

**VETAGRO SUP
CAMPUS VÉTÉRIINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 053

***ÉVALUATION DE L'HYPERALDOSTÉRONISME
SECONDAIRE RÉNAL DANS LES MALADIES RÉNALES
CHRONIQUES DÉBUTANTES CHEZ LE CHAT***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 16 octobre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Antoine Lecomte



VetAgro Sup



**VETAGRO SUP
CAMPUS VÉTÉRIINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 053

***ÉVALUATION DE L'HYPERALDOSTÉRONISME
SECONDAIRE RÉNAL DANS LES MALADIES RÉNALES
CHRONIQUES DÉBUTANTES CHEZ LE CHAT***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 16 octobre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Antoine Lecomte



VetAgro Sup



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANT	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélien	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Au Pr. Jean-Pierre FAUVEL

De la faculté de médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

Au Pr. Thierry BURONFOSSE

De Vetagrosup, Campus vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'encadrer et de corriger notre travail,

Pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre pédagogie,

Sincères remerciements.

Au Dr. Emilie KRAFFT

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Pour vos enseignements cliniques,

Sincères remerciements.

Table des matières

Table des annexes	15
Table des figures.....	17
Table des tableaux	19
Liste des abréviations	21
Introduction	23
Première partie : étude bibliographique	25
1. Considérations générales	25
A. Définitions :.....	25
B. Principales étiologies de MRC.....	26
i. Néphropathies acquises	26
ii. Maladies congénitales	26
iii. Processus néoplasiques rénaux	26
iv. Urolithiases urétérales.....	27
v. Causes infectieuses.....	27
vi. Intoxications.....	27
C. Epidémiologie.....	28
D. L'IRIS au service de la prise en charge de la MRC.....	29
i. Présentation de l'IRIS	29
ii. Classification IRIS de la MRC du chat.....	29
E. Evolution et pronostic :	31
2. Mécanisme physiopathologique de la MRC et principales conséquences fonctionnelles :.....	32
A. Initiation des lésions rénales : une influence multifactorielle.....	32

B.	Des remaniements structurels vers la néphrite interstitielle chronique	32
i.	Lésions histologiques : néphrite interstitielle chronique	33
ii.	Lésions macroscopiques	34
C.	Progression de la néphrite interstitielle chronique : principaux médiateurs et mécanismes lésionnels	34
i.	Tumour Growth Factor β : TGF β	34
ii.	Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone	35
1.	Constituants du SRAA	35
2.	Activation du SRAA dans la MRC	36
3.	Effets pro-fibrotiques du SRAA	37
iii.	Autres facteurs pro-fibrotiques	38
D.	Conséquences fonctionnelles et aggravation des lésions rénales	38
i.	Equilibres électrolytiques	38
1.	Conséquences sur les équilibres du sodium et du potassium	38
2.	Balance phosphocalcique	39
ii.	Protéinurie	40
iii.	Anémie et hypoxie rénale	40
iv.	Equilibres acido-basiques	42
v.	Hypertension artérielle systémique	42
E.	Bilan sur la physiopathologie de la MRC	43
3.	Approche médicale de la MRC	43
A.	Présentation clinique	43
1.	Phase d'état	43
2.	Complications systémiques et conséquences cliniques	44
a.	Polyuro-polydipsie (PUPD)	44
b.	Troubles urémiques	45

c.	Hyperparathyroïdisme secondaire rénal et ostéodystrophie rénale.....	46
d.	Anémie	46
e.	Hypertension artérielle.....	46
3.	La « crise urémique », phase aiguë de la MRC.....	48
B.	Approche diagnostique : les principaux outils biologiques.....	49
i.	Mesure du DFG	49
ii.	Marqueurs d'évaluation du débit de filtration glomérulaire	49
1.	La créatinine plasmatique	49
2.	L'urée	51
3.	La Diméthylarginine symétrique (SDMA)	51
iii.	Marqueurs de pertes fonctionnelles associées à la MRC.....	52
1.	Equilibre phosphocalcique et PTH.....	52
2.	Densité urinaire	53
3.	Protéinurie	54
iv.	Démarche diagnostique proposée par l'IRIS.....	54
C.	Approche thérapeutique de la phase d'état.....	56
1.	Grands axes du traitement	56
2.	Alimentation	56
a.	Point de vue général.....	56
b.	Prise de boisson	57
c.	Diminution des apports en phosphates.....	57
d.	Diminution de l'apport protéique	58
3.	Blocage du SRAA et intérêt sur la protéinurie	59
a.	Molécules utilisées	59
b.	Mécanisme d'action	59

c.	Indications de traitement et suivi	60
4.	Traitement des complications	61
a.	Hypertension artérielle.....	61
b.	Traitement des symptômes digestifs.....	62
c.	Traitement de l'anémie	63
4.	Les marqueurs biologiques de l'activation du SRAA,	
	connaissances actuelles dans la MRC du chat.....	64
i.	Approches directes	64
1.	Paramètres sanguins.....	64
a.	Rappels de physiologie.....	64
b.	Activité de la rénine plasmatique et aldostérone plasmatique ..	64
c.	Rapport aldostérone /activité de la rénine plasmatique (ARR)	66
d.	Autres marqueurs de l'activation du SRAA	66
2.	Dosage de la rénine et aldostérone urinaire.....	67
a.	Aldostérone urinaire (UAC) et ratio aldostérone / créatinine urinaire (RACU)	67
b.	Activité de la rénine urinaire (URA).....	67
ii.	Approches indirectes.....	69
1.	Natrémie et kaliémie.....	69
2.	Fractions d'excrétion urinaires en sodium et potassium.....	70

SECONDE PARTIE : MESURE DE L'ACTIVATION DU SRAA

DANS LA MRC DÉBUTANTE..... 73

1.	Présentation	73
2.	Matériel et méthode	73
A.	Recrutement des animaux.....	73
i.	Population d'étude.....	73
ii.	Critères d'inclusion et d'exclusion	74

iii.	Approbation éthique.....	74
iv.	Réalisation des prélèvements.....	75
B.	Profil rénal et urinaire	75
i.	Paramètres biochimiques plasmatiques	75
i.	Ionogrammes plasmatique, urinaires et calcul des fractions d'excrétions ioniques urinaires	76
ii.	Protéines, créatinine urinaire RPCU	76
C.	Mesure des paramètres directs du SRAA.....	77
i.	Mesure de la PAC et de l'UAC	77
ii.	Mesure de la PRA et de l'URA.....	77
iii.	Calculs de L'ARR et du RACU.....	78
D.	Analyse statistique.....	78
3.	Resultats	79
A.	Effectif final.....	79
B.	Résultats des mesures des paramètres directs du SRAA.....	79
C.	Résultats des mesures des paramètres indirects du SRAA.....	82
D.	Corrélations entre différents paramètres	84
E.	Autres paramètres étudiés.....	85
4.	Discussion	87
A.	Paramètres de l'activation du SRAA	87
i.	Paramètres plasmatiques	87
ii.	Paramètres urinaires.....	88
B.	Répercussions biologiques de l'hyperaldostéronisme	89
i.	Répercussions sur les équilibres potassiques	89
ii.	Répercussions sur les équilibres sodiques	90
C.	Autres résultats mis en évidence	91

i. Equilibres phosphocalciques :.....	91
ii. RPCU	91
D. Limites de l'étude	92
Conclusion.....	93
Bibliographie	95

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Arbre décisionnel pour la sous-classification IRIS pour la protéinurie	101
Annexe 2 : Arbre décisionnel pour la sous-classification IRIS pour la PAS / risques de TOD	102
Annexe 3 : Approbation par le comité éthique de Vetagrosup	103

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la prévalence de la MRC chez le chat sur les 3 dernières décades.....	28
Figure 2 : Photographie de coupe histologique de rein 120 jours après ischémie rénale chirurgicale de 60 minutes.....	33
Figure 3 : Aspect macroscopique de NIC / rein terminal.....	34
Figure 4 : TGF β et progression de la fibrose rénale.....	35
Figure 5 : Cascade d'activation du SRAA dans la MRC.....	36
Figure 6 : Mécanisme d'action de l'aldostérone au niveau des cellules tubulaires rénales.....	39
Figure 7 : Physiopathologie de l'anémie dans la MRC.....	41
Figure 8 : Bilan sur la physiopathologie suspectée de la MRC en 2018.....	43
Figure 9 : Relation entre DFG et créatinine plasmatique d'après l'IRIS.....	50
Figure 10 : Bilan sur la densité urinaire en cas d'azotémie.....	53
Figure 11 : Arbre décisionnel pour la prise en charge diagnostique d'un chat atteint de MRC par l'IRIS version 2015.....	55
Figure 12 : Action des IECA sur le glomérule rénal.....	60
Figure 13 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'HTA chez le chat atteint de MRC.....	62
Figure 14 : Taux d'excrétion urinaire de la rénine en fonction de la PRA et évolution après injection de rénine activée exogène chez le chien.....	68
Figure 15 : Excrétion urinaire supposée de la rénine.....	69
Figure 16 : Répartition des valeurs de PRA, PAC et ARR selon le statut sain ou malade.....	81
Figure 17 : Répartition des valeurs d'UAC et de RACU selon le statut sain ou malade.....	82

Figure 18 : Répartition des valeurs de natrémie et de kaliémie selon le statut sain ou malade	83
Figure 19 : Répartition des valeurs de FE(Na) et de FE(K) selon le statut sain ou malade.....	84
Figure 20 : Répartition des valeurs de FE(Ca) et de FE(P) selon le statut sain ou malade.....	86
Figure 22 : Répartition des valeurs de PRA dans l'étude de Jepson et al	88
Figure 23 : Influence de l'activation du SRAA sur le RACU chez le chien.....	89

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I Classification IRIS de la MRC chez le chat.....	30
Tableau II Sous classification IRIS par la protéinurie chez le chat.....	31
Tableau III Sous classification IRIS par la pression artérielle systolique (PAS) chez le chat et le chien	31
Tableau IV Principaux effecteurs du SRAA.....	37
Tableau V Principaux signes cliniques de MRC	44
Tableau VI Prévalence de l'HTA sévère chez les chats atteints de MRC	47
Tableau VII : Consensus ACVIM sur les TOD.....	48
Tableau VIII Comparaison entre sensibilité, spécificité et VPP de la SDMA et créatinine.....	52
Tableau IX Valeurs cibles de phosphatémie et recommandations de traitement validées par l'IRIS	58
Tableau X Causes potentielles d'hypokaliémie dans la MRC du chat d'après [9].	69
Tableau XI Valeurs usuelles des FE pour les ions classiques.....	70
Tableau XII Récapitulatif de l'effectif final de l'étude	79
Tableau XIII Paramètres directs du SRAA selon le statut sain ou malade	81
Tableau XIV Paramètres indirects du SRAA et RPCU selon le statut sain ou malade.....	83
Tableau XV Tableau des corrélations entre les différents paramètres mesurés ..	85
Tableau XVI Concentrations plasmatiques en calcium, phosphate et chlore et leurs fractions d'excrétions urinaires selon le statut simple ou malade	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- ARA : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DU : Densité Urinaire
- FE : Fraction d'Excrétion
- FIV : Virus d'immunodéficience félin
- HPSR : Hyperparathroïdisme Secondaire Rénal
- HTA : Hypertension Artérielle
- IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 1
- IRA : Insuffisance Rénale Aigue
- MRC : Maladie Rénale Chronique
- NIC : Néphrite Interstitielle Chronique
- PAC : Concentration Plasmatique en Aldostérone
- PAS : Pression Artérielle Systolique
- PRA : Activité de la Rénine Plasmatique
- PTH : Parathormone
- PUPD : Polyuro-Polydipsie
- RACU : Ratio Aldostérone Créatinine Urinaire
- RIA : Radioimmunoassay
- RPCU : Ratio Protéine Créatinine Urinaire
- SDMA : Dimethylarginine Symétrique
- SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
- TCD : Tube Contourné Distal
- TOD : Target Organ Dammage
- UAC : Concentration en Aldostérone Urinaire
- URA : Activité de la Rénine Urinaire

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) est une maladie fréquemment rencontrée par les vétérinaires praticiens, qu'ils aient une activité de première opinion ou de référé. Son importance quotidienne pour tout vétérinaire a fait qu'elle a été beaucoup étudiée sur un plan fondamental comme clinique. En effet chez le chat la MRC représentent une des premières causes de mortalité, atteignant principalement les chat d'âge moyen à gériatriques.

Pouvant être primaire ou secondaire à d'autres maladies rénales elle peut être très variable dans son expression clinique et biologique. Par ailleurs l'arsenal diagnostic et thérapeutique dans le cadre de cette maladie s'est considérablement étoffé ces 15 dernières années. Tout ceci a mené à la création de guides par l'International Renal Interest Society (IRIS) pour former et aider les vétérinaires qui doivent faire face à la maladie de manière quotidienne.

La physiopathogénie de la maladie n'a pas été complètement élucidée chez le chat et a intéressé de nombreuses publications au cours des 15 dernières années. Il semble notamment que le système rénine angiotensine aldostérone, cascade hormonale d'une très grande importance dans le maintien de la pression artérielle et des équilibres homéostatiques, ait un rôle central dans l'initiation et la progression de la maladie. Ceci a fait que ce système est une des cibles thérapeutique principale chez les animaux atteints.

Le but de cette thèse est d'évaluer l'activation du système rénine angiotensine lors de maladies rénales débutantes chez le chat.

Une première partie sera consacrée à une étude bibliographique de la maladie rénale chronique en s'intéressant particulièrement à l'activation du système rénine angiotensine aldostérone chez le chat et en le comparant à d'autres espèces.

Une seconde partie sera dédiée à la mesure expérimentale de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone dans la maladie rénale chronique débutante.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. CONSIDERATIONS GENERALES

A. Définitions :

- Maladie rénale chronique :

En médecine humaine, la maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une altération durable (plus de 3 mois) de la fonction ou de la structure rénale ayant un impact sur la santé du patient [1]. Chez le chat elle n'est pas clairement définie, nous utiliserons donc la définition de médecine humaine.

- Débit de filtration glomérulaire (DFG) :

La définition de la MRC était auparavant donnée en fonction du DFG. Celui-ci est défini comme la quantité de liquide filtré par le rein par unité de temps.

La formule pour le calcul du DFG est : $\text{DFG (en mL/min)} = P_{uf} \times K_f$

P_{uf} : Pression d'ultra-filtration ; *K_f* : coefficient de perméabilité.

La pression d'ultra-filtration est définie par la formule suivante :

$$P_{uf} = P_{hc} - P_{oc} - P_{ht}$$

P_{hc} : Pression hydrostatique du capillaire glomérulaire ; *P_{oc}* : Pression oncotique du capillaire glomérulaire ; *P_{ht}* : Pression hydrostatique intra-tubulaire.

Dans le cadre de la MRC, le DFG est diminué.

- Système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) :

Le SRAA est une cascade hormonale ayant un rôle prépondérant dans la gestion des équilibres homéostatiques extracellulaires et ayant de ce fait une importance dans la gestion de la pression artérielle, et de la perfusion tissulaire. L'activation de ce système semble avoir un impact dans la pathogénie et dans la progression de la MRC.

- Azotémie :

L'azotémie correspond à une augmentation anormale de la concentration en créatinine, urée et autres substances azotées non protéiques dans le sang, le plasma ou le sérum. Il est important de noter qu'azotémie et urémie ne sont pas des termes équivalents. En effet, l'azotémie est définie à partir de critères biologiques alors que l'urémie est un syndrome clinique dû à l'accumulation de toxines urémiques dans le sang en conséquence d'une perte de fonction rénale. Notons aussi qu'il peut y avoir MRC sans azotémie ni urémie.

