticisme et thérapie immunosuppressive) (Langston et Boyd, 2008).

(3) Tubulopathies

La principale tubulopathie étant la conséquence d'un trouble de l'immunité correspond au Syndrome de Fanconi. Ce syndrome comprend des formes héréditaires et des formes acquises. Il est rencontré le plus fréquemment chez des animaux âgés de 1 à 8 ans.

Classiquement, le syndrome de Fanconi a été décrit sur des Basenji. 10 à 30 % de la population de Basenji aux Etats-Unis serait atteinte de cette pathologie (Noonan et Kay, 1990). D'autres races peuvent être affectées par ce syndrome mais de façon moins importante (Border Terrier, Chien d'élan norvégien, Whippet, Labrador retriever, Greyhound, Yorkshire...). Les formes acquises de la maladie reposent très souvent sur l'administration inadaptée de gentamicine (Settles et Schmidt, 1994).

Le syndrome de Fanconi représente un ensemble d'anomalies associées à un défaut du transport tubulaire de l'eau, du glucose, du phosphate, du sodium, du potassium, des acides aminés et du bicarbonate.

La pathophysiologie est peu connue chez le chien, deux hypothèses ont été admises. La première consisterait en un défaut généralisé des transports membranaires épithéliaux des tubules contournés proximaux entraînant une augmentation de la perméabilité. La seconde hypothèse reposerait sur le fait que le métabolisme intracellulaire des cellules rénales tubulaires ne produirait plus suffisamment d'énergie pour assurer un transport transmembranaire optimal (Bartges, 2011).

Les troubles rénaux ne sont pas constants chez le chien mais des formes d'IRA sont décrites dans environ 40 % des cas (Yearley et al, 2004). Les animaux peuvent présenter une polyuro-polydispie, une glycosurie sans hyperglycémie, une cachexie, une urémie associée à une créatininémie. En phase terminale, une azotémie sévère associée à une acidose métabolique sévère, une hyperphosphatémie, une hyperkaliémie, une hyperglycémie, une hypochlorémie et une hyponatrémie sont fréquemment observées. Ce syndrome peut être fatal à la suite d'une IRA associée à une nécrose papillaire ou une pyélonéphrite aiguë.

Le pronostic est dépendant de l'étiologie, de l'étendue des lésions rénales ainsi que de la mise en place rapide d'une thérapie de soutien.

(4) Hypercalcémie

L'hypercalcémie peut profondément affecter les fonctions cellulaires et organiques et entraîner de sévères troubles rénaux, gastro-intestinaux, cardiovasculaires et neurologiques. L'organe le plus sensible aux modifications de la calcémie est le rein, l'hypercalcémie engendrant d'importantes modifications fonctionnelles et morphologiques.

Les causes d'hypercalcémie chez le chien sont assez nombreuses, seules les plus communes seront présentées dans le tableau V.

<u>Néoplasies n'affectant pas les parathyroïdes</u>

- **Hypercalcémie consécutive à un syndrome paranéoplasique**
  - ***Lymphome (courant)***
  - ***Myélome multiple (courant)***
  - ***Adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux (courant)***
  - *Hémopathies malignes (ostéolyse de la moelle osseuse, ostéolyses locales)*
  - *Carcinomes (sporadiques) : poumons, pancréas, peau, cavités nasales, thyroïdes, glandes mammaires, médullosurrénales*
  - *Maladies myéloprolifératives, thymome (rares)*

- **Néoplasies osseuses primaires ou métastatiques**

<u>Endocrinopathies affectant (directement ou indirectement) les parathyroïdes</u>

- **Hyperparathyroïdisme**
  - **Primaire**
    - ***Adénome (courant)***
    - ***Adénocarcinome (courant)***
    - *Hyperplasie (rare)*
  - **Secondaire**
    - *Insuffisance rénale chronique*

- **Hypocorticisme**

- **Hypervitaminose D**
  - *Essentiellement toxique : rodenticides (cf. cholecalciferol), produits pharmaceutiques (calcitriol, ergocalciferol...)*

<u>Atteintes infectieuses et inflammatoires</u>

- **Ostéomyélite septique (bactérienne ou fongique)**
- Dermatite
- Blastomycose
- Coccidiodomycose
- Autres lésions squelettiques (rares)

<u>Causes diverses</u>

- Hypothermie
- Hyperprotéinémie

Tableau V : Principales causes de l'hypercalcémie chez le chien (d'après Kruger et al, 1996 ; Schenck et Chew, 2008)

Les principales causes d'hypercalcémie sont les néoplasies n'affectant pas les parathyroïdes et notamment le lymphome (Messinger et al, 2009). Cette hypercalcémie est consécutive à un syndrome paranéoplasique ; les tumeurs stimulent, soit la résorption ostéoclastique de l'os, soit induisent localement des ostéolyses. La seconde cause est l'hypocorticisme, l'hypercalcémie est potentiellement due à l'augmentation de la rétention de calcium, suite à la diminution de la filtration

glomérulaire et par l'augmentation de la réabsorption rénale de calcium, suite à une hypovolémie. La troisième cause correspond à l'hyperparathyroïdisme primaire. Dans ce cas, l'hypercalcémie est due à une production excessive de PTH par les glandes parathyroïdes tumorales.

Les signes cliniques sont fréquemment rencontrés pour des concentrations en calcium total supérieures à 3,75 mmol/L ou en calcium ionisé supérieures à 1,8 mmol/L (Schenck et Chew, 2008). Les signes cliniques sont dominés par une polyuro-polydipsie et une anorexie, des vomissements, de l'abattement et de la constipation peuvent aussi se manifester. Plus rarement, des arythmies cardiaques, des crises épileptiformes, des trémulations musculaires et la mort peuvent survenir.

L'hypercalcémie induit une résistance rénale à l'ADH et modifie le gradient osmotique médullaire. De plus, l'hypercalcémie altère l'hémodynamique rénale et le DFG, ce qui engendre une élévation de l'urémie et de la créatininémie. Si l'hypercalcémie est persistante et très sévère, la vasoconstriction rénale durable et la néphrocalcinose peuvent entraîner des dommages tubulaires et une IRA primaire. Dans ce cas, la réversibilité de l'insuffisance rénale est dépendante du degré des lésions tubulaires.

Morphologiquement, les reins sont de taille normale et présentent en leur surface un piqueté granuleux correspondant aux précipitations de calcium-phosphate. Une hypercalcémie importante est caractérisée par une néphrocalcification, une dégénérescence et nécrose de l'épithélium tubulaire. Par la suite, les sels de calcium se déposent dans le parenchyme rénal, ce qui cause une fibrose, une atrophie tubulaire et une glomérulosclérose (Barr et al, 1989).

3. IRA post-rénale

Une obstruction ou une rupture des voies urinaires peut mener à une IRA post-rénale assez rapidement et demande, de ce fait, une intervention toute aussi rapide sous peine de conséquences rénales irréversibles. Pour qu'il y ait développement d'une IRA post-rénale, il est essentiel que les deux reins soient affectés par l'obstruction ou que le rein non atteint par l'obstruction ne soit pas fonctionnel. La rétention urinaire va entraîner une diminution du DFG consécutive à des contrôles nerveux et humoraux et une augmentation de la pression intra-rénale.

a) Obstruction des voies excrétrices

Les principales causes d'IRA post-rénale sont les urolithiases, les bouchons muqueux, les caillots sanguins obstruant les uretères ou l'urètre, les agglomérats de débris cellulaires (conséquence d'une pyélonéphrite par exemple) ou les spasmes urétraux. Un certain nombre de substances médicamenteuses ont la capacité de précipiter au sein du système urinaire, c'est notamment le cas des sulfamides, de l'allopurinol, de la fluméquine ou de l'amoxicilline (cf. Tab III abréviation "Cry"). Ces substances représentent les principales causes d'IRA chez le chat mais sont peu répandues chez le chien.

Il a été prouvé que des causes alimentaires pouvaient être responsables d'obstruction. En effet, en 2008 en Chine, des cas d'IRA ont été rapportés chez des chiens ayant mangé une alimentation polluée par un mélange de mélanine et d'acide cyanurique. Ces deux composants réagissent avec l'acide urique et précipitent sous forme de cristaux dans les reins et d'urolithiases (Dobson et al, 2008).

Les masses abdominales ou pelviennes peuvent aussi être à l'origine d'une occlusion par compression extra-vésicale ou urétrale. Elles peuvent être liées à une hypertrophie prostatique, des néoplasies telles que le carcinome vésical, une cystite ou encore une endométrite. Des cas d'IRA post-rénales ont été observés chez des animaux présentant des fractures de l'os pénien ou du bassin suite à un violent traumatisme.

b) Rupture des voies excrétrices urinaires

La rupture des voies excrétrices urinaires entraînant la formation d'un uropéritoine est aussi une cause d'IRA post-rénale et nécessite une prise en charge très rapide de l'animal avec notamment la gestion de la brèche vésicale ou urétrale.

→ Bilan des causes d'IRA post-rénale (cf. Tab VI):

➢ **Causes les plus courantes d'IRA post-rénale**

• **Obstruction des voies excrétrices urinaires**
  ○ Lithiases vésicales ou urétrales (origine alimentaire, médicamenteuse...)
  ○ Caillots, débris, bouchons protéiques
  ○ Atonie vésicale
  ○ Infection urinaire vésicale
  ○ Masse abdominale ou pelvienne
  ▪ Tumeurs du col de l'utérus, de la prostate ou de la vessie
  ▪ Hypertrophie prostatique
  ▪ Endométrite
  ○ Fracture de l'os pénien ou du bassin
• **Rupture des voies excrétrices urinaires (uropéritoine)**

Tableau VI : Principales causes d'insuffisance rénale aiguë post-rénale chez le chien (d'après Schrier et Edelstein, 2010)

F. Diagnostic

Le diagnostic de l'IRA repose sur la mise en évidence d'une augmentation des paramètres rénaux (urémie et créatininémie). La présentation clinique de l'IRA est influencée à la fois par l'étiologie, la sévérité des lésions rénales, la durée d'évolution, les traitements précédents et les affections concomitantes. Le diagnostic repose le plus souvent sur une azotémie augmentée, une diminution de la diurèse, une altération de la composition urinaire et des images échographiques rénales modifiées.

L'évaluation quantitative du DFG est considérée comme le meilleur indice fonctionnel global de la fonction rénale. Celui-ci peut être déterminé par la mesure de la clairance rénale (ou plasmatique) de marqueurs appropriés. Pour cela, le marqueur doit posséder plusieurs caractéristiques : il doit être inerte, librement filtré par le glomérule, non réabsorbé et non sécrété par les tubules rénaux. Le marqueur de référence est l'inuline mais les marqueurs les plus utilisés chez les carnivores domestiques sont la créatinine et rarement l'iohexol (Goy-Thollot, Besse et al, 2006a ; Goy-Thollot, Chafotte et al, 2006b).

Afin d'établir un diagnostic, le plus précis possible, il est nécessaire que celui-ci soit fait par étapes, à savoir : confirmer l'IRA, réaliser le diagnostic différentiel entre les trois formes, déterminer les causes et lésions puis les complications (Cotard et Maurey, 2001).

1. Diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë

Le recueil des commémoratifs représente une étape essentielle pour orienter le diagnostic. En effet, celui-ci peut révéler une exposition de l'animal à des plantes ou des produits néphrotoxiques, à un nouvel environnement (présence de rats par exemple...), une anesthésie récente, une nouvelle médicamentation, un nouvel apport diététique, des difficultés à uriner (obstruction urétrale, rupture vésicale ou urétrale traumatique) ou une perte sanguine importante.

La seconde étape correspond à l'examen clinique. Il est rendu difficile par le fait que la symptomatologie est très peu spécifique de l'IRA : on retrouve assez communément une anorexie, un abattement, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), une déshydratation plus ou moins importante, voire parfois une surcharge volumique, une modification du volume urinaire (oligo-anurie, polyurie) ou de la miction (dysurie, pollakiurie) et plus rarement une distension de la paroi abdominale (uropéritoine), des crises épileptiformes, des troubles du rythme cardiaque et respiratoire, des modifications de la taille et de la consistance des reins ainsi qu'une douleur à la palpation. L'auscultation des muqueuses buccales, voire génitales permet la recherche d'une anémie (hémolyse ou hémorragie), d'un ictère (hémolyse, leptospirose), d'une congestion (anomalies cardiovasculaires). De plus, la palpation de l'abdomen est importante afin d'apprécier la taille des reins, de la vessie et de l'utérus. La mesure de la pression artérielle est essentielle pour un animal suspect d'IRA afin de déterminer si l'animal est hypotendu ou hypertendu en cas de surcharge volumique.

Le dosage de l'urée et de la créatinine sanguines est essentiel afin de confirmer une atteinte rénale. Les valeurs usuelles de l'urée chez le chien sont entre 3,1-10,9 mmol/L (soit 0,14-0,57 g/L) et de la créatinine sont entre 60-128 µmol/L (soit 5-18 mg/L) (Boyeaux et Goy-Thollot, 2015). Dans la plupart des cas, ces paramètres sont augmentés mais l'absence d'azotémie ne permet cependant pas d'exclure une IRA car l'urémie et la créatininémie ne sont pas forcément modifiées dans les premiers stades de la maladie. De plus, la distinction entre aiguë et chronique se fait sur la durée d'évolution des symptômes et des paramètres. Dans le cas d'une IRA, la maladie évolue en moins de 15 jours. Cette distinction peut se révéler difficile entre une IRA à diurèse conservée et une IRC lors de sa phase d'état ou entre la forme oligo-anurique de l'IRA et la phase terminale de l'IRC.

2. Diagnostic différentiel entre les trois formes d'insuffisance rénale aiguë

Une fois l'insuffisance rénale mise en évidence, des éléments anamnestiques, cliniques et paracliniques permettent de différencier la forme d'IRA. Le but est alors de rechercher l'existence de lésions pré-rénales, rénales ou post-rénales. Certains signes cliniques évocateurs permettent d'orienter rapidement le diagnostic (anurie, dysurie, pollakiurie, globe vésical, abdomen distendu...). La forme la plus aisée à diagnostiquer est l'atteinte post-rénale par obstacle.

Il est primordial de prélever des urines avant toute manœuvre médicale car la perfusion modifie les valeurs de ces analyses urinaires et leur interprétation.

a) Mesure de la densité urinaire

Elle est mesurée à l'aide d'un réfractomètre. La norme chez le chien se situe entre 1,025 et 1,035. La densité urinaire permet de distinguer les IRA pré-rénales qui présentent une densité élevée supérieure à 1,030 chez le chien (Osborne et al, 1995) et les IRA rénales qui, elles, présentent une densité couramment abaissée (comprise entre 1,012 et 1,029). Certains facteurs peuvent influer sur la valeur de la densité notamment la bilirubinurie et la glucosurie.

b) Examen de la bandelette urinaire

Généralement, il n'y a pas de modifications des paramètres de la bandelette dans le cas d'IRA pré-rénale. Lors d'IRA rénale, on observe fréquemment une protéinurie, signe d'une atteinte parenchymateuse et plus particulièrement d'une glomérulopathie ou d'une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë. Cette protéinurie n'est, cependant, pas interprétable dans le cas d'une hématurie, c'est pourquoi une étude du culot de centrifugation s'avère nécessaire.

Une glycosurie sans hyperglycémie est un signe important lors d'IRA parenchymateuse et notamment de tubulopathie proximale (Vaden et al, 1997).

Certaines formes d'IRA peuvent présenter une bilirubinurie consécutive à une hémolyse.
Une leucocyturie, accompagnée d'une hématurie, peut caractériser certaines formes d'IRA post-rénale.

c) Examen du culot urinaire après centrifugation

L'examen du culot urinaire peut montrer la présence d'érythrocytes, de leucocytes, de débris cellulaires, de cristaux ou d'agents pathogènes (bactéries, levures...). Ces éléments peuvent orienter sur la forme de l'IRA mais aussi parfois donner des informations importantes sur l'étiologie.

Les IRA pré-rénales ne présentent généralement pas de modification importante du culot.

Les IRA rénales s'accompagnent, de façon hétérogène, de la présence de cylindres (granuleux, épithéliaux, hématiques), voire même de cristaux (oxalate de calcium en cas d'intoxication à l'éthylène glycol) (Osborne et al, 1995).

Les IRA post-rénales peuvent s'accompagner d'une hématurie, leucocyturie ou cristallurie (surtout dans le cas d'urolithiases).

d) Analyses biochimiques urinaires

Afin de déterminer si l'animal présente une IRA pré-rénale ou une IRA rénale, il est possible d'avoir recours au dosage du sodium urinaire et au rapport "créatinine urinaire/créatinine plasmatique" lorsqu'il est impossible de trancher par le seul examen clinique et le dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique (Brown et al, 2015). Cependant, le dosage du sodium urinaire peut parfois ne pas être fiable étant donné qu'il existe des variations individuelles, c'est pourquoi il est préférable d'utiliser la fraction excrétée de sodium (Fe Na), calculée par la formule suivante :

Fraction excrétée de sodium (Fe Na) = ([Na]u*[Cr]p/[Na]p*[Cr]u)*100 en %
avec Na : concentration en sodium ; Cr : concentration en créatinine ; u : urinaire ; p : plasmatique

Dans le cas d'une IRA pré-rénale, le sodium est réabsorbé afin de maintenir la volémie et donc le dosage du sodium urinaire est inférieur à 20 mEq/L. Le tableau VII présente les valeurs de ces paramètres.

Tests	Forme pré-rénale	Forme rénale
Sodium urinaire	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Créatinine urinaire/créatinine plasmatique	> 40	< 20
Fraction de sodium excrété	< 1 %	> 2 %

Tableau VII : Critères biochimiques urinaires de différenciation des formes pré-rénales et rénales (d'après Cowgill et Langston, 2011)

Bilan (cf. Tab VIII):

	Forme pré-rénale	Forme rénale	Forme post-rénale
Anamnèse	Oligo-anurie	Oligo-anurie	Oligurie, anurie, dysurie, pollakiurie
Densité urinaire	Augmentée	Diminuée	Souvent diminuée
Bandelette urinaire	-	Protéinurie, glucosurie	Hématurie, leucocyturie
Culot urinaire	-	Cylindrurie, cristallurie	Cristallurie, hématurie, leucocyturie
Sodium urinaire	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L	-
Créatinine urinaire/ créatinine plasmatique	> 40	< 20	-
Fraction de sodium excrété	< 1 %	> 2 %	-

Tableau VIII : Diagnostic différentiel des formes d'insuffisance rénale aiguë

3. Diagnostic étiologique et/ou lésionnel

L'anamnèse peut parfois permettre de déterminer, à elle seule, la cause de la néphropathie, mais cela est relativement rare et il est souvent nécessaire d'avoir recours à des examens complémentaires.

a) Recueil des commémoratifs et examen clinique

Comme vu précédemment, cette étape est fondamentale afin d'émettre ou de réfuter certaines hypothèses. L'anamnèse est basée sur l'âge de l'animal, les facteurs de prédisposition, le mode de vie et le lieu de vie, les médicaments ou substances potentiellement administrés, les possibilités d'une hypoperfusion rénale (consécutive à une anesthésie, un choc, une arythmie).

L'examen clinique peut révéler une hyperthermie (processus infectieux : néphrite infectieuse, pyomètre...), une anémie (hémolyse ou hémorragie), un ictère plus ou moins important (leptospirose, babésiose) ou une congestion (anomalies cardiovasculaires). L'auscultation peut révéler une cardiopathie ou une arythmie à l'origine d'une IRA fonctionnelle consécutive à l'hypoperfusion rénale. La palpation abdominale permet d'évaluer la taille des reins, de la vessie (globe vésical), de l'utérus (pyomètre) ou de mettre en évidence un épanchement (uropéritoine).

Cependant, il est nécessaire d'avoir recours à des examens complémentaires afin de s'assurer de son diagnostic.

b) Examens sanguins

Dans un premier temps, il est nécessaire de réaliser une numération et formule sanguine, ce qui peut révéler : une anémie, une leucocytose (infection du tractus urinaire, néphrite, intoxication à l'éthylène glycol), une thrombopénie (ehrlichiose). Un frottis sanguin peut révéler la présence de certains parasites (babesia). La réalisation de sérologies s'avère parfois essentielle dans la recherche de l'étiologie et notamment dans le cas d'une suspicion de leptospirose (Littman, 2011).

Des examens biochimiques sanguins complémentaires peuvent parfois permettre de soupçonner l'origine de l'IRA, c'est le cas pour une hypocalcémie dans le cas d'une intoxication à l'éthylène glycol, une hypercalcémie (intoxication à la vitamine D, syndrome paranéoplasique, hyperparathyroïdie, néphropathies juvéniles) ou une hyperbilirubinémie (hémolyse).

c) Examens urinaires

Dans de rares cas, l'analyse du culot permet de définir l'origine de l'IRA comme lors des intoxications à l'éthylène glycol (présence de cristaux d'oxalate de calcium caractéristiques). La réalisation d'une bandelette urinaire ne doit jamais être négligée mais il faut tenir compte des variations journalières lors de la prise des urines, ceci peut être rendu difficile dans le cas d'un animal anurique, c'est pourquoi il faut parfois avoir recours au sondage urinaire ou à la cystocentèse. Il est aussi possible de réaliser un examen cytobactériologique des urines lors de suspicion d'infection du tractus urinaire.

La mesure du rapport "Protéines urinaires/créatinine urinaire" (PU/CU) permet d'orienter vers certaines origines lésionnelles, il permet de s'affranchir du calcul de la diurèse quotidienne pratiquement impossible à déterminer dans la pratique vétérinaire. Ce rapport n'est pas utilisable lors d'hématurie ou de contamination importante des urines. Dans le cas des lésions suivantes, le rapport "PU/CU" est modifié (Harley et Langston, 2012):

- Chien sain : rapport < 0,5
- Tubulopathie : rapport > 0,5
- Glomérulonéphrite : rapport de l'ordre de 5 à 6
- Amyloïdose : rapport de l'ordre de 22 à 25

d) Bilan sur les perspectives d'avenir : les biomarqueurs

Actuellement, de nouveaux marqueurs d'atteinte rénale sont en cours d'étude ou alors non encore utilisés en routine ; il s'agit de biomarqueurs identifiant le site et la sévérité de l'atteinte. Les caractéristiques principales des biomarqueurs sont sa spécificité, sa capacité à détecter les stades débutants, la sévérité des lésions , son caractère non-invasif, son faible coût, sa rapidité d'analyse et si possible son caractère prédictif (Cobrin et al, 2013). Certains de ces biomarqueurs sont détaillés dans cette partie (cf. Tab IX) mais de nombreux autres sont en cours d'évaluation et ne sont pas présentés.

Biomarqueurs	Nature du prélèvement	Interprétation en médecine vétérinaire
Cystatine C	Sérum / urines	Marqueur des atteintes glomérulaires ou tubulaires
NAG	Urines / plasma / sérum	Marqueur d'atteinte tubulaire proximale Marqueur d'IRA secondaire à un pyomètre, à la leishmaniose et aux néphrotoxines
GGT	Urines	Marqueur utilisé dans le diagnostic de l'IRA secondaire à la néphrotoxicité de la gentamicine
NGAL	Urines	Marqueur de l'atteinte rénale ischémique au sein des tubules
KIM-1 / IL-18	Urines	Marqueurs de détection de l'IRA ischémique et de la nécrose tubulaire aiguë

Tableau IX : Principaux biomarqueurs utilisables en médecine vétérinaire (d'après Cobrin et al, 2013 ; De Loor et al, 2013 ; Segev et al, 2013)

(Abréviations : N-acétyl- β-D glucosaminidase (NAG) ; gammaglutamyl-transpeptidase (GGT) ; Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) ; Kidney injury molecule-1 (KIM-1) ; Interleukine-18 (IL-18))

e) Imagerie

La radiographie et l'échographie sont la plupart du temps indispensables et complémentaires afin de déterminer l'étiologie mais surtout les lésions rénales associées à l'IRA.

La radiographie permet d'évaluer la taille des reins (2,5 à 3,5 fois la longueur de L2), la taille de la vessie et elle peut révéler la présence de néphrolithes ou d'urétérolithes mais ceux-ci ne sont pas obligatoirement observables (Langston et Eatroff, 2015). C'est pourquoi, si l'obstruction est envisagée mais pas confirmée à la radio, il est possible d'avoir recours à la pyélographie antérograde qui va permettre, par l'intermédiaire d'un produit de contraste, de révéler la présence, la localisation et le degré de l'obstruction (Rivers et al, 1997). Il est aussi possible d'avoir recours à l'imagerie tomographique mais celle-ci n'est pas utilisée en routine lors de suspicion d'IRA.

L'échographie permet de mesurer la taille des reins de façon plus précise ainsi que d'évaluer leur forme et l'architecture des différentes parties du rein : cortex, médulla et jonction corticomédullaire. Elle est utile pour confirmer la présence d'un épanchement abdominal, voire le site de la rupture dans le cas d'uropéritoine. De plus, la comparaison des concentrations en créatinine dans le liquide de l'épanchement et dans le plasma permet de diagnostiquer l'existence d'urine dans l'abdomen. Lors d'uropéritoine, la concentration en créatinine de l'épanchement est supérieure à celle du plasma. La présence d'une accumulation de fluide sous-capsulaire peut aussi être mise en évidence et être la conséquence d'une infection, d'une inflammation, d'un toxique (éthylène glycol) ou parfois d'une néoplasie. Une pyélectasie peut être observée lors de pyélonéphrite.
L'utilisation de l'échographie doppler permet de vérifier le flux sanguin au niveau rénal et ainsi de diagnostiquer une possible IRA pré-rénale (Rivers et al, 1997).

f) Biopsie rénale (histo-cytologie)

Impérativement en dernier recours, la biopsie rénale est envisageable s'il y a un doute sur la chronicité de l'infection avec des lésions échographiques visibles et sans amélioration suite à l'instauration d'un traitement (Lees et Bahr, 2011). Elle peut aussi être pratiquée en cas de suspicion de tumeurs (surtout lymphome) et d'affections congénitales. La biopsie échoguidée est réalisée par laparotomie ou directement par laparoscopie.

La biopsie permet l'instauration d'un traitement adapté dans certains cas, c'est notamment le cas s'il y a un doute entre une amyloïdose et une glomérulonéphrite. Parfois, la biopsie peut aussi permettre d'établir un pronostic. La présence de sites de régénération de l'épithélium basal améliore le pronostic.

Les contre-indications à la réalisation d'une biopsie sont une coagulopathie, une hydronéphrose, une maladie polykystique rénale et la présence d'abcès rénaux. Les complications sont rares mais de légers hématomes rénaux peuvent se produire. Une hématurie transitoire est parfois observée et de rares cas d'hydronéphroses ont été décrits.

4. Conséquences et complications métaboliques et infectieuses associées

Etant donné la diversité des fonctions rénales, de nombreuses complications sont à craindre lors de la prise en charge de patients atteints d'IRA.

a) Complications hydro-électrolytiques

(1) Dysrégulation de la volémie

Les troubles de l'hydratation sont très souvent rencontrés lors d'IRA chez le chien. En effet, on peut observer, soit une déshydratation associée à une hypovolémie, soit une surcharge volémique.

La plupart des causes d'IRA entraînent des pertes hydriques importantes dues aux vomissements, à la diarrhée ou à la polyurie. Ces pertes sont alors la cause d'une déshydratation et d'une hypovolémie plus ou moins sévères selon la cause et l'intensité des signes digestifs.

Lors d'IRA pré ou post-rénales, la déshydratation extracellulaire doit être corrigée rapidement. En l'absence de correction, une IRA pré-rénale peut se transformer en IRA rénale avec une aggravation du pronostic. De même, si la déshydratation n'est pas corrigée lors d'IRA rénale, les lésions rénales peuvent s'aggraver. Une attention particulière doit être portée lors de vomissements ou de diarrhée dans les syndromes urémiques. Un traitement symptomatique doit être instauré en plus de la correction hydrique.

Il faut impérativement adapter la réhydratation pour que les apports et les pertes s'équilibrent. Il faut également être vigilant lors de la levée d'obstacle des IRA post-rénales ou lors de la reprise de la diurèse dans les formes oligo-anuriques des IRA rénales (leptospirose).

Inversement, une surcharge hydrique et une hypervolémie sont des complications fréquentes de l'hospitalisation et d'une fluidothérapie trop agressive (Cowgill et Francey, 2005). Cet état hypervolémique peut être la cause d'œdèmes pulmonaires ou périphériques, d'effusions pleurales, d'hypertension et d'une insuffisance cardiaque congestive.

(2) Déséquilibre potassique

Le potassium est filtré et réabsorbé à 90 % par le tube contourné proximal et l'anse de Henlé. L'hyperkaliémie est la principale complication électrolytique. L'excrétion de potassium est diminuée dans le cas d'un flux sanguin rénal diminué (IRA pré-rénale), d'une diminution du DFG, d'une diminution du flux tubulaire (IRA oligo-anurique), d'un défaut de sécrétion tubulaire (uropathies obstructives) et d'un déficit en aldostérone (Cowgill et Langston, 2011).
L'hyperkaliémie est définie pour une kaliémie supérieure à 5,5 mEq/L. Il existe différents grades :

- $[K^+] < 6$ mEq/L : moyenne
- $[K^+] = 6\text{-}8$ mEq/L : modérée
- $[K^+] > 8$ mEq/L : sévère

Une hyperkaliémie est fréquemment observée lors de la phase d'état des IRA rénales et post-rénales. Elle est à l'origine de nombreuses complications compte tenu de l'intervention du potassium dans les gradients transmembranaires. Les principales manifestations sont les complications cardiaques : diminution de la contractilité cardiaque, troubles de la conduction et arythmies cardiaques.

Généralement, les premiers symptômes cardiaques apparaissent pour une kaliémie supérieure à 6,5 mEq/L et sont caractérisés par une bradycardie et des modifications morphologiques des complexes QRST sur le tracé. Au-delà de 8 mEq/L, les complications cardiaques sont très sévères avec parfois des arythmies fatales, des fibrillations ventriculaires et des asystolies (Parham et al, 2006). Des complications neuromusculaires peuvent aussi être constatées telles que paresthésie, hyporéflexie, faiblesse musculaire, paralysie ascendante et difficultés respiratoires.

Il faut toujours rechercher une potentielle hyperkaliémie car les conséquences cardiaques peuvent être très graves et engager le pronostic vital. A l'inverse, lors de la reprise de la diurèse, une hypokaliémie (kaliémie inférieure à 3,5 mEq/L) peut apparaître et va nécessiter une complémentation en potassium. Un suivi de la kaliémie quotidien et minutieux avec des examens ECG réguliers est recommandé au cours de l'hospitalisation d'un animal atteint d'IRA.

(3) Déséquilibre phosphocalcique

L'hypocalcémie est très fréquente lors d'IRA. Elle est favorisée par l'hypoalbuminémie, l'hyperphosphatémie et les dépôts calciques dans les tissus mous. L'hypocalcémie ne se traduit généralement pas par des signes cliniques compte tenu de l'acidose métabolique souvent associée à l'IRA (Cotard, 1993). En revanche, il est conseillé de suivre la calcémie ionisée après correction de l'acidose métabolique.

L'hypercalcémie est rare mais elle peut, à la fois, être une cause d'IRA et une éventuelle complication majorant les lésions rénales existantes.

b) Complications acido-basiques

Les reins sont le principal site de régulation de l'équilibre acido-basique. L'acidose métabolique est une complication fréquente lors d'IRA, en particulier dans des formes oligo-anuriques. Elle résulte de la production excessive d'acides issus du métabolisme, de la diminution de leur filtration rénale et de la baisse de réabsorption/régénération des bicarbonates. Lors d'acidoses très sévères, des arythmies, des troubles de la contractilité cardiaque, une diminution de la pression artérielle, des troubles respiratoires (tachypnée) sont observés (DiBartola, 2006). Cette acidose métabolique contribue à l'installation d'un état de stupeur, de léthargie et de coma chez l'animal atteint d'IRA.

En cas de vomissements importants, en relation avec la cause de l'IRA ou avec les conséquences métaboliques (stimulation du centre du vomissement par les toxines urémiques), une alcalose métabolique peut survenir (DiBartola, 2006).

Il faut impérativement déterminer le statut acido-basique du patient avant d'effectuer une correction en le perfusant. Un suivi régulier est nécessaire afin d'évaluer au mieux les déséquilibres acido-basiques : dosage des bicarbonates, détermination du pH sanguin et des gaz du sang veineux.

c) Complications hématologiques

Différentes manifestations hématologiques sont possibles au cours de l'IRA, une anémie normochrome, normocytaire, peu voire non régénérative, en relation avec la baisse de la synthèse rénale d'érythropoïétine (EPO) est fréquemment rencontrée. Les toxines urémiques peuvent être à l'origine de saignements des suites d'une thrombopathie entraînant des troubles de la coagulation. Ils sont alors caractérisés par un purpura, des pétéchies, des ecchymoses, des épistaxis et des hémorragies gastro-intestinales (Galbusera et al, 2009). La maladie sous-jacente cause de l'IRA (leptospirose) peut elle-même générer des saignements, des troubles de la coagulation et une hémolyse. Une IRC en phase de décompensation finale peut aussi être responsable d'une anémie grave.

L'intensité de l'anémie dépend principalement de l'affection causale de l'IRA notamment dans le cas d'hémolyse, d'hémorragie ou de déshydratation sévères.

d) Complications infectieuses

Les patients atteints d'IRA présentent un risque infectieux élevé, consécutif à une immunodéficience et notamment le risque de sepsis au cours de l'évolution de l'IRA est non négligeable. L'infection peut être iatrogène à la suite de la pose d'un cathéter ou d'un sondage urinaire ou alors secondaire à une surinfection d'origine pulmonaire, digestive ou urinaire (Haag-Weber et Horl, 1993).

C'est pourquoi, il faut impérativement respecter les règles d'asepsie dans la prise en charge d'un patient atteint d'IRA (changement de cathéter toutes les 48-72h ; limiter au maximum les sondages urinaires...).

G. Traitements

La mise en place d'une stratégie thérapeutique est essentielle car les lésions rénales peuvent être réversibles et retrouver leurs fonctions. En effet, lors d'atteinte rénale aiguë, les néphrons détériorés peuvent retrouver l'intégrité de leur structure et de leurs fonctionnalités à la seule condition que les membranes basales des tubules n'aient pas été gravement endommagées et que les cellules épithéliales tubulaires restent en nombre suffisant, de sorte qu'elles puissent, à nouveau, proliférer et tapisser les tubules rénaux. Ainsi, 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 n'ont plus la capacité à concentrer ni diluer l'urine. Lorsque les cellules épithéliales nécrosées ont été remplacées par un épithélium régénéré, les organites cytoplasmiques nécessaires à la réabsorption et à la sécrétion tubulaire se développent et la fonction de concentration et dilution de l'urine est finalement récupérée. Les membranes basales tubulaires intactes sont indispensables pour la régénération tubulaire car elles fournissent un maillage permettant une reconstruction ordonnée des tubules par les cellules épithéliales régénérées. Dans le cas de membranes tubulaires basales fortement détériorées, la perte d'un

support continu peut avoir pour conséquence, l'absence d'une ré-épithélialisation 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 et les facultés rénales ne sont pas retrouvées (Crowell et al, 1995).

En dehors de la thérapeutique causale, le traitement de l'IRA, quelle que soit sa forme, comporte plusieurs étapes indissociables. Avant toute mise en place d'un traitement, il est nécessaire de réaliser un prélèvement d'urine essentiel au diagnostic.

1. Correction des déséquilibres hydro-électrique et acido-basique

La correction et le maintien de l'état d'hydratation ainsi que des équilibres électrolytiques et acido-basiques représentent les étapes principales du traitement de l'IRA.

a) Correction des troubles de la volémie

La priorité est donnée au rétablissement d'une hémodynamique systémique et rénale normale ainsi qu'à la production de l'urine. En l'absence de risque de cardiopathie congestive ou de choc hypovolémique, les déficits hydriques sont comblés par l'apport de cristalloïdes par voie intraveineuse dans les 4 à 6 heures suivant l'administration à la clinique (Ross, 2011).

Le volume de soluté à administrer est fonction de la déshydratation extracellulaire (cf. Tab X) :

% déshydratation x poids vif (en kg) x 1000 = quantité à administrer (en mL)

Pourcentage de déshydratation	Signes cliniques
< 5 %	• Aucun
5 %	• Pli de peau légèrement persistant (<2 secondes)
6-8 %	• Pli de peau persistant (>2 secondes) • Muqueuses buccales collantes • Temps de remplissage capillaire augmenté (>2 secondes) • Enophtalmie modérée
10-12 %	• Pli de peau persistant • Muqueuses buccales sèches • Temps de remplissage capillaire largement augmenté • Enophtalmie marquée • Choc hypovolémique (abattement, tachycardie, pouls filant, extrémités froides...)
12-15 %	• Troubles neurologiques • Mort imminente

Tableau X : Evaluation du pourcentage de déshydratation

Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % est généralement le soluté de choix en première intention car le Ringer-lactate est plus riche en potassium (4 mEq/l), ce qui pourrait aggraver l'hyperkaliémie. Cependant, le NaCl 0,9 % est à éviter lors d'acidose métabolique car il est acidifiant. Lors de déshydratations importantes associées à une hypovolémie et une hypotension sévères,

l'usage de bolus (10-30 mL/kg) de cristalloïdes à haut débit (90 mL/kg) peut être recommandé. Les colloïdes sont à éviter.

Dans tous les cas, la fluidothérapie doit être réalisée avec précaution, surtout pour les animaux oliguriques ou anuriques. Il faut toujours rester vigilant quant aux risques d'hyperhydratation dont les symptômes principaux sont une tachycardie et un œdème pulmonaire, c'est pourquoi un monitoring cardio-vasculaire est mis en place pour chaque animal. Une fois la déshydratation corrigée, les solutés administrés doivent couvrir les besoins de base et les pertes (vomissements, diarrhée...). La fluidothérapie de maintenance se situe alors autour de 2-4 mL/kg/h. La diurèse doit être systématiquement quantifiée en parallèle.

b) Correction de l'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est une urgence qu'il faut rapidement gérer, car elle entraîne de graves troubles cardiaques et peut être mortelle. Il est tout d'abord essentiel de placer l'animal sous monitoring ECG afin de prévenir toute complication cardiaque.
Le traitement de l'hyperkaliémie a 3 objectifs :

-Protéger le myocarde et lutter contre les effets arythmogènes de l'hyperkaliémie
-Eliminer du K^+ au niveau rénal
-Rétablir le K^+ en position intracellulaire.

Face à une hyperkaliémie modérée à sévère, il faut suivre plusieurs étapes (Ahmed et Weisberg, 2001 ; Cowgill et Francey, 2005) :
- Première étape : administration de gluconate de calcium à 10 % (0,5-1 mL/kg) : il n'a aucun effet sur la kaliémie mais possède des effets protecteurs myocardiques contre les effets arythmogènes de l'hyperkaliémie.
- Deuxième étape : il s'agit de traiter directement l'hyperkaliémie, plusieurs protocoles sont possibles :

- Insuline cristallisée 0,25-1 UI/kg en intraveineuse (ACTRAPID®) + 1-2 g de glucose/UI d'insuline administrée en intraveineuse lente : en effet, par l'intermédiaire d'un cotransporteur, l'insuline fait rentrer le potassium et le glucose dans les cellules. C'est pourquoi du glucose est injecté afin d'éviter une possible hypoglycémie induite par l'administration d'insuline. Dans ce cas de figure, la glycémie est suivie rigoureusement afin d'éviter toute complication liée à un état hypoglycémique.
- Bicarbonate de sodium (0,5 à 1mEq/kg) : action hypokaliémiante par transfert des ions K^+ dans la cellule. De plus, son caractère alcalinisant est intéressant lors d'acidose métabolique.
- Agoniste Beta-2-adrénergique : salbutamol (Ventoline®). Il est utilisé couplé avec une chambre d'inhalation (Aerocat®) à raison d'un "puff" pour 3 inhalations. Son rôle est de faire rentrer le potassium dans les cellules en stimulant la pompe Na^+/K^+/ATP-ase (Boyeaux et Goy-Thollot, 2015)
- Dans le cas d'hyperkaliémie sévère réfractaire aux traitements, la dialyse péritonéale et surtout l'hémodialyse sont utilisables en dernier recours.

En cas d'hyperkaliémie moyenne à modérée, si le fonctionnement rénal est correct, l'hyperkaliémie est facile à corriger. Pour cela, on réalise une fluidothérapie de NaCl 0,9 % et on tente de rétablir une diurèse si celle-ci est perturbée. Du furosémide est parfois utilisé si l'animal est oligo-anurique.

Il convient de surveiller la kaliémie à la reprise de la diurèse car il est fréquent que les animaux présentent, par la suite, des hypokaliémies. Dans le cas d'une hypokaliémie, il faut

supplémenter l'animal en chlorure de potassium. Une complémentation *per os* (1 à 3 mEq/L) ou par voie intraveineuse (calculée en fonction de la kaliémie) peut être administrée.

c) Correction de l'acidose métabolique

L'acidose métabolique moyenne à modérée (bicarbonates supérieurs à 15 mEq/L) se résout le plus souvent par la fluidothérapie. Cependant, les acidoses plus sévères (bicarbonates inférieurs à 15 mEq/L) requièrent une complémentation en bicarbonates. Le pH sanguin est ainsi corrigé pour atteindre 7,2 avec une concentration en bicarbonates de 14-16 mEq/L afin de stabiliser la conduction et la contractilité cardiaque ainsi que la kaliémie.

La complémentation se calcule par la formule suivante :

Dose de bicarbonates (en Meq) = poids vif (en kg) x 0.3 x déficit en bicarbonates

La moitié de la dose calculée est injectée par voie intraveineuse dans les 30 premières minutes puis le reste est administré dans les 2 à 4 heures suivantes (Cowgill et Francey, 2005). Un suivi des gaz sanguins est réalisé à la fin du traitement. Il est également possible d'administrer 1 mEq/L.

2. Epuration des déchets azotés

Si l'administration initiale d'une fluidothérapie adaptée aux pertes estimées n'induit pas une diurèse suffisante dans les 6 à 12 premières heures, alors il est nécessaire d'avoir recours à des techniques d'EER ou, si elles sont impossibles à mettre en place, de diurèse forcée.

a) Les techniques par diurèse forcée

Avant toute utilisation d'une technique de diurèse forcée, il est nécessaire que l'animal soit stabilisé. Ces protocoles sont à utiliser en priorité dans la phase I des IRA oligo-anuriques, conservant ainsi une diurèse dite forcée. Si le volume urinaire est inférieur à 1 mL/kg/h durant la phase de réhydratation, il convient alors d'avoir recours aux diurétiques. La mise en œuvre de cette diurèse vise à faciliter les traitements des déséquilibres hydro-électrolytiques (notamment l'hyperkaliémie) et acido-basiques.

Les diurétiques fréquemment utilisés sont le furosémide et le mannitol par voie intraveineuse. Le choix du diurétique se porte sur l'un ou l'autre mais dans aucun cas, les deux diurétiques ne doivent être utilisés ensemble.

Le mannitol est un sucre inerte à pouvoir osmotique qui augmente le volume intravasculaire et le flux tubulaire. Il lutte contre l'obstruction de la lumière tubulaire. Il possède aussi une faible action vasodilatatrice qui met en jeu les prostaglandines ou la libération du facteur atrial natriurétique. S'il est administré de façon précoce, le mannitol peut améliorer le DSR (Behnia et al, 1996). Il est à proscrire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de surcharge volumique sévère et d'œdème pulmonaire.

Le mannitol est injecté par voie intraveineuse en première dose, dite dose-test, à 0,25-1 g/kg en 20 minutes. La diurèse est surveillée pendant une heure et doit devenir supérieure à 1-2 mL/kg/h. Si la diurèse est rétablie en moins d'une heure, il convient de surveiller l'état d'hydratation de façon attentive et de mettre en place une perfusion continue de mannitol à 1-2 mg/kg/min ou de réinjecter, toutes les 4 à 6 heures, une bolus de 0,25-0,5 g/kg de mannitol.

Dans le cas où la diurèse n'est pas rétablie après une heure de thérapie ou si elle reste inférieure à 1 mL/kg/h, un nouveau bolus de 0,25 à 0,5 g/kg peut être administré avec beaucoup de précautions. Il est déconseillé de renouveler l'injection compte tenu des risques de surcharge volémique par expansion du volume extracellulaire, potentiellement responsable d'un œdème aigu du poumon (Langston, 2010). Il est alors conseillé d'avoir recours aux techniques d'EER.

Le furosémide est un diurétique de l'anse qui augmente le débit urinaire en inhibant la réabsorption de NaCl. Selon certains auteurs, l'administration seule de ce diurétique est moins efficace que l'association furosémide-dopamine (Cowgill et Langston, 2011). La dopamine augmente le DSR et le DFG, ce qui favorise ainsi l'excrétion de sodium par les reins (Sigrist, 2007). Cependant, la dopamine est à utiliser avec précaution car ses effets dépendent de la dose administrée et que c'est une catécholamine à pouvoir inotrope positif qui augmente la pression artérielle. Or, beaucoup de patients en IRA sont oligo-anuriques ou anuriques et souffrent de surcharge volumique et d'hypertension associée.

Le furosémide est injecté par voie intraveineuse en bolus à 2-4 mg/kg sur 10 à 30 minutes. La diurèse et la pression sanguine sont contrôlées pendant la première heure. Si la diurèse est supérieure à 1-2 mL/kg/h dans les 30 minutes, une nouvelle injection de furosémide est administrée à la dose de 2-4 mg/kg. En cas de maintien de la diurèse 8 heures après le début du protocole, une nouvelle injection de 2-4 mg/kg de furosémide ou une perfusion lente à 0,25-1 mg/kg/h est réalisée.
Dans le cas où la diurèse n'est pas rétablie une heure après le bolus initial, la marche à suivre est différente selon les auteurs. Une association furosémide à 2-4 mg/kg et dopamine à la dose de 2-5 µg/kg/min peut être recommandée (Cotard, 2001). En cas d'échec après quatre heures de traitement, une technique d'EER doit être mise en œuvre.

Dans les cas où la diurèse devient supérieure à 1-2 mL/kg/h, il est important de surveiller l'état d'hydratation ainsi que la kaliémie des patients. La diurèse pouvant augmenter très fortement, une déshydratation extracellulaire et une hypokaliémie sont classiquement observées.

L'utilisation de diurétiques dans le traitement de l'IRA reste très controversée cependant les risques et contre-indications sont jugés comme faibles, l'essentiel étant d'instaurer un protocole de diurèse forcée lorsque l'hémodynamique du patient est bien stabilisée (Bagshaw et al, 2007).

b) Les techniques d'épuration extrarénale

(1) La dialyse péritonéale

Depuis une vingtaine d'année, cette technique est de moins en moins utilisée et supplantée par l'hémodialyse mais elle reste tout de même utilisée car elle demande moins de matériel et de technique que l'hémodialyse.

Cette technique est bien tolérée par les animaux d'un point de vue cardiovasculaire mais un monitorage est tout de même réalisé. Elle induit un risque septique par contamination bactérienne du drain.

Le principe repose sur une filtration des ions et des solutés entre les capillaires sanguins péritonéaux et la solution de dialyse à travers la membrane péritonéale qui est semi-perméable. L'échange de fluides se fait par la création d'un gradient osmotique avec le soluté de dialyse (Cooper et Labato, 2011) : c'est l'ultrafiltration. Les échanges d'ions et des molécules de petite taille se font par diffusion et convection.

Le matériel se compose de cathéters de dialyse péritonéale dont il existe plusieurs modèles (drain de Tenckhoff®, Blake silicon fluted drain®, drain de Jackson Pratt®, Anicath®...) et de bains de dialyse prêts à l'emploi (Dianéal®) ou qu'il est possible de réaliser au sein de la clinique. En effet, des solutions de 1,5 % de glucose pour les patients normovolémiques et de 2,5 à 4,25 % de glucose pour

les patients en surcharge volémique sont utilisées. Le bain utilisé contient une forte concentration en glucose et lactate, du sodium, du potassium et du calcium. Son pH est bas et son osmolarité est élevée afin de permettre les échanges. Il est conseillé d'ajouter de l'héparine à 500 UI/l afin d'éviter l'obstruction du cathéter par de la fibrine (Labato, 2000).

Le cathéter de dialyse péritonéale est mis en place chirurgicalement en position paramédiane et de façon aseptique afin de minimiser le risque de péritonite septique. La position du cathéter est choisie de façon à éviter au maximum les risques d'obstruction. Le protocole doit être réalisé avec précaution afin d'optimiser les échanges (cf. Fig 5). Le dialysat est réchauffé et injecté dans la cavité péritonéale à 10-20 mL/kg sur une période de 5 à 10 minutes. Il est ensuite récupéré au bout de 30 à 40 minutes par gravité sur une vingtaine de minutes. La quantité de liquide récupéré doit être la même que celle de liquide injecté dans le cas d'animaux normovolémiques et elle doit être supérieure dans le cas d'animaux en surcharge volémique. Les séances peuvent être répétées toutes les 1 à 2 heures et il faut, en général, au minimum 5 cycles de dialyse par jour. Par la suite, les cycles de dialyse durent entre 3 et 6 heures. Les séances doivent se dérouler avec la plus grande asepsie possible.

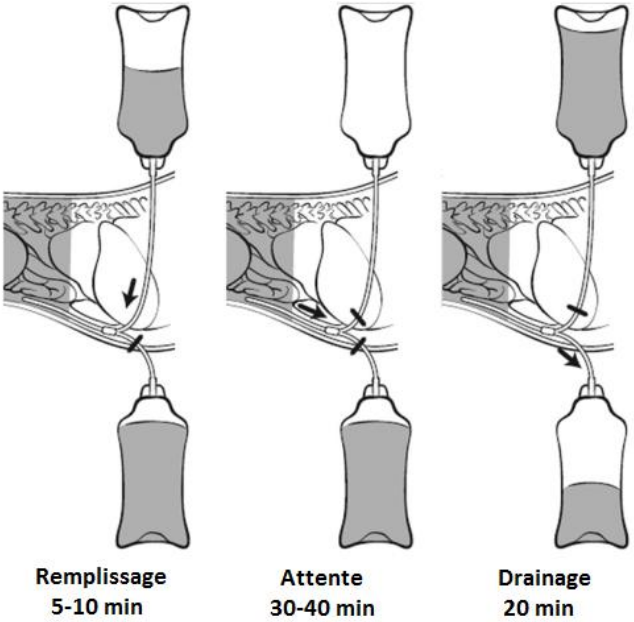

Figure 5 : Protocole de dialyse péritonéale (d'après Cooper et Labato, 2011)

L'efficacité de la dialyse péritonéale est basée sur l'amélioration clinique de l'animal et sur le dosage horaire de l'urée au cours des séances. Une dialyse efficace abaisse l'urémie de 0,1 à 0,3 g/L/h. La durée de la dialyse est fonction de l'amélioration clinique et de la normalisation des paramètres rénaux. En moyenne, la durée est comprise entre 5 et 10 jours mais elle peut, dans certains cas extrêmes, aller jusqu'à 3-4 semaines (Ross et Labato, 2013).

Les complications sont d'ordres techniques (obstruction du cathéter), infectieux (risque de péritonite important) ou métaboliques (hypoalbuminémie, surcharge hydrique ou épanchements péritonéaux). La contamination de la cavité abdominale est fréquente et il est recommandé dans ce cas de réaliser des lavages péritonéaux entre deux séances de dialyse (Bersenas, 2011).

Le taux de survie avec cette technique est très variable selon les études, il est plutôt faible et varie de 24 à 67 % (Crisp et al, 1989 ; Nam et al, 2009) mais une étude a montré que les chiens

atteints de leptospirose avaient un taux de survie plus élevé d'environ 80 % avec la dialyse péritonéale (Beckel et al, 2005).

Bien que la dialyse péritonéale semble très attractive, le faible taux de survie et les complications infectieuses non négligeables ont fait que cette technique est, actuellement supplantée par l'hémodialyse. La meilleure indication de cette technique reste cependant l'uroabdomen. Elle permet de stabiliser l'animal avant de pratiquer la chirurgie réparatrice.

(2) L'hémodialyse

La dialyse sanguine par circulation extracorporelle est devenue durant les 20 dernières années la thérapie de choix dans la gestion des IRA. Néanmoins, sa faible disponibilité et son coût élevé la rendent peu accessible. Cette pratique est réalisée uniquement dans les centres hospitaliers vétérinaires ou dans certaines cliniques spécialisées et à l'heure actuelle, seuls quelques centres en France et en Europe la proposent.

L'hémodialyse doit être rapidement envisagée lorsque les paramètres rénaux s'aggravent ou lorsque ceux-ci ne s'améliorent pas de manière significative après 24 ou 48 heures de fluidothérapie. Les azotémies sévères (lorsque la créatinine est supérieure à 800 µmol/l) et l'apparition d'une oligo-anurie, de signes de surcharge volumique, la persistance d'une hyperkaliémie et/ou d'une acidose métabolique malgré la perfusion et les techniques de diurèse forcée doivent orienter rapidement vers l'hémodialyse. Les intoxications sont aussi une bonne indication afin d'éliminer le toxique.

Si à ce stade, le patient est dans l'impossibilité de bénéficier de séances d'hémodialyse, il faut informer le propriétaire sur le caractère très sombre du pronostic et que le décès de l'animal est quasiment inéluctable.

Ce paragraphe sera développé en détail dans la deuxième partie. Par la suite, le terme d'EER sera utilisé dans le cas d'EER avec circulation extracorporelle comme lors de l'hémodialyse.

3. Soutien nutritionnel

Lors d'IRA, les besoins caloriques sont très élevés compte tenu du catabolisme intense. L'hypercatabolisme protéique produit des déchets azotés qui exacerbent le syndrome urémique. Il a été démontré expérimentalement chez le chien anéphrique que l'apport d'acides aminés diminuait le taux d'urée et allongeait la durée de vie de l'animal (Brown et Finco, 1992). De plus, chez l'homme, les patients atteints de néphropathies aiguës et recevant des acides aminés et du glucose hypertonique, voient leur créatininémie et urémie s'abaisser plus rapidement que les patients recevant uniquement du glucose hypertonique. La guérison de ces patients est accélérée et la perte de poids ainsi que les signes de l'urémie sont diminués.

Le but du soutien nutritionnel est d'assurer les besoins énergétiques et protéiques, de minimiser l'azotémie, de minimiser les troubles électrolytiques, vitaminiques, minéraux et acido-basiques ainsi que d'aider à la régénération rénale. Le régime nutritionnel idéal pour les chiens atteints d'IRA n'est pas défini mais d'après certaines études, le régime devrait être riche en énergie, réduit en protéines, potassium, sodium et phosphore.

Les animaux sont anorexiques, nauséeux ou présentent des vomissements et des troubles digestifs. Il est peu probable qu'ils réussissent à couvrir leurs besoins nutritionnels par une prise alimentaire spontanée. La pose d'une sonde nasogastrique ou d'oesophagostomie est vivement recommandée (Delaney et al, 2006). Les besoins énergétiques au repos (BER) doivent être couverts et sont calculés par la formule suivante (Elliott, 2011) :

$$\textbf{BER (kcal EM/j) = 80 à 132 x [poids vif en kg]}^{0.75}$$

Le consensus actuel est d'atteindre le BER chez l'animal hospitalisé, pour éviter les « suralimentations » qui ont été associées à des complications chez l'homme. Mais si l'animal perd du poids en hospitalisation, alors il faut aller au-delà du BER.
L'alimentation liquide la plus facilement utilisable par sondage est un aliment liquide de type Fortol® (1 kcal/mL de Fortol®). Le rapport protido-calorique (en g de protéines/Mcal) souhaitable ("recommended allowance") pour un chien adulte sain est de 25 (National Research Council of the national academies, 2006). Il paraît logique que ce rapport soit supérieur pour un animal présentant une urémie importante, un rapport protido-calorique de 40 est arbitrairement utilisé or celui du Fortol® est de 80. Il est donc nécessaire de diluer le Fortol® avec une solution de glucose 30 %.

La société Royal Canin vient de mettre au point une alimentation spécifique pour les animaux insuffisants rénaux nécessitant des soins intensifs et nourris par une sonde. Le rapport protido-calorique de cet aliment est de 33,2 g/Mcal. Les caractéristiques de cet aliment sont présentées dans le tableau XI.

Concernant l'apport protéique, il semble logique de le réduire afin de limiter le développement de l'azotémie. Pour cela, un apport minimum de protéines essentielles est conseillé à hauteur de 1,25 - 1,75 g/kg/jour pour les chiens présentant une IRA de stade III ou plus.

	Energie métabolisable (kcal/mL)	Taux protéique (en %)	Taux de potassium (en %)	Taux de phosphore (en %)
Recovery Liquid	1,05	8,2	0,21	0,17
Renal Liquid	1,5	5	0,17	0,11
Bilan	Diminution du volume à administrer	Diminution de l'apport protéique	Diminution de l'apport en potassium	Diminution de l'apport en phosphore

Tableau XI : Comparaison des aliments physiologique et rénal de la gamme Liquid de Royal Canin (d'après Royal Canin, 2016)

Un soutien nutritionnel doit être apporté, tout particulièrement, aux animaux traités par hémodialyse compte tenu des pertes importantes cumulées, à la fois des suites de l'IRA elle-même et de la dialyse. Les particularités nutritionnelles des animaux hémodialysés sont présentées en détail dans la publication de Denise A. Elliott (2011).

4. Gestion des complications gastro-intestinales, urinaires, vasculaires, respiratoires et infectieuses

- Complications gastro-intestinales

Les symptômes digestifs survenant durant l'IRA tels que vomissements et diarrhée doivent être traités car ils majorent la déshydratation et les déséquilibres ioniques.

Le traitement des vomissements consiste en l'administration d'antiémétiques (dompéridone 0,5 mg/kg BID, métoclopramide 0,25 mg/kg BID, maropitant 1 mg/kg SID) mais aussi d'antiacides et de pansements gastriques (oméprazole 0,5-1,5 mg/kg/j PO, ranitidine 1-2 mg/kg BID, cimétidine 5-10 mg/kg TID, sucralfate 0,5-1 g PO toutes les 6-8 heures).

Le traitement de la diarrhée repose sur l'administration de pansements digestifs (smectite 500 mg/kg BID ,kaolin 5 à 30 mL par chien).

- Complications urinaires

Les animaux doivent être sondés car leur urine peut être potentiellement contagieuse notamment dans le cas de la leptospirose. En outre, le sondage dit "à demeure" autorise une quantification de la diurèse. Une hygiène stricte est nécessaire lors de la pose de la sonde urinaire et doit être conservée avec des désinfections quotidiennes à base de chlorhexidine. La quantité d'urine est mesurée chaque jour afin de vérifier la reprise de la diurèse.

- Complications vasculaires

Les saignements urémiques s'intensifient avec l'augmentation de l'azotémie probablement liés aux ulcérations digestives. Afin de prévenir la formation de microthrombi dans le cadre des thromboses liées aux cathéters ou à cause des coagulopathies associées à la maladie sous-jacente (leptospirose, sepsis), des injections sous-cutanées d'héparine à bas poids moléculaire comme l'enoxaparine (Lovenox®) à 80 UI/kg toutes les 6 heures peuvent être recommandées. En cas de confirmation de coagulopathie de consommation, une transfusion de plasma peut s'avérer nécessaire.

En cas d'anémie profonde, il est possible d'avoir recours à un analogue de l'EPO, la darbepoétine, à hauteur de 0,45 µg/kg une fois par semaine par voie sous-cutanée (Cowgill et Langston, 2011 ; Moore et Bellomo, 2011). L'accès pour les vétérinaires à ce produit est cependant interdit.

- Complications respiratoires

En cas de difficultés respiratoires, une oxygénothérapie, voire une ventilation mécanique peuvent être mises en place conjointement aux traitements spécifiques.

- Complications infectieuses

Etant donné que les animaux atteints d'IRA présentent des risques infectieux très élevés, il est nécessaire de respecter de très strictes règles d'hygiène des sondes et cathéters.

5. Traitements spécifiques à l'étiologie

Dans cette partie, les traitements spécifiques des principales causes d'IRA chez le chien sont présentés.

a) Substances néphrotoxiques

Lors d'ingestion de produits néphrotoxiques, il est conseillé de faire vomir l'animal le plus rapidement possible dans les quelques heures suivant l'ingestion (apomorphine, lavage gastrique) (Ross L, 2011). De plus, l'administration de charbon actif est aussi conseillée afin d'atténuer la dose de la substance toxique.

Dans le cas d'intoxication à l'éthylène glycol, l'administration d'éthanol par voie intraveineuse permet d'éviter la formation de composés toxiques issus de la métabolisation de l'éthylène glycol. Pour cela, il faut utiliser de l'éthanol pur à 30 % en bolus à 1,31 mL/kg par voie intraveineuse lente suivi d'une perfusion continue sur 48 heures à 0,42 mL/kg/h. De plus, l'excrétion rénale de l'éthylène glycol non métabolisé est optimisée par la fluidothérapie. D'autres molécules peuvent être utilisées comme le 4-méthylpyrazole : 20 mg/kg en intraveineuse à l'admission, 15 mg/kg 12 et 24 heures après puis 5 mg/kg à 36 heures (Prittie et Langston, 2010). Dans tous les cas, afin d'obtenir le meilleur résultat possible, il faut administrer le traitement dans les 8 heures suivant l'ingestion.

b) Causes infectieuses

- Leptospirose

Toute suspicion de leptospirose doit inciter à mettre en place un traitement antibiotique spécifique dès l'admission. Actuellement, il est conseillé d'utiliser dans un premier temps une béta-lactamine par voie intraveineuse (amoxicilline associée à de l'acide clavulanique 20 mg/kg IV TID pendant 3 semaines) puis de prendre le relais avec de la doxycycline 10 mg/kg PO une fois par jour pendant 3-4 semaines. Il est nécessaire d'administrer la doxycycline une fois que les symptômes digestifs ont disparu car la doxycycline peut provoquer des effets digestifs (Francey, 2015).

- Pyélonéphrites

Les pyélonéphrites sont généralement causées par des germes à gram négatif mais pas exclusivement, c'est pourquoi il est conseillé d'utiliser en premier lieu des céphalosporines (céphalexine à 22 mg/kg QID PO) afin d'apporter une couverture antibiotique large. En cas d'échec thérapeutique, il est possible d'utiliser des fluoroquinolones (enrofloxacine 5 mg/kg PO BID) qui possèdent une bonne diffusion dans le parenchyme rénal et une activité bactéricide contre les bactéries gram négatif (Labato, 2009). Le traitement doit être poursuivi sur 4 à 6 semaines. Des cultures urinaires à la fin du traitement sont nécessaires afin de juger du succès thérapeutique.

- Borréliose

Communément, la borréliose est traitée par de la doxycycline 10 mg/kg BID *per os* pendant 4 semaines.

c) Cas particulier de l'insuffisance rénale aiguë pré-rénale

L'IRA pré-rénale est considérée comme réversible si l'hypoperfusion rénale est corrigée rapidement. Le mode de correction dépend de l'origine de la baisse du débit sanguin ; lors d'une hémorragie, il est nécessaire de transfuser alors que lors d'un choc, il est utile d'apporter des solutés. Il faut ensuite réhydrater l'animal en tenant compte de l'importance de la déshydratation, le choix des réhydratants se fait en fonction des déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques (Cowgill et Langston, 2011).

Lors d'hypervolémie étant à l'origine d'anomalies cardiovasculaires, il faut réduire le débit de perfusion (maximum de 5 mL/kg/h) afin d'éviter la survenue d'un œdème pulmonaire par hyperhydratation. Il est aussi essentiel de surveiller la diurèse, le débit urinaire doit être supérieur à 1-2 mL/kg/h afin de prévenir les surcharges hydriques et les complications. En effet, l'oligo-anurie ne doit pas dépasser un délai de 6 heures suivant le début du processus de réhydratation, au-delà, l'hypoperfusion rénale conduit à l'installation de lésions rénales ischémiques et entraîne une IRA rénale.

Si l'animal présente une hypokaliémie, sa correction doit se faire lentement afin d'éviter tout risque d'hyperkaliémie thérapeutique. Le potassium doit être injecté sous forme de chlorure de potassium et ne doit pas dépasser la dose de 0,5 mmol/kg/h.

d) Cas particulier de l'insuffisance rénale aiguë post-rénale

Il est primordial dans un premier temps de vidanger la vessie et de corriger les désordres hydro-électrolytiques et acido-basiques. La vidange vésicale est réalisée par levée d'obstacle ou par cystocentèse en attendant la réalisation d'une chirurgie permettant le rétablissement du fonctionnement des voies urinaires. Dans tous les cas, et tout particulièrement lors d'uropéritoine

par rupture vésicale, la réanimation médicale est prioritaire par rapport à la chirurgie. En effet, lors d'uropéritoine, il faut attendre que l'animal ait une kaliémie dans les normes avant de réaliser la chirurgie.

Après la levée de l'obstacle, il est fréquent d'observer une diurèse importante entraînant une déshydratation et une hypokaliémie.

→ Bilan thérapeutique

Le traitement spécifique (fluidothérapie, gestion des déséquilibres, gestion des complications) est commun à toute forme d'IRA et permet de maintenir l'animal en vie, le temps que les néphrons se régénèrent mais, cette régénération peut être longue et les lésions peuvent être irréversibles. Des séquelles peuvent persister avec notamment l'installation d'une IRC à plus ou moins long terme.

Un retour au domicile est envisagé lorsque les paramètres rénaux sont normalisés ou lorsqu'ils sont stabilisés à une valeur légèrement supérieure à la normale et que l'animal est stable cliniquement, qu'il s'alimente et qu'il boit sans signe digestif.

H. Pronostic lors d'insuffisance rénale aiguë

De nombreux facteurs déterminent le pronostic de survie d'un chien atteint d'IRA : la cause sous-jacente, la sévérité et la réversibilité des lésions, la persistance de l'azotémie, les complications associées à l'IRA ou à la cause de celle-ci, le délai d'intervention et le matériel disponible au sein de la structure prenant en charge l'animal. Mais de façon générale, le pronostic est difficile à évaluer : étant donné le coût élevé des soins, la décision d'euthanasie est souvent prise face à de tels cas.

Plusieurs études ont permis de dégager des facteurs de risque de mortalité lors d'IRA : l'âge avancé de l'animal, une mauvaise note d'état corporel, une anémie, une lymphopénie, une azotémie sévère, une hyperphosphorémie, une hyperkaliémie, une acidose métabolique, une hypocalcémie, une hypoprotéinémie, une oligo-anurie, une protéinurie, le développement d'une CIVD, de troubles respiratoires, neurologiques et cardiaques, d'un sepsis ou d'une pancréatite (Segev, 2011). La classification IRIS permet aussi de donner un pronostic en attribuant un grade à l'IRA.

D'après plusieurs études, le taux de survie global d'un chien atteint d'IRA varie autour de 56 à 59 % (Vaden et al, 1997 ; Francey et Cowgill, 2002) mais l'étiologie de l'IRA joue un rôle majeur dans le pronostic, les causes d'intoxications étant de plus mauvais pronostic que les causes infectieuses (Segev, 2011). Les IRA pré-rénales et post-rénales sont de bon pronostic si les traitements symptomatiques et étiologiques sont précocement mis en œuvre. Le tableau XII présente les différents taux de survie associés à l'étiologie de l'IRA.

Etiologies	Taux de survie (%)
Infectieuses	**58 - 86**
• Leptospirose	56 - 85
Toxiques	**18 - 69**
• Ethylène glycol	5 - 20
• Raisin	50 - 75
• Gentamicine	20
Métaboliques / hémodynamiques	**56**

Tableau XII : Taux de survie en fonction de l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë chez le chien
(d'après Brown et al, 1996 ; Hazart et al, 2010 ; Adin et Cowgill, 2000 ; Goldstein et al, 2006 ; Mastrorilli et al, 2007 ; Connally et al, 1996 ; Vaden et al, 1997 ; Francey et Cowgill, 2002 ; Rollings et al, 2004 ; Gwaltney-Brant et al, 2001 ; Campbell et Bates, 2003 ; Eubig et al, 2005 ; Brown et al, 1985 ; Langston, 2010)

II. Epuration extrarénale : principes et déroulement d'une séance

A. Définitions

Les premières techniques d'EER réalisées sur des chiens datent du début des années 1970 (Cowgill, 1980). Ces techniques sont de plus en plus utilisées depuis la dernière décennie, notamment grâce au perfectionnement du matériel, de sa réduction de taille et de sa facilité d'utilisation. La variabilité des tailles et des poids des patients en médecine vétérinaire a été un frein au développement de ces techniques, jusqu'à l'apparition des circuits et machines pédiatriques.

L'EER consiste à la mise en circulation du sang à travers un filtre par l'intermédiaire d'un circuit. Le sang est introduit dans un dialyseur couramment appelé "rein artificiel", et au niveau duquel se réalisent des échanges à travers une membrane semi-perméable. Les échanges ont lieu entre le compartiment sanguin et un liquide de dialyse dont la composition est connue. Le but de ces échanges est prioritairement d'éliminer des déchets ou toxiques, de l'eau et des électrolytes. Mais les échanges peuvent aussi permettre l'apport de substances faisant défaut à l'organisme (Acierno, 2011 ; Cowgill et Guillaumin, 2013).

Les différentes techniques d'EER diffèrent entre elles par les principes physiques régissant les échanges au travers de la membrane semi-perméable entre le sang et le dialysat à savoir :

- la diffusion
- la convection
- l'adsorption

Ainsi, l'EER n'augmente pas les capacités de régénération du rein, mais permet d'assurer la survie de l'animal, le temps de la régénération naturelle des cellules rénales.

Couramment utilisée en médecine humaine, le recours aux techniques d'EER reste relativement peu fréquent en médecine vétérinaire, d'une part par le faible nombre de centres équipés, et d'autre part, par le coût élevé des soins. La totalité des cas présentés dans cette étude proviennent du centre d'hémodialyse de VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon.

B. Principes physiques

Durant l'EER, les deux principes physiques gouvernant les échanges sont la diffusion et la convection. Un autre principe physique, l'adsorption, peut parfois avoir un intérêt, mais reste anecdotique.

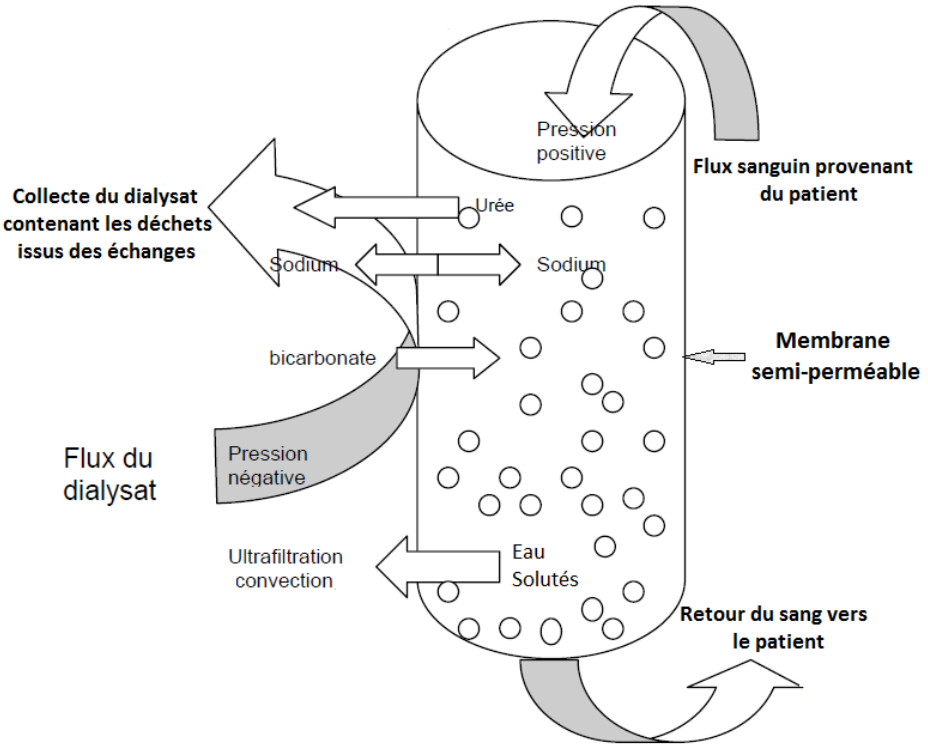

Figure 6 : Principes de diffusion et de convection (ultrafiltration) à travers une membrane semi-perméable (d'après Elliot, 2000)

Le sang et le dialysat sont mis en contact à travers une membrane semi-perméable perforée (pores ou canaux de diffusion) permettant l'échange de molécules, dont la taille dépend des caractéristiques de la membrane. Ainsi, les échanges sont permis par la création de gradients de concentrations, de pressions hydrostatique, oncotique et plus rarement osmotique, entre les deux compartiments séparés par la membrane.

1. Diffusion

Les mécanismes de diffusion dépendent de plusieurs facteurs.