B. Principales étiologies de MRC

Chez le chien et l'Homme, la MRC a dans la majorité des cas une origine primaire ou secondaire rénale facilement identifiable. Au contraire, chez le chat, dans la plupart des cas aucune cause particulière ne peut être identifiée. Nous allons dresser une liste, non exhaustive, des principales causes de MRC.

i. Néphropathies acquises

Chez le chat, si les lésions de glomérulopathies type glomérulonéphrites et amyloïdose sont décrites, la lésion la plus fréquente est la néphrite interstitielle chronique (NIC). La plupart du temps aucune cause apparente n'est trouvée, on parle de NIC idiopathique. En effet, une étude a pu montrer que la fibrose interstitielle, entité faisant partie de la NIC, est le paramètre histologique le plus prédictif d'hypercréatininémie [2].

ii. Maladies congénitales

La plus fréquente des maladies congénitales en lien avec la MRC est la polykystose rénale autosomique dominante qui affecte principalement les chats persans et croisés persans.

On peut aussi citer l'amyloïdose rénale de l'abyssin, du siamois et de l'oriental, la maladie glomérulaire de l'abyssin et enfin la dysplasie rénale juvénile.

iii. Processus néoplasiques rénaux

Les processus néoplasiques pouvant affecter le rein sont nombreux. Ils peuvent être primaires ou secondaires (métastases), les processus métastatiques étant 7 fois plus fréquents que les tumeurs primaires [3].

En terme de prévalence, le lymphome rénal est le plus souvent rencontré, il est la première cause de tumeur rénale et il a été rapporté comme présent chez 16% des

chats présentant une MRC[4] . Il est le plus souvent secondaire à un envahissement métastatique même si une origine rénale primaire est possible.

Les tumeurs rénales primaires sont rares. Elles représentent approximativement 1% des processus néoplasiques chez le chat[5], les principales sont les adénomes rénaux et carcinomes rénaux.

iv. Urolithiases urétérales

Les urolithiases sont des maladies caractérisées par la formation de calculs, accrétions solides de minéraux dissous dans l'urine, dans l'appareil urinaire allant de la cavité pyélique à l'urètre distal.

Les urolithiases sont fréquentes chez le chat jeune adulte (entre 2 et 6 ans). Une corrélation positive entre présence de calculs urétéraux et MRC a été mise en évidence, cependant aucune corrélation n'a été mise en évidence entre d'autres localisations de calculs (pyéliques, vésicaux et urétraux) et MRC[6].

v. Causes infectieuses

Les pyélonéphrites sont fréquemment incriminées lors de MRC par création d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) évoluant à terme vers une MRC.

Il semble y avoir un lien entre infection au virus d'immunodéficience félin (FIV) et MRC. Il a été montré qu'il peut exister une amyloïdose glomérulaire et une glomérulonéphrite par dépôt de complexes immuns dans cette affection, cependant les chats testés sont rarement azotémiques [7]. En 2012, un lien entre infection par le morbillivirus félin, un paramyxovirus précédemment non décrit, et NIC a été mis en évidence [8].

vi. Intoxications

Dans la plupart des cas, les intoxications causent une insuffisance rénale aiguë (IRA) évoluant par la suite en MRC par lésion du parenchyme rénal. Les principales intoxications à l'origine de MRC chez le chat sont :

- L'éthylène glycol : l'éthylène glycol est présent dans le liquide antigel et est appétant par son goût sucré. Il est peu toxique directement mais son métabolisme entraîne la formation de composés néphrotoxiques s'accumulant dans le rein.
- Les aminosides : les aminosides sont des antibiotiques tous néphrotoxiques à différents degrés. Ils sont excrétés par voies rénale

cependant ils peuvent s'accumuler et causer des lésions dans les tubes contournés proximaux et les glomérules.

- Les liliacés et plus particulièrement le lys : le lys est hautement toxique pour le chat. C'est une plante ornementale de maison, ce qui explique la plus fréquente exposition des chats par rapport aux chiens du fait de leur comportement d'ingestion de plantes. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : les intoxications aux AINS sont fréquemment rencontrées lors de mauvais usage de médicaments par les propriétaires d'animaux. Les lésions sont causées par des modifications hémodynamiques rénales dues à l'inhibition de la production de prostaglandines qu'ils induisent.

C. Epidémiologie

La MRC est la maladie métabolique la plus fréquente chez le chat, sa prévalence globale est évaluée à 3%[9]. C'est une maladie du vieux chat même si elle peut arriver à tout âge. En effet, elle affecte plus particulièrement le patient gériatrique chez qui la prévalence passe à 38%[10]. Une étude a pu montrer que 53% des chats atteints de MRC avaient plus de 7 ans[4]. Des suspicions ont été émises pour une prédisposition raciale chez le Maine Coon, l'Abyssin, le Siamois, le Bleu Russe et le Burmese mais n'ont pas pu être étayées. Il ne semble pas y avoir de prédisposition sexuelle [4]. Enfin, une tendance à l'augmentation de la prévalence de la MRC semble s'effectuer en partant de 0,004% dans les années 80 puis 0,2% dans les années 90 puis 1% dans les années 2000[11, 12].

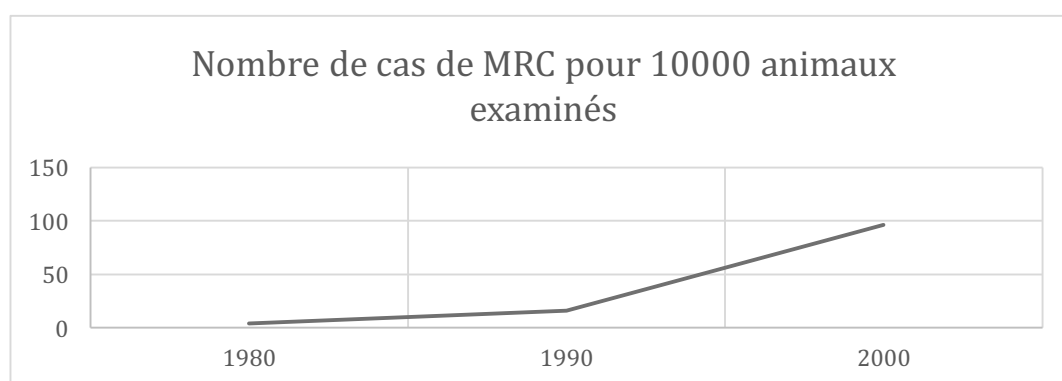


Figure 1 : Evolution de la prévalence de la MRC chez le chat sur les 3 dernières décades[11, 12]

D. L'IRIS au service de la prise en charge de la MRC

i. Présentation de l'IRIS

L'international Renal Interest Society (IRIS), est une société gérée par une quinzaine de vétérinaires ayant une compétence particulière en néphrologie. Elle a pour but d'aider les praticiens vétérinaires à diagnostiquer, comprendre et gérer les maladies rénales du chien et du chat. Elle a créé un ensemble de classification de la MRC et de l'IRA permettant aux vétérinaires d'adapter la prise en charge de chaque animal selon des critères biologiques précis. Cette classification est mise à jour régulièrement en fonction des avancées scientifiques dans la compréhension des MRC du chien et du chat. La dernière révision au moment de la rédaction de cette thèse date de 2015. Par ailleurs, de nombreux articles pédagogiques traitant de la MRC et d'autres thèmes en rapport avec la néphrologie sont disponibles sur le site internet : <http://www.iris-kidney.com/>.

ii. Classification IRIS de la MRC du chat

La classification IRIS utilise le dosage de la créatinine plasmatique pour effectuer une gradation des MRC en 4 grands stades. La mesure doit être réalisée à jeun et à deux reprises sur un animal cliniquement stable.

Tableau I Classification IRIS de la MRC chez le chat

Stade	Créatinine plasmatique μmol/L mg/dL	Commentaires
1	<140 <1.6	Non azotémique. D'autres anomalies rénales sont présentes (comme une incapacité à concentrer les urines sans cause non rénale identifiable, palpation rénale anormale ou anomalie à l'imagerie des reins, protéinurie d'origine rénale, anomalie à la biopsie rénale, augmentation de la créatininémie dans de multiples échantillons).
2	140 – 250 1.6 – 2.8	Légère azotémie rénale (la borne basse est considérée comme normale par de nombreux laboratoires mais il semble que des animaux présentant une créatininémie proche de la référence haute ont souvent un déficit excrétoire). Signes cliniques absents à modérés.
3	251 – 440 2.9 – 5.0	Azotémie rénale modérée. Beaucoup de signes cliniques extra-rénaux
4	>440 >5.0	Augmentation du risque de signes cliniques systémiques et de crise urémique

L'IRIS a aussi créé des sous-classifications permettant de définir des bornes quantitatives pour le ratio protéine créatinine urinaire (RPCU) et la pression artérielle afin d'obtenir une caractérisation plus fine de l'atteinte de chaque animal.

Tableau II Sous classification IRIS par la protéinurie chez le chat

RPCU	Sous-stade
<0,2	Non protéinurique
0,2-0,4	Douteux
>0,4	Protéinurique

Tableau III Sous classification IRIS par la pression artérielle systolique (PAS) chez le chat et le chien

PAS (mmHg)	Sous-stade	Risque de target organ damage (cf. 3.A.2.e.ii)
<150	Normal	Minimal
150 - 159	Limite haute	Léger
160 - 179	Hypertendu	Modéré
> 180	Sévèrement hypertendu	Elevé

E. Evolution et pronostic :

La vitesse d'évolution est variable selon les individus mais il semble que les animaux puissent vivre de quelques mois à quelques années et que tous ne mourront pas des suites de leur MRC.

Une étude de 2012 [13] a suivi les paramètres rénaux sur au moins 1 an de 213 chats atteints de MRC (stades IRIS 2 à 4). Il ressort de cette étude que seulement 19% des chats initialement de stade IRIS 2 et 63% des chats initialement de stade IRIS 3 atteignent le stade 4 avant leur mort ce qui montre que certains chats ont une MRC lentement ou non progressive.

Un lien a été établi entre la sévérité de la protéinurie évaluée par le RPCU et le risque de mort, qu'elle soit naturelle ou par euthanasie motivée par le stade terminal de la MRC. Ainsi il a été montré , sur une période de suivi de 1200 jours sur 136 chats, le risque de mort était respectivement de 2,9 et 4 fois plus élevés chez les chats présentant un RPCU compris entre 0,2 et 0,4 et supérieur à 0,4[14].

Les principaux facteurs pronostics négatifs sont : des lésions extensives terminales lors de biopsie rénale, une protéinurie augmentant malgré les traitements, une hypertension réfractaire aux traitements, une perte de poids progressive, et une anémie sévère ne répondant pas aux traitements [5].

2. MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA MRC ET PRINCIPALES CONSEQUENCES FONCTIONNELLES :

A. Initiation des lésions rénales : une influence multifactorielle

L'initiation des lésions rénales de MRC n'est pas élucidée, cependant l'ensemble des auteurs semble tendre vers une explication multifactorielle :

- Maladies primaires rénales
- Vieillesse rénale : la suspicion initiale vient du fait que la plupart des MRC touche des patients âgés [10], mais de nombreux autres faisceaux de présomptions sont présents : diminution de la taille des télomères dans les épithélium rénaux, baisse de l'activité des systèmes antioxydants dans le rein[15]. Cependant le fait que l'évolution soit chronique suggère tout de même qu'il est normal de trouver plus de cas chez des animaux âgés. Le vieillissement rénal ne semble donc pas pouvoir à lui tout seul expliquer l'initiation de la maladie.
- Ischémie et hypoxie rénale : il a été prouvé qu'une ischémie transitoire appliquée iatrogènement à des reins normaux entraîne des lésions qui à terme miment les lésions observées dans la MRC[16]
- Facteurs environnementaux : l'augmentation de prévalence de la MRC ces dernières années semble indiquer la participation de facteurs environnementaux[11]. Les facteurs suspectés sont la fréquence vaccinale et le stress.

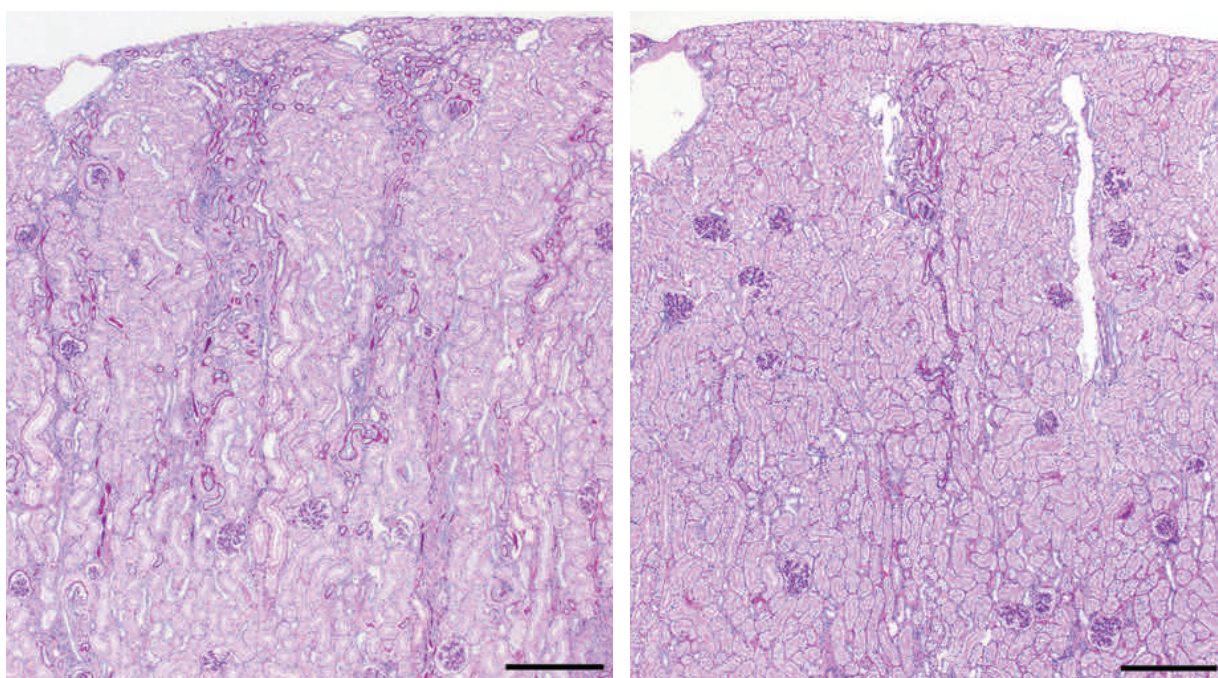
B. Des remaniements structurels vers la néphrite interstitielle chronique

Chez la plupart des autres espèces, l'initiation de la MRC est due à une maladie primaire. Chez le chat un grand nombre de maladies primaires rénales ont pu être identifiées (cf 1.B) cependant elles ne représentent qu'une faible proportion des chats atteints. Par ailleurs chacune de ces maladies entraîne des lésions bien identifiables, spécifiques et non représentatives des lésions observées dans la plupart des MRC.

i. Lésions histologiques : néphrite interstitielle chronique

Selon les papiers, on peut trouver plusieurs noms pour les lésions de MRC selon ce sur quoi l'auteur veut insister : néphrite interstitielle chronique, fibrose rénale, rein terminal, maladie tubulo-interstitielle etc.

Une étude de 2017 [17] avec cas témoin a tenté de réaliser un modèle histologique de maladie rénale aiguë et chronique en créant chirurgicalement une ischémie rénale pendant 15, 30 ou 60 minutes chez des chats sains puis en suivant les lésions histologiques à 21 et 120 jours. Les lésions significatives à 121 jours post ischémie rénale étaient : une inflammation avec afflux de cellules inflammatoires, une activité pro-fibrotique interstitielle avec dépôt de collagène.



On note la présence de grandes trainées d'inflammation corticale, fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (plus marqué sur la photo de gauche).