Le premier de ces facteurs correspond à un gradient de concentration. En effet, quand deux solutions de concentrations différentes sont séparées par une membrane semi-perméable, les mouvements dépendent du gradient de concentration, des plus hautes vers les plus basses. Ce phénomène est appelé diffusion. Lorsque la membrane est semi-perméable, les mouvements de solutés dépendent du nombre de pores, de leur taille et de leur répartition.

Ainsi, les mouvements de solutés, dépendant de la taille relative des particules par rapport à celle des pores et les caractéristiques de la membrane vont définir la capacité de filtration du système. De petits composés tel que l'eau ou des molécules de bas poids moléculaire notamment l'urée (60 Da) et la créatinine (113 Da) passent librement au travers des membranes, tandis que de plus grosses molécules (protéines plasmatiques) non. C'est pourquoi, les solutés liés aux protéines ne peuvent pas diffuser, seule la fraction dite libre pourra être épurée.

Le second facteur est qu'à concentrations égales, les particules de faibles poids moléculaire (telle l'urée) diffusent plus facilement (Daugirdas et Van Stones, 2001 ; Cowgill et Guillaumin, 2013), ce qui explique que l'urémie décroît plus rapidement que la créatininémie lors d'une EER (Mujais et Schmidt, 1995).

Le troisième facteur correspond à l'influence de la charge électrique sur le taux d'échange au travers de la membrane. Si la membrane est chargée négativement, les particules chargées positivement diffuseront alors plus facilement que celles chargées négativement.

Lors d'EER, le maintien du gradient de concentration entre le sang et le dialysat est indispensable pour maintenir les échanges. Cette différence de concentration est maintenue par le renouvellement constant des deux milieux, par l'intermédiaire d'une circulation à contre-courant entre le sang et le dialysat (Levy et al, 2009a).

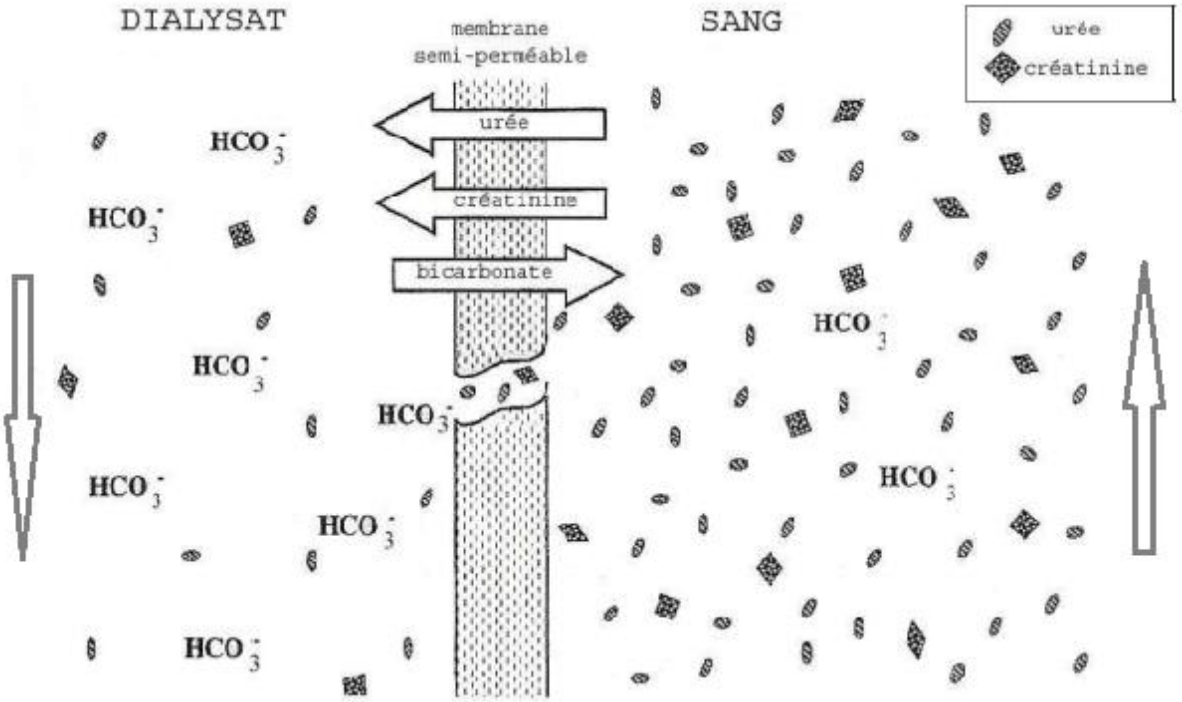

Figure 7 : Représentation schématique de la diffusion entre le sang et le dialysat au travers de la membrane (d'après Fischer et al, 2004)

2. Convection

Contrairement à la diffusion, la convection ne requiert pas de gradient de concentration pour permettre le mouvement des solutés mais un gradient de pression hydrostatique entre les deux compartiments séparés par la membrane. Les différences de pression utilisées lors de convection sont à l'origine de l'extraction d'un liquide, l'ultrafiltrat, entraînant les mouvements de solutés.

Dans le cas de l'EER, elle correspond à l'extraction d'eau et de solutés depuis le compartiment sanguin vers le dialysat à travers la membrane semi-perméable grâce à une pression hydrostatique (Henderson, 1989). Le taux de filtration et le transport des solutés sont déterminés par le gradient de pression transmembranaire entre les deux compartiments, la perméabilité hydraulique et la surface effective de la membrane (Levy et al, 2009a).

Les gradients de pression sont réalisés grâce à l'utilisation de pompes hydrauliques. La pompe à sang, en agissant comme un "cœur-extracorporel", propulse le sang au travers du dialyseur, et génère une pression hydrostatique de part et d'autre de la membrane (Fischer et al, 2004). La seconde pompe intervenant dans le gradient de pression est la pompe à vide, qui crée une pression négative au niveau du dialysat.

L'ultrafiltration est le résultat des différences de pressions transmembranaires. Le flux va du compartiment ayant la plus forte pression hydrostatique vers la plus faible (cf. Fig 8). Les mouvements de solutés dépendent des mouvements d'eau.

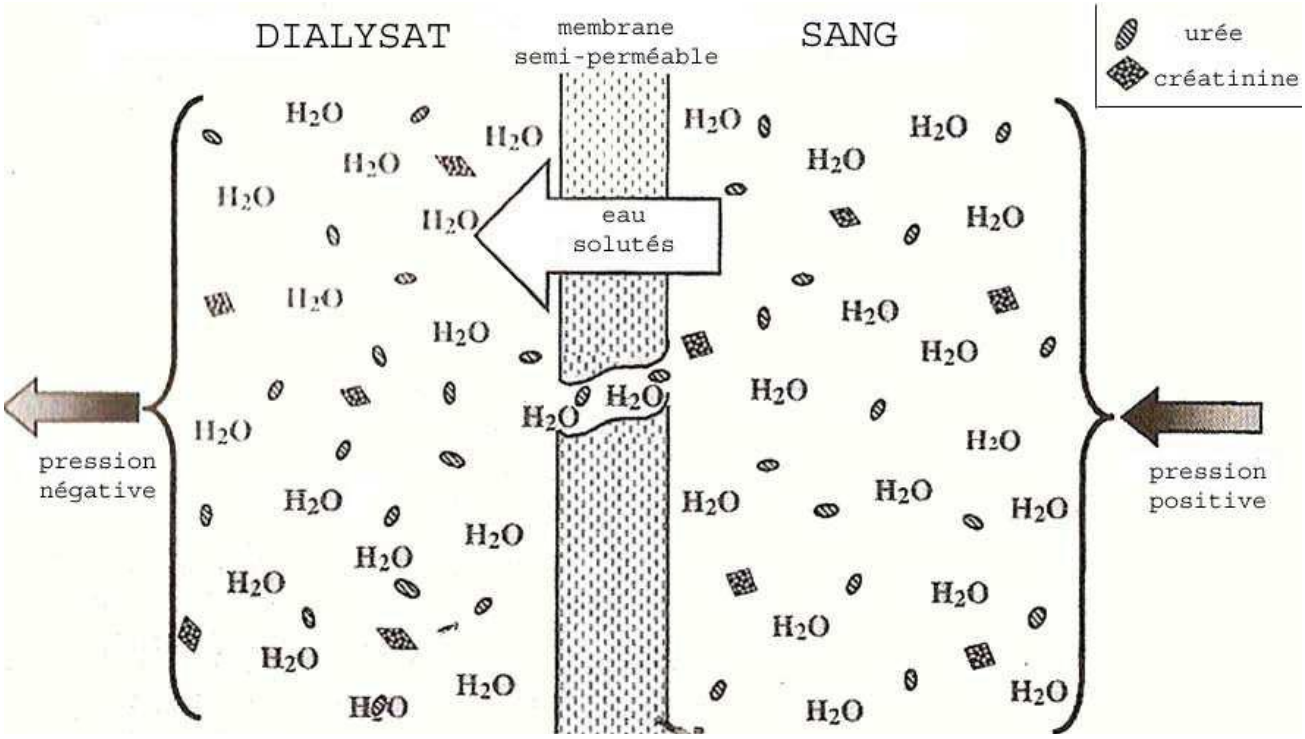

Figure 8 : Représentation schématique de l'ultrafiltration et de la convection entre le sang et le dialysat à travers la membrane semi-perméable (d'après Fischer et al, 2004)

La perméabilité hydraulique de la membrane est mesurée par le coefficient d'ultrafiltration, noté K_{uf}, défini par le nombre de millilitre de fluides transférés par heure à travers le dialyseur et par millimètres de mercure de pression transmembranaire. Il dépend des caractéristiques intrinsèques de la membrane, à savoir l'épaisseur, la taille et le nombre de pores. Par exemple, l'utilisation d'une membrane avec un K_{uf} de 2, et un gradient de pression transmembranaire de 100 mmHg permet d'extraire 200 mL d'ultrafiltrat par heure (Dhein, 1981). Ces échanges sont régis par la loi de Starling qui stipule que les échanges transcapillaires dépendent des pressions hydrostatique et oncotique. Physiologiquement, les protéines et principalement l'albumine influencent ces échanges. Les macromolécules modifient les pressions oncotique et hydrostatique de manière variable et interfèrent avec les protéines et surtout l'albumine. En effet, les pressions hydrostatiques utilisées dans la convection s'opposent à la pression oncotique (induite par les protéines plasmatiques), à l'origine d'une rétention d'eau dans le compartiment sanguin (appelée rétrofiltration). Pour maintenir les échanges, il est indispensable que la pression transmembranaire soit au minimum de 25 mmHg.

La convection représente un complément intéressant à la diffusion, puisqu'elle permet l'élimination de molécules de haut poids moléculaire lorsque des membranes hautement perméables sont utilisées (Cowgill et Elliott, 2000). La convection est la caractéristique de l'hémofiltration.

3. Adsorption

L'adsorption est un mécanisme complémentaire de la diffusion et de la convection, qui sera présent quelle que soit la technique utilisée. Elle repose sur l'attachement moléculaire d'un soluté

sur une surface. Dans le cas de l'EER, la fixation des molécules se fait sur la membrane semi-perméable. D'autres techniques utilisent l'adsorption, notamment l'hémoperfusion qui permet d'épurer des toxiques exogènes ou endogènes, peu ou pas éliminés par les techniques conventionnelles d'EER (Cowgill et Guillaumin, 2013). Son efficacité est prouvée pour des solutés de haut poids moléculaire, des solutés liés à des protéines ou des toxines liposolubles, tels l'albumine, les IgG, le fibrinogène, la β2-microglobuline, les fragments de complément activés (C1q, C3, C5), le lysozyme, le cytochrome C, la PTH (fragment carboxyterminal et hormone) et des cytokines telles que l'IL1 et le TNFα. Enfin, l'adsorption des protéines est uniquement possible sur des membranes hydrophobes (Man et al, 1996).

Idéalement, les adsorbants utilisés pour l'hémoperfusion doivent avoir une forte affinité pour les toxines visées, être non toxiques et hémocompatibles, avoir la plus faible affinité possible pour les constituants du sang, être non cancérigènes et ne pas altérer la composition du sang. L'adsorbant le plus communément utilisé est le charbon actif (Shalkham et al, 2006), capable d'adsorber des solutés dont le poids moléculaire varie de 60 à 21000 Da (Chandy et Sharma, 1998).

En conclusion, les techniques d'EER sont basées sur trois principes physiques, qui peuvent être associés au besoin :

- La diffusion, lors d'hémodialyse. Le sang à épurer est mis en contact avec le dialysat (solution de composition connue appropriée à l'épuration souhaitée) au travers d'une membrane semi-perméable.

- La convection, lors d'hémofiltration. Aucun dialysat n'est nécessaire et les différences de pression sont à l'origine de l'ultrafiltrat.

- L'adsorption, lors d'hémofiltration. Les molécules sont fixées sur la membrane sélective.

C. Membranes artificielles

De nombreuses membranes semi-perméables sont disponibles pour l'EER. Chaque membrane possède des qualités propres et privilégie un mode de transport des solutés. C'est pourquoi la connaissance des caractéristiques de la membrane est primordiale dans la prescription.

1. Composition et structure

Les membranes semi-perméables sont d'origine naturelle ou synthétique, et doivent se rapprocher le plus possible de la membrane glomérulaire. Pour ce faire, la structure de base des membranes est majoritairement composée d'un assemblage de polymères et de copolymères. Les performances du néphron artificiel dépendent de la composition de la membrane.

Parmi les membranes hydrophiles naturelles constituées ou dérivées à partir de cellulose, on trouve :

- la cellulose régénérée non substituée (ex : Cuprophan®)
- la cellulose régénérée substituée (ex : Hémophan®)
- la cellulose acétate (ex : CA®)
- la cellulose diacétate (ex : Diaphan®)
- la cellulose triacétate (ex : Tricea®)

Des membranes entièrement synthétiques (dérivées par exemple de produits pétrochimiques) ont été mises au point afin d'augmenter l'efficacité et la biocompatibilité des membranes.
Parmi les membranes synthétiques, on trouve des membranes hydrophiles :

- le polyéther-polycarbonate (ex : Gambrane®)
- le copolymère d'éthylvinyl-alcool (ex : EVAL®)

Parmi les membranes synthétiques, on trouve aussi des membranes hydrophobes, destinées essentiellement à l'adsorption des protéines et dont la porosité et les coefficients d'ultrafiltration sont les plus élevés (Man et al, 1996) :

- le polysulfone (ex : PS®, Biosulfone®, Helixone®)
- le polyacrylnitrile (ex : PAN®, AN69®, SPAN®)
- le polyméthylméthacrylate (ex : PMMA®)
- le polyamide (ex : Polyflux®)

Même si différentes compositions sont possibles, les membranes possèdent toutes des pores permettant le passage des solutés. La taille moyenne des pores est de l'ordre de 50 nm.
Ainsi lors d'EER, les molécules de moins de 300 Da (urée 60 Da, créatinine 113 Da, ou vitamines) traversent facilement à travers les pores. Pour les molécules dont le poids moléculaire est compris entre 300 et 5000 Da (hormones peptidiques, inuline), la diffusion est plus lente. Les molécules de poids moléculaire supérieur à 10000 Da auront beaucoup plus de mal à traverser la membrane (cf. Tab XIII). Enfin, les bactéries et les cellules sont trop volumineuses (plusieurs milliards de Daltons) pour traverser la membrane.

Classification des solutés	Poids moléculaire (en Daltons)
Molécules de petite taille Urée (60), Créatinine (113), Phosphate (134)	< 500
Molécules de taille moyenne Vitamine B12 (1355), Vancomycine (1448), Insuline (5200), Parathormone (9425), Fragments d'endotoxine (1000-15000), β2-microglobuline(11818)	500-15000
Molécules de grande taille Myoglobine (17000), Retinol-binding protéine (RBP4) (21000), Erythropoïétine (34000), Albumine (69000), Transferrine (76000)	> 15000

Tableau XIII : Classification de certains solutés sanguins selon leur poids moléculaire (adapté de Azar et al, 2013)

Afin de limiter les pertes en éléments essentiels (facteurs de coagulation, vitamines...), de nouvelles membranes sont actuellement développées avec des agents liés à leur surface (ex : la vitamine E, C, héparine) (Levy et al, 2009b ; Ronco et al, 2000).

De plus, les vitamines étant de bas poids moléculaire, elles traversent la membrane et sont perdues au cours de l'EER. C'est pourquoi une supplémentation vitaminique *per os* est obligatoire pour un patient traité par hémodialyse chronique (Elliott, 2011).

2. Caractéristiques des membranes

Les caractéristiques des membranes de dialyse sont à prendre en considération dans la prescription d'une EER, notamment en fonction de la technique, mais aussi des molécules à épurer. La perméabilité hydraulique de la membrane constitue la première caractéristique à prendre en compte lors du choix d'une membrane. D'autres caractéristiques, telles que la surface d'échange, la résistance à la diffusion des solutés et le coefficient de tamisage sont à considérer dans un second temps.

La perméabilité de la membrane est déterminée par son épaisseur, sa surface, le nombre, la taille et la forme des pores permettant le passage des particules. La résistance au transport des solutés est d'autant plus forte que la membrane est épaisse, le nombre de pores faible et leur taille petite (Cowgill et Francey, 2012).

L'objectif premier est d'avoir une membrane artificielle ayant un coefficient de perméabilité le plus proche possible de celui de la membrane basale glomérulaire, soit de 200 $mL/h.m^2.mmHg$ (Mujais et Schmidt, 1995).

Le coefficient de tamisage est le second paramètre à prendre en compte, puisqu'il s'agit du rapport entre la concentration du soluté dans le filtrat et sa concentration dans le plasma. Pour des molécules diffusant à la même vitesse que les molécules d'eau (de bas poids moléculaire) au travers de la membrane semi-perméable, la concentration est la même de chaque côté de la membrane et le coefficient de tamisage sera alors de 1. Dans le cas des molécules de haut poids moléculaire, la diffusion sera plus difficile, voire impossible et le coefficient sera alors proche ou égal à 0. En somme, il représente le degré de résistance qu'oppose la membrane au passage des solutés (cf. Fig 9) (Man et al, 1996).

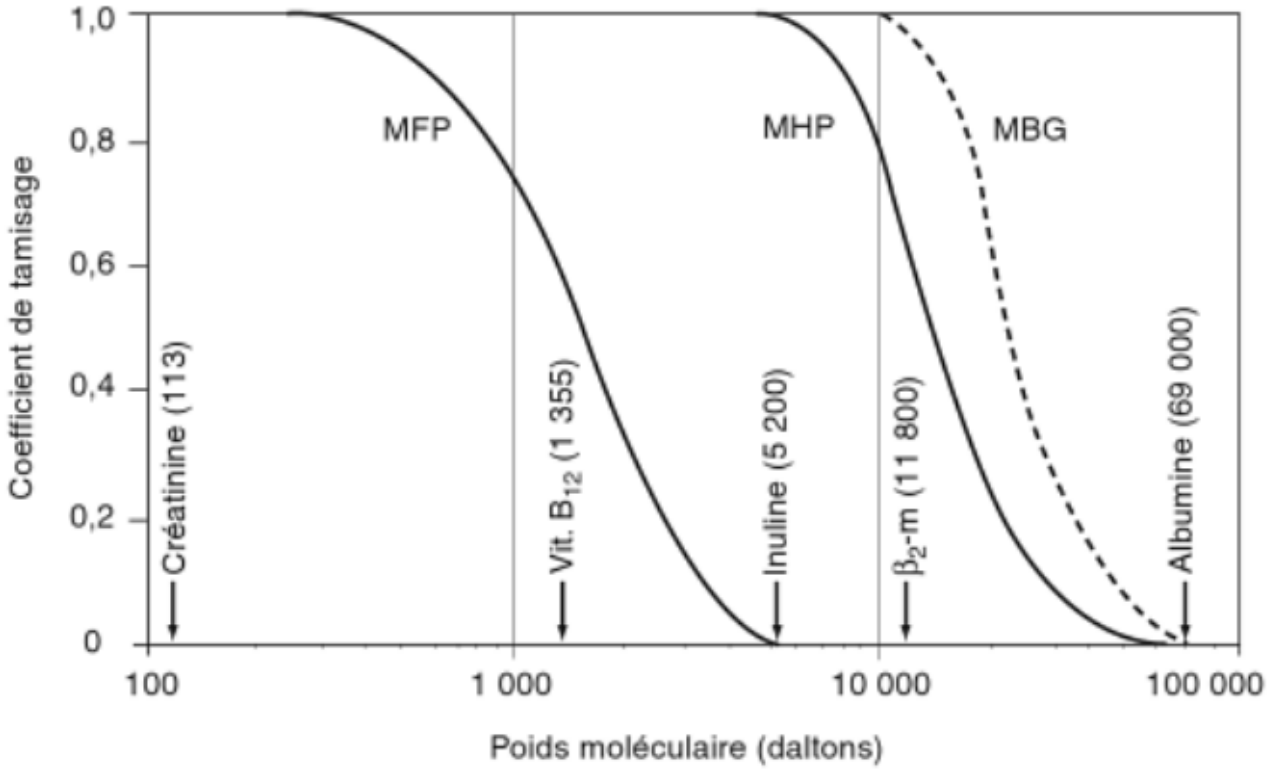

Figure 9: Coefficients de tamisage comparés des membranes de dialyse de faible perméabilité (MFP) et de haute perméabilité (MHP) et de la membrane glomérulaire (MBG) (d'après Man, Touam et Jungers, 2010)

Le tableau XIV présente les principales caractéristiques des différents types de membranes de dialyse. La diminution importante de la perméabilité hydraulique concernant les solutions protéiques par rapport aux solutions aqueuses est due aux interactions des protéines de la solution avec la surface de la membrane (adsorption), ce qui se traduit par une diminution des transferts de solutés lors de l'utilisation en EER.

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 XIV : Perméabilité hydraulique et coefficients de tamisage de diverses membranes de dialyse(d'après Man, Zingraff et Jungers, 1996)

Les caractéristiques de la membrane basale glomérulaire (MBG) sont indiquées à titre de comparaison.

La composition de la membrane influe fortement sur les caractéristiques de diffusion. En effet, les membranes naturelles dérivant de la cellulose possèdent de bonnes capacités de diffusion pour les solutés de bas poids moléculaire mais sont peu efficaces pour la diffusion de molécules de taille moyenne. A l'inverse, les membranes synthétiques ont des caractéristiques de diffusion et d'ultrafiltration bien supérieures aux membranes dérivant de la cellulose (Hoenick, Woffindin et Ward, 1989).

Le coût des membranes étant non négligeable, le choix de la membrane en médecine vétérinaire a longtemps était restreint aux membranes cellulosiques, moins chères même si les caractéristiques sont moins satisfaisantes (Cowgill et Elliott, 2000).

Outre les caractéristiques techniques des membranes, un facteur à considérer est leur biocompatibilité.

3. Biocompatibilité

La biocompatibilité correspond à la capacité d'un matériel à agir, sans induire l'apparition d'effet néfaste pour l'hôte (Levy et al, 2009a). Ces réactions induites par le contact du sang avec le circuit extracorporel incluent la membrane semi-perméable de dialyse, les connexions et le dialysat (Chanard, 2003).

Des réactions de bio-incompatibilité peuvent être à l'origine de chocs anaphylactiques, d'hypersensibilité, d'activation immunitaire ou encore de coagulation.

a) Activation du complément

Le premier effet indésirable lors d'incompatibilité est l'activation du complément. Il en résulte la production d'anaphylatoxines, et induit la surexpression de molécules d'adhésion sur la surface des leucocytes, tels CD11B, CD18 et CD45. La surface de la membrane est alors reconnue comme étant le "non-soi" par le système du complément et déclenche ainsi son activation. L'activation du complément est dépendante de la présence de groupements hydroxyles à la surface de la membrane et donc du contact des cellules et protéines sanguines avec ces groupements. C'est pourquoi, les membranes cellulosiques non-substituées (type Cuprophan®) (riches en groupements hydroxyles) sont bio-incompatibles alors que les membranes cellulosiques substituées (type Hemophan®, Diaphan®...) sont plus biocompatibles, cela en raison de la substitution au niveau du radical hydroxyle. Les membranes synthétiques entraînent une moindre, voire une absence d'activation car les groupes hydroxyles sont parfois totalement absents de leur surface (notamment pour la membrane AN69ST® grâce à un traitement de sa surface à base de polyéthylèneimine (Chanard, 2003)).

L'activation du complément va entraîner la formation d'anaphylatoxines C3a, C4a, C5a, de l'opsonine iC3b et du complexe terminal du complément. C5a a un effet pro-inflammatoire très marqué, notamment sur les granulocytes, les monocytes, les lymphocytes et les plaquettes. Cette anaphylatoxine est capable d'induire une forte réaction anaphylactique. Elle débute rapidement après la mise en œuvre de l'hémodialyse (environ 10 à 15 minutes) et peut durer jusqu'à 60 minutes après la fin de la séance dans le cas d'utilisation de membranes bio-incompatibles (Chanard, 2003). Les anaphylatoxines C3a et C5a provoquent l'agrégation des neutrophiles qui vont s'accumuler au niveau de l'endothélium des capillaires pulmonaires, à l'origine d'une diminution des échanges gazeux au niveau alvéolaire.

De nombreuses autres substances peuvent entraîner l'activation du complément, à savoir l'héparine, l'oxyde d'éthylène utilisé pour la stérilisation du dialyseur et l'acétate du dialysat (Guillot-Maachi et al, 1999 ; Henderson et al, 1983).

b) Activation des facteurs de coagulation

L'un des principaux aspects de la biocompatibilité membranaire est l'hémocompatibilité. Le contact entre le sang et la surface de la membrane déclenche l'activation de la coagulation. L'activation des facteurs de coagulation est consécutive à la réaction du facteur XII (entre autre) avec des surfaces chargées négativement.

En l'absence d'anticoagulation, toutes les membranes activent la phase contact de la coagulation, à l'origine d'un recouvrement rapide par un film de fibrine. Les globules blancs vont se fixer sur ce support, ce qui va amplifier encore la formation de fibrine. La membrane protéique alors constituée à la surface de la membrane, contient de nombreuses protéines activant les voies de la coagulation, telles que le facteur XII, le fibrinogène, les kininogènes de haut poids moléculaire contribuant à l'adhésion des plaquettes et des leucocytes et à la thrombogénèse (Lonneman et al, 1995 ; Sagedal et al, 2001).

L'activation de la phase contact de la coagulation, notamment induite par des membranes électronégatives, est une part importante de l'hémocompatibilité et peut entraîner de véritables réactions anaphylactiques aiguës pouvant être très sévères, tels des arrêts cardio-respiratoires. Ces réactions peuvent avoir lieu dans les 5 premières minutes de la séance. La formation importante de bradykinine est l'un des mécanismes possibles des réactions d'hypersensibilité. D'autres facteurs peuvent induire de telles réactions et ne sont pas obligatoirement liés aux caractéristiques physico-

chimiques de la membrane, c'est notamment le cas de l'oxyde d'éthylène, l'acétate, les contaminations bactériennes du dialysat et les techniques de réutilisation. Il est à noter que dans le cas de l'IRA, l'utilisation d'IECA majore la concentration en bradykinine. C'est pourquoi les patients traités par hémodialyse et IECA peuvent déclencher des réactions d'hypersensibilité même avec les membranes biocompatibles (Schulman et al, 1994).

Ainsi, dans un but d'améliorer les membranes utilisées lors d'EER, de nombreuses recherches ont conduit à réaliser l'adsorption des kininogènes et la neutralisation des groupements sulfonates de surface. C'est, notamment, le cas de la membrane AN69, dont la supériorité en terme de biocompatibilité a été démontrée (Chanard, 2003).

→ Bilan sur les effets multiples du contact entre le sang et la membrane de dialyse (cf. Fig 10):

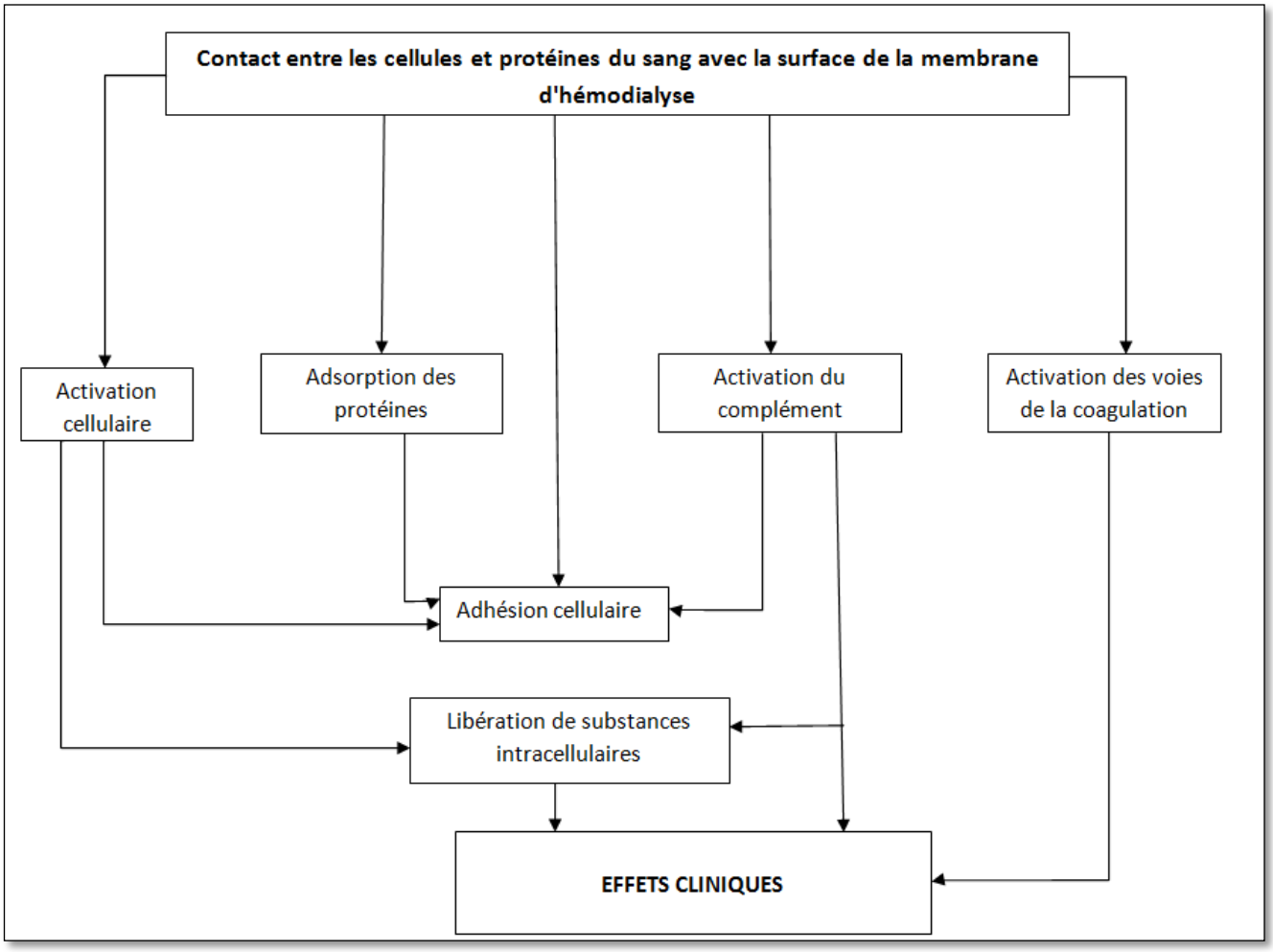

Figure 10 : Principaux mécanismes à l'origine de la notion de biocompatibilité/bio-incompatibilité

c) Conséquences cliniques et matérielles

Comme vu précédemment, les effets secondaires des bio-incompatibilités sont nombreux et graves.

→ Conséquences cliniques :

- Un choc anaphylactique peut avoir lieu suite à l'activation du complément.
- Des radicaux libres et des protéases provenant des neutrophiles activés, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires (IL1β, IL6 et TNFα) conséquences 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 membranaire.
- L'IL1β et le TNFα synthétisés et sécrétés par les monocytes activés peuvent entraîner fièvre et hypotension.
- Les conséquences de l'activation des leucocytes, à l'origine de la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance, et le rôle des polynucléaires neutrophiles d'induction de stress oxydatif jouent un rôle essentiel dans la mise en place d'un état de dénutrition chez l'animal hémodialysé. De plus, ces facteurs définissent un état inflammatoire chronique.
- Une hypotension au cours de l'hémodialyse peut se produire suite à l'activation des cytokines.

D'un point de vue clinique, les réactions de bio-incompatibilité vont se traduire par :

- Du prurit et un œdème de la face
- Une agitation importante
- Une salivation importante
- Des troubles digestifs : vomissements, diarrhée
- Une hyperthermie
- Une polypnée
- Des convulsions
- Des troubles du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardio-respiratoire

→ Conséquences matérielles :

La biocompatibilité des membranes d'EER est un critère de choix important, conditionnant l'apparition de certaines complications cliniques à long terme. Toutes les membranes sont bio-incompatibles mais elles le sont plus ou moins et ceci est modulé par leurs caractéristiques physicochimiques. La membrane la plus biocompatible doit entraîner la plus faible réponse inflammatoire possible. Contrairement aux membranes à base de cellulose non substituée, les membranes à base de cellulose substituée et les membranes synthétiques sont à l'origine de moins fortes activations du complément, et permettent aussi une forte adsorption des protéines du complément et empêchent ainsi leur efflux dans la circulation sanguine. Elles sont aussi responsables d'une moindre activation cellulaire avec une nette diminution de la libération de cytokines, telles que l'interleukine 1 et le TNFα.

Les membranes de dialyse sont ainsi réparties en 3 catégories :

- Faible activation : PSF®, AN 69®
- Moyenne activation : AC- cellulose®, Hemophan®, PAN®,EVAL®, PMMA®
- Forte activation : Cellulosique non modifié : Cuprophan®

Il est à noter que cette notion de biocompatibilité doit s'étendre aussi aux tubulures, aux procédés de stérilisation du dialyseur (c'est notamment le cas de l'oxyde d'éthylène, il est préférable

d'utiliser une autre technique de stérilisation (ex : rayons gamma ou par vapeur)) et au dialysat utilisés dans les techniques d'EER.

La possibilité de moduler l'électronégativité de surface entraîne des modifications qualitatives de la composition du film protéique qui recouvre la membrane polymérique et donc influence l'activation de la coagulation. Ces modifications de surface rendent possible la fixation de certaines molécules qui conservent une fonction enzymatique ou anticoagulante. Notamment la fixation d'héparine, réalisée lors de la phase de rinçage de la préparation du circuit extracorporel, est une solution qui permet de réduire de façon significative les doses d'héparine systémique requises pour une séance d'hémodialyse (Chanard, 2003).

En pratique, il semble raisonnable qu'il soit préférable d'utiliser les membranes synthétiques dans le cas de chiens atteints d'IRA traités par des séances d'hémodialyse. Mais les membranes cellulosiques ne peuvent être formellement contre-indiquées (surtout compte tenu de leur faible coût).

D. Matériel et moyens techniques

1. Circuit

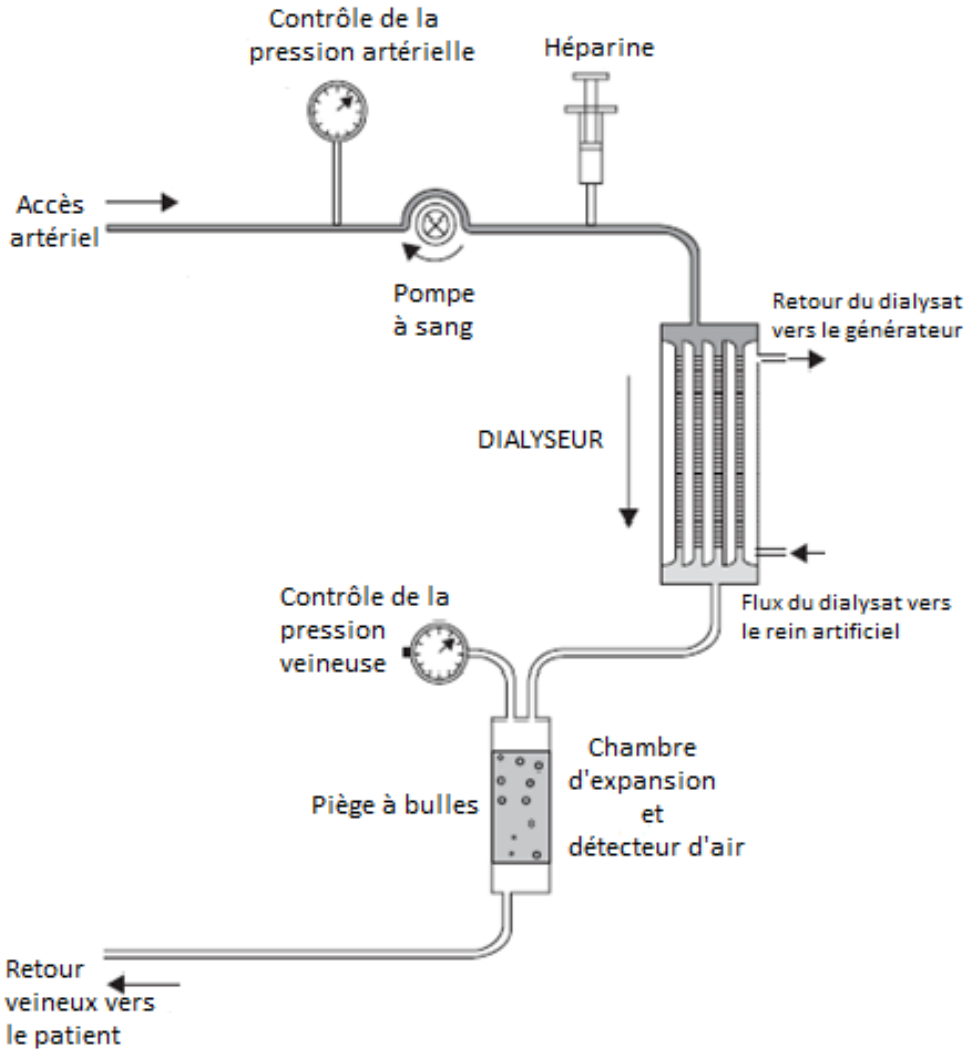

Figure 11 : Montage d'hémodialyse simplifié (d'après Levy et al, 2009a)

La mise en œuvre de séances d'EER nécessite un matériel spécifique qui consiste à créer deux circulations à contre-courant : la circulation sanguine et la circulation du dialysat. En principe, cela consiste simplement à faire intervenir une pompe à sang qui va permettre la circulation sanguine extracorporelle, un système délivrant le dialysat que l'on appelle le générateur et des moniteurs de surveillance notamment de pressions et d'entrée d'air. Les deux circulations vont entrer en contact au niveau du "rein artificiel" ou dialyseur au travers de la membrane de dialyse (cf. Fig 11) (Bonnet, 1994).

Plus précisément, le circuit se compose :

- D'une ligne artérielle reliée au patient par l'intermédiaire d'un accès vasculaire (artériel, veineux ou shunt artério-veineux). Cette ligne comprend de nombreux accessoires permettant le contrôle du dispositif notamment le contrôle des pressions et éventuellement une chambre d'expansion.
- D'une pompe à sang péristaltique permettant d'atteindre un débit sanguin maximal d'environ 600 mL/min et établissant la pression transmembranaire adéquate.

- D'un piège à bulle minimisant le risque de retour d'air au patient lorsque celui-ci est couplé avec un détecteur d'air en partie distale du circuit.
- D'un système d'administration d'héparine souvent intégré à la machine de dialyse *via* un pousse-seringue.
- D'un système délivrant le dialysat : le générateur permet la fabrication du dialysat, la maîtrise et la surveillance de l'ultrafiltration. Le générateur va mélanger le dialysat acide avec du bicarbonate à partir d'eau de façon individuelle. Cette préparation individuelle permet une meilleure flexibilité et adaptation selon le patient hémodialysé et elle est aussi moins chère que les dialysats prêts à l'emploi. Le dialysat ainsi produit est transporté à 37°C. La pompe à dialysat peut engendrer une pression négative permettant la réalisation d'ultrafiltration. En cas de problème, un court-circuit permet de protéger le patient tant que l'anomalie n'est pas corrigée (Elliott, 2000) (cf. Fig 12).
- D'une ligne veineuse sur laquelle se trouve un détecteur de mousse/air et de niveau de pression afin d'éviter tout accident vasculaire.

Les dialyseurs les plus modernes disposent de systèmes de mesure très précis et permettent d'affiner le volume et le débit d'ultrafiltration. Ces paramètres peuvent être modulés à tout moment au cours de la séance selon le déroulement de celle-ci. Ce système de contrôle de l'ultrafiltration est essentiel pour les animaux notamment ceux de petite taille car une fluctuation minime de la pression transmembranaire peut engendrer une variation importante du débit d'ultrafiltration et, par conséquence, une grave hypotension (Cowgill et Elliott, 2000).

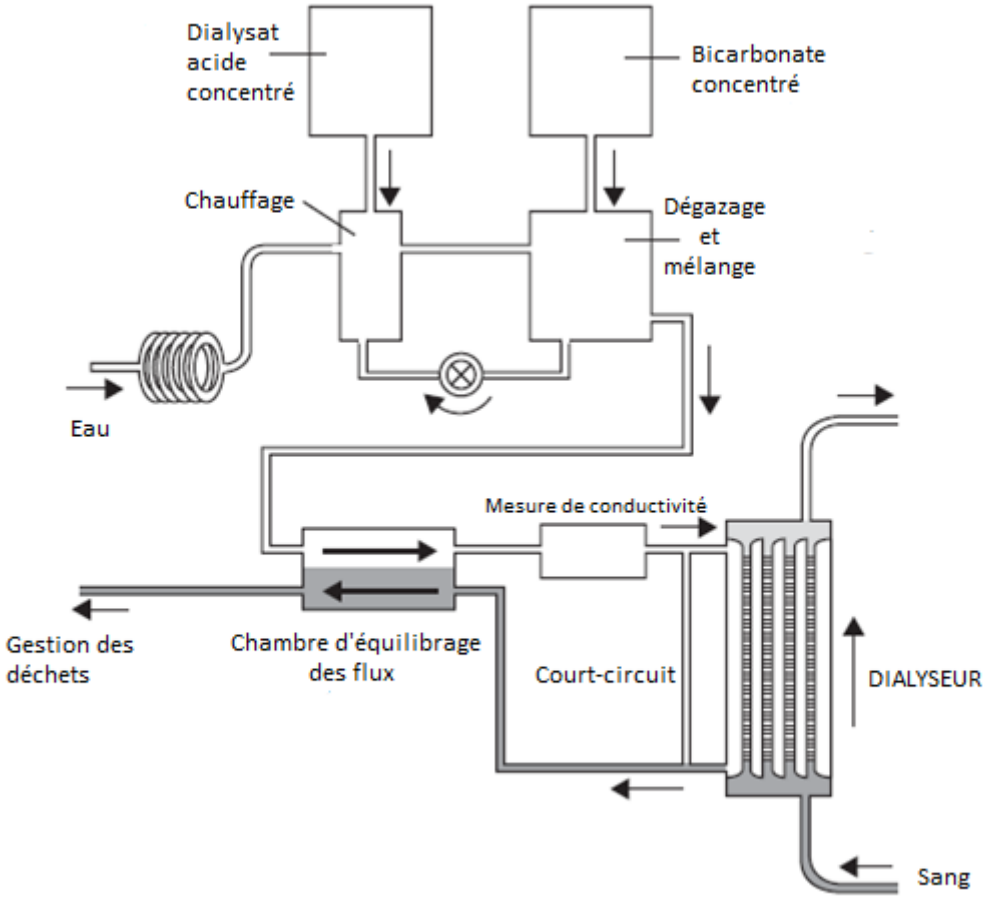

Figure 12 : Circuit du dialysat dans la machine de dialyse (d'après Levy et al, 2009a)

2. Hémodialyseur

L'hémodialyseur constitue le cœur du montage de l'hémodialyse : c'est d'ailleurs pourquoi il est appelé "rein artificiel". Afin de suppléer le rein naturel, l'hémodialyseur doit posséder de nombreuses caractéristiques en commun avec ce dernier. C'est un compartiment étanche dans lequel circulent le sang et le dialysat la plupart du temps dans une circulation à contre-courant. Il s'organise à partir de plusieurs milliers de membranes semi-perméables au niveau desquelles se réalisent des échanges par diffusion et par convection.

L'hémodialyseur idéal devrait avoir/être :

- une clairance forte pour les toxines de bas et moyen poids moléculaire
- une ultrafiltration adéquate
- des pertes de protéines et d'acides aminés négligeables
- une composition non-toxique
- une activation minimale des cellules sanguines nucléées et des voies de la thrombogénèse
- un volume sanguin minimal
- fiable
- réutilisable
- un coût faible

Actuellement, deux types d'hémodialyseur sont recensés sur le marché et utilisables en médecine vétérinaire : le dialyseur à plaques et le dialyseur à fibres creuses. Les hémodialyseurs sont à usage unique en France et sont stérilisés par différentes méthodes : oxyde d'éthylène, rayons gamma ou par la vapeur (Levy et al, 2009a).

a) Types de dialyseurs

(1) Dialyseur à plaques

Le dialyseur à plaques est un empilement de membranes semi-perméables, chacune des membranes est séparée des autres par une plaque de plastique (cf. Fig 13).

Afin d'optimiser au maximum les échanges, le sang circule entre les couches de membranes en sens inverse du dialysat qui lui s'écoule autour des structures de soutien des membranes. La compression de l'ensemble membranes/plaques permet le maintien d'une étanchéité entre les deux circuits afin que le dialysat et le sang ne puissent pas se mélanger. Les résistances du circuit sanguin et du bain de dialyse sont très faibles et l'ultrafiltration est donc aisée. La rétrofiltration est très faible ou nulle avec ce type de dialyseur (Man et al, 1996).

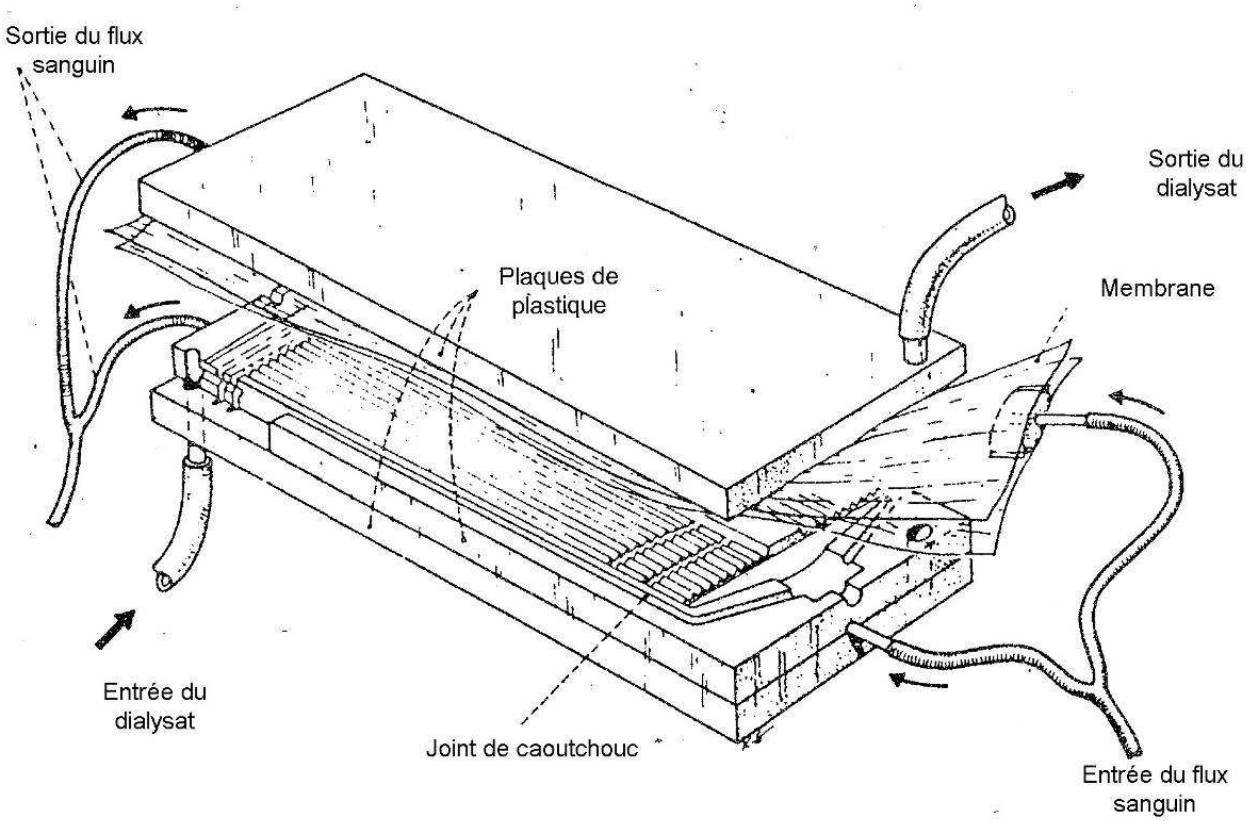

Figure 13 : Représentation schématique d'un dialyseur à plaques (d'après Thornhill, 1984)

Ce type de dialyseur est surtout utilisé dans le cas d'hémofiltration ou d'hémodiafiltration car des différences importantes de pression hydrostatique peuvent être créées entre la circulation sanguine et le dialysat.

(2) Dialyseur à fibres creuses

Les dialyseurs à fibres creuses sont composés de milliers de capillaires creux (10000-15000) enfermés dans une gaine en plastique rendant le dialyseur étanche. La gaine plastique est percée en ses extrémités ce qui permet le passage du sang au travers des fibres pendant que le dialysat circule, à contre-courant, à l'extérieur des fibres. Chaque capillaire possède un diamètre de 200 à 300 µm et une épaisseur membranaire de l'ordre de 10 à 40 µm (cf. Fig 14 et Fig 15).

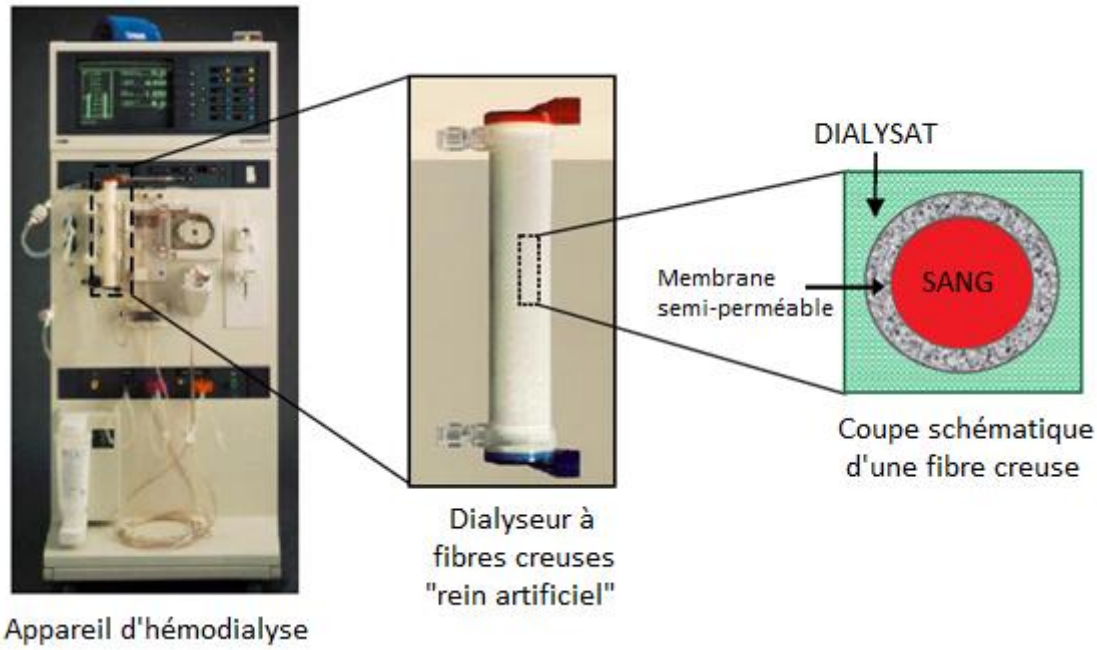

Figure 14 : Appareil d'hémodialyse avec dialyseur en place ; Dialyseur à fibres creuses ; Coupe transversale schématique d'une fibre creuse avec circulation du sang à l'intérieur de la fibre et du dialysat à l'extérieur (d'après Fischer et al, 2004)

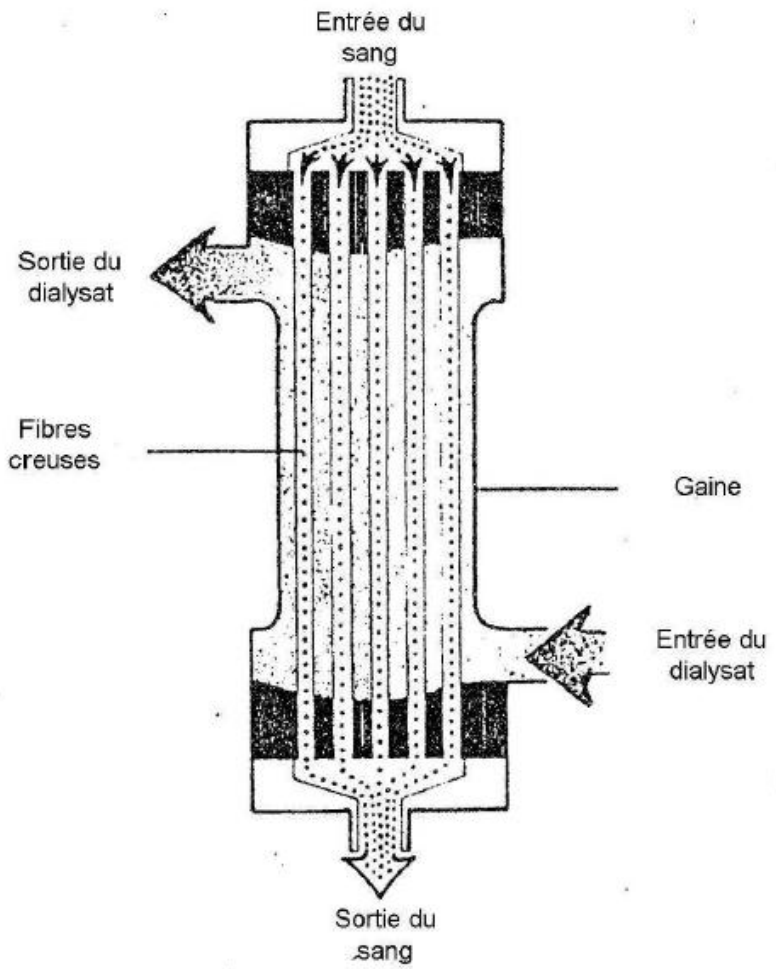

Figure 15 : Représentation schématique d'une coupe longitudinale d'un dialyseur à fibres creuses (d'après Thornhill, 1984)

Ce type de dialyseur présente de nombreux avantages :

- un excellent rapport surface effective/volume sanguin
- une très faible résistance au flux sanguin
- une bonne diffusion des solutés et une adaptation à des pressions transmembranaires élevées lors d'ultrafiltration compte tenu de la finesse et du caractère poreux du capillaire
- un faible volume sanguin à l'intérieur du dialyseur minimisant l'hypotension générée par le circuit extracorporel

L'ensemble de ces avantages en fait théoriquement le meilleur dialyseur, c'est pourquoi il est le plus communément utilisé dans le cadre de l'EER vétérinaire.

b) Performance des dialyseurs et caractéristiques techniques

Les performances du dialyseur traduisent sa capacité d'épuration instantanée des solutés et sont évaluées par la clairance et par le K_{uf} du dialyseur.

La clairance d'une substance, notée Cl, représente le volume théorique de sang épuré de la substance par unité de temps, elle est exprimée en mL/min. Elle s'exprime selon la formule suivante :

$$Cl = (Qsi*Csi-Qsf*Csf)/Csi$$

Avec Qs : débit de sang dans le dialyseur (Qsi à l'entrée et Qsf à la sortie)
Csi : concentration du soluté étudié à l'entrée
Csf : concentration du soluté étudié à la sortie

Généralement, la clairance est déterminée à l'aide de trois molécules de poids moléculaire différent : l'urée, la créatinine et la vitamine B12 (et parfois le phosphate et l'inuline). Ainsi, les clairances pour une molécule donnée permettent de comparer l'efficacité des dialyseurs.

D'autre part, la performance peut aussi être exprimée par le coefficient de transfert de masse transmembranaire (CTM) ou KoA (K pour clairance, o pour clairance isovolumique et A pour unité de surface) traduisant la clairance maximale théorique pour un soluté et un dialyseur donné. KoA est une constante de perméabilité membranaire qui est théoriquement indépendante des conditions d'utilisation.

Il est à noter que l'augmentation des débits sanguins (100-400 mL/min) permet d'accroître le débit d'ultrafiltration moyen et de restaurer une partie de la perméabilité hydrique membranaire. Cela est dû au fait que les hauts débits sanguins majorent les forces de friction et de cisaillement tangentielles et réduisent la couche protéique qui s'est déposée à la surface de la membrane, ce qui va limiter la diminution de la perméabilité hydraulique et améliorer le passage des solutés.

La clairance est influencée par plusieurs paramètres : la circulation sanguine, la circulation du dialysat, le type de membrane, la pression transmembranaire et la superficie du dialyseur. La circulation à contre-courant du sang et du dialysat assure tout au long du dialyseur un gradient de concentration constamment favorable. Pour des débits de dialysat inférieur à 300 mL/min, l'augmentation des clairances suit de façon quasiment linéaire celle du débit sanguin. Les clairances des solutés s'infléchissent ensuite progressivement pour atteindre un plateau au-delà de 500 mL/min de débit du dialysat. Une bonne adéquation des débits sanguin et dialysat est nécessaire pour optimiser la clairance des solutés.

La clairance est fonction de la surface de la membrane : plus la surface sera importante, plus la clairance sera élevée. Cependant, plus la surface de la membrane sera élevée, plus la quantité de sang dans le dialyseur sera importante, ce qui augmente le volume mort et les risques d'hypotension. C'est pourquoi la taille du dialyseur doit être choisie pour avoir la plus grande efficacité possible en minimisant le plus possible le volume sanguin extracorporel (Levy et al, 2009a).

Le dialyseur est toujours associé à sa tubulure, l'ensemble est appelé circuit sanguin, et chaque circuit sanguin a un volume précis. Le choix du dialyseur doit ainsi inclure le volume sanguin extracorporel et ne doit pas dépasser 10 % du volume sanguin total du patient (Bloom et Labato, 2011). Les plus petits circuits sanguins utilisés en médecine vétérinaire sont les circuits « néonataux » de médecine humaine dont le volume extracorporel est inférieur à 50 mL. Cependant, pour des patients dont le poids est inférieur à 7 kg, ce type de circuit peut contenir plus de 10 % du volume sanguin. Ne pouvant réduire le volume mort, il est nécessaire d'augmenter le volume sanguin disponible soit en amorçant le circuit sanguin avec du sang du même groupe ou avec des fluides colloïdaux (Cowgill et Elliott, 2000).

En conclusion, le choix du dialyseur repose essentiellement sur le type de membrane et sur la taille du dialyseur.

→ Caractéristiques techniques générales des filtres disponibles

- Le volume du filtre varie de 40 à 150 mL (en ne tenant pas compte des tubulures, ce qui représente environ 150 mL).
- La surface totale des membranes varie de 0,5 à 2,5 m^2.
- K_{uf} varie de 2,5 à 85 mL/h/mmHg. Un K_{uf} inférieur à 4 représente une perméabilité moyenne et un K_{uf} supérieur à 8 représente une forte perméabilité. Les membranes à forte perméabilité requièrent un contrôle volumétrique de l'ultrafiltration pour un usage en toute sécurité.
- KoA urée varie de 200 à 1200 mL/min (<300 représente une mauvaise efficacité du dialyseur alors que >600 représente une très bonne efficacité).
- Les filtres sont stérilisés à l'aide de rayons gamma, d'oxyde d'éthylène ou de vapeur. Les rayons gamma et la vapeur sont moins dangereux que l'oxyde d'éthylène qui peut être encore présent dans le filtre sous forme de résidus et causer des réactions.
- Les dialyseurs doivent être préalablement rincés à l'aide de deux litres de solution de rinçage afin d'éliminer les contaminants potentiels et les fragments du circuit de dialyse issus de la fabrication.

3. Générateur

Le générateur correspond à un dispositif mécanique intégré à la machine de dialyse permettant de diluer une solution acide concentrée de dialyse à une solution de bicarbonate avec de l'eau traitée et préalablement déminéralisée. Il permet d'obtenir une concentration et une température adaptées au patient (Cowgill et Elliot, 2000). La circulation à contre-courant du dialysat chauffé permet de compenser les pertes thermiques issues de la circulation sanguine extracorporelle et prévient ainsi l'hypothermie (Cowgill et Guillaumin, 2013).

De plus, il va permettre la circulation du dialysat au sein des membranes de dialyse. Le débit du dialysat est généralement de 500 mL/min car au-delà, le débit n'améliore que très peu l'efficacité de la dialyse (Pouchoulin, 1990).

Selon que le dialysat soit réutilisé ou non, il est possible de différencier trois types de circulation du bain de dialyse.

a) Circuit fermé

Le dialysat est contenu dans une cuve hermétique et non compliante, une pompe volumétrique puise dans le réservoir et crée ainsi une dépression dans le circuit entraînant le remplacement du volume soustrait par de l'ultrafiltrat plasmatique provenant de l'animal. Ce type de circuit est aujourd'hui anecdotique car au cours de la séance, le dialysat n'étant pas renouvelé, il va se charger en déchets azotés et perd de son efficacité.

b) Circuit ouvert

Actuellement, la quasi-totalité des machines sont dotées de ce système de circulation. Le générateur prépare le bain et le fait circuler dans le rein artificiel avant de le rejeter dans un système de collecte des déchets. Ce circuit est dit ouvert car au niveau des membranes, les échanges se font continuellement avec un dialysat neuf permettant ainsi le maintien d'un gradient de concentration entre le compartiment sanguin et le dialysat.

c) *Circuit mixte*

Certaines machines fonctionnent à la fois en circuit ouvert et fermé ce qui permet le rejet d'une partie du dialysat et le recyclage de l'autre partie.

4. Dialysat

Le dialysat est la solution permettant les échanges avec le sang à travers la membrane de dialyse. Il permet la création d'un gradient de concentration éliminant ainsi les solutés en excès dans le plasma. Le bain est constitué d'une solution tampon et de divers électrolytes et ne contient ni urée, ni créatinine, ni phosphates inorganiques afin de créer un gradient de concentration le plus grand possible entraînant les solutés du sang vers le dialysat. Le dialysat est issu de la dilution d'un concentré acide avec une solution basique et de l'eau traitée permettant la suppression des risques de contamination bactérienne et l'élimination des composés organiques, azotés ou toxiques (Poeppel et al, 2011).

Lors d'IRA, une acidose métabolique est généralement présente. Il est souvent nécessaire d'utiliser des liquides de dialyse dotés de propriétés alcalinisantes. Ces solutions contiennent souvent de l'acétate, du lactate ou bicarbonate de sodium (Bonnet, 1994). Actuellement, le tampon bicarbonate est le plus utilisé, les autres tampons (acétate, lactate) ayant plus d'effets secondaires (Daugirdas, 1991 ; Dalal et al, 1990). La concentration en bicarbonates varie entre 25 et 40 mmol/L et est adaptée à l'acidémie du patient.

Le sodium détermine l'osmolalité du dialysat dans les conditions physiologiques. Elle est très importante à surveiller car si on utilise un dialysat de faible osmolalité, cela va entraîner une baisse importante de l'osmolalité du plasma sanguin et provoquer une hémolyse suite à la pénétration massive d'eau au sein du cytoplasme des érythrocytes. Par ailleurs, de sévères hypertensions peuvent être observées lors d'usage prolongé de trop fortes concentrations en sodium. De plus, il a été montré en médecine humaine que des dialysats hyposodés étaient responsables de céphalées, d'hypotensions artérielles et de crampes musculaires. En médecine vétérinaire, la concentration en sodium du dialysat est d'environ 145 mmol/L avec une différence d'osmolalité tolérée de 20 mOsm/L par rapport à l'osmolalité du plasma sanguin du patient hémodialysé (Cowgill et Francey, 2012).

La plupart des patients en IRA présentent une diurèse diminuée souvent associée à une hyperkaliémie. Dans ce contexte, la concentration en potassium est souvent réduite par rapport à celle du plasma. Le gradient de potassium permet le passage des ions du plasma sanguin vers le dialysat. Les concentrations généralement utilisées varient donc de 0,0 à 3,0 mmol/L (Cowgill et Francey, 2012). Il a été démontré en médecine humaine qu'un trop fort gradient en potassium ou des concentrations inférieures à 1,0 mmol/L augmentent le risque d'arythmie ventriculaire et d'arrêt cardiovasculaire (Yang et al, 2013). Les solutions à très faible concentration en potassium sont à utiliser avec beaucoup de précautions et doivent engendrer un suivi ECG rigoureux durant la séance.

Le chlore doit permettre la neutralité électrique avec une concentration d'environ 113 mmol/L (Cowgill et Francey, 2012). La concentration en calcium doit être d'environ 1,5 mmol/L afin d'éviter un bilan calcique négatif (Palmer, 2009). Elle peut être augmentée si un traitement contre l'hyperphosphorémie est mis en place par la prise orale de carbonate de calcium. La concentration en magnésium doit être d'environ 1,0 mmol/L afin d'éviter la survenue d'une hypermagnésémie durant la séance pouvant causer des troubles de la conduction atrioventriculaire et intraventriculaire.

Les dialysats peuvent être supplémentés en dextrose à hauteur de 200 mg/dL afin de prévenir un état hypoglycémique consécutif aux pertes durant la séance (Jacquet et al, 2005).

5. Abords vasculaires

Primordial pour permettre des débits sanguins satisfaisants, un soin particulier doit être apporté aux abords vasculaires. En effet, il est important que l'animal ne puisse arracher ou détériorer son accès vasculaire sous peine de potentielles hémorragies graves ou complications infectieuses.

L'accès vasculaire se fait dans une région anatomique difficilement accessible par l'animal et offrant des vaisseaux à fort débit sanguin pour apporter des volumes sanguins compatibles avec les pressions nécessaires au fonctionnement des circuits de dialyse. Idéalement, le cathéter doit offrir un débit sanguin moyen de 15 mL/kg/min.

En médecine vétérinaire, le cathéter est habituellement placé dans la veine jugulaire externe. La circulation extracorporelle utilisée est dite veino-veineuse et non artério-veineuse comme ce peut être le cas en médecine humaine étant donné la difficulté à positionner un cathéter dans une artère chez le chien.

Pour cela, des cathéters veineux transcutanés à double lumière sont utilisés. Une des lumières représente l'accès à la ligne veineuse et l'autre à la ligne artérielle (cf. Fig 16). L'animal est tranquillisé ou anesthésié et le cathéter est inséré par une technique chirurgicale de veinotomie dite de Seldinger modifiée (Bloom et Labato, 2011). La veine jugulaire est abordée et une aiguille de petite taille à simple lumière permet l'insertion d'un guide rigide dans la veine jugulaire en région cervicale crâniale du cou. Un dilatateur est glissé puis retiré sur le mandrin métallique. Le cathéter à double lumière est ensuite introduit *via* le guide jusqu'au niveau de la veine cave crâniale ou à l'entrée de l'atrium droit. La partie externe du cathéter est alors fixée à la peau à l'aide d'un fil de suture pour éviter tout déplacement. Une asepsie rigoureuse et une technique maitrisée sont nécessaires lors de la mise en place et de la maintenance du cathéter afin d'éviter toute complication physique ou infectieuse et de permettre un débit sanguin suffisant.

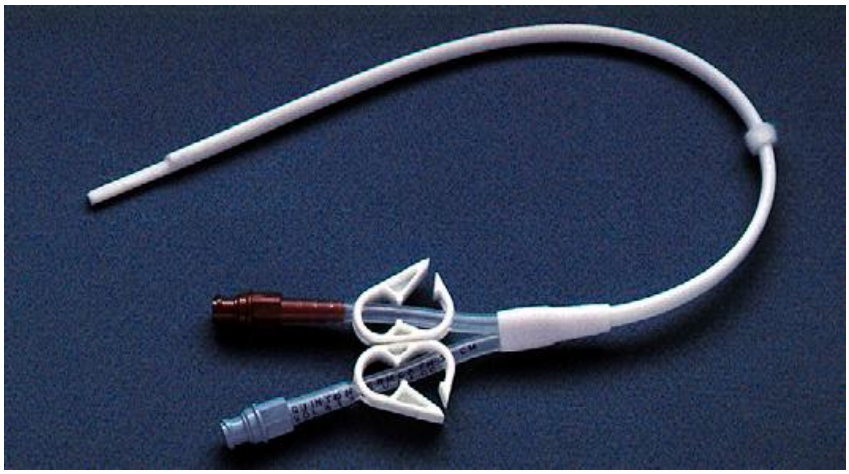

Figure 16 : Cathéter veineux central à double lumière (la tubulure rouge représente la ligne artérielle et la bleue représente la ligne veineuse)

Les principales complications des abords vasculaires sont la sténose et la thrombose. Elles sont limitées, voire évitées par la mise en place d'une héparinisation et une surveillance quotidienne de l'accès vasculaire. Entre chaque séance d'EER, les voies du cathéter sont remplies de 1000 à 5000 unités/mL d'héparine pour prévenir le risque de thrombose intraluminale (Chalhoub et al, 2011). Il est aussi possible d'administrer de l'aspirine aux doses de 1-5 mg/kg/jour afin de réduire le risque de thrombose intravasculaire. Les risques thrombotiques peuvent être réduits en prenant en compte la biocompatibilité des cathéters de dialyse. En effet, les cathéters souples en polymère de silicone et

en polymère de polyuréthane qui s'assouplissent à la température corporelle sont peu traumatiques et ont une hémocompatibilité très supérieure aux autres cathéters de dialyse, diminuant significativement le risque thrombotique. Malgré leur coût élevé, ces cathéters devraient être utilisés préférentiellement (Jacquet et al, 2005).

La mise en place du cathéter, les complications et les soins à apporter au cathéter sont expliqués en détail par Chalhoub et ses collaborateurs dans "*Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in veterinary patients*" (2011).

→ Bilan sur les différentes techniques d'EER utilisables en médecine vétérinaire (Ahmad, 2009)

- **SCUF: Slow Continuous UltraFiltration**

La technique SCUF est utilisée pour enlever l'eau du corps des patients en cas de surcharge hydrosodée. Cela permet de réduire l'hypertension, en enlevant l'eau qui, accumulée dans certains tissus tels que ceux des poumons, crée des œdèmes. La quantité d'eau retirée est bien tolérée par le patient et il n'y a besoin d'aucune compensation pour la perte des autres substances.

- **CVVH : Continuous Veno-Venous Hemofiltration**

Cette technique permet de retirer les substances qui sont normalement filtrées par le rein, comme l'eau, l'urée, la créatinine, les sels, mais aussi des substances de taille moyenne qui résultent d'un dommage cellulaire et sont souvent néphrotoxiques.

En CVVH, le sang passe à travers un dialyseur qui permet de soustraire de l'eau ainsi que d'autres substances : un ultrafiltrat est obtenu qui se compose de sels, d'urée, de créatinine ou de molécules de taille moyenne. Il s'écoule à un débit qui permet d'atteindre la clairance requise pour les substances à retirer mais la soustraction peut s'avérer trop importante pour d'autres éléments comme l'eau ce qui nécessite alors une compensation par l'administration d'un fluide de substitution.

En médecine humaine, cette thérapie est généralement effectuée en continu jusqu'à ce que la fonction rénale soit rétablie, ce qui peut prendre de 1 à 3 semaines ; cette technique est impossible à mettre en œuvre en médecine vétérinaire compte tenu des moyens et de la main-d'œuvre nécessaires (Bellomo et Ronco, 2000). La technique est alors adaptée de façon intermittente, et non plus continue, à des débits d'ultrafiltrat et de sang supérieurs, c'est le cas de la technique High Volume HemoFiltration (HVHF).

- **CVVHD: Continuous VenoVenous HemoDialysis**

La CVVHD permet d'enlever les substances qui sont les plus communément filtrées par le rein telles que l'eau, l'urée, la créatinine ou les sels. Cela permet aussi de retirer certaines substances de taille moyenne qui résultent d'un dommage cellulaire mais cependant moins efficacement que le CVVH.

En CVVHD, le sang passe à travers un dialyseur pendant que le dialysat est injecté de l'autre côté de la membrane semi-perméable à travers laquelle les concentrations de différentes substances de petite taille auront tendance à s'équilibrer par diffusion. En particulier, les substances devant être éliminées vont migrer dans le dialysat qui est collecté dans une poche de rejet. Il est possible de réaliser de l'ultrafiltration *via* cette méthode. Pour cela, il suffit d'injecter moins de dialysat que ce qui est récupéré *via* la poche de rejet. La différence entre la quantité de dialysat récupérée et la quantité injectée correspond à l'ultrafiltrat obtenu.