Figure 2 : Photographie de coupe histologique de rein 120 jours après ischémie rénale chirurgicale de 60 minutes. [17]

On peut cependant trouver d'autres lésions comme des distorsions glomérulaires et/ou tubulaires, une fibrose glomérulaire pouvant aller jusqu'à la glomérulosclérose, des minéralisations, etc[18].

Par soucis de simplicité nous utiliserions de terme de néphrite interstitielle chronique (NIC) pour résumer l'ensemble de cette base lésionnelle.

Une étude de 2016 a montré que sur 80 chats autopsiés sur 18 ans, la lésions la plus fréquemment trouvée était la NIC et que celle-ci était la plus fortement liée à

une créatininémie haute. De plus la sévérité de la NIC était liée à une élévation de stade dans la classification IRIS[2].

ii. Lésions macroscopiques

Macroscopiquement, le rein atteint de NIC apparaît de taille diminuée, plus ferme avec une architecture globale anormale. La couleur semble pâle, la surface irrégulière avec une adhérence marquée de la capsule au cortex sous-jacent. On peut avoir un aspect kystique du cortex [19].

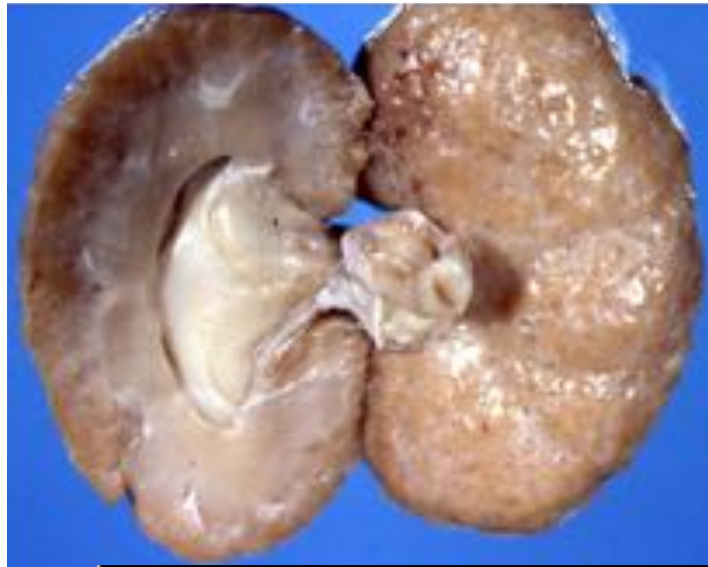


Figure 3 : Aspect macroscopique de NIC / rein terminal

C. Progression de la néphrite interstitielle chronique : principaux médiateurs et mécanismes lésionnels

i. Tumour Growth Factor β : TGF β

Le TGF β est une cytokine produite par l'ensemble des cellules du rein. Il est sécrété sous forme inactive puis est activé par protéolyse. De nombreux stimuli peuvent entraîner sa production : l'activation du SRAA[20], l'hypoxie rénale[21], la protéinurie[22], etc. Une fois activé, il va se fixer à son récepteur de type II, présent sur l'ensemble des cellules rénales, entraînant une activation de la transcription de gènes codant pour la production de matrice extra cellulaire et inactivant des gènes codant pour la dégradation de celle-ci.

Il a été montré, chez le rat, qu'une surexpression de TGF β entraîne une fibrose rénale [23] et qu'une interruption du chemin de signalisation du TGF β entraîne une amélioration de la fibrose rénale[24]. Une étude réalisée sur 26 chats atteints de MRC et 18 chats sains a montré une augmentation du TGF β urinaire normalisé

par rapport à la créatinine urinaire ainsi qu'une corrélation positive entre le rapport TGF β urinaire / créatinine urinaire et la créatininémie chez les chats atteints de maladie rénale chronique[25].

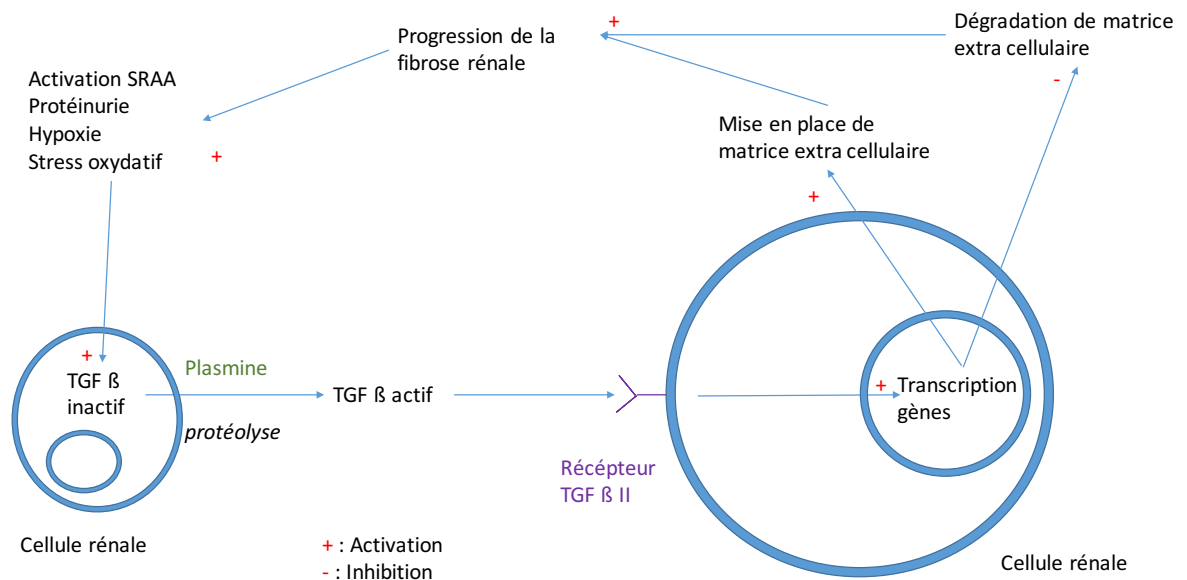


Figure 4 : TGF β et progression de la fibrose rénale

ii. Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone

1. Constituants du SRAA

La rénine est une protéase dont la fonction est l'hydrolyse de l'angiotensinogène en angiotensine I. Elle est sécrétée par les cellules juxtaglomérulaires en réponse à différents stimuli :

- Une baisse de pression artérielle détectée par les barorécepteurs de l'artériole rénale afférente.
- Une baisse de la concentration en sodium détectée par les cellules de la macula densa.
- Une stimulation β sympathique.

L'angiotensinogène, ou substrat de la rénine, est une globuline produite principalement par le foie qui, clivée par la rénine, donne l'angiotensine I.

L'angiotensine I est aussi une globuline à effet vasoconstricteur modéré. Elle est obtenue par le clivage de l'angiotensinogène par la rénine.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I est une enzyme présente principalement dans les capillaires pulmonaires. Elle ajoute 2 acides aminés sur l'angiotensine I pour donner l'angiotensine II.

L'angiotensine II est une globuline à effet vasoconstricteur puissant. Elle stimule la production d'aldostérone. Notons qu'en plus de ces effets, l'angiotensine II semble être impliquée dans le recrutement de cellules immunitaires et inflammatoires dans le rein [26].

L'aldostérone est une hormone stéroïdienne minéralocorticoïde produite dans la zone glomérulée de la corticosurrénale. Elle est sécrétée en réponse à une stimulation par l'angiotensine II. Elle se lie à ses récepteurs dans le tube contourné distal et le tube collecteur du néphron, entraînant l'activation d'une pompe Na^+ / K^+ permettant la réabsorption de Na^+ et l'excrétion de K^+ .

Le SRAA joue donc de nombreux rôles dans la gestion de la pression artérielle, des équilibres électrolytiques etc. Nous nous concentrerons sur la physiologie du SRAA dans la MRC.

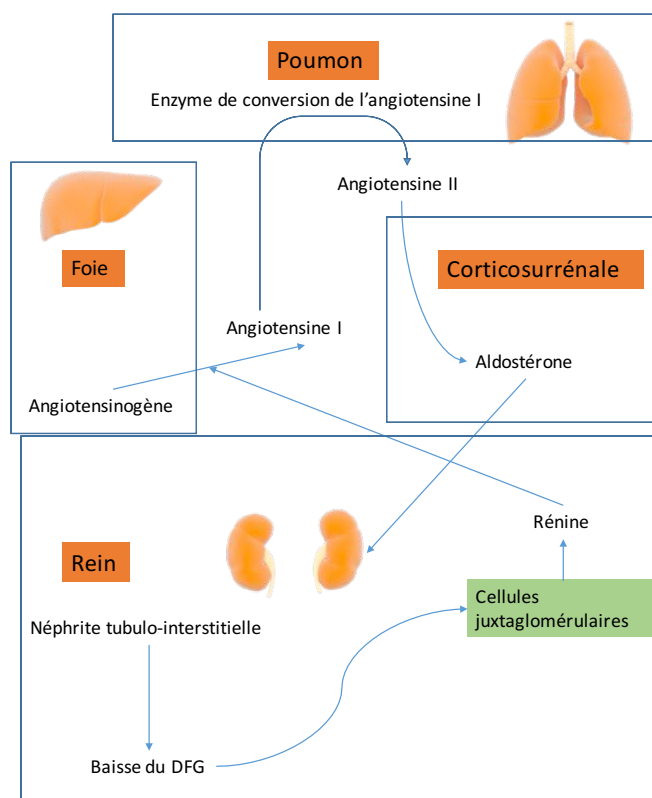


Figure 5 : Cascade d'activation du SRAA dans la MRC

2. Activation du SRAA dans la MRC

Il a été montré qu'il y a une activation précoce du SRAA chez des chats avec une MRC chirurgicalement induite[27]. L'activation du SRAA entraîne la production

d'angiotensine II, ayant pour conséquence une vasoconstriction de l'artériole efférente rénale et, par conséquent, une augmentation de pressions hydrostatique dans les capillaires glomérulaires. De plus, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone dans les corticosurrénales qui, se liant à ses récepteurs dans le tube contourné distal et le tube collecteur, entraîne l'activation d'une pompe Na^+ / K^+ . Il y a alors une réabsorption de Na^+ urinaire dans les capillaires rénaux et une excrétion de K^+ dans les urines[28] (mécanisme complet cf D.i.1). Finalement il y a une compensation à court terme de la perte de DFG par augmentation de la pression de filtration Pf.

Notons que l'activation du SRAA et sa place dans la physiopathogénie est toujours un sujet d'actualité et sujet à débat dans la communauté scientifique (cf. 4).

Tableau IV Principaux effecteurs du SRAA

Molécule	Site de production	Stimulus	Cible	Effets
Angiotensine II	Circulation sanguine	Clivage par enzyme de conversion de l'angiotensine	Système nerveux central	Stimulation de la production d'ADH
			Muscles lisses artériels et veineux	Vasoconstriction
			Corticosurrénales	Stimulation de la sécrétion d'aldostérone
Aldostérone	Corticosurrénales	Augmentation de la kaliémie ACTH	Pompe Na^+/K^+ du tube contourné distal et tube collecteur du néphron	Réabsorption sanguine de Na^+ et une excrétion urinaire de K^+
			Canaux Na^+ du tube collecteur et du colon	Réabsorption sanguine de Na^+
			Pompes à proton du tube collecteur	Excrétion de H^+

3. Effets pro-fibrotiques du SRAA

Plusieurs études ont prouvé qu'une inhibition du SRAA entraîne une amélioration ou un arrêt de la fibrose rénale consécutive à la progression de MRC[29, 30].

Comme vu précédemment, le SRAA entraîne une augmentation de pression glomérulaire (Pf), celle-ci est délétère pour le néphron par filtration de protéines plasmatiques. De même, le SRAA est à l'origine d'une HTA. Or nous détaillerons plus loin que celle-ci participe à la progression de la NIC. Ensuite, l'angiotensine I, l'aldostérone et la rénine sont des stimulants de la production de TGF β qui semble être le principal promoteur de fibrose rénale dans le cadre de la MRC[31-33]. Enfin, il semble que l'hyperaldostéronisme primaire (sécrétion indépendante d'aldostérone par un adénome surrénalien par exemple) puisse être à l'origine et favoriser la progression de la MRC [26] ce qui tend à démontrer les effets profibrotiques de l'aldostérone.

iii. Autres facteurs pro-fibrotiques

De nombreux autres facteurs sont considérés comme ayant un rôle dans la mise en place et la progression de la fibrose rénale dans le cadre de la MRC.

La Transglutaminase 2 a des propriétés pro-fibrotiques directes en agissant sur la stabilisation de la matrice extracellulaire et indirectes en stimulant la production de TGF β [34].

L'endothéline I est produite suite à une stimulation par le SRAA et le TGF β , elle semble avoir une action pro-fibrotique intense.

D. Conséquences fonctionnelles et aggravation des lésions rénales

i. Equilibres électrolytiques

1. Conséquences sur les équilibres du sodium et du potassium

Lors d'activation du SRAA l'aldostérone est sécrétée. Au niveau du rein, elle traverse la membrane plasmique des cellules épithéliales tubulaires et vient se fixer au récepteur MR (Mineralocorticoid Receptor) cytoplasmique. Le complexe pénètre le noyau et va activer la transcription de séquences d'ADN en ARN messager qui est traduit en protéines dans le cytoplasme. Les principales protéines produites sont la sodium-potassium ATPase et le canal épithélial sodium (ENaC) qui vont s'insérer respectivement dans la membrane basolatérale et luminale des cellules tubulaires rénales. On a alors bien une réabsorption de sodium et une excrétion de potassium[28].

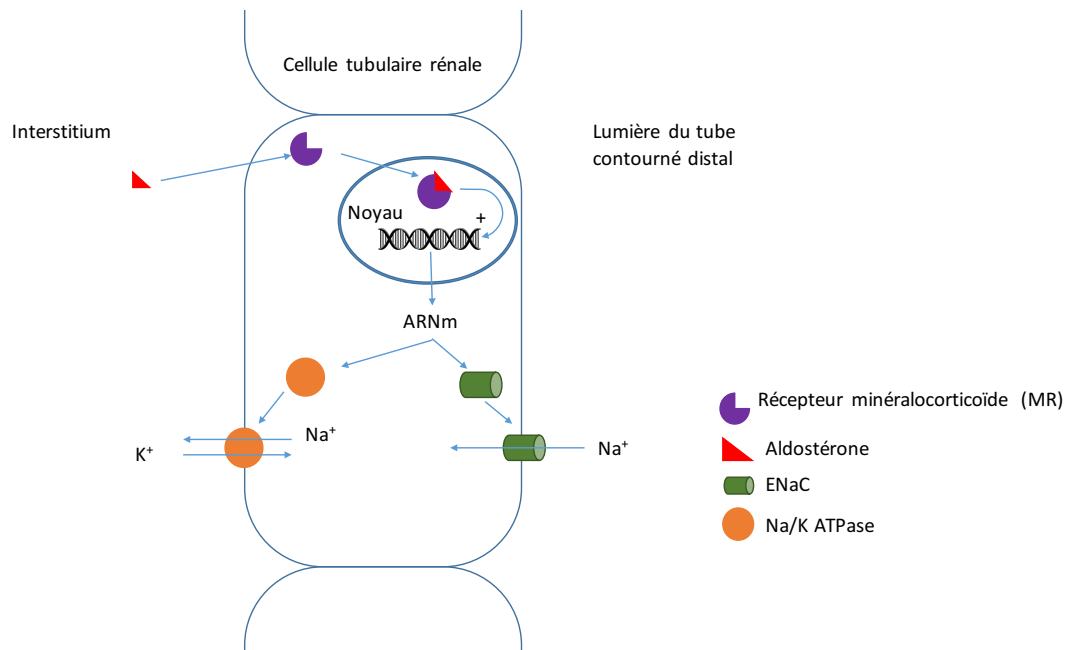


Figure 6 : Mécanisme d'action de l'aldostérone au niveau des cellules tubulaires rénales

La réabsorption de sodium est à l'origine d'une réabsorption d'eau par osmose et donc d'une augmentation de pression artérielle qui participe à la progression de la maladie.

2. Balance phosphocalcique

L'équilibre phosphocalcique est modifié selon deux mécanismes dans le cadre de la MRC :

- Baisse de la production de vitamine D active : la vitamine D, pour passer de sa forme passive à active doit subir un métabolisme rénal. Lors de perte de fonction rénale, la vitamine D active est moins transformée en 1,25-dihydroxicholecalciferol et ne permet plus l'absorption de calcium intestinal.[28]
- Hyperparathroïdisme secondaire rénal (HPSR) : lors de perte de DFG, l'excrétion urinaire de phosphate est diminuée passivement, ainsi une hyperphosphatémie s'installe. Les phosphates vont alors se fixer aux calcium plasmatiques, diminuant la concentration plasmatique en calcium ionisé. Cette diminution est captée par les glandes parathyroïdes qui sécrètent alors plus de parathormone (PTH) induisant une libération squelettique de calcium.[28]

Finalement on observe une augmentation ou une diminution de la calcémie, une augmentation de la phosphatémie et une augmentation de la concentration sérique en PTH.

Quelques études semblent montrer que l'hyperphosphatémie est impliquée dans le mécanisme physiopathologique de la MRC chez le chat même si aucun mécanisme n'est élucidé à ce jour. Une augmentation d'une unité de phosphatémie augmente le risque de mort de 11,8% chez le chat atteint de MRC[35]. Une relation positive entre hyperphosphatémie et fibrose interstitielle a également été mise en évidence [2].

ii. Protéinurie

Chez le chien et l'humain, les lésions rénales de MRC concernent principalement le glomérule. La protéinurie est donc marquée et très fortement liée à l'évolution de la maladie. Chez les chats, les lésions intéressent surtout les tubules rénaux (inflammation et fibrose tubulo-interstitielle) ce qui explique la faible valeur des RPCU par rapport à ceux des chiens.

La protéinurie est la conséquence d'une hypertension glomérulaire, d'une hyperfiltration glomérulaire, de changements de perméabilité du glomérule et d'une baisse de la réabsorption tubulaire des protéines. Tous ces mécanismes sont liés à la NIC.

Le mécanisme lésionnel n'est pas encore élucidé mais il semble que celle-ci entraîne des changements morphologiques, une apoptose des cellules tubulaires et in fine une inflammation et fibrose tubulo-interstitielle. Une étude a montré une relation positive entre protéinurie et fibrose interstitielle [2]. Enfin, la gravité de la protéinurie est liée à un risque de mort plus élevé chez les chats atteints de MRC[14].

iii. Anémie et hypoxie rénale

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique synthétisée par les cellules péri-tubulaires rénales. Elle est sécrétée en réponse à une hypoxie et stimule la production de proérythroblastes par les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et la maturation de ceux-ci [28].

Lors de MRC, la NIC entraîne une perte de fonction des cellules tubulaires du cortex rénal et une diminution de la production d'EPO. Il y a alors une baisse de la stimulation de la production et de la maturation des proérythroblastes de la moelle osseuse, on observe en conséquence l'apparition d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative.

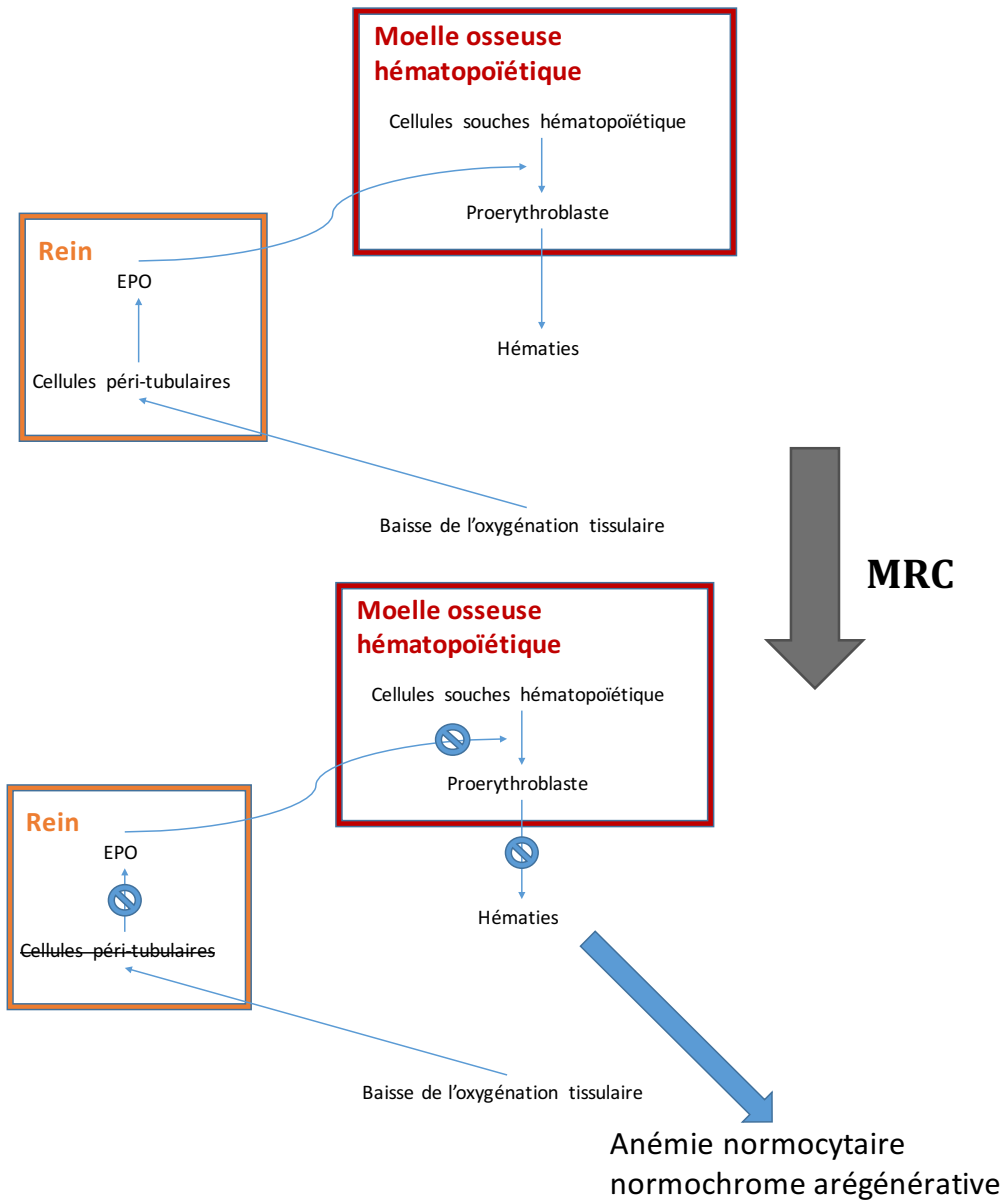


Figure 7 : Physiopathologie de l'anémie dans la MRC

D'autres mécanismes plus accessoires entrent en jeu dans l'anémie comme la diminution de l'érythropoïèse en réponse à certaines cytokines inflammatoires, les pertes digestives dues à la gastropathie urémique ou encore la diminution du temps de vie des hématies à cause des toxines urémiques etc [36].

Il semble que cette anémie puisse contribuer à une hypoxie rénale. L'hypoxie rénale n'a pas été directement mise en évidence comme facteur de progression de la MRC chez le chat pendant la suspicion est forte. Chez d'autres espèces, il a été

montré que l'hypoxie rénale stimule la fibrose interstitielle [37] entraînant une diminution des échanges en oxygène entre capillaires et cellules tubulaires. On a alors création d'un cercle vicieux entraînant une progression des lésions.

iv. Equilibres acido-basiques

Lors de MRC, une acidose métabolique peut être rencontrée, cependant elle est rare sur des animaux dont la maladie est stable [38]. En effet, de nombreux mécanismes participent à la mise en place d'une acidose métabolique mais les systèmes de compensation sont très efficaces. Les principaux mécanismes de mise en place d'acidose métabolique sont :

- L'accumulation de NH_4^+ et de phosphates due à la diminution du DFG entraînant une diminution du tampon bicarbonate.
- Une diminution de l'excrétion de H^+ et de la réabsorption de HCO_3^- par les cellules tubulaires rénales à cause de la NIC.

On parlera alors d'acidose tubulaire rénale.

Il a été évoqué que l'acidose tubulaire rénale puisse participer à la progression de la maladie cependant cette hypothèse n'est plus privilégiée. Il est néanmoins admis que l'acidose métabolique accompagnant les MRC de stade très avancées est un des facteurs principaux d'aggravation des signes cliniques.

v. Hypertension artérielle systémique

La MRC est classiquement associée à une hypertension systémique principalement due à l'activation du SRAA. En effet, l'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant. De plus elle stimule la sécrétion d'aldostérone et d'ADH qui entraînent toutes les deux une augmentation de la réabsorption rénale d'eau selon deux mécanismes distincts. Il a également été montré que lors de MRC, il y a une hyperactivité du système sympathique[39]. Ces deux mécanismes, ainsi que d'autres plus accessoires, ont pour conséquence l'augmentation de la pression artérielle systémique. Notons tout de même que des études récentes remettent en cause ce mécanisme d'apparition (cf.4.i.1.b).

Le rôle de l'HTA dans la progression de la MRC chez le chat n'est pas clairement affirmé, en effet, comme les effets de l'HTA sur certains organes sont très bien connus, la réalisation d'essais cliniques avec placebo pour mettre en évidence un lien entre HTA et progression (et initiation) de la MRC est difficile sur un plan éthique [40]. Le collège vétérinaire américain de médecine interne considère

empiriquement que la progression de la MRC fait partie des conséquences fréquentes d'HTA [41].

E. Bilan sur la physiopathologie de la MRC

Comme nous venons de le voir, la physiopathologie de la MRC n'est pas encore élucidée mais de nombreux facteurs d'initiation et de progression ont été mis en évidence. Il apparaît aussi que le SRAA est au centre de la progression de la maladie, ce qui motive le sujet de cette thèse.

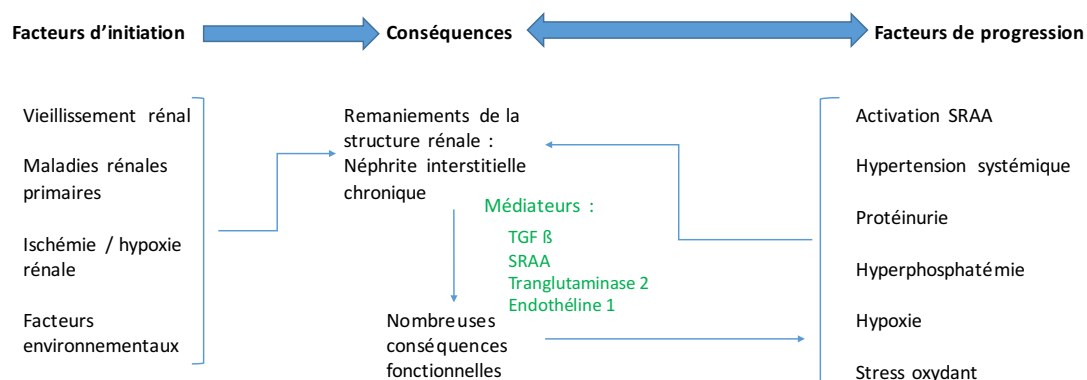


Figure 8 : Bilan sur la physiopathologie suspectée de la MRC en 2018

3. APPROCHE MEDICALE DE LA MRC

A. Présentation clinique

La MRC a de nombreuses conséquences systémiques à l'origine d'une grande variabilité de l'expression clinique. Notons qu'un animal atteint de MRC ne manifeste pas obligatoirement de signes cliniques de la maladie (cas d'un stade IRIS 1 par exemple). On distingue deux phases dans la MRC : la phase aiguë correspondant à la « crise urémique » et la phase d'état, pendant laquelle on peut appliquer la classification IRIS.

1. Phase d'état

Une étude de 1998 [42] a fait un bilan des signes cliniques et ceux rapportés par les propriétaires sur 80 chats présentés au Royal Veterinary College de Londres et dont une MRC a été diagnostiquée par la suite. Les critères biologiques de MRC étaient alors moins inclusifs qu'avec la classification IRIS actuelle (inclusion à créatinine sérique > 180 $\mu\text{mol/L}$ pour cette étude, contre >140 avec la classification IRIS), cependant la description clinique reste valable bien que les

fréquences soient à nuancer de nos jours. Il apparaît que la polyuro-polydipsie, l'amaigrissement et la perte d'appétit sont les signes les plus fréquents bien que peu spécifiques.

Tableau V Principaux signes cliniques de MRC [39]

Signes rapportés	Fréquence (%)	Signes cliniques	Fréquence (%)
Polydipsie	82	Cachexie	82
Perte de poids	51	Maladie parodontale	51
Perte d'appétit	43	Mauvais aspect du poil	43
Polyurie	35	Souffle cardiaque	35
Vomissements	33	Nodule thyroïdien	33
Léthargie	23	Tachycardie	23
Abattement	15	Reins de taille diminuée	15
Halitose	7	Muqueuses pâles	7
Dysphagie	7	Tachypnée	7
Faiblesse	5	Déshydratation	5

2. Complications systémiques et conséquences cliniques

a. Polyuro-polydipsie (PUPD)

La PUPD est un signe classique de MRC chez le chat avec une fréquence de 82%[42]. Les propriétaires rapportent alors une augmentation de la fréquence à laquelle ils remplissent l'abreuvoir et une augmentation de la fréquence des mictions avec une litière plus lourde qu'habituellement.

Cette PUPD est imputable à une baisse de la capacité du rein à concentrer les urines. En effet, le gradient osmotique cortico-médullaire est affecté par les remaniements architecturaux de la NIC. De plus, il y a une diminution de la sensibilité du néphron à l'ADH selon deux mécanismes : une augmentation du débit dans le tube contourné distal (TCD) limitant les échanges osmotiques ainsi qu'une baisse de l'activité de l'adényl-cyclase ADH-induite dans le TCD et le tube collecteur du néphron en conséquence de l'azotémie [43]. Il y a donc une

augmentation de la quantité d'urine émise par baisse de la réabsorption rénale d'eau entraînant une polydipsie compensatrice. Si la quantité d'eau à disposition du chat est limitée, une déshydratation peut rapidement se mettre en place, ce qui est une des premières causes de consultation chez un vétérinaire lors de MRC.

b. Troubles urémiques

i. Troubles digestifs : la gastropathie urémique

1. Gastrite urémique

La gastrine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules G de l'antrum pylorique, du duodénum et du jéjunum. Elle stimule la libération d'histamine par les *enterochromaffin like cells*. Cette dernière stimule ensuite la libération d'acide chlorhydrique dans le corps de l'estomac [28].

Il a été montré que, chez les chats atteints de MRC, la prévalence de l'hypergastrinémie est significativement augmentée, indépendamment de la sévérité de la maladie[44]. Cependant, il n'a jamais été mis en évidence de relation entre l'augmentation de la gastrinémie et les signes cliniques digestifs de MRC. Il semble alors que les signes digestifs soient dus aux effets des toxines urémiques sur les chemorécepteurs de la *trigger zone* [43] et à leurs effets irritants sur l'estomac.

2. Stomatite urémique

Dans l'étude de 1998 citée précédemment [42], 51 % des chats urémiques présentaient une maladie parodontale et 7% des propriétaires rapportaient une halitose. Ces signes sont compatibles avec une stomatite urémique caractérisée par : des muqueuses buccales sèches, une coloration brunâtre de la face dorsale de la langue, une nécrose avec possiblement une chute de la portion distale de la langue et une haleine ayant une odeur d'urine[43].