De même que pour la CVVH, c'est une thérapie qui est généralement appliquée en continu jusqu'au recouvrement de la fonction rénale.

- **CVVHDF: Continuous VenoVenous HemoDiaFiltration**

La CVVHDF est une combinaison d'hémofiltration et d'hémodialyse qui peut être préférée aux deux méthodes. Les raisons, pour cela, sont une plus grande clairance des substances de taille moyenne comparée à une simple hémodialyse ou une dépendance moins importante au débit sanguin que l'hémofiltration.

En CVVHDF, le sang passe à travers un filtre pendant que le dialysat est injecté de l'autre côté de la membrane semi-perméable. La pompe de rejet fonctionne à un débit plus grand que celle du dialysat, ce qui combine les processus de filtration et de dialyse. Comme en CVVH, en CVVHDF, un liquide de substitution doit être injecté pour compenser le débit de filtration.

E. Indications

En dehors des indications classiques, de nouvelles utilisations ont été décrites récemment et sont détaillées dans les paragraphes suivants. Un tableau récapitulatif est présenté en bilan (cf. Tab XVII).

1. Insuffisance rénale aiguë

L'indication principale d'EER chez le chien est l'élimination des solutés et fluides retenus dans la circulation sanguine lors d'IRA suite à une atteinte bilatérale des reins qui n'assurent plus leurs fonctions (Cowgill, 2011). L'hémodialyse doit être mise en œuvre lorsque les moyens thérapeutiques dits conventionnels s'avèrent infructueux mais celle-ci doit tout de même être rapidement proposée aux propriétaires. L'intérêt thérapeutique de l'hémodialyse est de prendre le relai de la fonction d'excrétion rénale jusqu'au rétablissement partiel ou complet de la fonction rénale, en espérant que les lésions soient réversibles.

Les indications unanimement reconnues d'initiation des techniques d'EER sont l'hyperkaliémie, la surcharge volumique et l'acidose métabolique réfractaires aux traitements. De nombreuses complications sont à prendre en compte lors des séances ; c'est notamment le cas des risques d'hypovolémie, d'hypotension, de saignements et d'infections. En effet, le risque d'hypotension est important chez les animaux de petite taille en raison d'un volume extracorporel important par rapport au volume sanguin total de l'animal.

Il est par ailleurs important de contrôler de façon précise les séances d'EER afin de prévenir des "sur-traitements" qui pourraient être à l'origine, en cas d'épuration trop rapide, d'un syndrome de déséquilibre consécutif à l'hémodialyse et parfois fatal (Cowgill et Francey, 2012). La clairance de l'urée doit être absolument maitrisée afin d'éviter tout risque de syndrome de déséquilibre. Une correction trop rapide de l'azotémie est néfaste pour l'organisme et influe sur les mouvements d'eau au sein du système nerveux central entraînant une augmentation de la pression intracrânienne et l'apparition de symptômes neurologiques (Zepeda-Orozco et Quigley, 2012). C'est pourquoi, il est important que les séances d'hémodialyse soient les plus longues possibles. En effet, des séances pouvant durer jusqu'à 8-12 heures peuvent être mises en place dans le cas d'animaux stables. Ceci est possible par le développement de nouvelles techniques d'EER, c'est notamment le cas de la CVVHDF et par le fait que les machines de dialyse peuvent être utilisées de façon continue ou intermittente.

Il est conseillé dans le cas d'animaux présentant une urémie supérieure à 107 mmol/L, de procéder à une diminution de l'urémie de 5 % par heure. Si l'urémie est inférieure à 107 mmol/L, la réduction de l'urémie peut atteindre 10 % sans risque. Dans des cas extrêmes, certains centres de dialyse aux Etats-Unis proposent des hémodialyses continues sur plusieurs jours (Acierno et Maeckelbergh, 2008).

2. Intoxications

Lors d'intoxications, une prise en charge classique (réduction de la dose du toxique, vomissements, lavage gastrique, administration de charbon, etc.) doit être entreprise en première intention. Un traitement antidotique est parfois possible dans le cas de certains toxiques (ex : éthanol dans le cas d'intoxication à l'éthylène glycol). Ce traitement peut, dans de nombreux cas, suffire. Parmi les toxiques, il faut différencier les néphrotoxiques des autres toxiques.

L'EER est utilisée dans les cas graves d'intoxications associées à une oligo-anurie, elle peut permettre à la fois d'éliminer le toxique ou les métabolites issus de celui-ci et très souvent de pallier les conséquences néphrotoxiques de ce dernier. Le délai de prise en charge d'un animal intoxiqué est très important et doit être le plus court possible afin que les lésions rénales soient les moins avancées possibles surtout s'il n'existe pas d'antidote spécifique au toxique en cause. L'élimination du toxique exogène repose sur les mêmes bases que la clairance des toxiques endogènes. De nombreux paramètres vont influencer le degré d'élimination du toxique notamment le poids moléculaire du toxique, la concentration plasmatique, le volume de distribution, le taux de toxique lié à des protéines et la liposolubilité du toxique (Bayliss, 2010). Les toxiques de bas poids moléculaire (<1500 Da), de faibles volumes de distribution (concentrés dans l'espace extracellulaire) et avec un taux de liaison aux protéines très faible traversent facilement les membranes de dialyse (Monaghan et Acierno, 2011).

C'est notamment le cas de l'éthylène glycol qui possède un poids moléculaire de 62 Da, n'est que très peu lié aux protéines, a un faible volume de distribution et une activité néphrotoxique importante. Dans le cas des intoxications à l'éthylène glycol, en plus du toxique, certains métabolites sont éliminés (ex : acide glycolique) et les importants déséquilibres acido-basiques, électrolytiques et urémiques sont corrigés. Généralement, une seule séance d'hémodialyse permet d'éliminer 90 à 95 % d'éthylène glycol (Cowgill et Francey, 2012) (cf. Fig 17).

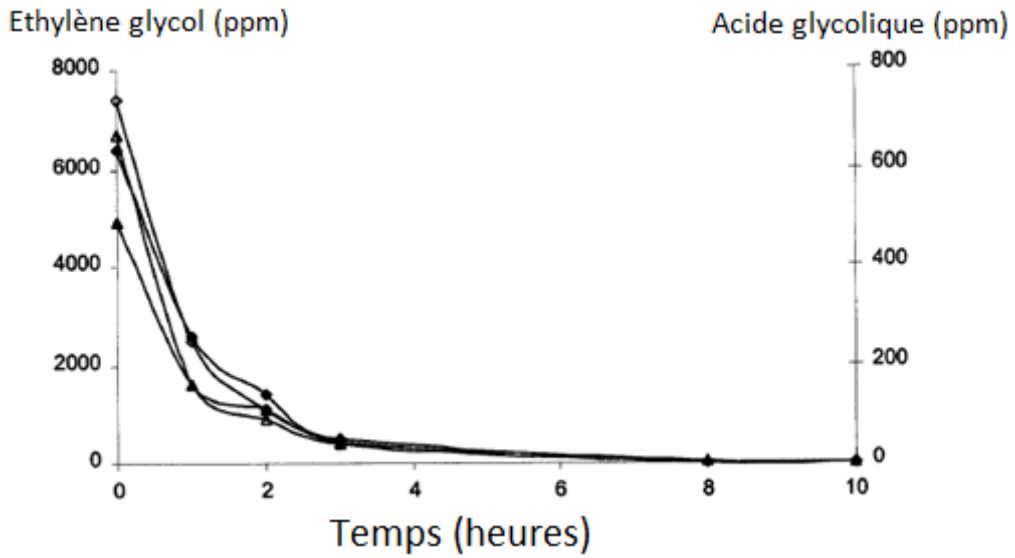

Figure 17 : Graphique illustrant la réduction du taux d'éthylène glycol (triangles) et d'acide glycolique (losanges) suite à une seule séance d'hémodialyse chez deux chiens présentés six heures après l'ingestion d'éthylène glycol (d'après Elliott, 2000)

Dans certains cas, il est nécessaire d'utiliser l'hémoperfusion qui va permettre la fixation des toxiques sur la membrane absorbante. Cette technique est utilisée lorsque le toxique est de haut poids moléculaire, fortement lié aux protéines ou très liposoluble et difficilement filtré par les techniques classiques. L'adsorbant le plus fréquemment utilisé est le charbon activé car il permet d'éliminer les toxiques exogènes et endogènes.

La combinaison de l'hémodialyse permettant le retrait de petits solutés et de l'hémoperfusion permettant la fixation et le retrait de molécules plus lourdes, liées aux protéines ou liposolubles assure un large spectre de toxiques dialysables (Francey et al, 2004) (cf. Tab XV).

Analgésiques / Anti-inflammatoires	Antibiotiques	Anticonvulsivants	Antifongiques	Antinéoplasiques
Acétaminophène	Amikacine	Gabapentine	Dapsone	Busulfan
Aspirine	Amoxicilline	Phénobarbital	Fluconazole	Carboplatine
Mésalamine	Céphalexine	Phénytoïne	Flucytosine	Cytarabine
Morphine	Céfotétan	primidone		Cyclophosphamide
Pentazocine	Céfoxitine			Fluorouracile
	Ceftriaxone			Ifosfamide
	Chloramphénicol			Méthotrexate
	Gentamicine			Mercaptopurine
	Imipenem			
	Kanamycine			
	Linézolide			
	Nitrofurantoïne			
	Ofloxacine			
	Métronidazole			
	Sulbactam			
	Sulfaméthoxazole			
	Sulfisoxazole			
	Triméthoprime			
	Vancomycine			
Antiviraux	**Médicaments Cardio-vasculaires**	**Chélateurs**	**Agents immuno-suppresseurs**	**Médicaments et substances diverses**
Acyclovir	Atenolol	Deferoxamine	Azathioprine	Allopurinol
Famciclovir	Bretylium	EDTA	Méthyl-prednisolone	Acide ascorbique
Valacyclovir	Captopril	Pénicillamine		Carisoprodol
Zidovudine	Enalapril			Hydrate de chloral
	Esmolol			Chlorphéniramine
	Lisinopril			Diazoxide
	Métoprolol			Ethanol
	Mexilétine			Ethylène glycol
	Nitroprusside			Foscarnet
	Procaïnamide			Iohexol
	Sotalol			Iopamidol
	tocainide			Lithium
				Mannitol
				Metformine
				Methanol
				Minoxidil
				Octréotide
				Ranitidine
				Théophylline

Tableau XV : Liste des substances dialysables chez le chien (d'après Fischer et al, 2004)

3. Surcharge hydrique

Dernier et ultime recours lors de surcharge volumique, l'EER permet grâce à l'ultrafiltration de diminuer l'excédent de fluides lorsque les traitements médicamenteux sont restés inefficaces. Ainsi, la surcharge volumique est souvent consécutive à une IRA anurique, une insuffisance cardiaque congestive ou un excès de perfusions (Fischer, 2007). Les signes cliniques associés sont un chémosis, des épanchements (pleural, péritonéal, voire péricardique), des œdèmes (tissus sous-cutané et pulmonaire), une insuffisance cardiaque congestive et une hypertension. Ainsi, il est primordial de rétablir la balance hydrique avant que des complications graves telles un œdème aigu du poumon, des lésions d'hypertension ou encore un arrêt cardio-respiratoire ne surviennent.

Comme précédemment décrit, l'ultrafiltration par la technique de SCUF permet la soustraction de la composante hydrique du compartiment sanguin vers le dialysat par l'intermédiaire du gradient de pression. Ainsi, l'extraction d'une partie de la composante hydrique permet de diminuer le volume circulant et de rétablir une volémie normale, afin de diminuer l'hypertension artérielle et de réduire les œdèmes.

La quantité à ultrafiltrer est définie grâce à l'évaluation du statut volumique du patient. Pour ce faire, il est possible de l'évaluer de façon subjective (quantification des apports et des pertes, avec une balance positive, hyper-élasticité du tissu cutané) ou objective (mesure de pression veineuse centrale, bio-impédance, différentiel de poids). En définissant un volume de surcharge, le volume d'ultrafiltrat est calculé pour la séance d'EER.

L'ultrafiltration n'est pas dénuée d'effets secondaires. Si l'extraction est trop rapide ou trop importante, des hypovolémies sévères peuvent survenir et compromettre la stabilité hémodynamique d'un patient critique (Cowgill et Guillaumin, 2013). De plus, sur les patients de petit gabarit, la régulation de l'ultrafiltration est encore plus importante, dans la mesure où le volume extracorporel présent dans le circuit atteint parfois 25 à 30 % du volume sanguin total de l'animal. Ainsi, une faible variation peut avoir des répercussions importantes directement sur la pression artérielle de l'animal. Habituellement, des débits d'ultrafiltration variant de 5 à 10 mL/kg/h sont généralement bien tolérés.
De plus, l'ajout de sodium dans le dialysat permet de compenser les effets hypotensifs et hypovolémiques d'une ultrafiltration mal tolérée. 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.

Afin de limiter les complications, les patients sont monitorés pendant la séance, avec un suivi particulier des paramètres suivants : SpO2, pression artérielle et fréquence cardiaque.

Pour les patients en IRA anurique, ayant à la fois une surcharge volumique et une azotémie sévère, Cowgill et Francey (2012) préconisent une séance en deux temps : la première partie de la séance aura pour but la diminution de l'azotémie, tandis que la seconde partie permettra l'ultrafiltration. L'objectif est de diminuer l'urémie de façon progressive et de limiter les syndromes de déséquilibre post-dialytique. Il est envisageable toutefois que soustraction hydrique et épuration soient concomitantes.

4. Choc septique

Le choc septique se définit comme un sepsis, c'est-à-dire une réaction systémique associée à un processus infectieux, accompagnée d'une hypotension réfractaire à la fluidothérapie. C'est un choc complexe ; il résulte d'une combinaison des chocs cardiogénique, distributif, hypoxique et cytocellulaire, induit par des agents infectieux qui activent une cascade de phénomènes inflammatoires complexes (Vincent, 2008).

Lors de choc septique, il y a synthèse par les bactéries, d'endotoxines ou de lipopolysaccharides (LPS). Ces molécules vont réagir avec les membranes cellulaires, les facteurs de la coagulation et le système du complément, et entraîner une activation de la coagulation, des lésions cellulaires (notamment des cellules endothéliales) et modifier le flux sanguin. D'après Vincent (2008), ce ne sont pas les effets cytotoxiques de l'endotoxine qui sont responsables du choc septique, mais les médiateurs sécrétés dans la circulation sanguine par les cellules phagocytaires, après exposition au LPS. En effet, les macrophages synthétisent de nombreuses protéines telles que l'interleukine 1

(IL1) et le *tumor necrosis factor* (TNF). Ces molécules sont, entre autres, à l'origine de pertes intravasculaires de fluides et de protéines, d'une vasodilatation périphérique et d'une diminution du débit cardiaque.

De leur côté, les polynucléaires neutrophiles, activés par des fractions du complément (C3a et C5a), participent à l'état de choc septique en libérant, après adhésion à l'endothélium vasculaire, des enzymes protéolytiques (élastases et collagénases), des radicaux libres, des leucotriènes ou du Platelet Activating Factor (PAF) responsables de vives réactions anaphylactiques (Pagès, 1996).

La combinaison de ces substances est à l'origine d'un état pro-inflammatoire important, d'une modification de la réponse immunitaire, de la perméabilité vasculaire et *in-fine* de la stabilité hémodynamique (vasodilatation, hypotension, bradycardie...).

Les symptômes observés lors de choc septique sont consécutifs initialement à une défaillance cardiaque, conduisant à une réduction de la fraction d'éjection systolique, une dilatation télédiastolique biventriculaire, une tachycardie et une diminution du débit cardiaque (Martin et Vincent, 2011). Aggravés par la diminution des résistances vasculaires systémiques (relargage de nombreuses molécules vasoplégiques), les signes observés sont une hypovolémie, une hypoperfusion et une hypoxie cellulaire, conduisant à une nécrose cellulaire importante. D'autres signes cliniques pourront être présents, tels une hyperthermie, une détresse respiratoire, des diarrhées ainsi que des troubles de la coagulation.

Lors de choc septique, deux présentations cliniques différentes existent : une forme hyperdynamique (hyperthermie, tachycardie, polypnée, pouls bondissant) et une forme hypodynamique (bradycardie, hypotension, déficit pulsatile, diminution de la fraction d'éjection) pouvant faire suite à la première ou s'installer initialement.

La prise en charge d'un patient en choc septique repose, dans un premier temps, sur la stabilisation des paramètres hémodynamiques (pression sanguine, oxygénation, débit cardiaque, remplissage) et, dans un second temps, sur l'administration de traitements spécifiques (antibiotiques, antiviraux dans certains rares cas) (Rogiers et al, 1997). Enfin, la non-réponse aux traitements a poussé à rechercher d'autres possibilités thérapeutiques, et c'est ainsi que récemment, de nombreuses études ont démontré l'intérêt des techniques d'EER, plus particulièrement de l'hémofiltration, dans la prise en charge du choc septique (Rimmelé et Kellum, 2011 ; Honoré et al, 2009 ; Sharma et Dellinger, 2003 ; Honoré et Matson, 2002 ; Cole et al, 2001).

La capacité à éliminer de manière non sélective les médiateurs pro et anti-inflammatoires en circulation dans le compartiment vasculaire a fait de l'hémofiltration une nouvelle possibilité thérapeutique. En effet, en associant convection et adsorption, il est possible d'éliminer les cytokines, puisqu'elles sont solubles et de poids moléculaire moyen (Rogiers, 1999 ; Venkataramanet al, 2003).

Des études chez l'animal ont permis de démontrer l'amélioration par l'hémofiltration des paramètres hémodynamiques, des échanges gazeux, du fonctionnement immunitaire et des taux de survie (Bouman et al, 2007). Les effets bénéfiques ont été démontrés lors d'utilisation précoce, avec de très hauts débits de filtration (≥ 100 mL/kg/h). L'hypothèse émise pour expliquer ce phénomène est la réduction des concentrations sériques en médiateurs pro-inflammatoires (notamment cytokines, IL-6, IL-10 et TNF) (Honoré et Matson, 2004).

Même si le recours aux techniques d'EER lors de choc septique paraît prometteur, certains points restent à définir avant de pouvoir les systématiser à l'ensemble des patients. Parmi eux, l'utilisation de débits d'ultrafiltration élevés nécessite la mise en place de cathéters de dialyse de gros diamètre, afin d'obtenir des débits sanguins suffisants, et peut se révéler difficile sur les plus petits patients. De même, lors d'hémofiltration à haut débit, de nombreuses autres molécules (électrolytes, acides aminés et nutriments) sont extraites, ce qui peut engendrer des effets

secondaires. Des essais cliniques restent nécessaires pour valider l'intérêt ou la supériorité de l'hémofiltration dans le traitement du choc septique.

5. Insuffisance rénale chronique (en attente de transplantation)

L'IRC correspond à une perte progressive et irréversible des fonctions rénales, divisée en plusieurs stades selon la classification IRIS (cf. Tab XVI). Elle résulte de lésions bilatérales des reins, à l'origine d'une réduction du DFG et contribue progressivement à l'installation d'une urémie lorsque plus de 75 % des néphrons sont détruits. La réduction progressive de la filtration glomérulaire est caractéristique de l'IRC.

Stades	Symptômes	Créatinémie (mg/dL)	% de fonction rénale restante
I	**-> Phase précoce de la néphropathie** Pas de signe clinique. Protéinurie et densité urinaire normales	< 1,4	100 %
II	**-> Phase d'installation de l'insuffisance rénale chronique** - Signes biochimiques débutants (urémie) - Peu de signes cliniques du fait de la compensation - Protéinurie faible, densité urinaire normale à diminuée	1,4-2,0	33 %
III	**-> Phase d'état ou phase urémique de l'insuffisance rénale chronique** - Urémie modérée à marquée - Défaillance des fonctions excrétrices et endocrines marquée - Syndrome urémique apparent - Signes extrarénaux (hyperparathyroïdie, hypergastrinémie, défaut de production d'EPO, acidose métabolique) - Infections intercurrentes fréquentes - Protéinurie faible, densité urinaire normale à diminuée	2,1-5,0	25 %
IV	**-> Phase terminale de l'insuffisance rénale chronique** - Atteinte sévère de l'état général et crises urémiques - Mise en jeu de la survie de l'animal car les fonctions rénales sont très insuffisantes - Protéinurie importante, densité urinaire faible	> 5,0	10 %

Tableau XVI : Stades de l'insuffisance rénale chronique chez le chien (d'après la gradation IRIS, 2013b ; Polzin DJ, 2011)

L'aspect histologique des reins en phase terminale est indépendant de l'étiologie : sclérose glomérulaire, dilatation et simplification de l'épithélium tubulaire, dépôts péritubulaires de complément et infiltration tubulo-interstitielle abondante par des cellules mononucléées.

Très rarement pratiquée en médecine vétérinaire, l'EER peut permettre de suppléer le rein, et de diminuer les manifestations cliniques ou d'améliorer la qualité de vie des patients. Selon les recommandations de traitement données par IRIS, l'hémodialyse est indiquée lorsque l'urémie est supérieure à 100 mg/dL et la créatininémie supérieure à 10 mg/dL (IRIS, 2013c). L'objectif est de diminuer au maximum l'azotémie. L'approche thérapeutique est similaire à la prise en charge des IRA notamment pour le choix du dialyseur et de la composition du dialysat. Le débit sanguin est quant à lui légèrement supérieur avec des débits d'environ 15-25 mL/kg/min et le temps d'une séance varie autour de 6 heures généralement. Des séances de longue durée (6 à 8 heures, voire même en continu si cela est possible) sont nécessaires afin de dialyser les substances ayant un profil cinétique lent telles que la créatinine, le phosphate, le potassium et les molécules de poids moléculaire moyen alors que l'urée a un profil cinétique rapide (Cowgill et Francey, 2012).

Cette technique n'a pas un rôle curatif mais vraiment un rôle palliatif. Les séances doivent avoir lieu tous les 2 à 3 jours et ceci à vie. Les traitements classiques doivent être poursuivis afin de contrôler les troubles nutritionnels, l'anémie, les désordres électrolytiques, l'acidose et l'hypertension associée aux IRC en phase terminale. Une attention particulière doit être apportée au site du cathéter de dialyse afin d'éviter les infections. Cependant, très peu de propriétaires acceptent cette alternative étant donné le coût très élevé des soins.

Aux Etats-Unis, l'utilisation de l'EER en tant que support de la transplantation rénale est en cours de développement et de plus en plus réalisée. Cette technique est utilisée en attente de la transplantation afin de corriger l'urémie (< 100 mg/dL) et les troubles métaboliques pouvant entraîner des risques lors de l'anesthésie ou la chirurgie (Gregory et al, 2006). Les séances peuvent être poursuivies après la transplantation tant que la fonction rénale n'est pas jugée satisfaisante (fréquente urémie aiguë post-chirurgicale compte tenu du délai de mise en place des fonctions du greffon) (Hopper et al, 2012).

→ Bilan sur les principales indications et perspectives de l'EER en médecine vétérinaire :

Urémie sévère ➢ Insuffisance rénale aiguë - Azotémie réfractaire aux traitements (urémie supérieure à 100 mg/dL et créatininémie supérieure à 10 mg/dL) - Désordres électrolytiques sévères (hyperkaliémie, hypo/hypernatrémie) - Acidose métabolique réfractaire aux traitements - Soutien des fonctions du greffon en post-opératoire immédiat ➢ Insuffisance rénale chronique en phase terminale - Azotémie réfractaire aux traitements conventionnels (urémie supérieure à 100 mg/dL et créatininémie supérieure à 10 mg/dL) - Pré-opératoire d'une transplantation rénale - Amélioration de la qualité de vie lors des stades terminaux de l'insuffisance rénale chronique
Surcharge volumique ➢ Oligo-anurie réfractaire aux diurétiques ➢ Insuffisance cardiaque congestive - Œdème pulmonaire - Surcharge circulatoire - Absence de réponse aux diurétiques ➢ Fluidothérapie excessive ➢ Nutrition parentérale pour les animaux oligo-anuriques
Intoxication aiguë (substances néphrotoxiques ou non) et overdose médicamenteuse ➢ Ethylène glycol (suppression des toxines et soutien de la fonction rénale suite à l'instauration de l'insuffisance rénale aiguë) ➢ Toxiques environnementaux et agricoles (raisins...) ➢ Ingestion accidentelle ou overdose de nombreux médicaments (aspirine, acétaminophène, phenylbutazone, digoxine, amikacine, azathioprine, cyclophosphamide, enalapril, procaïnamide, phenobarbital, théophylline...)
Choc septique (essais cliniques en cours) ➢ Elimination des médiateurs pro-inflammatoires (notamment cytokines)

Tableau XVII : Indications thérapeutiques des techniques d'épuration extrarénale chez le chien (d'après Fischer, 2007 ; Fischer et al, 2004 ; Bloom et Labato, 2011)

F. Déroulement d'une séance d'hémodialyse

1. Conduite de la séance

Lorsque le diagnostic est posé et qu'il conduit à l'indication d'EER, l'abord vasculaire est mis en place et les analyses sanguines sont réalisées afin d'élaborer la prescription. La première séance peut alors avoir lieu, l'animal est placé dans un lit-parc sécurisé de taille réduite, à hauteur d'homme : il permet de limiter ses mouvements, de raccorder la circulation extracorporelle au cathéter et de pouvoir surveiller le patient continuellement (cf. Fig 18). Une prise de sang est réalisée en pré-dialyse afin d'évaluer l'évolution des paramètres sanguins au cours de l'EER.

Figure 18 : Chien en hémodialyse placé dans un lit-parc sécurisé

Le set de dialyse comprenant le filtre est placé sur son support au niveau du générateur et les prises de pression sont connectées à leurs sites respectifs. La seringue d'héparine est connectée à la ligne d'anticoagulant lorsque l'hémodialyseur en est pourvu. Le circuit de dialyse est rempli d'une solution de dextrose 70 à 3 % dans le cas de chiens de moins de 10 kg et de NaCl isotonique dans le cas d'animaux de plus de 10 kg (Elliott, 2000). L'animal est alors branché par le cathéter double lumière au circuit extracorporel, la ligne artérielle conduisant le sang au circuit et la ligne veineuse ramenant le sang épuré à l'animal. Le débit sanguin couramment utilisé lors de la première séance varie de 3 à 5 mL/kg/min, puis il atteint 10 à 15 mL/kg/h lors des séances suivantes (Cowgill et Langston, 1996) et le débit du dialysat est conventionnellement de 500 mL/min. Le circuit extracorporel se remplit de sang dès la mise en marche de la pompe à sang et déclampage des lignes artérielle et veineuse et la séance d'épuration débute ; elle dure en général de 3 à 6 heures mais peut parfois atteindre 12 heures. Des prélèvements sanguins sont alors réalisés à plusieurs reprises lors de la séance.

L'arrêt de l'hémodialyse se produit lorsque la valeur d'urémie que l'on a, en pré-dialyse, décidé d'obtenir, est atteinte ou lors d'un quelconque problème affectant le bon déroulement de l'EER (intolérance de l'animal, problème technique...). Dans tous les cas, l'hémodialyse doit respecter le ratio Kt/V avec :

$$Kt/V = 0{,}024 * PRU - 0{,}276$$

PRU : pourcentage de réduction de l'urémie durant la dialyse ; K : clairance du dialyseur pour l'urée ; t : temps de dialyse ; V : volume de distribution de l'urée

Le sang contenu dans la circulation extracorporelle est restitué dans la circulation sanguine de l'animal. Pour cela, 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 déclampée et la pompe à sang est réactivée afin de restituer le sang restant dans le circuit au patient. Le volume sanguin est 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 volumique.

Pendant toute la durée de la séance, une surveillance rigoureuse doit être réalisée. Elle doit prendre en compte les paramètres techniques de la machine mais aussi les paramètres cliniques du patient.

2. Surveillance au cours de la séance

a) Surveillance technique

Afin d'assurer la sécurité du patient, de nombreux paramètres sont surveillés au cours de l'EER. Ces paramètres sont directement contrôlés par la machine, et en cas d'incident, des alarmes visuelles et/ou sonores sont émises.

Parmi ces paramètres, des capteurs de pression indiquent les pressions excessives ou insuffisantes, entraînant l'arrêt de la pompe sanguine, ainsi que le clampage automatique des lignes artérielle et veineuse. Ces alarmes apparaissent lors de fuites sanguines ou de non-étanchéité du circuit (alarme de basse pression) et lors d'obstruction par un caillot ou une bulle d'air (alarme de haute pression) par exemple (Poeppel et al, 2011).

La composition et la qualité du dialysat sont suivis par mesure de conductivité. Ce système permet d'en estimer la composition, pour en déduire la dilution (Elliott, 2000). Les conséquences d'un déséquilibre dans la dilution peuvent être fatales pour l'animal. Par exemple, une hyponatrémie secondaire à une dilution excessive peut engendrer une hémolyse aiguë. Outre la conductivité et les pressions, le système mesure aussi le pH, la température et le débit. Des variations d'un ou plusieurs paramètres, hors du cadre prédéfini, déclencheront l'apparition d'alarmes, et simultanément la dérivation du dialysat du circuit extracorporel (système by-pass). L'intérêt de ce type de système est de protéger le patient d'un dialysat inapproprié et d'éviter la coagulation dans le circuit par arrêt des pompes.

Enfin, la présence d'air est surveillée en continu. Ainsi, le piège à bulles combiné au détecteur d'air collecte l'air et les bulles présents dans le sang à la sortie du filtre afin d'éviter au maximum le risque d'embolie gazeuse (Levy et al, 2009a). Le détecteur d'air détecte aussi les turbulences, qui peuvent survenir lorsque le débit sanguin est trop rapide, et déclenche une alarme de surpression.

Le dialyseur permet aussi le contrôle de l'ultrafiltration (pesée de la poche en continu) et de la délivrance de l'anticoagulant par l'intermédiaire d'un pousse-seringue d'héparine lorsque les membranes ne sont pas préalablement héparinées.

De plus, l'efficacité de l'EER peut être perturbée par la recirculation au travers du cathéter double lumière. Cette recirculation correspond au sang directement prélevé à la sortie de la lumière de la ligne veineuse par la ligne artérielle, plus elle sera élevée et par conséquent, moins l'EER sera efficace (cf. Fig 19). Dans la configuration correcte, le sang entre dans le cathéter par la lumière proximale (ligne artérielle) et ressort *via* la lumière distale (ligne veineuse) sans être réabsorbé (A). Dans le cas de la recirculation, le flux est inversé et le sang sort *via* la lumière proximale et une grande partie est immédiatement réaspirée *via* la lumière distale (B). Pour mesurer la recirculation, la concentration en urée est généralement mesurée en trois sites : la ligne artérielle, la ligne veineuse et un site systémique (Sherman et Kapoian, 2008). La recirculation est le plus souvent la conséquence d'un défaut de l'abord vasculaire.

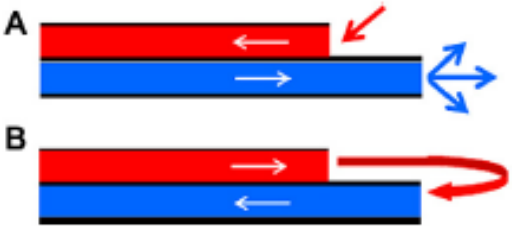

Figure 19 : Schématisation de la recirculation (d'après Chalhoub et al, 2011)

b) Surveillance clinique

(1) Paramètres cardio-vasculaires et corporels

En plus des paramètres techniques, les paramètres cliniques sont tout aussi importants. En effet, les animaux atteints d'IRA sont fréquemment hémodynamiquement instables. Le suivi de la pression sanguine, par méthode doppler pour les chiens de moins de 10 kg ou par méthode oscillométrique pour les chiens plus gros, permet d'anticiper et/ou d'éviter la survenue d'hypovolémie et d'hypotension (Elliott, 2000). L'hypotension est la principale cause de complications lors d'une séance d'EER, particulièrement lors du recours à l'ultrafiltration. Cette surveillance est accrue au moment de l'amorçage du circuit, avec des volumes morts pouvant atteindre 150 mL, à l'origine d'une chute importante de pression sanguine (Poeppel et al, 2011). La fonction cardiaque est suivie de façon régulière à l'aide d'un électrocardiogramme.

L'azotémie et l'hypotension sont à l'origine d'une baisse de la température corporelle compte tenu essentiellement du rôle hypothermisant de l'urée et d'une mauvaise perfusion de l'organisme. Aggravée par la perte de chaleur associée à la circulation extracorporelle, la température de l'animal diminue d'autant plus. Le suivi de la température rectale permet d'adapter les mesures de réchauffement (couverture thermique, soufflerie d'air chaud, modification du thermostat du réchauffeur de sang quand il est présent sur le générateur...).

(2) Paramètres sanguins

De nombreux paramètres sanguins sont à surveiller, que ce soit avant, pendant ou après une séance. Ainsi, le dosage de l'urée permet d'estimer l'efficacité de l'EER, de vérifier que les débits sont adaptés et d'estimer la durée nécessaire de la séance. Généralement, le statut électrolytique est contrôlé de façon régulière afin de vérifier la kaliémie.

Comme évoqué précédemment, la circulation du sang dans le circuit peut engendrer une activation de la coagulation. Le recours aux anticoagulants, indispensable, impose le suivi d'un certains nombres de paramètres de l'hémostase (l'ACT (Activated Clotting Time), le temps de céphaline activée ou à défaut l'APTT (Activated Partial Thromboplastin Time)) environ toutes les 15 à 60 minutes afin d'ajuster les doses et d'éviter une décoagulation complète du patient.

Autre paramètre, l'hématocrite peut être suivi en temps réel grâce à un moniteur spécifique (Crit-Line hematocrit monitor). Pour cela, un capteur est placé à l'intérieur du circuit extracorporel au cours de la première séance. Une hausse de l'hématocrite accompagne souvent l'ultrafiltration (par hémoconcentration) et permet de l'objectiver, tandis qu'une baisse est le reflet de pertes sanguines (coagulation dans le circuit ou hémorragies) (Poeppel et al, 2011).

La saturation veineuse en oxygène est, quant à elle, le reflet de la consommation d'oxygène et est modifiée par le débit cardiaque, la pression sanguine, l'oxygénation et l'hémoglobine. Elle peut être suivie en continu par le même moniteur que précédemment. Une diminution rapide de la saturation veineuse en oxygène est un indicateur fiable d'un épisode d'hypotension imminent. La capacité à prévoir les changements du volume sanguin et les possibles épisodes d'hypotension, est un point essentiel pour le bon déroulement de la séance, étant donné qu'il est parfois nécessaire de retirer de grands volumes de fluides au patient.

G. Complications et prévention

L'utilisation des thérapies d'EER peut être à l'origine de complications, secondaires au rétablissement de nombreux paramètres sanguins et modifiant un équilibre précaire établi. Depuis

les 25 dernières années, la fréquence et la sévérité des complications ne cessent de diminuer grâce à l'amélioration des techniques et aux avancées médicales.

1. Prévention des troubles de la coagulation

L'activation de la coagulation, par le contact du sang avec des matériaux plus ou moins biocompatibles du circuit d'EER nécessite l'usage d'anticoagulants. Même si certaines protéines plasmatiques comme l'antithrombine III ont des propriétés anticoagulantes, leur capacité à se fixer sur les membranes et leur quantité insuffisante ne permettent pas d'éviter la formation de thrombi dans le circuit. L'héparine, un anticoagulant fréquemment utilisé lors d'EER, se fixe à l'antithrombine III et prévient la formation de thrombine (Ross S., 2011). En présence d'héparine, l'interaction thrombine-antithrombine est instantanée et neutralise l'activation des facteurs de coagulation (facteur XII, XI, IX et X), bloquant ainsi la cascade de la coagulation. Pour ajuster les doses d'héparine administrées au patient, un contrôle régulier des temps de coagulation est nécessaire. L'objectif est d'obtenir un International Normalized Ratio (INR) inférieur à 2 (Bennett, 2006). L'INR est dérivé du temps de prothrombine et est réservé à la surveillance des traitements anticoagulants. Cependant, l'INR n'est pas ou très peu utilisé en médecine vétérinaire, le but est alors de maintenir un ACT à environ 150-180 secondes. Le protocole couramment utilisé inclut une dose de charge d'héparine de 25 à 50 UI/kg en intraveineux, administrée 5 à 10 minutes avant le début de la séance, puis de l'héparine est administrée continuellement *via* un pousse-seringue à hauteur de 50 à 100 UI/kg/heure (Cowgill et Francey, 2012).