La stomatite urémique est rare et concerne principalement les MRC terminales (IRIS 4), cependant, il semble que l'excrétion augmentée d'urée dans la salive lors de stades moins avancés prédispose à la formation de tartre (dégradation de l'urée en ammoniac par les bactéries).

ii. Conséquences cliniques : Anorexie, vomissements, dysphagie et déshydratation

Il apparaît donc que les troubles liés à l'hyperurémie se manifestent principalement par des atteintes digestives. La gastrite urémique entraîne une irritation chronique de l'estomac et les toxines urémiques agissent sur la *trigger zone* du cerveau entraînant des nausées avec vomissements et une dysorexie à

anorexie. Par ailleurs, la stomatite urémique entraîne des douleurs buccales et prédispose à la maladie parodontale pouvant être à l'origine d'une dysphagie et d'une dysorexie. Enfin, les vomissements sont à l'origine d'une perte d'eau et d'une diminution de la quantité de boisson pouvant mener à une déshydratation.

c. Hyperparathyroïdisme secondaire rénal et ostéodystrophie rénale

L'HPSR (mécanisme physiopathogénique cf 2.D.i.2) est à l'origine d'une libération de calcium du pool squelettique par les ostéoclastes sous l'influence de la PTH, ce qui entraîne une ostéolyse avec, dans les cas extrêmes, un remplacement de la matrice osseuse par un tissu fibreux.

Cette complication est relativement rare, on parle d'ostéodystrophie rénale. Le diagnostic se fait principalement par imagerie radiographique, on observera alors une ostéolyse intéressant prioritairement les os crâniens et mandibulaires. Dans les cas extrêmes (très peu rencontrés de nos jours) on pourra même mettre en évidence une flaccidité osseuse avec des déformations possibles à la mobilisation des mandibules.

Cliniquement, on observera une hypertrophie des glandes parathyroïdes objectivable à la palpation cervicale ventrale (à ne pas confondre avec une hypertrophie des glandes thyroïdes), des déformations osseuses, des retards de croissance pour les formes juvéniles et des douleurs osseuses [43].

d. Anémie

L'anémie dans la MRC est due à un déficit de production d'EPO et est classiquement normocytaire normochrome arégénérative (cf 2.D.iii). La prévalence chez le chat atteint de MRC est évaluée à 30 à 65%[36].

Cliniquement, l'animal montrera des signes classiques d'anémie : muqueuses pâles, fatigabilité, baisse de l'état général, anorexie.

e. Hypertension artérielle

i. Epidémiologie :

La MRC est la première cause d'hypertension artérielle chez le chat. Entre 19 et 65 % des chats atteints d'HTA présentent une MRC [45].

Une étude de 2018 avec cas témoin sur 101 chats a tenté d'évaluer la prévalence de l'HTA sévère (> 180 mmHg) en fonction du stade IRIS de la maladie. La mesure de la pression artérielle systolique était réalisée par méthode oscillométrique.

Tableau VI Prévalence de l'HTA sévère chez les chats atteints de MRC[42]

Groupe testé	Prévalence de l'HTA sévère (>180 mmHg)
Groupe témoin	0 %
Animaux atteints de MRC	32,5 %
IRIS 2	27,6 %
IRIS 3 - 4	47,4 %

On voit alors qu'il y a non seulement une prévalence plus haute de l'HTA chez les chats atteints de MRC et que celle-ci est corrélée positivement avec le stade de la maladie. De plus, les animaux présentant une créatininémie > 3,7 mg/dL (IRIS 3 – 4) présentaient un risque significativement augmenté de développer une HTA sévère.

Par ailleurs, l'importance clinique de l'HTA dans la MRC ne fait plus débat ce qui a motivé l'IRIS à inclure les termes normotensif, hypertendu et sévèrement hypertendu dans les sous-stades de la classification de la maladie (cf 1.D.ii).

ii. Conséquences de l'HTA : Target Organ Damage

Les conséquences de l'HTA sur les autres organes sont regroupés sous le nom de « dommages aux organes cibles » ou « target organ damage » (TOD). L'ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) a dressé une liste de ces TOD chez le chien et le chat [41].

Tableau VII : Consensus ACVIM sur les TOD[41]

Organe	Lésion hypertensive	Signes cliniques et paracliniques évocateurs
Rein	Progression de la MRC	Augmentation de l'azotémie Protéinurie
Oeil	Rétinopathie Choroïdopathie	Cécité brutale Détachement exsudatif de la rétine Augmentation de la tortuosité ou œdème périvasculaire des vaisseaux rétiens Hémorragie vitrénne Hyphéma Glaucome secondaire Dégénérescence rétinienne
Cerveau	Encéphalopathie Accident vasculaire cérébral	Troubles neurologiques centraux
Système cardio-vasculaire	Hypertrophie du ventricule gauche Insuffisance cardiaque	Hypertrophie du ventricule gauche Bruit de galop auscultatoire Arythmies Souffle systolique auscultatoire Signes d'insuffisance cardiaque Hémorragies (épistaxis, AVC, etc)

3. La « crise urémique », phase aiguë de la MRC

Il est passé dans le langage courant des vétérinaires d'appeler « crise urémique » la phase clinique d'insuffisance rénale aiguë associée à la MRC. L'ensemble des symptômes est principalement dû à la déshydratation et à l'urémie importante.

Il n'y a pas de description consensuelle de la crise urémique. On a alors une azotémie à la fois d'origine rénale et pré-rénale rétrocedant en grande partie avec une fluidothérapie adaptée (compensation de la composante pré-rénale). Une fois

la composante pré-rénale de l'azotémie corrigée on revient à la phase d'état de la maladie et on peut faire rentrer l'animal dans la classification IRIS.

B. Approche diagnostique : les principaux outils biologiques

Le diagnostic de la MRC repose sur de nombreux critères cliniques, biologiques et d'imagerie notamment échographiques. Nous nous intéresserons dans cette partie au diagnostic biologique.

i. Mesure du DFG

L'ancienne définition de la MRC était basée sur une diminution durable du DFG. Même si celle-ci a évolué, le DFG est resté le gold standard pour le diagnostic de la MRC. Cependant, la mesure de celui-ci étant en pratique très contraignante, elle n'est que rarement réalisée hors contexte de recherche. Pour rappel le DFG est défini comme la quantité de liquide filtré par le rein par unité de temps.

Pour mesurer le DFG on utilise la méthode des clairances rénales. Il est alors nécessaire d'utiliser une molécule filtrée librement par le néphron (comme l'eau), non produite par l'organisme, non métabolisée par l'organisme, non réabsorbée par le rein et non sécrétée par le rein. L'inuline est un polysaccharide remplissant ces caractéristiques, nous la prendrons pour exemple par la suite mais il existe de nombreuses autres molécules pouvant être utilisées pour mesurer le DFG comme l'iohexol. Si on l'injecte par voie intraveineuse, celle-ci étant librement filtrée et non réabsorbée par le rein on peut déduire que la quantité d'inuline filtrée $DFG \times [Inuline]_p$ est égale à la quantité excrétée $V \times [Inuline]_u$. On a alors :

$$DFG * [Inuline]_p = V * [Inuline]_u \Leftrightarrow \boxed{DFG = \frac{V * [Inuline]_u}{[Inuline]_p}}$$

Avec V : débit urinaire ; $[Inuline]_p$: concentration plasmatique en inuline ; $[Inuline]_u$: concentration urinaire en inuline.

L'IRIS considère que la limite inférieure du DFG physiologique varie entre 1,5 et 2 mL/min/kg [46].

ii. Marqueurs d'évaluation du débit de filtration glomérulaire

1. La créatinine plasmatique

La créatinine est un co-produit du métabolisme musculaire éliminée presque exclusivement par les reins. Elle est librement filtrée par le glomérule, non réabsorbée et très peu sécrétée par les tubules ce qui en fait un bon marqueur du DFG. Il peut être difficile de prélever des urines dans tous les cas pour calculer la

clairance en créatinine, c'est pourquoi il est plus fréquent de doser la créatinine plasmatique.

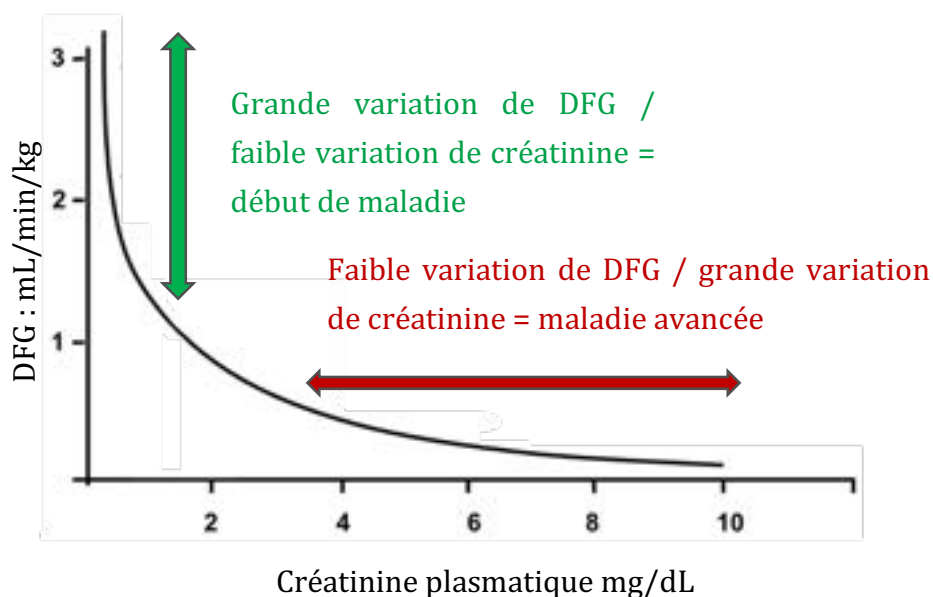


Figure 9 : Relation entre DFG et créatinine plasmatique d'après l'IRIS [46]

Pour qu'une variation significative de la créatininémie soit observable, il doit y avoir une forte variation du DFG. On considère que pour qu'une augmentation de créatinine soit en dehors des valeurs usuelles, il faut que 75% du nombre total des néphrons soit détruit [43]. Ceci fait que la créatinine sérique un mauvais marqueur précoce de dépistage de la MRC mais un excellent marqueur de suivi de la maladie justifiant alors son emploi par l'IRIS pour sa classification de la MRC. Il a d'ailleurs été montré, a posteriori, que la créatininémie est fortement liée à la survie chez les chats [35] contrairement à ce que suggérait une étude de 1998 [42].

Par ailleurs, la créatininémie est influencée par des facteurs extra rénaux, en effet c'est un coproduit du métabolisme musculaire. Ainsi, un animal présentant une masse musculaire faible (classique dans la MRC) aura une créatininémie diminuée par rapport à un animal du même poids mais avec une masse musculaire normale. Il appartient alors au clinicien de pondérer la valeur analytique de la créatininémie à la lumière de la masse musculaire de l'animal pour ne pas sous diagnostiquer la maladie. De plus, on peut avoir des azotémies pré-rénales (déshydratation) ou post-rénales (obstruction urinaire, etc.) ou rénales (infectieuse, dysplasie, etc.), il faudra éliminer ces hypothèses avant de poser le diagnostic de MRC.

Le fait que la créatininémie permette de rendre compte du DFG sans avoir à injecter de molécule et en une unique prise de sang a fait que sa mesure est le marqueur le plus utilisé pour rendre compte de la fonction rénale.

2. L'urée

L'urée est une molécule azotée de petite taille, elle est issue de la transformation hépatique de l'ammoniac. C'est un marqueur historique de la fonction rénale notamment dans la MRC, cependant elle a été supplantée par la créatinine qui est un meilleur marqueur du DFG. En effet l'urémie est influencée par de nombreux facteurs en dehors du DFG : saignements digestifs, taux protéique de la ration, insuffisance hépatique, déshydratation, jeun, etc. [43]. De plus, contrairement à la créatinine, l'urée est sécrétée par l'anse de Henlé et réabsorbée dans le tube contourné proximal.

L'urée semble, par ailleurs, être un bon reflet de la quantité circulante de toxines urémiques qui interviennent dans les manifestations cliniques de la maladie et est associée à un assombrissement du pronostic chez le chien avec augmentation du risque de mort du fait de la maladie [47].

3. La Diméthylarginine symétrique (SDMA)

La SDMA est un produit du catabolisme protéique. Elle est obtenue par méthylation de l'arginine en même temps que sa forme asymétrique l'ADMA. Contrairement à l'ADMA, qui est excrétée par voie hépatique et rénale, elle est excrétée à 90% par voie rénale, filtrée librement et non réabsorbée [43].

Une étude de 2014 [48] sur 42 chats atteints de MRC et sains a comparé les concentrations sériques en SDMA et créatinine au DFG (mesure par clairance de l'iohexol) sur 6 mois. Ont été mises en évidence plusieurs caractéristiques :

- La concentration sérique en SDMA et en créatinine sont corrélées au DFG.
- Chez les chats présentant une baisse de DFG au cours de l'étude, la concentration sérique en SDMA s'élevait au-dessus de l'intervalle de référence en moyenne 14,6 mois avant celle en créatinine (entre 0 et 48 mois).
- Pour une baisse du DFG ; la SDMA est plus sensible mais moins spécifique et possède une valeur prédictive positive (VPP) plus faible que la créatinine.

Tableau VIII Comparaison entre sensibilité, spécificité et VPP de la SDMA et créatinine [48]

	Sensibilité	Spécificité	VPP
SDMA	100 %	91 %	86 %
Créatinine	17 %	100 %	100 %

Il semble alors que la SDMA soit un bon marqueur de MRC permettant un diagnostic précoce chez les chats non azotémiques. A la rédaction de cette thèse, la SDMA est un marqueur récent et d'autres études sont nécessaires pour déterminer si la détection et la prise en charge plus précoce améliore les médianes de survie des chats atteints de MRC.

La pertinence de la SDMA comme marqueur de la MRC a conduit l'IRIS à intégrer les notions suivantes à sa classification :

- Une augmentation persistante de la SDMA au-dessus de 14 µg/dl suggère une diminution de la fonction rénale et peut être une raison pour considérer un chat présentant une créatininémie < 1,6 mg/dl comme de stade 1 dans la classification IRIS pour la MRC.
- Chez un chat de stade IRIS 2 présentant une diminution de l'état corporel, une SDMA > 25 µg/dl peut indiquer que le degré de dysfonctionnement rénal a été sous-estimé. Il faut alors considérer les recommandations de traitement du stade IRIS 3 pour ce patient.
- Chez un chat de stade IRIS 3 présentant une diminution de l'état corporel, une SDMA > 45 µg/dl peut indiquer que le degré de dysfonctionnement rénal a été sous-estimé. Il faut alors considérer les recommandations de traitement du stade IRIS 4 pour ce patient.

iii. Marqueurs de pertes fonctionnelles associées à la MRC

1. *Equilibre phosphocalcique et PTH*

Comme évoqué précédemment (cf 2.D.i.2), la MRC est à l'origine d'une hyperphosphatémie entraînant un HPSR. Elliot et al ont estimé à 84% la prévalence de l'HPSR chez les chats atteints de MRC (dosage de la PTH) [42]. L'hyperphosphatémie était présente chez 20 % des chats à maladie compensée, 49 % chez les chats urémiques et 100 % chez les patients terminaux. Enfin, 13% des animaux atteints de MRC présentaient des valeurs de calcémie et phosphatémie normales mais un HPSR.

L'hyperphosphatémie a été associée à une diminution de la survie chez les chats atteints de MRC[35] mais aucun lien statistique n'a été montré entre les modifications de la calcémie ou la concentration sérique en PTH et la survie.

2. Densité urinaire

La densité urinaire (DU) doit être systématiquement mesurée dans le cas d'une azotémie, elle permet de différencier azotémie rénale ou pré-rénale. Chez les chats atteints de MRC, on trouve des densités urinaires isosthénuriques (1,008) à légèrement hypersthénuriques (1,020) [43] cependant certains chats conservent une bonne capacité à concentrer les urines avec des densités urinaire aux alentours de 1,020 pouvant aller jusqu'à 1,040 [49]. Des urines diluées (DU < 1,035) dans un contexte de déshydratation doivent faire penser à une MRC d'autant plus si une azotémie est présente. Si l'animal ne présente pas de signe cliniques compatibles avec une MRC ou autre et est correctement hydraté, il peut être intéressant de réaliser une mesure de la densité urinaire une à quelques semaines plus tard avant d'approfondir la démarche diagnostique.

Des urines hyposthénuriques (DU <1,008) ne sont pas compatibles avec une MRC car il y a nécessité d'avoir un grand nombre de néphrons fonctionnels pour diminuer la DU sous l'isosthénurie. Au-dessus de 1,035-1,040, si une azotémie est présente, elle est très probablement d'origine pré-rénale.

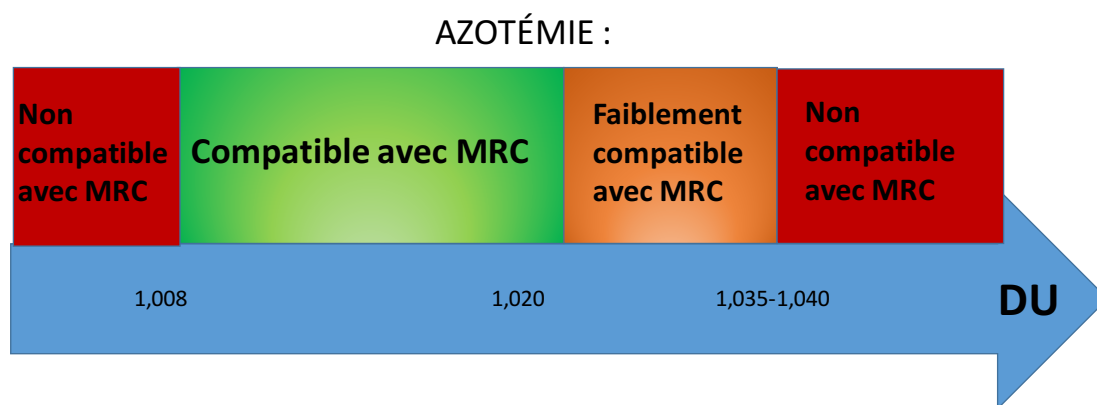


Figure 10 : Bilan sur la densité urinaire en cas d'azotémie

Enfin, de nombreuses molécules et l'administration de fluides intraveineux altèrent la densité urinaire. Il convient donc d'interpréter la densité urinaire en prenant en compte la prise en charge thérapeutique pour ne pas écarter des hypothèses sur une base erronée.

3. Protéinurie

La protéinurie est due aux lésions glomérulaires et tubulaires de la NIC. Elle est fréquemment présente chez les chats malades bien que de valeur faible étant donné son mécanisme d'apparition (cf 2.D.ii). La mesure de la protéinurie se fait par la mesure du RPCU : on la considère normale en dessous de 0,2, douteuse entre 0,2 et 0,4 et élevée au-dessus de 0,4 (0,5 chez le chien). Il a été montré que la protéinurie est liée à une diminution du taux de survie et que l'intensité de celle-ci est liée à la durée de survie chez les chats atteints de MRC [14]. L'importance de la protéinurie dans la progression de la maladie et son incidence sur les temps de survie a fait que l'IRIS l'a intégrée dans sa classification (cf1.D.ii).

Notons qu'il est important d'exclure toute autre cause de protéinurie avant de classer l'animal dans la sous-classification IRIS. Pour les animaux douteux ($0,2 < \text{RPCU} < 0,4$) l'IRIS recommande de mesurer le RPCU régulièrement.

iv. Démarche diagnostique proposée par l'IRIS

Afin d'avoir une prise en charge pertinente de chaque chat présentant une MRC, il est recommandé de réaliser une démarche diagnostique méthodique et exhaustive. L'IRIS a dressé un arbre décisionnel permettant à tout vétérinaire de pouvoir réaliser cette démarche. Celle-ci tient compte de paramètres anamnestiques, cliniques, et biologiques. Voici une version traduite en français de cet arbre tel qu'il est publié à la rédaction de cette thèse, la version originale est consultable sur le site de l'IRIS : <http://www.iris-kidney.com/>. Une version traduite des algorithmes des sous-classifications par la PAS et la protéinurie est disponible en annexe.

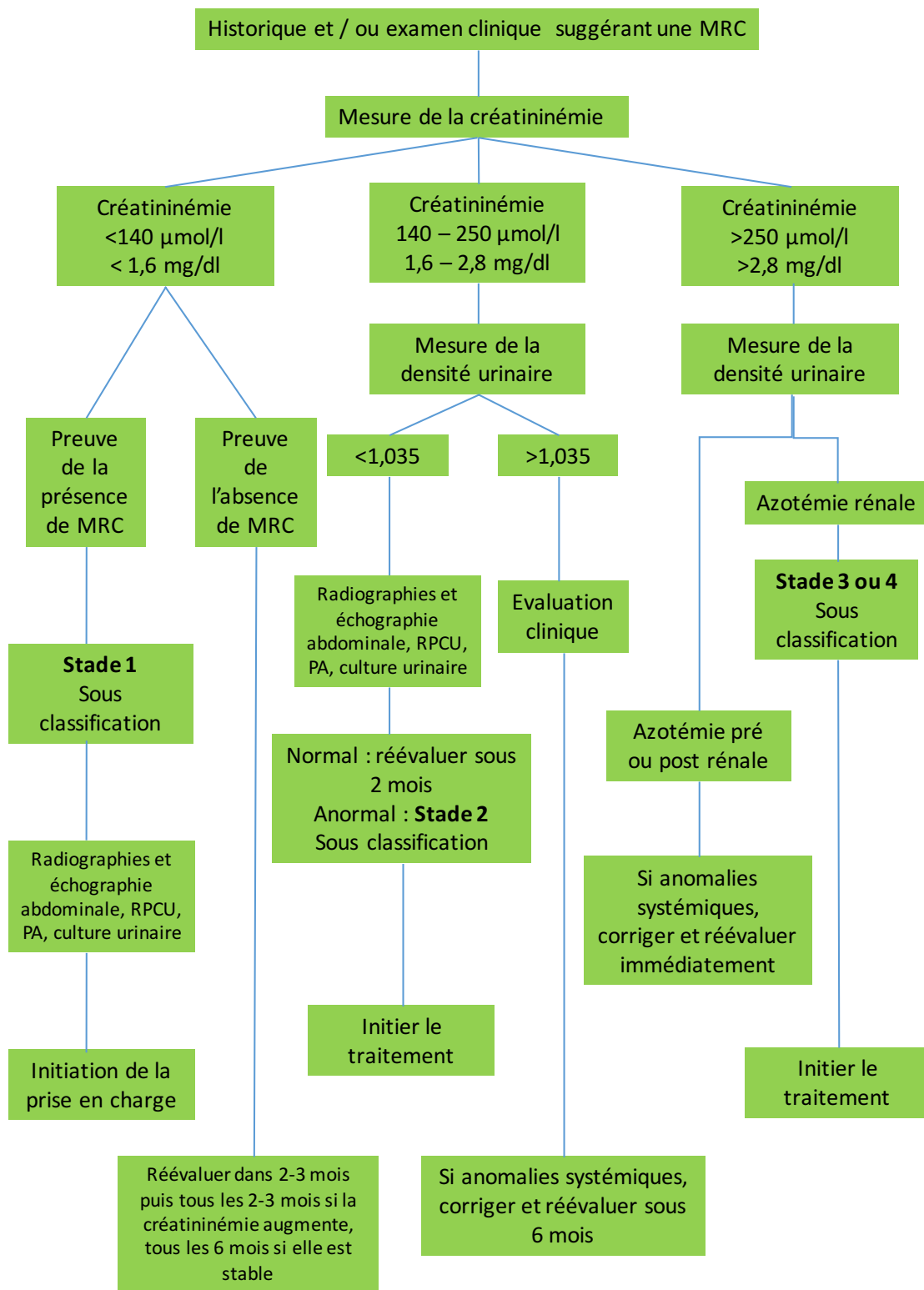


Figure 11 : Arbre décisionnel pour la prise en charge diagnostique d'un chat atteint de MRC par l'IRIS version 2015.

C. Approche thérapeutique de la phase d'état

1. Grands axes du traitement

La prise en charge thérapeutique de la MRC ne se limite pas à la correction du DFG. En effet, la MRC a de nombreuses conséquences systémiques qu'il convient de prendre en charge car elles ont des conséquences à la fois sur le confort de l'animal et sur la progression de la maladie.

La prise en charge thérapeutique est variable selon chaque stade de la maladie mais passe en général par l'ensemble des points suivants :

- Gestion alimentaire avec favorisation de la prise de boisson, et diminution des apports phosphocalciques et protéiques.
- Blocage de l'activation du SRAA sous certaines conditions.
- Gestion des conséquences de la maladie comme l'HTA ou les symptômes digestifs.

Nous détaillerons chacun des grands axes de la prise en charge avec certains critères de mise en place thérapeutiques sans entrer dans le détail de chaque stade IRIS. L'ensemble des recommandations adaptée à chaque stade IRIS est disponible sur le site de l'IRIS et mis à jour régulièrement selon l'évolution de la compréhension de la maladie :

<http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.html>

2. Alimentation

a. Point de vue général

L'alimentation est un point essentiel de la prise en charge de la MRC quel que soit le stade de la maladie. Il apparait, à la lecture de la littérature, que la maîtrise de l'alimentation est le premier et meilleur moyen à mettre en œuvre pour améliorer la survie des animaux[50]. Lors d'une étude de 2006 [12] en double aveugle 45 chats atteints de MRC de stade IRIS 2 et 3 divisés en deux groupes se sont vu alimenter soit avec un aliment physiologique soit un aliment commercial pour les maladies rénales. Le stade 4 n'a pas été investigué car il ne semblait pas éthique de nourrir ces chats avec une alimentation physiologique. Les animaux ont été suivis tous les 3 mois pendant 24 mois et il est apparu que l'aliment pour les maladies rénales avait un impact significatif minimisant les épisodes de crise urémique et les décès liés à des causes rénales.

Un aliment de type « rénal » aura les caractéristiques suivantes : teneur diminuée en phosphates et sodium, teneur augmentée en acides gras oméga-3 polyinsaturés, antioxydants, fibres, vitamine D et potassium.

b. Prise de boisson

La prévention de la déshydratation est essentielle chez les chats atteints de MRC à tout stade de la maladie. En effet, ceux-ci ont une incapacité modérée à importante à concentrer leurs urines et sont très sensibles aux conditions environnementales pour la prise de boisson qui, si elles ne sont pas adéquates, empêcheront une polydipsie compensatoire causant une déshydratation chronique[43]. Il est important pour chaque animal atteint de MRC à tout stade d'avoir de l'eau fraîche à volonté. Si un animal atteint de MRC est déshydraté, il convient d'entamer une réhydratation intraveineuse à l'aide de fluides isotoniques [51].

c. Diminution des apports en phosphates

Lors de baisse du DFG, le rein perd sa capacité d'excrétion des phosphates et il se développe un HPSR.

Il était suspecté par le passé que l'HPSR (augmentation de la concentration sanguine en PTH) et l'hyperphosphatémie participaient à la progression de la maladie à part égale. Il a été prouvé depuis, à de nombreuses reprises, l'importance de la limitation de la rétention des phosphates sur la progression de la maladie et la survie [50] alors que la concentration en PTH n'a pas d'impact prouvé.

On utilise deux moyens pour diminuer la rétention phosphatée chez les chats :

- Restriction alimentaire en phosphates : le traitement de première intention pour réduire la phosphatémie est l'apport d'un aliment à teneur réduite en phosphates. L'impact sur la phosphatémie est objectivable 28 à 49 jours après initiation de l'alimentation [52]. Si la phosphatémie est dans les valeurs visées par l'IRIS on réalise des contrôles tous les 3 - 4 mois (4 - 6 mois si on a 2 résultat dans les valeurs cibles chez un chat de stade IRIS 2)[43].
- Agents chélateurs entériques des phosphates : les agents chélateurs du phosphate sont administrés par voie orale et piègent les ions PO_4 empêchant leur absorption intestinale. Ceux-ci sont d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés conjointement avec un régime à teneur réduite en phosphates car ils sont rapidement saturés [43]. La dose

prescrite devra être répartie avec les repas. On pourra utiliser les molécules suivantes en commençant à 30-60 mg/kg/j : hydroxyde d'aluminium, carbonate d'aluminium, carbonate de calcium, acétate de calcium, carbonate de lanthane. La dose sera adaptée en fonction de la quantité de phosphates apportée par la ration et en fonction des contrôles de phosphatémie. Même si le chat est moins sensible à la toxicité de l'aluminium que le chien, notons qu'une microcytose ainsi qu'une faiblesse musculaire généralisée doivent mener à un changement vers une molécule ne contenant pas d'aluminium [51].

Le but de cette restriction n'est pas d'atteindre des valeurs normales de phosphatémie, mais d'atteindre des valeurs cibles fixées par l'IRIS pour chaque stade de la maladie.

Tableau IX Valeurs cibles de phosphatémie et recommandations de traitement validées par l'IRIS

Stade IRIS MRC	Valeur cible phosphatémie (mg/dl)	Recommandation de traitement
1	2,7 - 4,5	Aliment rénal ou aliment normal + chélateur entérique
2	2,7 - 4,5	Aliment rénal +/- chélateur entérique
3	2,7 - 5	Aliment rénal + chélateur entérique
4	2,7 - 5	Aliment rénal + chélateur entérique

d. Diminution de l'apport protéique

Les toxines urémiques, dont l'urée est le marqueur sanguin, sont des produits de dégradation des protéines. Il semble indiqué de réduire l'apport protéique afin de diminuer les signes cliniques liés à l'urémie chez les chats atteints de MRC[43]. Cependant, il existe toujours une controverse sur le moment à partir duquel entamer la restriction protéique. En effet, le chat a des besoins en protéines très importants, ce qui mène certains vétérinaires à ne réduire la teneur protéique de l'aliment que quand les signes d'urémie apparaissent afin d'éviter une malnutrition.

3. Blocage du SRAA et intérêt sur la protéinurie

Comme vu précédemment, il semble que le SRAA ait une place centrale dans la progression de la MRC en ayant une activité profibrotique propre ainsi que des conséquences systémiques favorisant la progression de la NIC (cf 2.C.ii.3).

a. Molécules utilisées

Deux types de molécules sont utilisés dans la MRC chez le chat pour bloquer le SRAA : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (IECA) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA). Les molécules utilisées ont la propriété de ne pas ou peu être éliminées par voie rénale pour éviter une accumulation chez les chats atteints de MRC.