L'héparine non fractionnée a largement été utilisée pour améliorer l'hémocompatibilité des filtres et circuits extracorporels. L'héparine est fixée à la surface de la membrane (polyéthylèneimine) et permet une diminution des besoins d'héparine dans la prévention de la formation de caillots sanguins au niveau de l'accès vasculaire (Levy et al, 2009b). La perspective de diminuer les doses d'héparine a un intérêt majeur chez les animaux atteints d'IRC ou d'IRA à risques hémorragiques (Chanard, 2003). La décision de réaliser une thérapie sans héparine peut être prise dans le cas de risques de saignements accrus, cependant elle demande une surveillance considérable du patient.

Le risque de coagulation est diminué par le maintien d'un débit sanguin le plus rapide possible, par un temps d'EER inférieur à 2,5 heures et par le rinçage du circuit avec 25 à 50 mL d'une solution saline toutes les 15 à 30 minutes (l'excès de volume lié aux différentes administrations peut être retiré en fin de dialyse par ultrafiltration).

D'autres protocoles d'anticoagulation sont proposés et peuvent être utilisés en médecine vétérinaire. C'est notamment le cas de l'anticoagulation régionale au citrate. Le citrate est injecté dans la voie artérielle et agit en chélatant le calcium nécessaire à l'activation de la coagulation. Son effet est ensuite réversé dans la voie veineuse où du calcium est administré afin de rétablir une calcémie normale. Très intéressante puisque d'action locale, cette technique peut s'avérer risquée si la balance citrate-calcium n'est pas bien respectée. En effet, si le citrate est insuffisant, le risque de coagulation est important, tandis que si le calcium est insuffisant, les risques d'hypocalcémie et d'acidose métabolique sont accrus (Acierno et Maeckelbergh, 2008). Cette technique tend à supplanter la technique d'héparinisation en médecine humaine (Mariano et al, 2011).

2. Complications techniques

Les complications techniques sont relativement rares de nos jours compte tenu des systèmes de sécurité des dialyseurs. Ces complications peuvent être des dysfonctions dans la fabrication du dialysat, une température trop élevée ou une eau non purifiée. Le circuit sanguin peut aussi être à l'origine de complications (hémolyse due à la pompe sanguine, ultrafiltration non détectée, embolie gazeuse, pertes sanguines dans le dialysat à travers le filtre ou coagulation dans le circuit extracorporel...). En cas de complications techniques, le flux sanguin est immédiatement court-

circuité du dialyseur jusqu'à la résolution du problème afin d'éviter toute coagulation du sang dans le circuit extracorporel.

3. Complications cardio-respiratoires

a) Complications vasculaires

L'accès vasculaire reste la principale source de complications lors d'EER. Les complications relatives au cathéter à double lumière sont les difficultés techniques lors de sa mise en place, la formation d'un caillot et les infections.

Les thrombi sont la principale complication inhérente à l'entretien du cathéter. Ceux-ci peuvent être la conséquence de l'adsorption de thrombine sur le cathéter, d'une héparinothérapie insuffisante ou d'un statut hypercoagulable de l'animal (Elliott, 2000). Les thrombi peuvent être intravasculaires ou au sein de l'atrium droit, intraluminaux, à l'extrémité des lumières du cathéter ou bien sous forme d'un manchon autour du cathéter.

La gestion de ces thrombi est très compliquée. Le recours aux thrombolytiques s'avère parfois nécessaire et montre de bons résultats dans la plupart des cas (Langston et al, 2014 ; Baskin et al, 2012). Des rinçages réguliers du cathéter avec du sérum physiologique hépariné sont nécessaires entre les séances d'hémodialyse et des administrations prophylactiques d'aspirine ont montré une diminution de la formation de thrombi. Dans le cas où le retrait des thrombi est impossible, il est nécessaire de retirer le cathéter et d'en reposer un nouveau sur un autre site d'accès vasculaire.

Les thrombi veineux centraux peuvent être détectés par échographie et entraîner des thromboembolies pulmonaires et des détresses respiratoires aiguës pouvant causer la mort de l'animal en seulement quelques heures. Il est fréquent d'observer des œdèmes faciaux chez le chien qui peuvent être un signe d'obstruction de la veine cave crâniale (Chalhoub et al, 2011).

Les infections dues au cathéter sont relativement fréquentes en médecine vétérinaire. Elles sont minimisées en suivant des protocoles d'asepsie stricte, depuis la mise en place du cathéter, jusqu'à l'utilisation lors des séances d'hémodialyse et la protection en dehors des séances. De plus, il est conseillé d'assurer un bon maintien du cathéter pour éviter que l'animal ne puisse le retirer.

b) Hypotension

L'hypotension est une complication fréquente chez les chiens hémodialysés compte tenu de leur petite taille et de leur état parfois critique. Les épisodes d'hypotension peuvent être influencés par la taille de l'animal, le niveau d'hydratation, la sévérité de l'azotémie, une maladie cardiaque sous-jacente ou des conditions défavorables (anémie, hémorragie, choc septique) et un traitement hypotenseur associé (diurétiques). Pour les chiens de petite taille, le volume extracorporel peut atteindre 25 à 30 % de leur volume sanguin ce qui peut causer une hypovolémie lors du remplissage du circuit. Une ultrafiltration trop rapide ou en excès peut aussi être responsable d'hypovolémie et d'hypotension. Une fluidothérapie à base de cristalloïdes ou de colloïdes permet le plus souvent de rétablir une pression sanguine normale, sans qu'il n'y ait d'incidence clinique pour l'animal, et peut être administrée en dehors ou pendant une séance, en remplacement post-filtre par exemple (Cowgill et Langston, 1996).

c) *Troubles respiratoires*

Les complications respiratoires lors d'EER sont très rares et se manifestent par des œdèmes pulmonaires, des effusions pleurales et des dyspnées (Elliott, 2000).

Les dyspnées lors des séances sont la conséquence d'hypoxémie, d'hypoventilation, de thromboembolies pulmonaires ou d'une pneumonie urémique. L'activation du complément après contact du sang avec la membrane, comme vue précédemment, peut entraîner une agrégation plaquettaire et une activation leucocytaire dans les capillaires pulmonaires et interférer avec la diffusion de l'oxygène à l'origine d'une hypoxémie. Il est nécessaire d'apporter une supplémentation en oxygène pour les animaux présentant des difficultés respiratoires. La pneumonie urémique se traduit cliniquement par un œdème pulmonaire qui est probablement la conséquence d'une intoxication urémique endommageant les alvéoles et les capillaires pulmonaires. Les symptômes vont s'estomper avec l'amélioration de l'urémie (Elliott, 2000). Il a d'ailleurs été prouvé que les membranes cellulosiques étaient responsables de plus de troubles respiratoires que les membranes synthétiques ayant une meilleure biocompatibilité (DeBroe, 1994).

4. Autres complications

a) *Troubles neurologiques*

Des troubles neurologiques sont souvent présents chez les patients en IRA nécessitant une EER, conséquences le plus souvent de syndrome de déséquilibre ou d'encéphalopathie urémique (Rizzo et al, 2012).

Le syndrome de déséquilibre post-dialytique peut être à l'origine de manifestations neurologiques importantes. Il est le résultat d'une baisse trop importante de l'urémie (composant osmotiquement actif). La différence de concentration de l'urée dans le sang et le liquide céphalorachidien entraîne un gradient de pression osmotique, à l'origine d'un mouvement d'eau vers l'encéphale. La conséquence de ce mouvement d'eau est l'apparition d'un œdème cérébral et d'une acidose cérébrale paradoxale (Patel et al, 2008). Les signes cliniques peuvent durer plus de 24 heures et se manifester par des tremblements, de l'agitation, une désorientation, des aboiements, de l'amaurose, des crises épileptiformes et parfois par un coma et la mort de l'animal par arrêt respiratoire. De moins en moins fréquent, ce syndrome est surtout observé chez les chiens de petit gabarit avec une très forte urémie. Lorsqu'il apparaît, le ralentissement ou l'arrêt de la séance, l'administration de mannitol par voie intraveineuse (0,5-1 g/kg) ou encore l'injection de diazépam (pour la gestion des crises convulsives) s'avèrent nécessaires. Enfin pour les animaux les plus à risques, des mesures prophylactiques peuvent être utiles, avec notamment l'administration de mannitol pré-dialyse ou une épuration faible et lente.

Autre complication neurologique, l'encéphalopathie urémique est secondaire à des altérations du cortex cérébral et des tissus nerveux périphériques. La physiopathologie exacte reste inconnue à l'heure actuelle ; cependant il a été prouvé que l'accumulation de divers métabolites et acides aminés avait des effets délétères sur le système nerveux central, c'est notamment le cas, entre autres, de la guanidine, de l'urée et des dérivés des phénols (Bucurescu et al, 2016). Les signes cliniques sont généralement observés avant l'initiation de l'hémodialyse et rétrocèdent après la première séance. En fonction de l'urémie post-dialyse, les symptômes peuvent toutefois persister après la séance. Les signes cliniques sont souvent fatigue, léthargie, confusion, stupeur, convulsions, tremblements, crampes musculaires, myoclonies, diminution des réflexes périphériques et neuropathies périphériques (Elliott, 2000).

b) Troubles hématologiques

Des complications hématologiques induites par les techniques d'EER peuvent apparaître, notamment leucopénie, thrombocytopénie et anémie.

La leucopénie et la thrombocytopénie sont des complications fréquentes, du fait de réactions avec la membrane d'hémodialyse. Comme précédemment décrit, l'activation du complément entraîne une agrégation plaquettaire et une activation puis consommation de leucocytes.

L'anémie peut avoir plusieurs origines. Elle peut être secondaire à des pertes, lors de coagulation dans le circuit extracorporel ou lors de saignements excessifs (troubles de la coagulation, excès d'anticoagulant, CIVD). Plus rarement, l'anémie peut être due à un phénomène hémolytique des suites d'une lyse mécanique des érythrocytes par la pompe sanguine, d'un excès de pression dans le circuit, d'une surchauffe ou d'une hypotonicité du dialysat (Blagg, 1989). Dans le cadre d'un patient en IRA, les pertes sanguines sont à limiter au maximum, dans la mesure où l'IRA est souvent compliquée d'un défaut de synthèse en EPO. Ainsi, la capacité régénérative du patient est diminuée ou absente. Lors de pertes sévères, le recours à la transfusion est parfois indispensable.

c) Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sont la conséquence prioritairement de l'IRA et se traduisent cliniquement par de l'anorexie, des nausées et des vomissements. Cependant, ces troubles peuvent être aussi provoqués par l'hypotension, les réactions de type allergique avec les membranes ou suite à une infection (Jameson et Wiegmann, 1990). Ces phénomènes peuvent être aggravés par le syndrome de déséquilibre affectant le centre du vomissement. La gestion des complications gastro-intestinales repose sur l'administration de traitements symptomatiques et sur l'adaptation des séances d'EER.

→ Bilan sur les complications induites par l'EER

Un nombre important de complications peuvent se produire au cours de l'EER, c'est pourquoi, il est nécessaire d'avoir recours à de nouvelles technologies pouvant limiter la fréquence et l'intensité des complications, ainsi qu'à un personnel assurant le bon déroulement de la thérapie.

III. Utilisation de l'épuration extrarénale dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë : étude de population et établissement de facteurs pronostiques

A. Objectifs de l'étude rétrospective

Le but de cette étude est, dans un premier temps, de décrire la population atteinte, les caractéristiques cliniques, les étiologies, les procédures des techniques d'EER ainsi que le taux de survie de chiens atteints d'IRA traités par EER à VetAgro Sup. Le second objectif est de définir des facteurs pronostiques simples et précoces, valables à l'admission ou durant l'hospitalisation.

B. Matériels et méthode

1. Sélection des cas

Dans un premier temps, les dossiers médicaux de chiens ayant reçu au moins une séance d'EER sur la période d'étude (Janvier 2012 – Janvier 2015) ont été analysés rétrospectivement. L'IRA a été définie selon les critères de la classification IRIS AKI (Thoen et Kerl, 2011 ; IRIS, 2013a).

Les critères d'exclusion sont une absence de données dans le dossier médical (plus de deux valeurs absentes pour deux paramètres), une suspicion d'IRC (images échographiques compatibles ou épisodes antérieurs d'azotémie).

2. Informations recensées

Les informations suivantes ont été extraites des dossiers médicaux afin d'être étudiées (cf. Tab XVIII).

- Race
- Âge
- Sexe
- Poids à l'admission
- Données échographiques compatibles avec une IRC
- Délai de référé, correspondant au délai entre l'apparition des premiers signes (décris par les propriétaires ou le vétérinaire traitant) et l'admission à VetAgro Sup
- Délai d'initiation de l'EER, correspondant au temps entre l'admission et la première séance d'EER
- Durée d'hospitalisation
- Nombre de séances d'hémodialyse
- Causes de l'IRA
- Diurèse (suivi journalier)
- Résultats des analyses sanguines (analyses biochimiques, ionogrammes, analyses des gaz du sang veineux)
- Devenir de l'animal = statut à la sortie (vivant ou non ; cause de la mort (euthanasie ou non))

Tableau XVIII : Données recueillies dans les dossiers médicaux des patients

Un chien est diagnostiqué atteint de leptospirose s'il remplit au minimum un des trois critères suivants :

- ✓ Titre en anticorps par technique de micro-agglutination (MAT) supérieur à 800 pour un sérovar non-vaccinal et supérieur à 1600 pour un sérovar vaccinal
- ✓ Augmentation du titre MAT de trois fois la valeur initiale à 15 jours d'intervalle au cours de l'hospitalisation
- ✓ Une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) positive sur sang ou urine

Le diagnostic des urolithiases obstructives repose sur la visualisation d'un corps étranger et de signes d'obstruction à l'examen échographique.

Le diagnostic de la leishmaniose est basé sur un résultat positif pour le test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), associé à des résultats négatifs pour les autres parasites sanguins. Enfin, le diagnostic d'intoxication repose sur des commémoratifs, des signes cliniques compatibles avec une intoxication et après exclusion des autres causes.

3. Sélection des variables

Pour simplifier l'analyse statistique, les variables sont séparées en 4 groupes d'études:

- Les renseignements généraux incluant : race, âge, sexe, poids à l'admission, suspicion d'IRC, délai de référé, durée d'hospitalisation, délai d'initiation de l'EER, étiologie, nombre de séances, statut de décharge (vivant ou mort) et cause de la mort.
- La diurèse correspondant à la quantification journalière de l'émission d'urines. La diurèse est quantifiée au moins une fois par jour lors de l'hospitalisation. Si plusieurs valeurs sont disponibles pour le même jour, la médiane de toutes les valeurs de la journée est réalisée. La diurèse à l'admission est définie comme la moyenne de l'émission d'urines durant les 8 premières heures d'hospitalisation et après vidange complète de la vessie.
- Les ionogrammes et gaz sanguins veineux correspondants aux paramètres suivants : pH, PCO_2, bicarbonates, trou anionique, sodium, potassium et chlorures. Dans le cas où plusieurs résultats sont disponibles pour un jour, seuls les résultats en pré-dialyse sont retenus.
- Les analyses biochimiques sanguines incluant les urémies et créatininémies à l'admission, avant et après chaque séance d'EER ou quotidiennement si le patient ne subit pas de séance. Afin de mieux représenter la cinétique des variations de la créatininémie, nous avons défini le facteur DeltaCreat/h, comme la différence entre la créatininémie après la séance N et avant la séance N+1 divisée par le temps (en heures) séparant ces deux séances consécutives. Concrètement, ce paramètre représente la variation (ou rebond) de la créatininémie après une séance d'EER et avant la suivante et est exprimé en µmol/L/h.

4. Prise en charge initiale des animaux

a) Prise en charge symptomatique

Avant toute séance d'EER, il est nécessaire que l'animal soit stable d'un point de vue hémodynamique et cardio-vasculaire. C'est pourquoi, à l'admission du patient, la prise en charge repose essentiellement sur la gestion de la kaliémie si l'animal est en hyperkaliémie. De plus, des traitements liés aux complications de l'IRA sont instaurés tels qu'une antibiothérapie (si origine infectieuse), des anti-acides, des antiémétiques, des anti-diarrhéiques, une héparinothérapie de bas poids moléculaire et des traitements symptomatiques si besoin.

b) *Mise en place de l'accès veineux central*

Selon l'état de l'animal, le cathéter peut être posé par voie transcutanée (technique de Seldinger modifiée) ou chirurgicalement à l'aide d'une analgésie locale ou générale, combinée si nécessaire à une anesthésie générale. Le diamètre du cathéter veineux central est sélectionné selon le poids du patient ainsi que la taille de sa veine jugulaire. Sous asepsie stricte, le cathéter à double lumière est mis en place de façon temporaire, préférentiellement dans la veine jugulaire droite, avec une taille variant classiquement de 6 à 15-French.

5. Déroulement d'une séance d'épuration extrarénale

a) *Matériel utilisé*

La même machine a été utilisée durant toute l'étude, il s'agit du Prismaflex-Hemodialyzer (Prismaflex® System, Gambro Hospal, Meyzieu, France). Le mode d'EER était réglé sur hémodiafiltration (Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration). L'ultrafiltration était utilisée afin de réduire les surcharges volumiques pour les patients anuriques et/ou en surcharge. Le taux d'ultrafiltration était basé sur l'état de l'animal, notamment son statut volumique (différence avec le poids idéal, présence d'œdèmes, troubles pulmonaires, hypertension...).

Le filtre de dialyse était adapté selon le poids corporel du patient, à savoir : Prismaflex ST60 pour des chiens inférieurs à 10 kg et Prismaflex M100 pour des chiens supérieurs à 10 kg (Gambro Hospal, Meyzieu, France).

Les solutions de dialyse utilisées sont issues du commerce et équilibrées en électrolytes au besoin (Hemosol-B0, Gambro Hospal, Meyzieu, France). A chaque séance, la concentration en potassium du dialysat était adaptée au bilan électrolytique et acido-basique du patient, selon la recommandation de Brenner, couramment appelée "la règle de 7" définie selon : [potassium du sérum] + [potassium du dialysat] = 7 (Al-Ghamdi et al, 2010). La restitution des fluides en post-dialyse était, de la même façon, adaptée à l'état du patient et à son poids.

L'amorçage du circuit était réalisé grâce à du NaCl 0,9 % (150 mL), avec 1000 à 2000 unités d'héparine (Heparine Choay 25000 UI/mL, Sanofi-Aventis, France). L'addition d'héparine au site d'injection était parfois nécessaire si des phénomènes de coagulation étaient détectés. De plus, la connexion au cathéter de la ligne artérielle *versus* la ligne veineuse pouvait être inversée si le débit sanguin était insuffisant ou si des alarmes de pression étaient activées.

b) *Prescription et réglages de la séance*

La prescription d'une séance d'EER, à l'aide d'un générateur de dialyse continue (issu de la médecine humaine), utilisé de façon intermittente est standardisé de la façon suivante : le débit sanguin est normalement débuté à 3 mL/kg/min et progressivement augmenté jusqu'à atteindre la clairance désirée, sans dépasser 6 mL/kg/min. Le débit du dialysat varie de 1500 à 2500 mL/h et le débit d'ultrafiltration de 35 à 45 mL/kg/h. La pression transmembranaire est calculée par la machine, une fois que l'ultrafiltration est réglée.

L'objectif est de réduire d'un tiers à la moitié l'urémie et la créatininémie par séance. Les séances ne durent jamais plus de 4 heures compte tenu des contraintes de l'équipe technique et de la tolérance des patients à l'hémodialyse. Si l'azotémie est réduite de façon précoce, la séance se termine prématurément afin d'éviter une filtration trop importante et de respecter un ratio Kt/V de 0,4 à 0,8.

Le monitoring mis en place comprend la prise de température rectale, la mesure du rythme cardiaque et de la pression artérielle systolique. Le poids corporel et la diurèse sont estimés avant et après chaque séance. Des analyses sanguines, incluant une urémie et une créatininémie ainsi qu'un bilan électrolytique et acido-basique, sont réalisées avant et environ une heure après chaque séance (intervalle de 0,5 à 0,6 heures). Des mesures de réchauffement des fluides sont mises en place *via* un système de réchauffement de la tubulure avant d'être réinjectés au patient ou un système de soufflerie/couverture de survie directement au contact du patient.

Toutes les séances sont prescrites selon l'urémie, la créatininémie, la kaliémie, la diurèse et/ou l'état clinique du patient.

6. Méthodes statistiques

Pour toutes les analyses, l'étiologie est séparée en deux groupes : les chiens atteints de leptospirose (Lepto) et les chiens non atteints de leptospirose (NLepto), et de même pour le devenir entre les survivants (S) et les non-survivants (NS) sans prendre en compte la cause de la mort.

Les statistiques descriptives en fréquence (%) sont utilisées pour les variables ordinales. Le test de normalité d'Agostino-Pearson omnibus révèle que toutes les variables sont non-paramétriques exceptées deux d'entre-elles. Pour plus de clarté, les variables continues sont présentées sous forme de médiane (intervalle). La différence entre les variables est réalisée en comparant les distributions des rangs avec le test de Mann-Whitney, avec un seuil de signification mis à 0,05.

Etant donné le nombre de valeurs à évaluer, les analyses statistiques sont réalisées en deux étapes pour chaque groupe. La corrélation avec le devenir des patients est déterminée par une régression ascendante étape par étape. Le seuil de signification pour inclure la variable au modèle correspond à un seuil $P < 0,2$. Lorsqu'une variable a été mise en évidence, la corrélation avec les autres variables est réalisée à l'aide d'un coefficient de corrélation de Spearman. La pertinence de la variable est évaluée par la réalisation de la caractéristique de performance *via* les courbes ROC (Receiver operating characteristics) afin d'évaluer la valeur prédictive et d'établir des valeurs dite "cut-off" prédisant la mortalité. L'ajustement du modèle final est évalué par le test de Hosmer et Lemeshow. De plus, les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance 95 % sont calculés pour les différents tests. Le seuil de signification est fixé à $P \leq 0,05$ pour tous les tests. Toutes les analyses statistiques descriptives et les graphiques ont été réalisés en utilisant un logiciel commercial (Graphpad Prism version 6, GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA).

C. Résultats

1. Etude de population

Un total de 43 chiens a été identifié entre janvier 2012 et janvier 2015. 4 d'entre eux ont été exclus pour dossier incomplet (1 chien), diagnostic d'IRC (2 chiens) ou suspicion d'IRC (1 chien). Au final, notre étude a été réalisée sur 39 chiens pour un total de 116 séances d'hémodialyse.

Parmi ceux-ci, 14 (36 %) sont des femelles, avec 7 chiennes stérilisées (18 %) et 7 entières (18 %), 25 mâles, avec 4 chiens castrés (10 %) et 21 entiers (54 %).

Les races représentées sont des races croisées (n=7), Labrador Retriever (n=3), deux chiens de type American Staffordshire Terrier, Berger Allemand, Berger d'Anatolie, Border Collie, Golden Retriever, Bouledogue Français, Bouvier Bernois, Cane Corso, Jack Russel Terrier et un chien de type

Boxer, Briard, Cairn Terrier, Cocker Anglais, Cocker Américain, Doberman, Shi Tzu, Landseer, Dogue des Canaries, Mastiff Français et Epagneul Breton.

L'âge médian à l'admission est de 5 ans (6 mois-10 ans). Les chiens NS sont significativement plus vieux, 5,4 ans (4 mois - 15 ans) que les chiens survivants, 4 ans (3 mois - 10 ans) (P=0,04) (cf. Tab XIX).

Le poids médian est de 26,6 kg (intervalle de 6,7 à 69 kg) sans différence significative entre les groupes (NS versus S et NLepto et Lepto) (cf. Tab XIX).

Variables	Tous (n=39)	Survivants (n=21)	Non-Survivants (n=18)	*P*
Population				
Age *(années)*	4,4 (0,25 - 15)	4 (0,25 - 9,8)	5,4 (0,3 - 15)	**0,04***
Poids corporel *(kg)*	26,6 (6,7 – 69)	30,8 (6,9 - 69)	24 (6,7 - 67)	0,3
Mâle (%)	26 (66 %)	15 (71 %)	11 (61 %)	
Statut médical				
Etiologie				
Leptospirose	29 (74 %)	16 (76 %)	13 (72 %)	
Intoxications	6 (15 %)	3 (14 %)	3 (18 %)	
Autres causes	4 (10 %)	2 (10 %)	2 (11 %)	
Délai de référé *(j)*	4 (0 - 31)	5 (2 - 31)	3 (0 - 12)	0,1
Durée d'hospitalisation *(j)*	8 (1 - 23)	10 (4 - 23)	4 (1 - 14)	**< 0,001***
Délai d'initiation - 1e séance (h)	18 (4 – 72)	18 (6 – 48)	18 (4 – 72)	0,7
Nombre de séances d'hémodialyse	3 (1 - 8)	2 (1 - 8)	3 (1 - 7)	0,32
Diurèse *(mL/kg/h))*	0,5 (0 - 10)	0,5 (0 - 10)	0 (0 - 2)	**0,02***
Résultats des analyses (admission)				
Urémie *(mmol/L)*	52 (17,5 – 97,4)	46,4 (17,5 – 82,1)	56,8 (37,2 – 97,4)	0,43
Créatininémie *(µmol/L)*	790 (235 - 1951)	785 (235 - 1682)	927 (260 - 1951)	0,16
PAL *(UI/L)*	137 (38 - 1739)	145,5 (38 - 1705)	127 (42 - 1739)	0,48
ALAT *(UI/L)*	84 (26 - 416)	81 (26 - 416)	85 (36 - 416)	0,85
Protéines totales *(g/L)*	54 (33 - 81)	55 (33 - 81)	54 (38 - 69)	0,69
Na^+ *(mmol/L)*	152 (135 - 178)	150 (135 - 178)	152 (135 - 176)	0,56
K^+ *(mmol/L)*	4,7 (2,7 - 9,1)	4,4 (2,7 - 9,1)	4,9 (3,4 - 7,9)	0,10
Cl^- *(mmol/L)*	112 (98 - 127)	112 (100 - 125)	111,5 (98 - 127)	0,80
pH	7,32 (7,02 - 7,52)	7,34 (7,02 - 7,52)	7,29 (7,07 - 7,41)	0,21
pCO2 *(mmHg)*	34 (22 - 52)	36 (23 - 50)	33 (22 - 52)	0,71
$HCO3^-$ *(mmol/L)*	17,1 (7,8 - 27,5)	18,1 (10,3 - 27,5)	17,1 (7,8 - 23)	0,35
Trou anionique	27,4 (17 - 49,3)	25,4 (17 - 34,8)	29 (21,9 - 49,3)	**0,01***

Tableau XIX : Répartition démographique des principaux paramètres (médianes et intervalles complets) et distinction entre les survivants et les non-survivants

*Les données sont présentées sous forme de médiane, * : différence statistique significative (p < 0,05). La colonne P représente les résultats des tests statistiques entre les valeurs des survivants et des non-survivants selon chaque paramètre.*

2. Etablissement de facteurs pronostiques

a) Statut médical et épuration extrarénale

Les étiologies des IRA nécessitant le recours à au moins une séance d'hémodialyse dans notre étude sont la leptospirose (74 %, 29/39), les intoxications (15 %, 6/39 ; (éthylène glycol, n=1, raisin, n=4, gentamicine, n=1)) et d'autres causes (10 %, 4/39 ; leishmaniose, n=1, lithiase urétérale bilatérale obstructive, n=1, étiologie inconnue, n=2) (cf. Tab XIX). Le chien atteint de lithiase urétérale bilatérale obstructive a reçu des séances d'EER en tant que soutien avant la chirurgie de by-pass urétéral sous-cutané bilatéral.

Le délai de référé médian (délai entre les premiers symptômes et l'admission au service d'urgence du SIAMU) est de 4 jours (0-31 jours) sans différence entre les différents groupes (S *vs* NS ; Lepto *vs* NLepto) (cf. Tab XIX).

La durée d'hospitalisation médiane est de 8 jours (1-23 jours), avec 7 jours pour le groupe NLepto et 8 jours pour le groupe Lepto (pas de différence significative). La médiane de la durée d'hospitalisation est de 4 jours (1-14 jours) pour les NS et de 10 jours (4-23 jours) pour les S (P < 0,001). L'OR associé à ce paramètre est de 0,4 (intervalle de confiance 95 % : [0,2-0,7]) ce qui signifie qu'une durée d'hospitalisation plus longue est associée à une probabilité de survie plus forte (cf. Tab XX).

Le nombre médian de séances d'EER est de 3 (1-8 séances), pour un total de 116 séances sur 39 chiens. Le nombre médian de séances est de 2,5 pour les chiens S et de 3 pour les chiens NS. Pour chaque séance supplémentaire administrée, le risque de mortalité est multiplié par 5,1 (intervalle de confiance 95 % : [1,65-16]) (cf. Tab XX).

Le délai médian entre l'admission et la première séance est de 18 heures (4-72 heures) sans différence significative avec la survie (P = 0,7).

La médiane de la réduction de la créatinine par séance est de 32,5 % (50-83 %) sans différence significative entre les groupes S et NS.

Paramètres	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %	
Nombre de séances	5,1	1,65	16
Durée d'hospitalisation	0,4	0,2	0,7

Tableau XX : Facteurs pronostiques selon le statut médical et les séances d'épuration extrarénale

b) Diurèse

Les données de diurèse à l'admission pour deux chiens étaient manquantes. A l'admission, la diurèse médiane est significativement plus élevée (P = 0,02) pour le groupe S avec une valeur de 0,5 mL/kg/h (0-10 mL/kg/h) que le groupe NS, 0 mL/kg/h (0-2 mL/kg/h). Le nombre total de patients anuriques à l'admission (diurèse = 0 mL/kg/h) est de 36 % (14/38), parmi lesquels 69 % (9/13) sont NS. Parmi les 25/38 chiens non-anuriques (UOP > 0 mL/kg/h), 24 % sont NS (6/25). En utilisant une valeur cut-off pour la diurèse de 1 mL/kg/h, le taux de survie est significativement plus élevé (P = 0,04). En effet, lorsque la diurèse est supérieure à 1 mL/kg/h, on observe 76 % de survivants (10/13) alors que lorsque celle-ci est inférieure à 1 mL/kg/h, ne restent plus que 41 % de survivants (10/24). Au cours de l'hospitalisation, la diurèse augmente pour les patients S alors qu'elle reste inférieure à 0,5 mL/kg/h pour le groupe NS (cf. Fig 20). Entre le jour 1 et le jour 5, la diurèse est significativement plus haute dans le groupe S (P < 0,003 pour chaque jour).

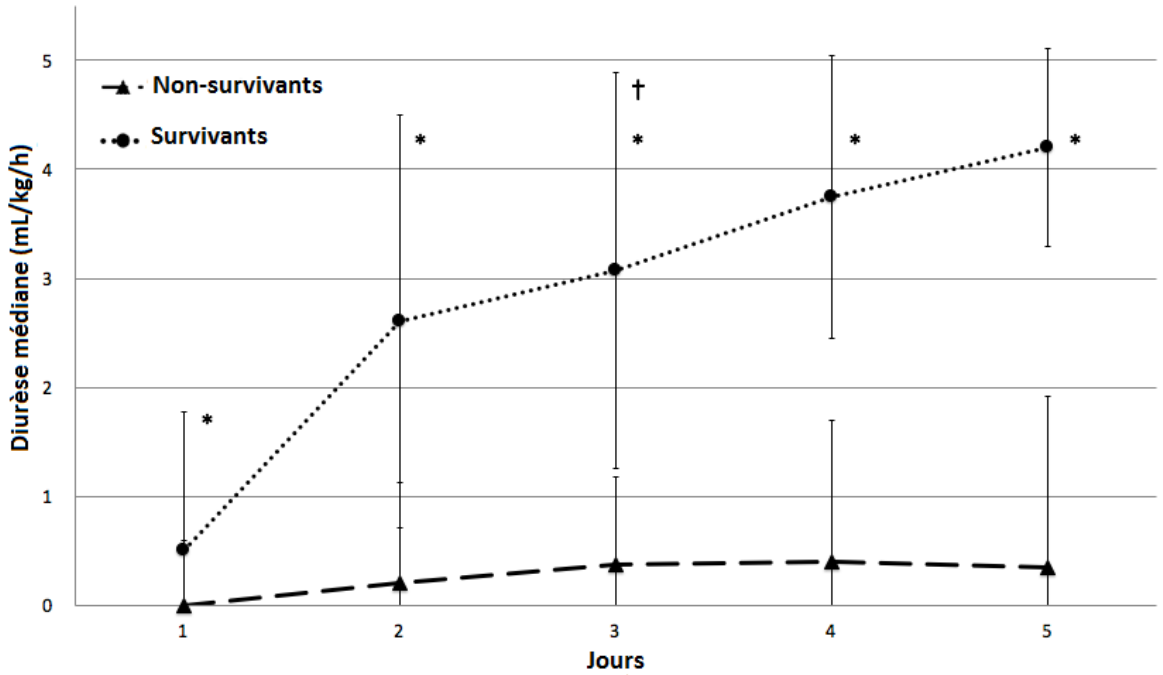

Figure 20 : Diurèse quotidienne (médiane ± écart-type) pour les survivants (ligne pointillée avec marques rondes) et les non-survivants (ligne brisée avec marques triangulaires)

** : Différence statistique (p < 0,05) ; † : Valeur prédictive*

Par l'intermédiaire de l'étude des courbes ROC de la diurèse au 3ème jour, différentes valeurs cut-off ont été étudiées afin d'évaluer leur capacité de prédiction de la survie. L'aire sous la courbe (AUC) ROC est de 0,9. Une diurèse supérieure à 1 mL/kg/h est considérée comme le point clé optimal maximisant à la fois la sensibilité (76,9 %) et la spécificité (90 %). En d'autres termes, cela signifie qu'après le 3ème jour, pour chaque augmentation de la diurèse de 1 mL/kg/h, le risque de mortalité est diminué de 20 % (OR = 0,2) (cf. Tab XXI).

c) Biochimie sanguine

La créatininémie médiane à l'admission est de 790 µmol/L (235-1951 µmol/L), sans différence significative entre les groupes S et NS.

Les variations de la créatininémie au cours du temps sont représentées par la figure 21. Le ratio DeltaCreat/h correspond à la vitesse de variation de la créatinine entre la fin d'une séance d'EER et le début de la suivante. Entre la première et la deuxième séance, DeltaCreat/h est significativement plus grand pour le groupe NS (P = 0,03). Dans cet intervalle, l'analyse des courbes ROC révèle que DeltaCreat/h > 1,83 µmol/L/h est le point cut-off optimal avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 63 % (aire sous la courbe AUC = 0,8). En d'autres mots, pour chaque augmentation de 1 µmol/L/h du DeltaCreat/h entre la fin de la première séance et le début de la seconde, le risque de mortalité est multiplié par 1,2 (cf. Tab XXI).