- Les IECA (bénazepril, ramipril, énalapril, etc) agissent en empêchant l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1, ainsi l'angiotensine 2 n'est plus formée [53]. On perd ainsi l'activité liée aux récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine. Les études réalisées sur des chats atteints d'une MRC spontanée ou induite expérimentalement ont pu montrer une augmentation significative du DFG au long terme, une baisse de la pression de filtration glomérulaire[54], une diminution de la créatininémie, des concentrations plasmatiques en aldostérone, angiotensine 2 et de la protéinurie [27].
- Les ARA (seul le telmisartan a une autorisation de mise sur le marché vétérinaire) ont une activité antagoniste sélective sur les récepteurs AT1 de l'angiotensine. Ces molécules sont plus récentes et peu d'études sont disponibles chez les chats atteints de MRC. Une étude de 2015 [55] prospective en double aveugle a comparé les effets du telmisartan et du bénazepril. Il s'est avéré que le telmisartan était aussi bien toléré que le bénazepril et qu'il réduisait la protéinurie significativement autant que le bénazepril au long terme. La seule différence résidait dans le fait que le telmisartan réduisait significativement la protéinurie à tous les points de contrôle a contrario du bénazepril qui n'avait pas d'action significative sur le RPCU à 180 jours.

b. Mécanisme d'action

Lors d'utilisation d'IECA ou d'ARA on a une baisse de l'activité du SRAA à l'origine d'une diminution de la vasoconstriction périphérique et de la stimulation de la

production et sécrétion de l'aldostérone. Ainsi on aura une baisse de la pression artérielle [28].

Au niveau du néphron, l'inhibition de l'action de l'angiotensine entraîne une vasodilatation de l'artériole efférente et donc une baisse du DFG par diminution de la pression de filtration (P_{uf}) à court terme cependant à long terme on a une augmentation du coefficient de perméabilité (K_f) et donc une augmentation du DFG[54]. De plus l'activité profibrotique de l'angiotensine et de l'aldostérone est diminuée.

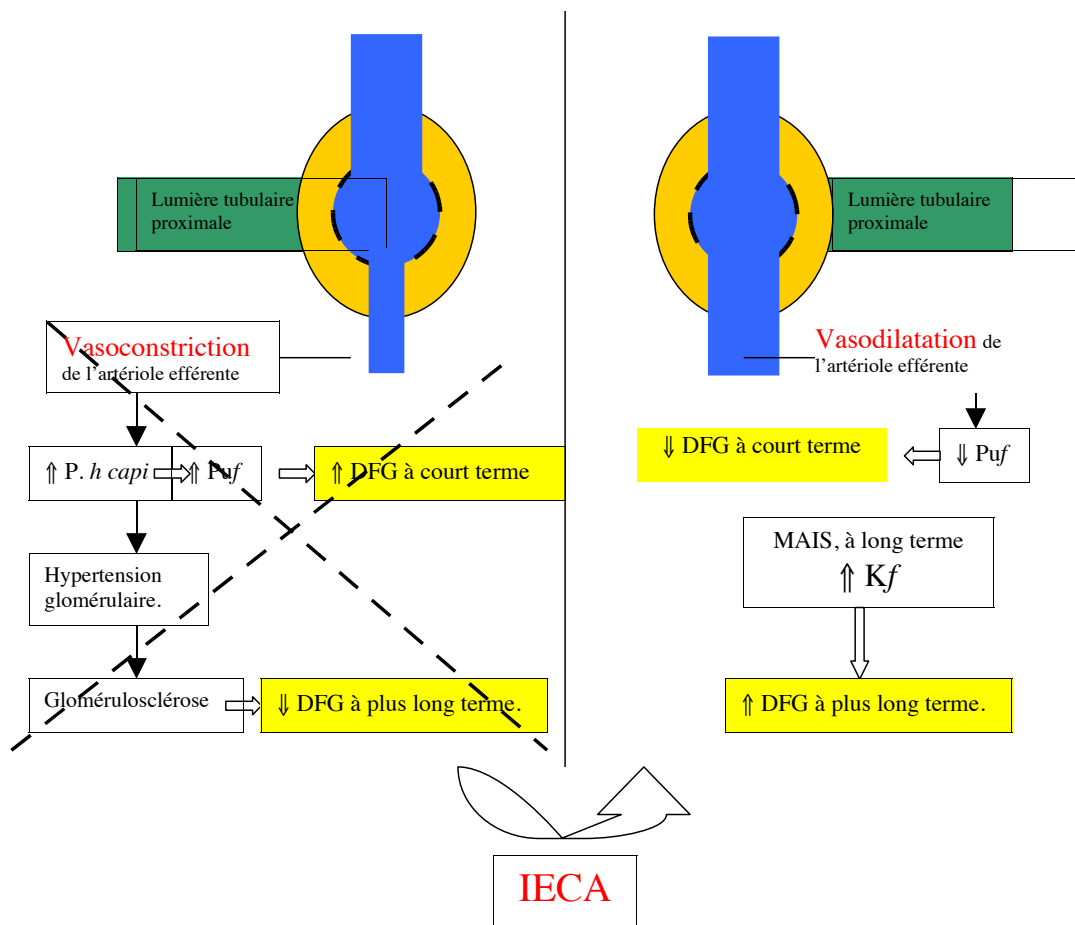


Figure 12 : Action des IECA sur le glomérule rénal [56]

c. Indications de traitement et suivi

Rappelons qu'il a été montré que la protéinurie influence négativement la survie des chats atteints de MRC et que cette dernière est d'autant plus faible que la protéinurie est importante [14]. Ainsi, l'IRIS [51] recommande le traitement aux ARA ou IECA chez les stades 2 à 4 protéinuriques (cf. Annexe 1 : Arbre décisionnel pour la sous-classification IRIS pour la protéinurie). Ce traitement doit être interrompu si l'animal est déshydraté. Le RPCU ainsi que la créatininémie doivent

être suivis par la suite : une baisse du RPCU et créatininémie stable signent une évolution positive de la maladie, associé à une créatininémie augmentant régulièrement et/ou un RPCU augmentant signent une progression de la maladie. Le traitement initié se poursuit à vie, sauf dans le cas d'une maladie sous-jacente corrigée. Dans ce cas une diminution puis un arrêt des traitements bloqueurs du SRAA peuvent être envisagés en parallèle d'un contrôle régulier du RPCU.

Par ailleurs, si l'action des IECA et des ARA sur l'HTA a été prouvée[27, 54, 55], ceux-ci ne figurent qu'en 3^e ligne après mise en place d'une restriction sodée et l'utilisation de bloqueurs des canaux du calcium comme l'amlodipine.

4. Traitement des complications

a. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est fréquente et impliquée à la fois dans la progression clinique de la maladie (apparition des TOD) et dans la progression de la NIC (cf. 2.D.v, A.2.e). Les conditions et modalités de mise en place du traitement validées par l'IRIS sont résumées dans l'arbre décisionnel suivant :

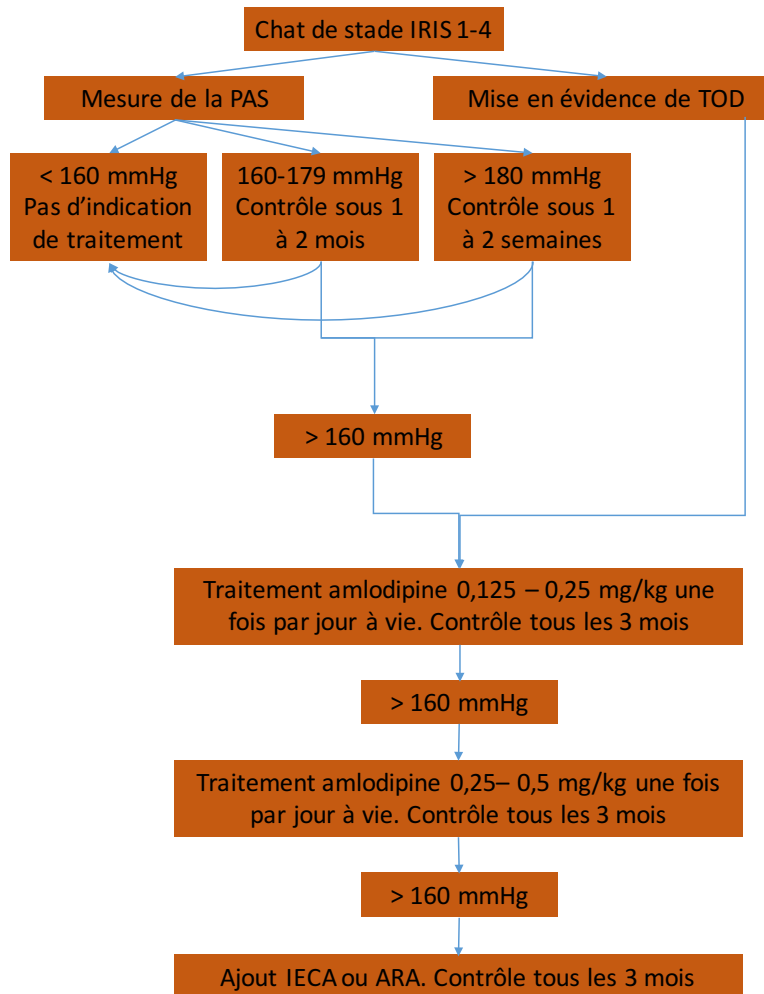


Figure 13 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'HTA chez le chat atteint de MRC [51]

Il peut sembler intéressant d'installer une alimentation pauvre en sodium à tout moment après mise en évidence d'HTA mais aucune preuve scientifique n'existe quant à l'action de la restriction sodée sur la pression artérielle chez le chat atteint de MRC. De plus, celle-ci ne doit en aucun cas supplanter le traitement médicamenteux.

Suite au traitement une discrète augmentation persistante de la créatininémie peut être observée. Si celle-ci excède $45 \mu\text{mol/L}$ – $0,5 \text{ mg/dl}$ il s'agit très probablement d'un effet secondaire indésirable des médicaments.

b. Traitement des symptômes digestifs

Les principaux signes digestifs lors de MRC sont liés au syndrome urémique (cf.A.2.b.i), et s'expriment par des nausées, des vomissements et une perte d'appétit. Le traitement de ces signes est essentiel pour la qualité de vie de

l'animal. Deux molécules ont vu leur efficacité prouvée dans le cadre de la MRC et sont recommandées par l'IRIS :

- La mirtazapine est un antidépresseur tétra cyclique, 5HT3 antagoniste. Elle se lie aux récepteurs $\alpha 2$ présynaptiques centraux entraînant le blocage d'une boucle de rétrocontrôle négatif sur la noradrénaline. Ceci entraîne l'effet antidépresseur mais la noradrénaline agit sur d'autres récepteurs α stimulant l'appétit. Par ailleurs, la mirtazapine est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 à l'origine d'un effet anti-nauséeux antiémétique [53]. Administrée à la dose de 1,88 mg/kg un jour sur deux (soit 1/8 du comprimé commercialisé), elle permet de significativement augmenter l'appétit, l'activité et le poids et de diminuer les vomissements chez les chats atteints de MRC [57].
- Le citrate de maropitant est un antagoniste des récepteurs NK1. Il agit dans le système nerveux central en inhibant la substance P, neurotransmetteur pivot dans le mécanisme du vomissement. Il permet ainsi de supprimer les vomissements d'origine centrale et périphérique [53]. Administré à la dose de 4 mg per os une fois par jour (soit environ 1 mg/kg) il permet de significativement diminuer les vomissements chez les chats atteints de MRC [58].

c. Traitement de l'anémie

L'anémie est fréquente dans la MRC et peut être à l'origine de signes cliniques (cf. A.2.d). L'IRIS recommande d'initier un traitement si l'anémie affecte la qualité de vie de l'animal ce qui arrive en général quand l'hématocrite passe sous 20% (généralement au stade IRIS 3 ou 4) [51] . On utilise des stimulants des érythrocytes comme de l'EPO humaine recombinante (rHuEPO) ou la darbepoetine. Il apparaît que la rHuEPO, bien que la plus efficace pour la gestion de l'anémie, entraîne une réaction immunologique à l'origine d'anticorps anti-EPO, y compris endogène dans 25 à 30% des cas pouvant avoir de lourdes conséquences [43]. Ainsi il est recommandé par l'IRIS d'utiliser la darbepoetine à la dose initiale de 1 μ g/kg SC une fois par semaine [36, 59] qui est moins immunogène. Celle-ci permet une augmentation de 1 à 3 % de l'hématocrite par semaine. Il convient de suivre régulièrement l'hématocrite pour éviter une polyglobulie et de contrôler la PAS [43].

4. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'ACTIVATION DU SRAA, CONNAISSANCES ACTUELLES DANS LA MRC DU CHAT.

Pour mettre en évidence l'activation du SRAA, on peut rechercher directement les molécules impliquées en mettant en évidence leur activation ou l'augmentation de leurs concentrations. Une autre méthode consiste à mettre en évidence les conséquences de l'activation de ce système sur d'autres paramètres dosables. Cette partie sera consacrée aux méthodes de mise en évidence biologique directe et indirecte de l'activation du SRAA.

i. Approches directes

1. Paramètres sanguins

a. Rappels de physiologie

La rénine est une enzyme synthétisée et stockée par l'appareil juxtaglomérulaire sous forme de prépro-rénine puis elle est glycosylée et libérée dans le sang sous forme de pro-rénine inactive. Suite à un stimulus, comme une baisse de pression artérielle, une baisse de la natrémie ou une stimulation sympathique juxtaglomérulaire, la pro-rénine, est clivée par les cellules de l'appareil juxta glomérulaire en rénine activée. Cette rénine activée est relâchée dans le torrent sanguin où elle se lie à son substrat, l'angiotensinogène, entraînant la libération d'angiotensine 1 [28]. Ainsi l'activation de la rénine est la première étape de la cascade d'activation du SRAA résumée dans la Figure 5. Cette cascade aboutit à la production d'angiotensine 2 dans le sang, exerçant un rétrocontrôle négatif sur la production de rénine et à la sécrétion d'aldostérone par la médullo-surrénale.

b. Activité de la rénine plasmatique et aldostérone plasmatique

On peut doser la rénine sous plusieurs formes dans le sang, soit inactive soit active. Quand on essaie de mettre en évidence l'activation du SRAA on dose l'activité de la rénine plasmatique (PRA) que l'on compare fréquemment à la concentration plasmatique en aldostérone (PAC).

Chez l'homme, la PRA et la PAC sont utilisées principalement pour qualifier les hypertensions artérielles de « à rénine haute / basse et à aldostérone haute / basse ». En effet, selon le mécanisme physiopathologique d'installation de l'hypertension, la PRA et PAC seront élevées ou faibles, ce qui permet d'adapter le traitement lorsque le traitement de première ligne (classiquement des IECA) s'avère inefficace [60]. Si l'hypertension est secondaire à une activation du SRAA

on trouvera des valeurs de PRA et PAC hautes. Si elles sont basses c'est qu'un mécanisme différent est impliqué et on n'utilisera pas de bloqueurs du SRAA.

Une étude de 1997 [61] a étudié la corrélation, en utilisant la mesure de la PRA et des autres composant du SRAA, entre les pressions artérielles de chats sains ou atteints de MRC et l'activation du SRAA. Il est apparu que la PRA et PAC étaient significativement plus hautes chez les chats hypertendus atteints de MRC. Ceci tend à confirmer que l'hypertension est bien secondaire à une activation du SRAA dans la MRC. Notons cependant que l'échantillonnage était restreint (11 chats sains et 7 chats atteints de MRC), ce qui diminue la portée de cette étude.

Par ailleurs, des chats ayant une MRC iatrogène par ablation de 7/8 des reins chirurgicalement, présentent une augmentation de la PRA et de la PAC 4 mois post chirurgie significative par rapport aux valeurs de base pré-chirurgicales [27]. Ceci vient appuyer les résultats de l'étude précédente.

Une étude plus ambitieuse et récente (2014) [62] sur 196 chats de plus de 9 ans, mesuré la PRA et la PAC en regroupant les sujet en 4 groupes : non azotémique / normotensif, azotémique / normotensif, non azotémique / hypertensif, azotémique / hypertensif. Les mesures étaient réalisées avant et après traitement à l'amlodipine chez les chats hypertensifs. Ont été montré les éléments suivants :

- La PRA est significativement plus faible chez les chats hypertensifs comparés aux non azotémiques / normotensifs.
- La PAC est significativement plus haute chez les chats azotémiques / hypertensifs comparés aux normotensifs.
- Le traitement à l'amlodipine entraîne une diminution significative de la PRA mais pas de la PAC.