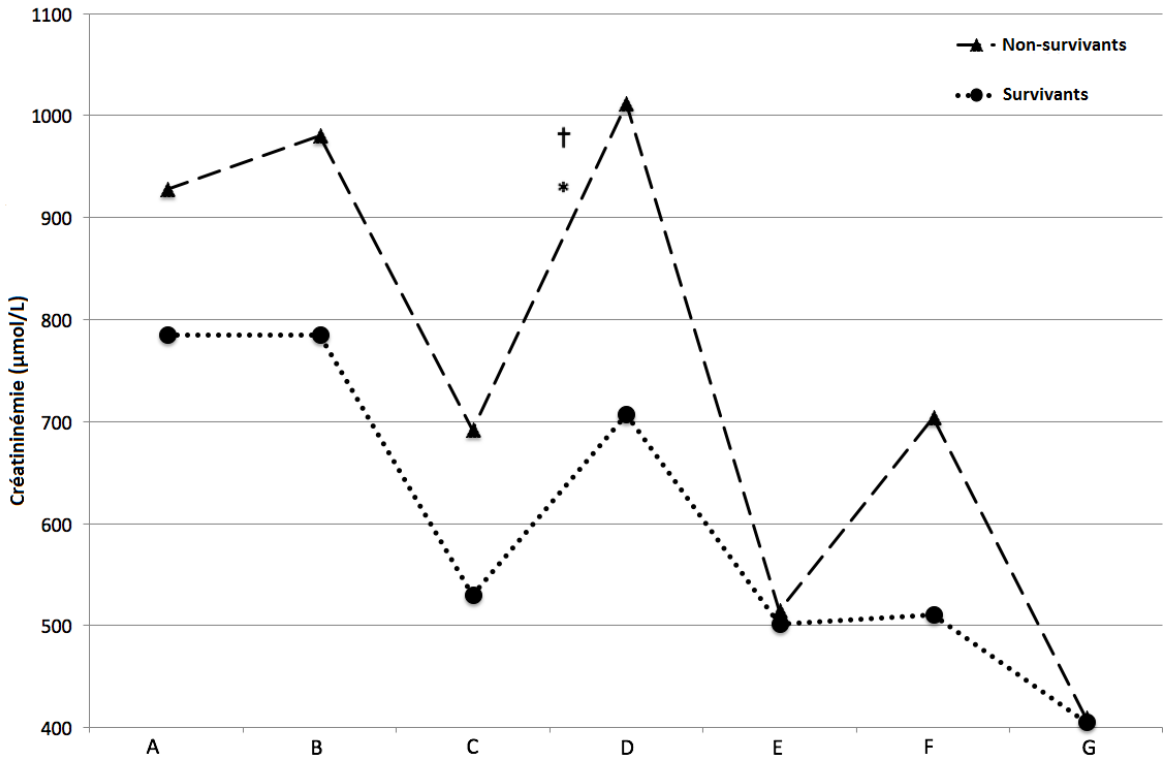

Figure 21 : Variations journalières de la créatininémie durant l'hospitalisation (médianes) pour les survivants (ligne pointillée avec marques rondes) et les non-survivants (ligne brisée avec marques triangulaires)

A : à l'admission / B : avant la première séance / C : après la première séance / D : avant la seconde séance / E : après la seconde séance / F : avant la troisième séance / G : après la troisième séance
** : différence significative (p < 0,05) ; † : capacité prédictive de DeltaCreat/h, défini comme la différence entre la créatininémie après la séance N et avant la séance N+1 divisée par la durée (en heures) séparant les deux séances*

d) Electrolytes et gaz sanguins

Seule la kaliémie au 2ème jour possède une capacité de survie prédictive. L'analyse des courbes ROC permet d'établir une valeur cut-off de 5,3 mmol/L avec une sensibilité de 53 % et une spécificité de 90 % (aire sous la courbe AUC = 0,7). En d'autres termes, pour chaque augmentation de la kaliémie au 2ème jour de 1 mmol/L, le risque de mortalité est augmenté de 1,9 (cf. Tab XXI). Aucun autre paramètre électrolytique ou acido-basique n'a d'importance statistique.

Paramètres	Odds Ratio	Sensibilité	Spécificité	AUC	Cut-Off
Diurèse (3ème jour)	0,2	76,9 %	90 %	0,9	1 mL/kg/h
DeltaCreat/h	1,2	92 %	63 %	0,8	1,83 µmol/L/h
K^+ (2ème jour)	1,9	53 %	90 %	0,7	5,3 mmol/L

Tableau XXI : Facteurs pronostiques selon la diurèse, la biochimie sanguine et les électrolytes
Le DeltaCreat/h est défini comme la différence entre la créatininémie après la séance N et avant la séance N+1 divisée par la durée (en heures) séparant les deux séances.

3. Devenir des patients

Le taux de survie général est de 53 % (21/39), avec 55 % (16/29) de survie pour le groupe Lepto et 50 % (5/10) pour le groupe NLepto (cf. Fig 22), sans différence significative entre les deux groupes (Test de Logrank, P = 0,81). Parmi le groupe NS, 44 % (8/18) ont été euthanasiés (5 patients atteints de leptospirose, 1 de leishmaniose et 2 d'intoxication). Sur les 10 autres patients NS, 5 sont morts au cours d'une séance d'hémodialyse.

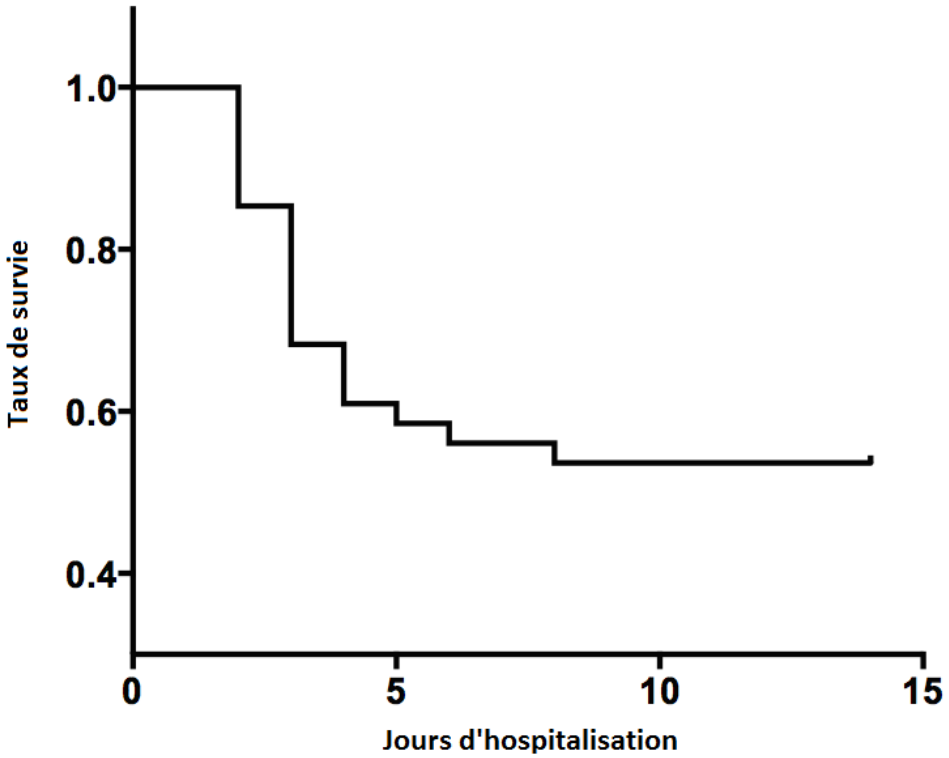

Figure 22 : Courbe de Kaplan-Meier de tous les patients au cours de leur hospitalisation
Il est à noter que plus de 40 % des patients sont morts dans les 4 premiers jours.

Parmi les 21 survivants, 20 valeurs de créatininémie ont été disponibles à la sortie (cf. Fig 23).

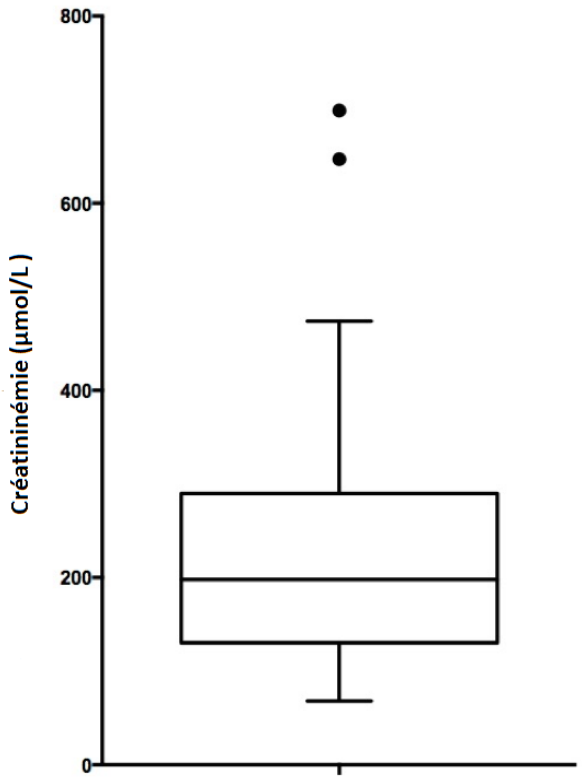

Figure 23 : Répartition de la créatininémie (µmol/L) à la sortie des patients survivants
La créatinine médiane est de 200 µmol/L. La majorité des patients présentent une créatininémie inférieure à 300 µmol/L à la sortie.

5 patients présentaient une créatininémie inférieure à 140 µmol/L (grade I IRIS AKI), 6 entre 140 et 220 (grade II IRIS AKI), 6 entre 220 et 440 (grade III IRIS AKI) et 3 entre 440 et 880 µmol/L (grade IV IRIS AKI) (cf. Fig 24). Plus de la moitié des patients (11/20 soit 55 %) sont sortis avec une azotémie minime à modérée (grade IRIS AKI ≤ II). Concernant les trois patients sortis avec une azotémie sévère (grade IRIS AKI = IV), les raisons de la sortie étaient des contraintes financières des suites d'une longue hospitalisation (plus de 12 jours).

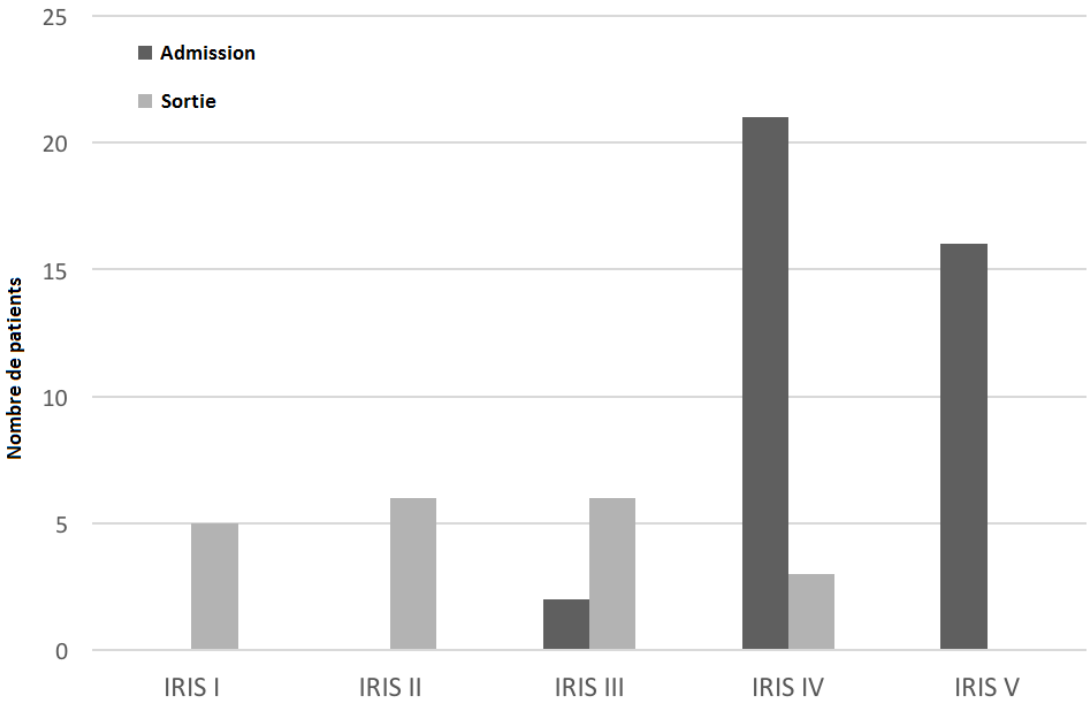

Figure 24 : Comparaison des grades d'IRA à l'admission et à la sortie (classification IRIS AKI)
Grade I : Créatinine < 140 µmol/L / Grade II 141 < Créatinine < 220 µmol/L / Grade III 221 < Créatinine < 439 µmol/L / Grade IV 440 < Créatinine < 880 µmol/L / Grade V Créatinine > 880 µmol/L

D. Discussion

1. Etude de population et étiologie

Les caractéristiques de notre population, à savoir la répartition des âges, races ou poids, sont similaires aux données de la littérature (Vaden et al, 1997 ; Eatroff et al, 2012). Seule différence notable, la proportion de mâles qui, au sein de notre population, est plus importante. La part importante d'IRA secondaire à une leptospirose peut expliquer cette différence, dans la mesure où la prévalence est supérieure chez le mâle (Sykes et al, 2011). Comme montré dans notre étude ou dans celles préalablement publiées, il n'existe pas de corrélation entre le pronostic et le sexe ou la race. Enfin, même si aucun lien statistique n'a pu être directement établi, le fait que les chiens NS soient significativement plus âgés permet de suspecter l'influence de comorbidités sur le pronostic. L'âge en tant que tel ne doit pas être considéré comme péjoratif par le clinicien, mais doit plutôt motiver la recherche de complications (Behrend et al, 1996 ; Thoen et Kerl, 2011 ; Schmitt et al, 2008).

Dans notre population, les étiologies et leurs proportions relatives, les unes par rapport aux autres, sont relativement proches des données publiées par Eatroff et al (2012) ou Segev et al (2008) notamment. Les causes d'IRA étaient connues dans 37/39 des cas de l'étude dont deux tiers étaient des infections leptospirosiques. Cette dominance d'infection leptospirosique est supérieure aux données publiées, d'environ 30 à 40 % en médecine humaine et 20 à 30 % dans d'autres études vétérinaires (Alobaidi et al, 2015 ; Bagshaw et al, 2013 ; Adin et Cowgill, 2000 ; Segev et al, 2008). Cette surreprésentation peut être secondaire d'une part à une prévalence régionale, associant réservoir infectieux et conditions climatiques (Hazard et al, 2010), et d'autre part au fait que nous sommes un des seuls centres d'hémodialyse vétérinaire en France. Le taux de survie dans ce sous-groupe d'environ 55 % contraste avec les 70 % de la littérature (Adin et Cowgill, 2000 ; Segev et al,

2008 ; Francey et Cowgill, 2002 ; Forrester et al, 2002). Des différences dans les sérovars, les protocoles vaccinaux, les traitements administrés initialement par les vétérinaires référents, les délais de référé ou les coûts de prise en charge existent entre les études, faisant ainsi varier le pronostic (Goldstein et al, 2006). L'éthylène glycol étant interdit en Europe, les toxiques rencontrés diffèrent de ceux présentés dans les études américaines, où ce dernier représente le toxique principal (Bates et al, 2015 ; Creighton et al, 2014). Après exclusion de l'éthylène glycol, les néphrotoxiques sont à l'origine de 15 % des IRA nécessitant une EER, que ce soit dans notre étude ou dans celle de Segev et al (2008). Ainsi la variabilité des toxiques rencontrés, dont les mécanismes physiopathologiques diffèrent, peut constituer une explication au plus faible taux de survie chez nos patients. Bien que différentes études établissent une corrélation entre l'étiologie et le taux de survie, nos résultats n'ont pas permis de la confirmer (Segev et al, 2008 ; Bagshaw et al, 2013 ; Choi et al, 2015).

Concernant la durée d'hospitalisation et le nombre de séances d'hémodialyse, notre étude concorde avec les données scientifiques actuelles (Medeiros et al, 2015). Avec un OR de 5,1, l'augmentation du nombre de séances d'EER péjore le pronostic. La prescription d'une séance d'hémodialyse supplémentaire étant laissée à la discrétion du clinicien, l'hypothèse que plus l'état du patient est grave plus le clinicien aura tendance à prescrire une séance supplémentaire pourrait expliquer cette corrélation. Ainsi, cette augmentation peut être considérée soit comme un indicateur indirect de la gravité du patient, soit comme un indicateur d'une évolution défavorable de la maladie, et pourrait constituer un argument dans le discours du clinicien avec le propriétaire. D'autre part, la durée d'hospitalisation impacte positivement la sortie de l'animal (OR = 0,4), et est confirmée par l'analyse des courbes de survie, où les NS décèdent majoritairement en début d'hospitalisation. Ainsi les patients NS, que l'on peut supposer les plus graves, nécessitent plus de séances de dialyse et décèdent plus tôt au cours de l'hospitalisation.

Dans cette étude, les délais de référé ou d'initiation de la première séance d'EER ne sont pas corrélés avec la mortalité. Malgré l'absence de consensus, une initiation rapide de l'hémodialyse reste malgré tout considérée, en médecine humaine, comme un facteur important pour diminuer le taux de mortalité (Smith et al, 2013 ; Cooper et al, 2004 ; Cooper et al, 2010). En utilisant le temps écoulé entre les premiers signes cliniques et l'admission comme définition du délai de référé, nous supposions que leur apparition, observée soit par le propriétaire ou le vétérinaire traitant, pouvait constituer un bon indicateur clinique. En réalité, ces signes peuvent être frustres ou difficilement observés, et ne concordent pas toujours avec l'apparition de la maladie et notamment le développement de l'IRA (Vaden et al, 1997). De plus, les délais de référé sont sujets à de fortes variations, puisqu'ils dépendent : du vétérinaire traitant, de l'état clinique du patient et de la décision des propriétaires. Ainsi, il est possible que les patients les plus critiques soient référés plus rapidement, ce que nous n'avons pas pu vérifier, en l'absence de score de sévérité disponible.

Le délai médian d'initiation de la dialyse de 18 heures dans notre étude peut s'expliquer par la nécessité de réaliser les bilans sanguins indispensables à la prescription d'EER, de corriger les anomalies électrolytiques et acido-basiques principalement, et de mettre en place les cathéters périphérique et veineux central. Bien que non négligeable, il s'agit d'un délai souvent incompressible, qui prend en compte les contraintes techniques ou humaines pour la réalisation de ces actes.

Ainsi les délais tels qu'ils ont été définis, ne sont pas statistiquement corrélés avec le pronostic, et ne permettent pas à eux seuls de confirmer l'importance d'une prise en charge rapide par EER lors d'IRA en médecine vétérinaire. A notre connaissance, aucune étude, en médecine humaine et vétérinaire, n'a pu démontrer l'impact du délai de référé sur le devenir du patient.

2. Protocole d'hémodialyse

Le protocole d'hémodialyse constitue une particularité spécifique à cette étude. Grâce à une technique CVVHD de bas-débit et par l'intermédiaire d'une machine d'hémodialyse continue utilisée de façon intermittente, l'objectif de réduction de la créatinine était atteint en seulement 4 heures par séance, avec une médiane par séance de 63,5 % (intervalle de 50 à 85 %). Actuellement, très peu de données sont publiées sur les procédures techniques lors d'utilisation d'EER en médecine vétérinaire. Dans une étude, l'utilisation de l'hémodialyse continue pendant 24 heures permet une réduction de la créatininémie de 43 %. Bien que les objectifs soient similaires, avec une réduction d'environ 50 %, cette technique diffère de la nôtre, en nécessitant plus de personnel et une surveillance continue. Malgré une efficacité semblable, le coût associé à l'EER continue est supérieur (Diehl et Seshadri, 2008). En médecine humaine, les variations importantes des techniques d'EER, allant de l'hémodialyse intermittente à la dialyse continue, révèlent l'absence de supériorité nette d'une technique par rapport à l'autre (Korkeila et al, 2000 ; Morgera et al, 2002). Notre étude présente la première description de l'utilisation de l'hémodialyse intermittente par CVVHD de bas-débit en médecine vétérinaire, répondant aux recommandations de prescriptions actuelles (Cowgill et Guillaumin, 2013).

3. Facteurs pronostiques

La détermination de facteurs pronostiques constitue un point important des études vétérinaires. En effet, ils permettent aux cliniciens d'avoir des données scientifiques pour éclairer le propriétaire, et motiver ou non sa décision. Même si plusieurs études ont mis en évidence certains facteurs, ils n'ont été établis que lors d'approches thérapeutiques conventionnelles, et ne sont pas validés lors de recours à l'EER (Vaden et al, 1997 ; Segev, 2011).

Dans cette étude, la diurèse représente un facteur pronostique important. Significativement plus basse dans le groupe NS à l'admission, elle est prédictive de la mortalité à partir du 3ème jour d'hospitalisation. Même si plusieurs études ont étudié l'influence de la diurèse sur la mortalité, seul le statut d'oligurie ou d'anurie est pronostique (Behrend et al, 1996 ; Segev et al, 2008 ; Choi et al, 2015 ; Dixon et Anderson, 1985 ; Morgan et Ho, 2010). Pour la première fois, une corrélation directe a été faite entre la production en mL/kg/h et les chances de survie. L'OR pour ce paramètre est de 0,23, ainsi pour chaque 1 mL/kg/h d'urines produites au-dessus du seuil (de 1 mL/kg/h), le risque de décès diminue de 77 %. La capacité prédictive de ce paramètre est relativement proche de celle d'autres modèles complexes (Segev et al, 2008), et s'avère supérieure aux modèles couramment utilisés en médecine humaine (Birnie et al, 2014), telle la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Si cette valeur cut-off de 1 mL/kg/h est appliquée avant la première séance d'EER, le taux de survie diffère significativement avec 41 % (pour une diurèse < 1 mL/kg/h) contre 76 % (pour une diurèse > 1 mL/kg/h). Même si ce paramètre est souvent utilisé pour déterminer la sévérité des patients, il reste approximatif. En effet, les IRA pour lesquelles les DFG sont très bas ne sont pas systématiquement associées à une diminution de la diurèse, les mécanismes exacts restant incertains à l'heure actuelle (Dixon et Anderson, 1985).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette corrélation avec le pronostic. Premièrement, il est supposé que pour un patient anurique, les lésions parenchymateuses rénales sont plus sévères comparativement à un patient non-anurique, même si les valeurs de créatininémie sont similaires. Ce point a été démontré dans une étude de Honda et Hishida (1993), par la mise en évidence à l'examen histologique de lésions tubulaires plus sévères lors d'anurie. Deuxièmement, l'anurie se développe plus fréquemment dans un contexte de défaillance multi-organique, lorsque les symptômes associés à l'IRA ne peuvent plus être compensés, ce qui concerne la plupart de nos patients (leptospirose, leishmaniose et intoxications) (Choi et al, 2015). Troisièmement, le maintien de la diurèse

permettrait de faciliter le contrôle de la volémie, de la stabilité hémodynamique, de l'homéostasie électrolytique et acidobasique et d'augmenter l'intervalle entre les séances d'EER. Le nombre important de patients anuriques dans notre population peut être lié aux vétérinaires traitants, probablement plus enclins à référer un patient anurique, dont le recours à l'EER est indispensable, qu'un patient hémodynamiquement stable, pouvant supporter une gestion médicale. Ainsi, le nombre important de patients anuriques dans notre population, comparé aux autres populations, peut être la cause d'un taux de mortalité globale supérieur.

Finalement, en considérant que la diurèse est prédictive dès le 3ème jour, et que l'anurie est un facteur péjoratif ; la nécessité d'un monitoring consciencieux de la diurèse par le vétérinaire traitant est avéré. La diurèse, plus particulièrement lors d'oligo-anurie, serait un argument indirect pour une prise en charge rapide par un centre adapté.

Souvent utilisée en médecine vétérinaire, la densité urinaire est considérée comme un indicateur du fonctionnement rénal et notamment de la capacité de concentration. En l'absence de donnée dans les dossiers médicaux, ce point n'a pas pu être étudié. Considérant les dernières publications en médecine humaine, et le fait que la densité urinaire dépende de nombreux facteurs, il est désormais coutume pour les néphrologues de ne plus l'utiliser lors d'IRA, mais de suivre uniquement l'augmentation de la créatininémie et la baisse de la diurèse (Mehta et al, 2007 ; Bellomo et al, 2004).

De nombreuses classifications de l'IRA reposent sur la créatininémie afin d'estimer de la sévérité des lésions (classifications AKI, RIFLE, LLANO) et sont considérées comme d'excellents outils prédictifs (Kym et al, 2015). Contrairement à ces classifications, dans notre étude, la valeur de créatininémie à l'admission n'est pas corrélée à la survie. Ce point concorde avec les résultats de Fiaccardori et al (2000), qui démontrent d'une part que la valeur d'admission n'est pas pronostique, mais aussi qu'aucune des classifications couramment utilisées n'est suffisamment fiable pour prédire le devenir du patient hémodialysé. En effet, tous ces modèles sont établis sur des cohortes de patients en IRA sans thérapie d'EER, et leur application à des patients traités par EER nécessite donc d'être validée.

Variant fortement lors de traitements par EER, nous avons cherché à créer un paramètre basé sur la créatinine, mais qui permettrait de mieux refléter la sévérité ou l'évolution de la maladie. Nous avons alors supposé que le rebond de la créatininémie entre la fin d'une séance et le début de la suivante pouvait être corrélé à la sévérité de l'affection. En raison des variations de durée entre les différentes séances, il paraissait plus intéressant d'étudier le ratio DeltaCreat/h, qui représente la vitesse de remontée de la créatinine entre les séancess d'hémodialyse. Par l'analyse des courbes ROC, le point cut-off optimal de 1,83 µmol/L /h a été déterminé, pour un OR de 1,2 avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 63 % (aire sous la courbe AUC = 0,8). En pratique, après chaque séance d'EER, pour chaque augmentation de 1 µmol/L/h de créatininémie, le risque de mortalité augmente de 20 %. Même si un modèle pronostique pour des chiens traités par EER a été développé par Segev et al (2008), sur une population différente avec une meilleure précision, l'application et la comparaison à notre étude étaient impossibles, de par la nécessité d'un grand nombre de paramètres sanguins pour le calcul du modèle. La simplicité et la capacité prédictive du DeltaCreat/h, comparables à celles déjà décrites dans différentes études (Eatroff et al, 2012 ; Choi et al, 2015), lui confèrent un intérêt clinique majeur. Considérant que la médiane de réduction de la créatininémie est similaire entre les groupes (S et NS), et ce pour chaque séance, il est possible de considérer que le DeltaCreat/h est indépendant de l'efficacité de la session d'EER. Par conséquent, ce paramètre ne dépend que du patient. Outre l'aspect prédictif, le fait que le rebond de la créatininémie soit plus élevé chez les NS laisse supposer qu'il pourrait être le reflet de la progression de la maladie.

Bien que les déséquilibres acido-basiques et électrolytiques soient fréquents lors d'IRA chez le chien (Ross L, 2011), à ce jour, seuls la phosphatémie et le trou anionique ont été corrélés à la

survie (Behrend et al, 1996 ; Segev et al, 2008). Après analyse statistique, nos données révèlent que seule la kaliémie possède une valeur pronostique, avec un OR de 1,9 (valeur cut-off de 5,3 mmol/L). En médecine humaine, une corrélation existe entre l'hyperkaliémie pré-dialyse ou l'hypokaliémie, et la survie du patient hémodialysé (Lowrie et Lew, 1990). Cette corrélation peut s'expliquer par le fait que lors d'IRA, les mécanismes de régulation de la kaliémie sont altérés. Ainsi, une hyperkaliémie peut se développer secondairement à l'anurie, aux traitements utilisés ou encore à des déséquilibres hormonaux (Hung et Hakim, 2015). Bien que nos résultats correspondent aux données de la littérature de médecine humaine (Hung et Hakim, 2015), la plus faible puissance statistique (AUC = 0,7) dans notre étude peut être consécutive à la faible taille de la population étudiée, à l'association de l'hyperkaliémie à d'autres déséquilibres (hyperphosphatémie notamment), ou à l'administration de médicaments par les vétérinaires référents (Al-Ghamdi et al, 2010). Considérant ces restrictions, ce paramètre ne devrait pas être pris en considération comme un facteur pronostique en tant que tel, mais plutôt servir de guide thérapeutique pour le clinicien.

4. Devenir du patient hémodialysé

Dans cette étude, le taux de mortalité de 47 % est assez similaire à ceux présentés dans les différentes études sur des patients humains atteints d'IRA (de 32 à 62 % (Bagshaw et al, 2005 ; Franzen et al, 2010 ; Dixon et Anderson, 1985)). L'EER est actuellement une, si ce n'est la seule, option pour le traitement de l'IRA réfractaire à une prise en charge médicale. Cependant, en médecine vétérinaire, les considérations financières diffèrent selon les propriétaires et peuvent être à l'origine de nombreuses décisions d'euthanasie. Parmi les NS, 44 % ont été euthanasiés pour des raisons financières, laissant alors supposer que le taux réel de mortalité pourrait être plus faible.

Dans le groupe des survivants, 30 % ont récupéré complètement, et sont sortis sans azotémie (stade IRIS = I). Considérant la restauration de la fonction rénale comme un stade IRIS ≤ II, nos données sont similaires à celles obtenues par Eatroff (55 % *vs* 53 %) (Eatroff et al, 2012). Ces résultats sont inférieurs aux 58 à 92,3 % de récupération totale annoncés en médecine humaine (Jacka et al, 2005 ; Bell et al, 2007). Cette plus faible récupération pourrait s'expliquer par une différence de prise en charge thérapeutique. En effet, en médecine humaine, les patients sont hémodialysés quotidiennement (Schiffl et al, 2002), ce qui pourrait contribuer à augmenter les taux de survie, ainsi que les frais associés.

5. Limites de l'étude

Les limites de l'étude sont essentiellement dues à sa nature rétrospective et à la taille réduite de la population étudiée. La prise en charge des patients n'a pu être standardisée et dépend, d'une part, du clinicien en charge, et d'autre part de l'absence de consensus établi. De plus, des paramètres non analysés, pour cause de données manquantes, auraient pu apporter des informations supplémentaires. Premièrement, la surcharge volumique, décrite comme un facteur péjoratif, n'a pas pu être étudiée, en raison de l'absence de mesure de la pression veineuse centrale réalisée systématiquement sur les patients (Diehl et Seshadri, 2008). Enfin, malgré de récentes données (Smith et al, 2013), il a été impossible de démontrer le bénéfice de l'initiation rapide de l'hémodialyse sur le devenir de l'animal et ceci probablement compte tenu du flou autour de la définition du délai de prise en charge.

C'est pourquoi d'autres études sont nécessaires afin de démontrer l'impact de l'initiation de l'EER sur la sortie de l'animal, mais aussi de valider ces facteurs pronostiques sur une population naïve.

Conclusion

Alors qu'en médecine humaine, les techniques d'épuration extrarénale sont très utilisées et très étudiées, certains aspects restent encore peu connus en médecine vétérinaire. Au travers de cette étude rétrospective, nous avons tenté de répondre à plusieurs questions par l'étude de paramètres simples et facilement accessibles au clinicien, nécessaires au développement de ces techniques au sein de la médecine vétérinaire dans les cas d'insuffisance rénale aiguë chez le chien.

D'une part, l'étude de notre population représentée par des chiens atteints d'insuffisance rénale aiguë référés à VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon entre 2012 et 2015, permet d'avoir des données concernant l'Europe, lesquelles sont rares car la plupart des informations sur l'épuration extrarénale vétérinaire concernent les Etats-Unis, et de confirmer qu'une large partie de nos patients était des chiens mâles atteints de leptospirose.

D'autre part, il nous a été possible de définir trois variables biologiques corrélées au taux de survie que nous avons qualifiées de facteurs pronostiques. Parmi ceux-ci, la diurèse est significativement plus élevée à l'admission et durant l'hospitalisation chez les chiens survivants par rapport aux chiens non-survivants. C'est pourquoi, il est très important pour le clinicien d'assurer une surveillance accrue de la diurèse tout au long de l'hospitalisation compte tenu de la nature péjorative de l'anurie. Même si le délai de référé apparait comme étant indépendant de la survie, il semble nécessaire que le transfert des insuffisants rénaux dans un centre de dialyse soit le plus rapide possible et dans tous les cas, avant que le patient ne devienne anurique.

A la diurèse, s'ajoutent le facteur DeltaCreat/h ainsi que l'évolution de la kaliémie qui donnent des indications pronostiques quant à la survie du patient par des mesures biochimiques facilement accessibles au clinicien.

L'application de ces facteurs pronostiques à d'autres populations canines européennes voire internationales reste cependant inconnue, d'autres études sont alors nécessaires afin de confirmer les capacités pronostiques de ces différentes variables.

Thèse de M MORISS Vianney

Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire

Le Directeur général
VetAgro Sup

Par Délégation
Dr. L. FREYBURGER
Directeur de l'Enseignement
et de la Vie Etudiante
VetAgro Sup Campus Vétérinaire

Le Président de la thèse

GROUPEMENT HOSPITALIER SUD
CENTRE HOSPITALIER LYON SUD
69495 PIERRE-BENITE Cedex
SOINS CRITIQUES
Professeur Bernard ALLAOUCHICHE

B. Allaouchiche

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 15 SEP. 2016

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Pour Le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Études Médicales
Professeur Pierre COCHAT

Bibliographie

Acierno, M.J. (2011). Continuous renal replacement therapy in dogs and cats. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 135–146.

Acierno, M.J., and Maeckelbergh, V. (2008). Continuous renal replacement therapy. Compend. Contin. Educ. Vet. *30*, 264–272.

Adin, C.A., and Cowgill, L.D. (2000). Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). J. Am. Vet. Med. Assoc. *216*, 371–375.

Ahmad, S. (2009). Continuous therapies. In Maual of Clinical Dialysis, (Springer), 95–122.

Ahmed, J., and Weisberg, L.S. (2001). Hyperkalemia in Dialysis Patients. Semin. Dial. *14*, 348–356.

Al-Ghamdi, G., Hemmelgarn, B., Klarenbach, S., Manns, B., Wiebe, N., Tonelli, M., and Alberta Kidney Disease Network (2010). Dialysate potassium and risk of death in chronic hemodialysis patients. J. Nephrol. *23*, 33–40.

Alobaidi, R., Basu, R.K., Goldstein, S.L., and Bagshaw, S.M. (2015). Sepsis-associated acute kidney injury. Semin. Nephrol. *35*, 2–11.

Azar, A.T., and Canaud, B. (2013). Hemodialysis System. In Modelling and Control of Dialysis Systems, A.T. Azar, ed. (Springer Berlin Heidelberg), 99–166.

Bagshaw, S.M., Laupland, K.B., Doig, C.J., Mortis, G., Fick, G.H., Mucenski, M., Godinez-Luna, T., Svenson, L.W., and Rosenal, T. (2005). Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. Crit. Care Lond. Engl. *9*, 700–709.

Bagshaw, S.M., Delaney, A., Jones, D., Ronco, C., and Bellomo, R. (2007). Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. Contrib. Nephrol. *156*, 236–249.

Bagshaw, S.M., Uchino, S., Kellum, J.A., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., et al. (2013). Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. J. Crit. Care *28*, 1011–1018.

Barr, F.J., Patteson, M.W., Lucke, V.M., and Gibbs, C. (1989). Hypercalcemic Nephropathy in Three Dogs: Sonographic Appearance. Vet. Radiol. *30*, 169–173.

Bartges, J. (2011). Disorders of Renal Tubules. In Nephrology and Urology of Small Animals, J.B.D. , DACVIM (Small Animal Internal Medicine) DACVN, and D.J.P.D. , DACVIM (Small Animal Internal Medicine), eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 555–567.

Bartges, J., and Wall, J. (2011). Amyloidosis. In Nephrology and Urology of Small Animals, J.B.D. , DACVIM (Small Animal Internal Medicine) DACVN, and D.J.P.D. , DACVIM (Small Animal Internal Medicine), eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 547–554.

Baskin, J.L., Reiss, U., Wilimas, J.A., Metzger, M.L., Ribeiro, R.C., Pui, C.-H., and Howard, S.C. (2012). Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. Haematologica *97*, 641–650.

Bates, N., Rawson-Harris, P., and Edwards, N. (2015). Common questions in veterinary toxicology. J. Small Anim. Pract. *56*, 298–306.

Bayliss, G. (2010). Dialysis in the poisoned patient. Hemodial. Int. Int. Symp. Home Hemodial. *14*, 158–167.

Beasley, V. (1999). Nephrotoxic metals and inorganics. In Veterinary Toxicology (e-Book) - International Veterinary Information Service, V. Beasley, and R. Poppenga, eds. 317–322.

Beckel, N.F., O'Toole, T.E., Rozanski, E.A., and Labato, M.A. (2005). Peritoneal dialysis in the management of acute renal failure in 5 dogs with leptospirosis. J. Vet. Emerg. Crit. Care *15*, 201–205.

Behnia, R., Koushanpour, E., and Brunner, E.A. (1996). Effects of hyperosmotic mannitol infusion on hemodynamics of dog kidney. Anesth. Analg. *82*, 902–908.

Behrend, E., Grauer, G.F., Mani, I., and al. (1996). Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). J Am Vet Med Assoc *208*, 537–541.

Bell, M., SWING, Granath, F., Schön, S., Ekbom, A., and Martling, C.-R. (2007). Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. Intensive Care Med. *33*, 773–780.

Bellomo, R., and Ronco, C. (2000). Continuous haemofiltration in the intensive care unit. Crit. Care *4*, 339–345.

Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L., and Palevsky, P. (2004). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit. Care *8*, 204–212.

Bennett, W.M. (2006). Should Dialysis Patients Ever Receive Warfarin and for What Reasons? Clin. J. Am. Soc. Nephrol. *1*, 1357–1359.

Bersenas, A.M.E. (2011). A clinical review of peritoneal dialysis. J. Vet. Emerg. Crit. Care *21*, 605–617.

Blagg, C.R. (1979). Acute Complications Associated With Hemodialysis. In Replacement of Renal Function by Dialysis, W. Druker, F.M. Parsons and J.F. Maher , eds. (Springer Netherlands), 486–503.

Blagg, C.R. (1989). Acute complications associated with hemodialysis. In Replacement of Renal Function by Dialysis : A Textbook of Dialysis, J.F. Maher, ed. (Dordrecht: Springer Netherlands), 750–771.

Bloom, C.A., and Labato, M.A. (2011). Intermittent hemodialysis for small animals. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 115–133.

Bonnet, J. (1994). Hémodialyse chez le chien. Revue bibliographique. Rec Méd Vét *170*, 187–198.

Bonnet, J., and Cadore, J. (1995). Physiologie de l'insuffisance rénale. Point Vét. 13–23.

Boothe, D. (1996). Acute drug-induced nephropathies. In Proceeding of the 5th International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, Am. coll. of veterinary emergency and critical care, ed. (San Antonio, Texas), 325–329.

Bouman, C.S.C., Oudemans-van Straaten, H.M., Schultz, M.J., and Vroom, M.B. (2007). Hemofiltration in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. J. Crit. Care *22*, 1–12.

Boutilier, P., Carr, A., and Schulman, R.L. (2003). Leptospirosis in dogs: a serologic survey and case series 1996 to 2001. Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med. *4*, 387–396.

Boyeaux, A., and Goy Thollot, I. (2015). Insuffisance rénale aiguë chez le chien et le chat. EMC - Vét. *12*, 1–11.

Brown, S. (2011). Physiology of the kidneys. In Nephrology and Urology of Small Animals, J. Bartges, and D.J. Polzin, eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 10–19.

Brown, S.A., and Finco, D.R. (1992). Characterization of the renal response to protein ingestion in dogs with experimentally induced renal failure. Am. J. Vet. Res. *53*, 569–573.

Brown, C.A., Roberts, A.W., Miller, M.A., Davis, D.A., Brown, S.A., Bolin, C.A., Jarecki-Black, J., Greene, C.E., and Miller-Liebl, D. (1996). Leptospira interrogans serovar grippotyphosa infection in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. *209*, 1265–1267.

Brown, N., Segev, G., Francey, T., Kass, P., and Cowgill, L.D. (2015). Glomerular filtration rate, urine production, and fractional clearance of electrolytes in acute kidney injury in dogs and their association with survival. J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *29*, 28–34.

Brown, S.A., Barsanti, J.A., and Crowell, W.A. (1985). Gentamicin-associated acute renal failure in the dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. *186*, 686–690.

Bucurescu, and al. (2016). Neurological Manifestations of Uremic Encephalopathy: Background, Pathophysiology, Epidemiology. Medscape.

Campbell, A., and Bates, N. (2003). Raisin poisoning in dogs. Vet Rec 376.

Chalhoub, S., Langston, C.E., and Poeppel, K. (2011). Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in veterinary patients. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 147–161.

Chanard, J. (2003). Biocompatibilité des membranes de dialyse : le rôle de l'adsorption. Néphrologie *24*, 359–365.

Chandy, T., and Sharma, C.P. (1998). Activated charcoal microcapsules and their applications. J. Biomater. Appl. *13*, 128–157.

Chew, D.J., DiBartola, S.P., and Schenck, P.A. (2011). Diseases of the Glomerulus. In Canine and Feline Nephrology and Urology (Second Edition), D.J. Chew, S.P. DiBartola, and P.A. Schenck, eds. (Saint Louis: W.B. Saunders), 218–239.

Choi, H.M., Kim, S.C., Kim, M.-G., Jo, S.-K., Cho, W.Y., and Kim, H.K. (2015). Etiology and outcomes of anuria in acute kidney injury: a single center study. Kidney Res. Clin. Pract. *34*, 13–19.

Ciaramella, P., Oliva, G., Luna, R.D., Gradoni, L., Ambrosio, R., Cortese, L., Scalone, A., and Persechino, A. (1997). A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by Leishmania infantum. Vet. Rec. *141*, 539–543.

Cobrin, A.R., Blois, S.L., Kruth, S.A., Abrams-Ogg, A.C.G., and Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. J. Small Anim. Pract. *54*, 647–655.

Cole, L., Bellomo, R., Journois, D., Davenport, P., Baldwin, I., and Tipping, P. (2001). High-volume haemofiltration in human septic shock. Intensive Care Med. *27*, 978–986.

Connally, H.E., Thrall, M.A., Forney, S.D., Grauer, G.F., and Hamar, D.W. (1996). Safety and efficacy of 4-methylpyrazole for treatment of suspected or confirmed ethylene glycol intoxication in dogs: 107 cases (1983-1995). J. Am. Vet. Med. Assoc. *209*, 1880–1883.

Cooper, R.L., and Labato, M.A. (2011). Peritoneal Dialysis in Veterinary Medicine. Vet. Clin. Small Anim. Pract. *41*, 91–113.

Cotard, J. (2001). Physiologie rénale. Point Vét - Urol. Néphrologie Carniv. Domest. 10–15.

Cotard, J.P. (1993). Néphrologie et Urologie du Chien et du Chat (Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux).

Cotard, J., and Maurey, C. (2001). Diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë. Point Vét. - Urol. Néphrologie Carniv. Domest. 60–64.

Coulet, M., Goy Thollot, I., Jandrey, K., and Hoareau, G. (2016). Diagnostic et traitement de l'insuffisance rénale aiguë. Point Vét. 24–25.

Cowgill, L.D. (1980). Current status of vet hemodialysis. In Current Veterinary Therapy : Small Animal Practice, R. Kirk, ed. (Philadelphia: Saunders), 1111–1113.

Cowgill, L.D. (2011). Urea kinetics and intermittent dialysis prescription in small animals. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 193–225.

Cowgill, L.D., and Guillaumin, J. (2013). Extracorporeal renal replacement therapy and blood purification in critical care. J. Vet. Emerg. Crit. Care San Antonio Tex 2001 *23*, 194–204.

Cowgill, L.D., and Langston, C. (2011). Acute kidney insufficiency. In Nephrology and Urology of Small Animals, J. Bartges, and D.J. Polzin, eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 472–523.

Cowgill, L.D., and 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*, 1347–1378.

Cowgill, L., and Elliot, D. (2000). Hemodialysis. In Fluid, Electrolyte, and Acid-base Disorders in Small Animal Practice, S.P. DiBartola, ed. (Saunders), 328–547.

Cowgill, L., and Francey, T. (2005). Acute uremia. In Textook of Veterinary Internal Medicine, S.J. Ettinger and E.C. Feldman, eds. (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 1731–1751.

Cowgill, L., and Francey, T. (2012). Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In Fluid, Electrolyte, and Acid-base Disorders in Small Animal Practice, S.P. DiBartola, ed. (Elsevier Saunders), 680–713.

Creighton, K.J., Koenigshof, A.M., Weder, C.D., and Jutkowitz, L.A. (2014). Evaluation of two point-of-care ethylene glycol tests for dogs. J. Vet. Emerg. Crit. Care San Antonio Tex 2001 *24*, 398–402.

Crisp, M.S., Chew, D.J., DiBartola, S.P., and Birchard, S.J. (1989). Peritoneal dialysis in dogs and cats: 27 cases (1976-1987). J. Am. Vet. Med. Assoc. *195*, 1262–1266.

Crowell, C., Neuwirth, L., and Mahaffey, M. (1995). Pyelonephritis. In Canine and Feline Nephrology and Urology, C.A. Osborne and D.R. Finco, eds. (Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins), 484–490.

Dalal, S., Yu, A.W., Gupta, D.K., Kar, P.M., Ing, T.S., and Daugirdas, J.T. (1990). L-lactate high-efficiency hemodialysis: hemodynamics, blood gas changes, potassium/phosphorus, and symptoms. Kidney Int. *38*, 896–903.

Daugirdas, J.T. (1991). Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. Kidney Int. *39*, 233–246.

Daugirdas, J.T., and Van Stones, J. (2001). Physiologic principles and urea kinetic modelling. In Handbook of Dialysis, J.T. Daugirdas, P.. Blake, and T.S. Ing, eds. (Philadelphia), 15–45.

Daugirdas, J.T., Blake, P.G., and Ing, T.S. (2001). Handbook of dialysis (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins).

De Broe, M.E. (1994). Haemodialysis-induced hypoxaemia. Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc. *9 Suppl 2*, 173–175.

De Broe, M.E. (1999). Renal Injury Due To Environmental Toxins, Drugs, and Contrast Agents. In Atlas of Diseases of the Kidney, R.W. Schrier, ed. (Denver, Colorado: Wiley-Blackwell), 168–184.

Delaney, S., and al. (2006). Critical care nutrition of dogs. In Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition, (Aimargues, France: Royal Canin), 426–450.

De Loor, J., Daminet, S., Smets, P., Maddens, B., and Meyer, E. (2013). Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *27*, 998–1010.

Deray, G. (2001). Prévention de la toxicité des produits de contraste iodés. Bull. Société Toxicol. Clin. - Infotox N°12 6–7.

DiBartola, S.P. (2006). Metabolic acid-base disorders. In Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice, (Saint Louis: Saunders Elsevier), 251–282.

DiBartola, S.P., Tarr, M.J., Webb, D.M., and Giger, U. (1990). Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. *197*, 483–487.

Diehl, S.H., and Seshadri, R. (2008). Use of continuous renal replacement therapy for treatment of dogs and cats with acute or acute-on-chronic renal failure: 33 cases (2002–2006). J. Vet. Emerg. Crit. Care *18*, 370–382.

Dixon, B.S., and Anderson, R.J. (1985). Nonoliguric acute renal failure. Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found. *6*, 71–80.

Dobson, R.L.M., Motlagh, S., Quijano, M., Cambron, R.T., Baker, T.R., Pullen, A.M., Regg, B.T., Bigalow-Kern, A.S., Vennard, T., Fix, A., et al. (2008). Identification and characterization of toxicity of contaminants in pet food leading to an outbreak of renal toxicity in cats and dogs. Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol. *106*, 251–262.

Eatroff, A.E., Langston, C.E., Chalhoub, S., Poeppel, K., and Mitelberg, E. (2012). Long-term outcome of cats and dogs with acute kidney injury treated with intermittent hemodialysis: 135 cases (1997-2010). J. Am. Vet. Med. Assoc. *241*, 1471–1478.

Elliott, D.A. (2000). Hemodialysis. Clin. Tech. Small Anim. Pract. *15*, 136–148.

Elliott, D.A. (2011). Nutritional Considerations for the Dialytic Patient. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 239–250.

Eubig, P.A., Brady, M.S., Gwaltney-Brant, S.M., Khan, S.A., Mazzaferro, E.M., and Morrow, C.M.K. (2005). Acute renal failure in dogs after the ingestion of grapes or raisins: a retrospective evaluation of 43 dogs (1992-2002). J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *19*, 663–674.

Fiaccadori, E., Maggiore, U., Lombardi, M., Leonardi, S., Rotelli, C., and Borghetti, A. (2000). Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. Kidney Int. *58*, 283–292.

Fillastre, J., and Legallicier, B. (2001). De quelques aspects des complications rénales provoquées par les médicaments. Bull. Société Toxicol. Clin. - Infotox N°12 3–6.

Fischer, J. (2007). Peritoneal dialysis and haemodialysis. In BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, D.A. Elliott and G.F. Grauer, eds. (British small animal veterinary association), 204–222.

Fischer, J.R., Pantaleo, V., Francey, T., and Cowgill, L.D. (2004). Veterinary hemodialysis: advances in management and technology. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *34*, 935–967, vi – vii.

Forrester, S., McMillan, N., and Ward, D. (2002). Retrospective Evaluation of Acute Renal Failure in Dogs. Proc ACVIM Forum.

Francey, T. (2015). Update on treatment. In EuroLepto 2015 An Update on Leptospirosis, (Lyon), 19–22.

Francey, T., and Cowgill, L. (2002). Use of hemodialysis for the treatment of acute renal failure (ARF) in the dog : 124 cases (1990-2001). J Vet Intern Med 352.

Francey, T., Benitah, N., and Pantalco, V. (2004). Use of combined hemoperfusion and hemodialysis in accidental enrofloxacin overdose. ACVIM Forum Proc. 441–442.

Franzen, D., Rupprecht, C., Hauri, D., Bleisch, J.A., Staubli, M., and Puhan, M.A. (2010). Predicting outcomes in critically ill patients with acute kidney injury undergoing intermittent hemodialysis-a retrospective cohort analysis. Int. J. Artif. Organs *33*, 15–21.

Galbusera, M., Remuzzi, G., and Boccardo, P. (2009). Treatment of bleeding in dialysis patients. Semin. Dial. *22*, 279–286.

Garland, T. (2012). Arsenic. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 499–502.

Goldstein, R.E., Lin, R.C., Langston, C.E., Scrivani, P.V., Erb, H.N., and Barr, S.C. (2006). Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *20*, 489–494.

Goy-Thollot, I., Besse, S., Garnier, F., Marignan, M., and Barthez, P.Y. (2006a). Simplified Methods for Estimation of Plasma Clearance of Iohexol in Dogs and Cats. J. Vet. Intern. Med. *20*, 52–56.

Goy-Thollot, I., Chafotte, C., Besse, S., Garnier, F., and Barthez, P.Y. (2006b). Iohexol plasma clearance in healthy dogs and cats. Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc. *47*, 168–173.

Grauer, G. (2007). Management of glomerulonephritis. In BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, D.A. Elliott and G.F. Grauer, eds. (British small animal veterinary association), 231–238.

Grauer, G.F. (2005). Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. J. Small Anim. Pract. *46*, 469–478.

Gregory, C.R., Kyles, A.E., Bernsteen, L., and Mehl, M. (2006). Results of Clinical Renal Transplantation in 15 Dogs Using Triple Drug Immunosuppressive Therapy. Vet. Surg. *35*, 105–112.

Grucker, S. (2004). Toxicité rénale des AINS, de l'éthylène glycol et des végétaux chez les carnivores domestiques. Thèse méd. vét. Lyon n°36. Ecole nationale vétérinaire de Lyon.

Guillot-Maachi, I., Martin, S., Pourieux, A., Philip, V., and Saux, M.-C. (1999). Biocompatibilité des membranes de dialyse. J. Pharm. Clin. *17*, 195–200.

Gupta, P.K. (2012a). Toxicity of herbicides. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 631–652.

Gupta, R.C. (2012b). Mercury. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 537–543.

Gupta, R.C. (2012c). Non-anticoagulant rodenticides. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 698–711.

Guyton, A.C., and Hall, J.E. (2000). Prerenal acute renal failure caused by decreased blood flow to the kidney. In Textbook of Medical Physiology, (Philadelphia: Saunders), 369.

Guyton, A.C., and Hall, J.E. (2016). Diuretics, Kidney diseases. In Textbook of Medical Physiology, (Philadelphia: Elsevier Health Sciences), 427–444.

Gwaltney-Brant, S.M. (2012). Renal toxicity. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 264–277.

Gwaltney-Brant, S., Holding, J.K., Donaldson, C.W., Eubig, P.A., and Khan, S.A. (2001). Renal failure associated with ingestion of grapes or raisins in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. *218*, 1555–1556.

Haag-Weber, M., and Hörl, W.H. (1993). Uremia and Infection: Mechanisms of Impaired Cellular Host Defense. Nephron *63*, 125–131.

Harley, L., and Langston, C. (2012). Proteinuria in dogs and cats. Can. Vet. J. *53*, 631–638.

Hazart, G., Hugonnard, M., Kodjo, A., Groud, K., and Goy-Thollot, I. (2010). La leptospirose canine en France : étude rétrospective de 37 cas. Prat. Médicale Chir. Anim. Cie. *45*, 59–64.

Henderson, L. (1989). Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration. In Replacement of Renal Function by Dialysis, J.F. Maher, ed. (Dordrecht, the Netherlands: Kluwer academic publishers), 300–326.

Henderson, L., Kock, K., Dinarello, C., and Shaldon, S. (1983). Hemodialysis hypotension : the interleukines-1 hypothesis. Blood Purif. *1*, 3–8.

Hoenick, N., Woffindin, C., and Ward, M. (1989). Dialysers. In Replacement of Renal Function by Dialysis, J.F. Maher, ed. (Dordrecht, the Netherlands: Kluwer academic publishers), 144–180.

Honda, N., and Hishida, A. (1993). Pathophysiology of experimental nonoliguric acute renal failure. Kidney Int. *43*, 513–521.

Honore, P., and Matson, J. (2004). Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level-the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. Crit Care Med *32*, 896–897.

Honoré, P.M., and Matson, J.R. (2002). Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design. Crit. Care *6*, 394–396.

Honore, P.M., Joannes-Boyau, O., Boer, W., and Collin, V. (2009). High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. Blood Purif. *28*, 1–11.

Hooser, S.B. (2012). Cadmium. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 503–507.

Hopper, K., Mehl, M.L., Kass, P.H., Kyles, A., and Gregory, C.R. (2012). Outcome after Renal Transplantation in 26 Dogs. Vet. Surg. *41*, 316–327.

Hugonnard, M. (2013). La leptospirose canine (cours VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon).

Inserm (2009). Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. Expert. Collect. Inserm - Transplant. Organes Quelles Voies Rech. 361–374.

IRIS (2013a). Grading of acute kidney injury.

IRIS (2013c). Treatment Recommendations for CKD in Dogs.

IRIS (2013b). Staging System for Chronic Kidney Disease (CKD).

Jacka, M., Ivancinova, X., and Gibney, R. (2005). Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. Can J Anaesth *52*, 327–332.

Jacquet, A., Cueff, C., Memain, N., and Pallot, J. (2005). Progrès réalisés et à venir de l'hémodialyse intermittente. Réanimation *14*, 539–550.

Jameson, M.D., and Wiegmann, T.B. (1990). Principles, uses, and complications of hemodialysis. Med. Clin. North Am. *74*, 945–960.

Kai, K., Yamaguchi, T., Yoshimatsu, Y., Kinoshita, J., Teranishi, M., and Takasaki, W. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a sensitive urinary biomarker of acute kidney injury in dogs receiving gentamicin. J. Toxicol. Sci. *38*, 269–277.

Klaassen, C.D., and Plaa, G.L. (1967). Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. Toxicol. Appl. Pharmacol. *10*, 119–131.

Korkeila, M., Ruokonen, E., and Takala, J. (2000). Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. Intensive Care Med. *26*, 1824–1831.

Kovalkovičová, N., Šutiaková, I., Pistl, J., and Šutiak, V. (2009). Some food toxic for pets. Interdiscip. Toxicol. *2*, 169–176.

Kruger, J.M., Osborne, C.A., Nachreiner, R.F., and Refsal, K.R. (1996). Hypercalcemia and renal failure. Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *26*, 1417–1445.

Kym, D., Cho, Y.-S., Yoon, J., Yim, H., and Yang, H.-T. (2015). Evaluation of diagnostic biomarkers for acute kidney injury in major burn patients. Ann. Surg. Treat. Res. *88*, 281–288.

Labato, M. (2009). Uncomplicated urinary tract infection. In Kirk's Current Veterinary Therapy XIV, 14e, J.D. Bonagura, and D.C. Twedt, eds. (St. Louis, Miss.; London: Saunders), 918–921.

Labato, M.A. (2000). Peritoneal dialysis in emergency and critical care medicine. Clin. Tech. Small Anim. Pract. *15*, 126–135.

Langston, C. (2010). Acute uremia. In Textbook of Veterinary Internal Medicine, S.J. Ettinger and E.C. Feldman, eds. (Elsevier Health Sciences), 1969–1984.

Langston, C.E., and Boyd, L. (2008). Diseases of the Kidney. In Handbook of Small Animal Practice (Fifth Edition), R.V. Morgan, ed. (Saint Louis: W.B. Saunders), 500–519.

Langston, C.E., and Eatroff, A.E. (2015). Acute Kidney Injury. In Small Animal Critical Care Medicine (Second Edition), K. Hopper, and D. Silverstein, eds. (St. Louis: W.B. Saunders), 655–660.

Langston, C., Eatroff, A., and Poeppel, K. (2014). Use of Tissue Plasminogen Activator in Catheters Used for Extracorporeal Renal Replacement Therapy. J. Vet. Intern. Med. *28*, 270–276.

Le Boedec, K., Heng, H.G., Snyder, P.W., and Pressler, B.M. (2012). Pulmonary abnormalities in dogs with renal azotemia. J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *26*, 1099–1106.

Lees, G.E., and Bahr, A. (2011). Renal Biopsy. In Nephrology and Urology of Small Animals, J. Bartges , and D.J. Polzin, eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 209–214.

Lefebvre, H., Brown, S., Chetboul, V., King, J., Pouchelon, J.-L., and Toutain, P. (2007). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Veterinary Medicine. Curr. Pharm. Des. *13*, 1347–1361.

Levy, J., Brown, E., and Daley, C. (2009a). Haemodialysis. In Oxford Handbook of Dialysis, (OUP Oxford), 69–192.

Levy, J., Brown, E., and Daley, C. (2009b). Dialysis in acute kidney injury. In Oxford Handbook of Dialysis, (OUP Oxford), 341–366.

Liano, F., and Pascual, J. (1999). Acute Renal Failure: Causes and Prognosis. In Atlas of Diseases of the Kidney, R.W. Schrier, ed. (Denver, Colorado: Wiley-Blackwell), 131–147.

Liistro, F., Falsini, G., and Bolognese (2003). The clinical burden of contrast media-induced nephropathy. Ital. Heart J. Off. J. Ital. Fed. Cardiol. *4*, 668–676.

Littman, M.P. (2011). Diagnosis of Infectious Diseases of the Urinary Tract. In Nephrology and Urology of Small Animals, J.Bartges, and D.J. Polzin, eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 241–252.

Lonneman, G., Schindler, R., Luft, V., Mahiout, A., Shaldon, S., and Kock, K. (1995). The role of plasma coating on the permeation of cytokine-inducing substances through dialyser membranes. Nephrol Dial Transpl. *10*, 207–211.

Lowrie, E.G., and Lew, N.L. (1990). Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found. *15*, 458–482.

Macedo, E., and Mehta, R.L. (2009). Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. Curr. Opin. Crit. Care *15*, 467–473.

Man, N., Touam, M., and Jungers, P. (2010). Hémodialyse de suppléance (Médecine Sciences Flammarion).

Man, N.K., Zingraff, J., and Jungers, P. (1996). L'hémodialyse chronique (Médecine Sciences Publications).

Mariano, F., Bergamo, D., Gangemi, E.N., Hollo', Z., Stella, M., Triolo, G., Mariano, F., Bergamo, D., Gangemi, E.N., Hollo', Z., et al. (2011). Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients: Success and Limits, Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients: Success and Limits. Int. J. Nephrol. Int. J. Nephrol.

Martin, C., and Vincent, J.-L. (2011). Sepsis grave et choc septique (Springer).

Mastrorilli, C., Dondi, F., Agnoli, C., Turba, M.E., Vezzali, E., and Gentilini, F. (2007). Clinicopathologic features and outcome predictors of Leptospira interrogans Australis serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001-2004). J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *21*, 3–10.

Medeiros, P., Nga, H.S., Menezes, P., Bridi, R., Balbi, A., and Ponce, D. (2015). Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. Clin. Exp. Nephrol. *19*, 859–866.

Mehta, R., Kellum, J., Shad, S., and al. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Voll 11 BioMed Cent. Ltd 31.

Merdan Dhein, C. (1981). Hemodialysis in the dog. Compend Cont Educ Pr. Vet *3*, 1031–1045.

Messinger, J.S., Windham, W.R., and Ward, C.R. (2009). Ionized hypercalcemia in dogs: a retrospective study of 109 cases (1998-2003). J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *23*, 514–519.

Monaghan, K.N., and Acierno, M.J. (2011). Extracorporeal removal of drugs and toxins. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 227–238.

Moore, E., and Bellomo, R. (2011). Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury. Ann. Intensive Care *1*, 3.

Morgan, D.J.R., and Ho, K.M. (2010). A comparison of nonoliguric and oliguric severe acute kidney injury according to the risk injury failure loss end-stage (RIFLE) criteria. Nephron Clin. Pract. *115*, 59–65.

Morgera, S., Kraft, A.K., Siebert, G., Luft, F.C., and Neumayer, H.-H. (2002). Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found. *40*, 275–279.

Moulin, B. (2001). Effets rénaux des médicaments anticancéreux. Bull. Société Toxicol. Clin. - Infotox N°12 7–11.

Mujais, S., and Schmidt, B. (1995). Operating characteristics of hollow fiber dialysers. In Clinical Dialysis, A.R. Nissenson, R.N. Fine, and D.E. Gentile, eds. (Norwalk: Appleton & Lange), 77–92.

Nam SoJeong, Choi Ran, Oh WonSeok, and Hyun ChangBaig (2009). Peritoneal dialysis in dogs: 20 cases (2006-2008). J. Vet. Clin. *26*, 23–28.

National Research Council of the national academies (2006). Nutrient Requirements of Dogs and Cats (Washington, D.C.: National Academies Press).

Noonan, C.H., and Kay, J.M. (1990). Prevalence and geographic distribution of Fanconi syndrome in Basenjis in the United States. J. Am. Vet. Med. Assoc. *197*, 345–349.

Osborne, C.A., and al. (1995). A clinician's analysis of urinalysis. In Canine and Feline Nephrology and Urology, C.A. Osborne, and D.R. Finco, eds. (Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins), 136–205.

Osweiler, G.D., Carson, T., Buck, W., and Van Gelder, G. (1985). Ethylene glycol (antifreeze). In Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology, G.D. Osweiler, ed. (Dubuque, Iowa: Kendall Hunt Pub Co), 398–402.

Pages, J. (1996). Choc septique. In Encyclopédie Vétérinaire - Biologie Clinique, (Paris: Elsevier), 2100, 1–10.

Palevsky, P. (2004). Acute renal failure. Nephrol. Self Assess. Program *3*, 239–277.

Palmer, B. (2009). Dialysate Composition in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. In Principles and Practice of Dialysis, W.L. Henrich, ed. (Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins), 25–41.

Parham, W.A., Mehdirad, A.A., Biermann, K.M., and Fredman, C.S. (2006). Hyperkalemia Revisited. Tex. Heart Inst. J. *33*, 40–47.

Patel, N., Dalal, P., and Panesar, M. (2008). Dialysis Disequilibrium Syndrome : A Narrative Review. Semin. Dial. *21*, 493–498.

Peres, L.A.B., and da Cunha, A.D. (2013). Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms. J. Bras. Nefrol. orgão Of. Soc. Bras. E Lat.-Am. Nefrol. *35*, 332–340.

Pichard, and al. (2005). Tétrachlorure de carbone. INERIS - Fiche Données Toxicol. Envi Ronnementales Subst. Chim. 1–52.

Poeppel, K., Langston, C.E., and Chalhoub, S. (2011). Equipment commonly used in veterinary renal replacement therapy. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 177–191.

Polzin, D.J. (2011). Chronic Kidney Disease. In Nephrology and Urology of Small Animals, J. Bartges, and D.J. Polzin, eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 431–471.

Pouchoulin, D. (1990). Dialysat en circuit fermé et cinétique de l'urée. Hospal Cot Note Tech. Meyzieu.

Prittie, J., and Langston, C. (2010). Renal emergencies. In Textbook of Veterinary Internal Medicine, S.J. Ettinger, and E.C. Feldman, eds. (Elsevier Health Sciences), 519–521.

Rimmelé, T., and Kellum, J. (2011). Clinical review: blood purification for sepsis. Crit Care *15*, 205.

Rivers, B.J., Walter, P.A., and 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.

Rizzo, M.A., Frediani, F., Granata, A., Ravasi, B., Cusi, D., and Gallieni, M. (2012). Neurological complications of hemodialysis: state of the art. J. Nephrol. *25*, 170–182.

Rogiers, P. (1999). Hemofiltration treatment for sepsis: is it time for controlled trials? Kidney Int. Suppl. 99–103.

Rogiers, P., Zhang, H., and Vincent, J.-L. (1997). Hemofiltration in Sepsis and Septic Shock. In Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1997, P.J.-L. Vincent, ed. (Springer Berlin Heidelberg), 133–139.

Rollings, C., and al. (2004). Use of hemodialysis in uremic and non-uremic dogs with ethylene glycol toxicity. J Vet Intern Med 416.

Ronco, C., Ballestri, M., and Brendolan, A. (2000). New Developments in Hemodialyzers. Blood Purif. *18*, 267–275.

Ross, L. (2011a). Acute kidney injury in dogs and cats. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 1–14.

Ross, S. (2011b). Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols, and pitfalls. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *41*, 163–175.

Ross, L.A., and Labato, M.A. (2013). Current techniques in peritoneal dialysis. J. Vet. Emerg. Crit. Care San Antonio Tex 2001 *23*, 230–240.

Royal Canin (2016). Guidelines nutrition of critically ill patients.

Ryan, P.C., Maher, K.P., Murphy, B., Hurley, G.D., and Fitzpatrick, J.M. (1987). Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressures and renal blood flow. J. Urol. *138*, 674–678.

Sagedal, S., Hartmann, A., Sundstrøm, K., Bjørnsen, S., and Brosstad, F. (2001). Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets. Nephrol. Dial. Transplant. *16*, 987–993.

Schenck, P.A., and Chew, D.J. (2008). Hypercalcemia: a quick reference. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. *38*, 449–453, viii.

Schiffl, H., Lang, S.M., and Fischer, R. (2002). Daily Hemodialysis and the Outcome of Acute Renal Failure. N. Engl. J. Med. *346*, 305–310.

Schmitt, R., Coca, S., Kanbay, M., Tinetti, M.E., Cantley, L.G., and Parikh, C.R. (2008). Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found. *52*, 262–271.

Schrier, R.W., and Edelstein, C. (2010). Acute kidney injury : pathogenesis, diagnosis and management. In Renal and Electrolyte Disorders, R.W. Schrier, ed. (Lippincott Williams & Wilkins), 325–388.

Schuller, S., Francey, T., Hartmann, K., Hugonnard, M., Kohn, B., Nally, J.E., and Sykes, J. (2015). European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. J. Small Anim. Pract. *56*, 159–179.

Schulman, G., and Hakim, R. (1994). Hemodialysis Membrane Biocompatibility in Acute Renal Failure. Adv. Ren. Replace. Ther. *1*, 75–82.

Segev, G. (2011). Prognosis of Acute Renal Failure. In Nephrology and Urology of Small Animals, J. Bartges, and D.J. Polzin, eds. (John Wiley & Sons, Ltd.), 524–527.

Segev, G., Kass, P. h., Francey, T., and Cowgill, L. d. (2008). A Novel Clinical Scoring System for Outcome Prediction in Dogs with Acute Kidney Injury Managed by Hemodialysis. J. Vet. Intern. Med. *22*, 301–308.

Segev, G., Palm, C., LeRoy, B., Cowgill, L.D., and Westropp, J.L. (2013). Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *27*, 1362–1367.

Settles, E.L., and Schmidt, D. (1994). Fanconi syndrome in a Labrador retriever. J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med. *8*, 390–393.

Shalkham, A.S., Kirrane, B.M., Hoffman, R.S., Goldfarb, D.S., and Nelson, L.S. (2006). The Availability and Use of Charcoal Hemoperfusion in the Treatment of Poisoned Patients. Am. J. Kidney Dis. *48*, 239–241.

Sharma, V., and Dellinger, R. (2003). Recent developments in the treatment of Sepsis. Expert Opin Invest Drugs 139–152.

Sherman, R., and Kapoian, T. (2008). Dialysis access recirculation. In Handbook of Dialysis : 4th Edition, A. Nissenson, and R. Fine, eds. (Philadelphia: Saunders Elsevier), 102–108.

Sigrist, N.E. (2007). Use of dopamine in acute renal failure. J. Vet. Emerg. Crit. Care *17*, 117–126.

Singh, A.P., Goel, R.K., and Kaur, T. (2011). Mechanisms pertaining to arsenic toxicity. Toxicol. Int. *18*, 87–93.

Sykes, J., Hartmann, K., Lunn, K., and al. (2011). 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. J Vet Intern Med *25*, 1–13.

Tamura, M. (2015). Neurologic aspects of kidney disease. In Brenner and Rector's The Kidney, 2-Volume Set. K. Skorecki, G.M. Chertow, P.A. Marsden, M.W. Taal, and A.S.L. Yu, eds. (Philadelphia, PA: Elsevier), 1926–1941.

Thoen, M.E., and Kerl, M.E. (2011). Characterization of acute kidney injury in hospitalized dogs and evaluation of a veterinary acute kidney injury staging system. J. Vet. Emerg. Crit. Care San Antonio Tex 2001 *21*, 648–657.

Thompson, L.J. (2012a). Copper. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 510–512.

Thompson, L.J. (2012b). Lead. In Veterinary Toxicology (Second Edition), R. Gupta, ed. (Boston: Academic Press), 522–526.

Thornhill, J.A. (1984). Hemodialysis. In Canine Nephrology, K. Bovee, ed. (Philadelphia: Harwal publishing Co), 755–803.

Thrall, M.A., Connally, H.E., Grauer, G.F., and Hamar, D.W. (2013). Ethylene Glycol. In Small Animal Toxicology (Third Edition), P.A. Talcott, and M.E. Peterson, eds. (Saint Louis: W.B. Saunders), 551–567.

Vaden, S.L., Levine, J., and Breitschwerdt, E.B. (1997). A Retrospective Case-Control of Acute Renal Failure in 99 Dogs. J. Vet. Intern. Med. *11*, 58–64.

Venkataraman, R., Subramanian, S., and Kellum, J.A. (2003). Clinical review: Extracorporeal blood purification in severe sepsis. Crit. Care *7*, 139–145.

Victor, S., and Mullasari, A. (2014). Update on contrast induced nephropathy. E-J. ESC Counc. Cardiol. Pract. *13*.

Vincent, J.-L. (2008). Clinical sepsis and septic shock--definition, diagnosis and management principles. Langenbecks Arch. Surg. Dtsch. Ges. Für Chir. *393*, 817–824.

Wright, N.G. (1976). Canine adenovirus: its role in renal and ocular disease: a review. J. Small Anim. Pract. *17*, 25–33.

Yang, Y., Zhang, P., Cui, Y., Lang, X., Yuan, J., Jiang, H., Lei, W., Lv, R., Zhu, Y., Lai, E., et al. (2013). Hypophosphatemia during continuous veno-venous hemofiltration is associated with mortality in critically ill patients with acute kidney injury. Crit. Care Lond. Engl. *17*, 205.

Yearley, J.H., Hancock, D.D., and Mealey, K.L. (2004). Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. J. Am. Vet. Med. Assoc. *225*, 377–383.

Zatelli, A., Borgarelli, M., Santilli, R., Bonfanti, U., Nigrisoli, E., Zanatta, R., Tarducci, A., and Guarraci, A. (2003). Glomerular lesions in dogs infected with Leishmania organisms. Am. J. Vet. Res. *64*, 558–561.

Zepeda-Orozco, D., and Quigley, R. (2012). Dialysis disequilibrium syndrome. Pediatr. Nephrol. Berl. Ger. *27*, 2205–2211.

MORISS Vianney

Utilisation de l'hémodialyse lors d'insuffisance rénale aiguë chez le chien (2012-2015 à VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon) : étude rétrospective, description de la population et établissement de facteurs pronostiques

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, *Le 30 septembre 2016*

RESUME :

L'insuffisance rénale aiguë est une affection fréquente chez le chien et résulte de nombreuses causes. Le traitement très contraignant de cette atteinte rénale repose sur un arsenal thérapeutique limité et nécessite parfois le recours aux techniques d'épuration extrarénale. Ces techniques se développent de plus en plus en médecine vétérinaire mais restent cependant nettement moins documentées qu'en médecine humaine, notamment concernant la survie des patients.

Dans un premier temps, cette thèse présente, à travers une étude bibliographique, les aspects généraux de l'insuffisance rénale aiguë et des techniques d'épuration extrarénale.

Puis, une étude rétrospective des cas d'insuffisance rénale aiguë canine diagnostiqués à VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon entre Janvier 2012 et Janvier 2015 a été réalisée dans la perspective d'analyser la population atteinte, les causes d'insuffisance rénale aiguë, les procédures des techniques d'épuration extrarénale utilisées et le taux de survie. De plus, cette étude a permis d'établir trois facteurs pronostiques quant à la survie du patient hémodialysé, facteurs simples et précoces, valables à l'admission ou au cours de l'hospitalisation. Ces trois facteurs sont : la diurèse au troisième jour d'hospitalisation, le ratio DeltaCreat/h et la kaliémie au deuxième jour d'hospitalisation.

MOTS CLES :

- Hémodialyse
- Chien
- Insuffisance rénale aiguë
- Pronostic
- Leptospiroses

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur ALLAOUCHICHE
1er Assesseur :	Madame le Professeur BONNET-GARIN
2ème Assesseur :	Madame le Docteur HUGONNARD
Membre invité :	Madame le Docteur GOY-THOLLOT

DATE DE SOUTENANCE : Le 30 septembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR :

134 rue du Violon d'or
59190 HAZEBROUCK