Ainsi, il semble que les chats présentent une hypertension à rénine basse / aldostérone haute. Ceci revient à dire que l'hyperaldostéronisme n'est pas la conséquence d'une augmentation de la PRA (et donc de l'activation du SRAA). Les auteurs émettent alors 2 hypothèses pour expliquer ce résultat déroutant :

- L'hyperaldostéronisme serait alors primaire (sécrétion indépendante par la surrénale).
- Le mécanisme physiopathologique d'installation de l'HTA chez le chat est similaire à celui de l'HTA à rénine basse chez les humains de couleur de peau noire.

Par ailleurs, les auteurs précisent que, malgré le grand nombre d'animaux, l'hétérogénéité des résultats ne permet pas de conclure que ceci est applicable à l'ensemble des chats.

Les auteurs ont également analysé leurs résultats en groupant les animaux par fonction rénale (sains, IRIS 1-2, IRIS 3-4) sans prendre en compte la pression artérielle. Ils n'ont alors mis en évidence aucune différence significative entre les PRA, PAC et ARR de ces trois groupes.

c. Rapport aldostérone /activité de la rénine plasmatique (ARR)

Le principe d'interprétation du rapport aldostérone / activité de la rénine plasmatique (ARR) est de rendre compte du caractère primaire ou secondaire de l'hyperaldostéronisme. Si celui-ci est diminué ou normal, l'aldostérone serait sécrétée suite à l'activation du SRAA, s'il est augmenté l'hyperaldostéronisme serait primaire.

Chez l'homme, l'utilisation de l'ARR est plus répandue qu'en médecine vétérinaire dans les investigations diagnostiques de l'hyperaldostéronisme primaire. Cependant, son interprétation reste sujette à controverse étant donné l'influence de facteurs extérieurs comme l'âge [63], le sexe féminin, l'hypertension artérielle non traitée, la cholestérolémie, etc. [64]. Une étude a comparé les valeurs de PRA, PAC et ARR chez des patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire, MRC ou hypertension essentielle [65]. Il semble que chez les patients atteints de MRC, on ait une augmentation conjointe de la PRA et de la PAC et un ARR moyen alors que, chez les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire, on a une PRA plus basse et un ARR significativement plus haut.

L'ARR a été recommandé dans le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire chez le chat [26], cependant l'étude de 2014 citée précédemment [62] remet en cause cette indication. En effet, chez les chats azotémiques et hypertendus, l'ARR était augmenté mimant un hyperaldostéronisme primaire. Les valeurs d'ARR ayant le même comportement dans le cas d'hyperaldostéronisme primaire et de MRC, le diagnostic de l'une ou l'autre maladie à l'aide de celui-ci doit être appréhendé avec précaution pour ne pas les confondre. Il semble tout de même que les animaux atteints d'hyperaldostéronisme primaire aient des valeurs de PAC et ARR plus haute que ceux atteints de MRC mais l'établissement de valeurs seuils est nécessaire.

d. Autres marqueurs de l'activation du SRAA

Les autres constituants du SRAA sont moins utilisés, que ce soit en médecine ou en recherche. Il semble que l'angiotensine 1 et 2 voient leurs concentrations plasmatiques augmentées chez les chats atteints de MRC spontanée [61]. Mimant

les valeurs de PRA et PAC, on a une augmentation significative d'angiotensine 1 et 2 chez des chats ayant une MRC chirurgicalement induite [27].

2. Dosage de la rénine et aldostérone urinaire

a. Aldostérone urinaire (UAC) et ratio aldostérone / créatinine urinaire (RACU)

L'aldostérone urinaire (UAC) est utilisée chez les humains dans le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire. Chez le chat, on utilise le ratio aldostérone / créatinine urinaire (RACU) dans le cas des tests de suppression à la fludrocortisone dans le même but diagnostic[66]. Une étude de 2007 [67] a tenté de comparer les RACU chez les chats sains et des chats malades (hypertension, MRC ou les deux). Aucune modification significative n'a été mise en évidence entre les valeurs des RACU chez les chats sains et les chats atteints de MRC (atteints ou non de MRC). Ainsi l'UAC semble n'avoir que peu d'intérêt dans l'exploration d'un dysfonctionnement du SRAA chez le chat. Chez l'humain il semble que l'UAC ne soit pas non plus un paramètre acceptable de l'activation rénale du SRAA [68].

b. Activité de la rénine urinaire (URA)

La rénine est une protéine de 40000 kDa (taille inférieure à l'albumine). Elle est partiellement filtrée par le glomérule chez le chien [69].

Chez l'Homme, l'activité de la rénine urinaire (URA) est un bon reflet de l'activation rénale du SRAA [68]. Chez le chien, le taux d'excrétion urinaire de la rénine (URA*débit urinaire) est corrélé à la PRA. De plus, si on injecte de la rénine activée par voie intraveineuse, le taux d'excrétion urinaire de la rénine augmente significativement [69]. Il semble donc y avoir un lien entre PRA et excretion urinaire de la rénine active.

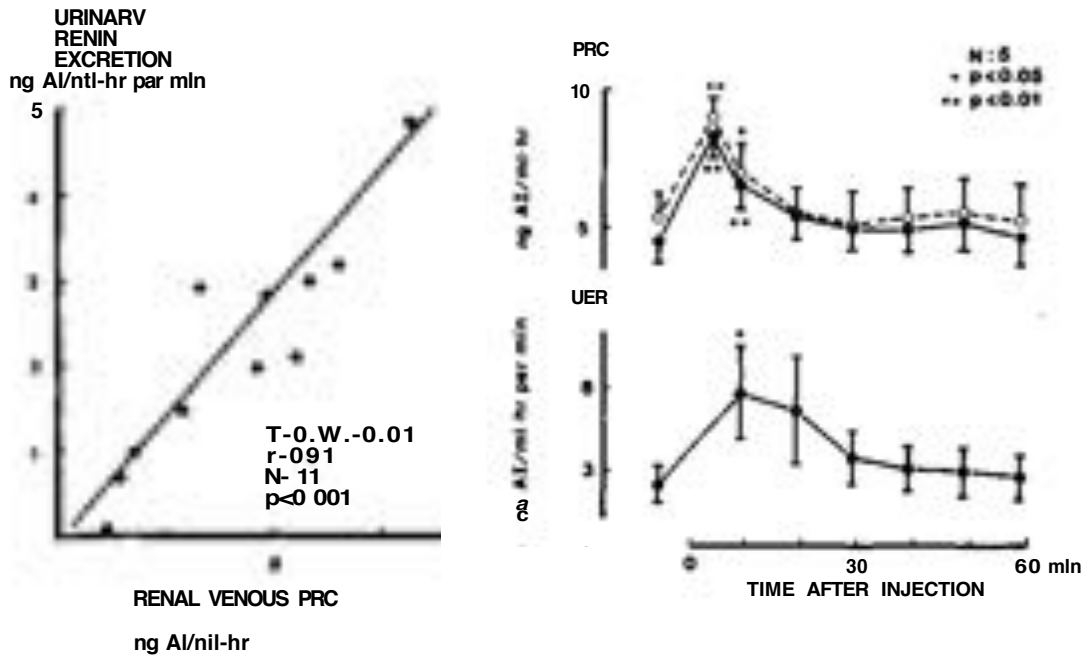


Figure 14 : Taux d'excrétion urinaire de la rénine en fonction de la PRA et évolution après injection de rénine activée exogène chez le chien [69]

Par ailleurs, une réduction spécifique de la perfusion par l'artère rénale entraîne une augmentation significative de l'activité de la rénine dans la veine rénale et de l'URA mais pas de la PRA [70]. Les origines de l'activité de la rénine urinaire seraient alors la filtration de la rénine plasmatique mais aussi et surtout une activation intrarénale de la rénine. Enfin, les études réalisées chez la souris et l'humain identifient une sécrétion de rénine activée au niveau du tube collecteur comme une 3^e source probable[71].

Il n'y a, à notre connaissance, pas d'étude décrivant le dosage de l'URA chez le chat.

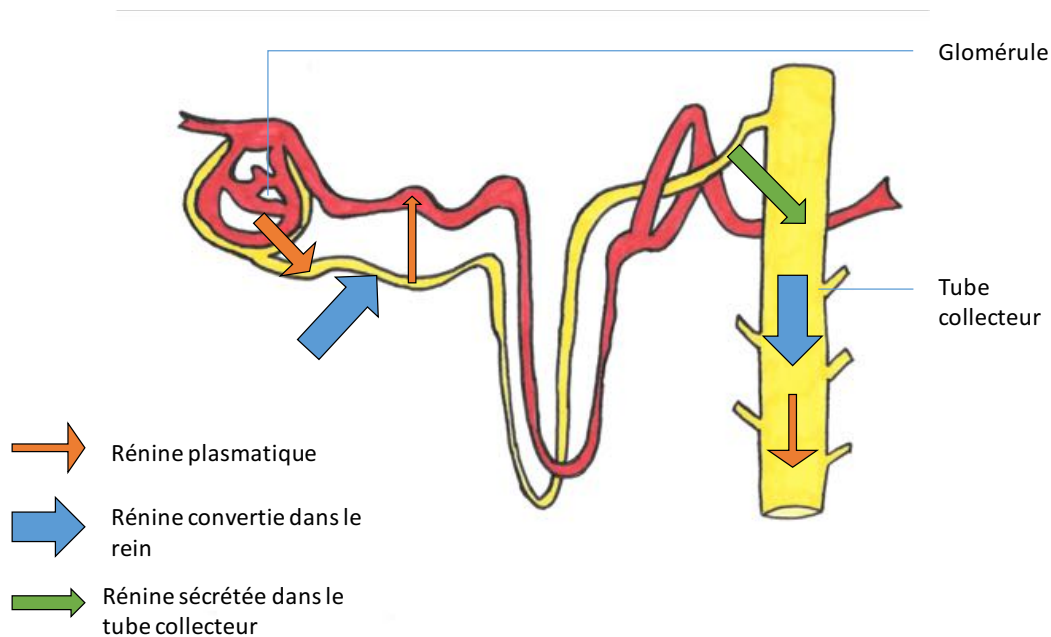


Figure 15 : Excrétion urinaire supposée de la rénine

ii. Approches indirectes

1. Natrémie et kaliémie

Nous avons vu que l'aldostérone est à l'origine d'une réabsorption sanguine de sodium et d'une excrétion urinaire de potassium (cf.2.D.i.1). Chez les chats atteints de MRC, il semble y avoir un hyperaldostéronisme secondaire rénal (augmentation de PAC) [27, 61, 62]. Par ailleurs, l'hypokaliémie est fréquente chez les chats atteints de MRC avec une prévalence de 18 – 30 % chez les stades IRIS 2 et 3 [9]. Il est donc possible que la baisse de la kaliémie soit liée, en partie, à l'hyperaldostéronisme secondaire rénal (les autres causes supposées étant résumées dans le tableau suivant).

Tableau X Causes potentielles d'hypokaliémie dans la MRC du chat d'après [9].

Augmentation des pertes en potassium	Baisse de la réabsorption
	Néphropathie hypokaliémique induite par la ration alimentaire
	Acidose tubulaire rénale
	Hyperaldostéronisme
Translocation extracellulaire vers intracellulaire	Hypothermie
Diminution des apports	Anorexie

Par ailleurs, dans les cas d'hyperaldostéronisme primaire rénal il est très fréquent d'observer une hypokaliémie souvent sévère[72] ce qui vient supporter l'hypothèse que l'hyperaldostéronisme secondaire rénal a un rôle dans l'hypokaliémie observée dans les cas de MRC.

Enfin, suivant le même raisonnement, l'hyperaldostéronisme secondaire rénal devrait être à l'origine d'une hypernatrémie, or cette anomalie n'est pas décrite dans le cas des MRC. Ceci est explicable par le fait que les concentrations en sodium dans le milieu extracellulaire sont bien plus élevées que celles en potassium. Ainsi pour avoir une variation faible de la natrémie il faut une variation importante de la quantité de sodium réabsorbée / apportée / excrétée. En effet, dans les cas d'hyperaldostéronismes primaires avec une PAC bien supérieure aux valeurs de PAC dans la MRC, et donc une réabsorption intense des ions sodium dans le sang, la natrémie n'est que rarement modifiée [72].

2. Fractions d'excrétion urinaires en sodium et potassium

La fraction d'excrétion urinaire (FE) d'un ion est le reflet de la quantité d'ion excrétée dans les urines comparée à la quantité filtrée par le glomérule. On peut la calculer en utilisant la formule suivante :

$$FE(Ion) = \frac{[Ion]_{urinaire}}{[Ion]_{plasmatique}} * \frac{[Créatinine]_{plasmatique}}{[Créatinine]_{urinaire}} * 100$$

On utilise les FE pour connaître la contribution du rein à une modification de l'ionogramme. Si la FE d'un ion est augmentée, le rein participe activement à l'excrétion de cet ion. Les valeurs normales des FE des principaux ions sont données dans le tableau suivant.

Tableau XI Valeurs usuelles des FE pour les ions classiques [73]

Fraction d'excrétion	Sodium	Potassium	Phosphate	Chlore
Valeur usuelle	<1%	<6 - 20%	<73%	<1,5%

L'aldostérone étant à l'origine d'une réabsorption de sodium et d'une excrétion urinaire de potassium, on peut supposer que, dans les cas d'hyperaldostéronisme, on a une diminution de la FE(Na⁺) et une augmentation de FE(K⁺). Ceci a été vérifié chez le rat et chez l'humain [74, 75].

Chez le chat, il a été décrit une augmentation de FE(K⁺) chez des individus atteints de MRC induite chirurgicalement [76], cependant, la FE(K⁺) ne se corrélait pas avec l'excrétion urinaire de potassium sur 24 heures qui, elle, n'était pas

augmentée par rapport au groupe de contrôle. Les auteurs supposent que ceci est plus dû à une baisse de l'alimentation en post opératoire chez les chats chez qui la MRC a été induite chirurgicalement. Cette étude rapporte aussi une augmentation peu significative de la FE(Na⁺) sans augmentation de la quantité de sodium excrétée sur 24h.

Les influences de la MRC et de l'hyperaldostéronisme secondaire rénal sur les FE(Na⁺) et FE(K⁺) ne sont donc pas clairement élucidées chez le chat.

La mesure de la FE(P) est parfois utilisée pour observer l'HPSR. Une valeur de FE(P)>73% est évocatrice d'un hyperparathyroïdisme [73].

Il n'y a pas à la connaissance de l'auteur de norme décrite pour la valeur de FE(Ca) chez le chat.

SECONDE PARTIE : MESURE DE L'ACTIVATION DU SRAA DANS LA MRC DÉBUTANTE

1. PRESENTATION

L'activation et les effets du SRAA dans la MRC chez le chat sont sujets à débats dans la communauté scientifique. Cette thèse s'inscrit dans l'esprit des études récentes cherchant à élucider l'influence du SRAA sur la progression de la maladie.

Nous tenterons, par la mesure de paramètres sanguins et urinaires chez des chats sains et atteints de MRC, de mettre en évidence, de manière directe et indirecte, l'activation de ce système. L'hypothèse de base de cette étude est la suivante : il y a une activation précoce du SRAA chez les chats atteints de MRC non traités. De cette hypothèse découlent les hypothèses suivantes :

- Il y a une augmentation significative de la PRA, de la PAC, de l'URA, de l'UAC et de la $FE(K^+)$ chez les chats atteints de MRC.
- Il y a une diminution significative de la $FE(Na^+)$ chez les chats atteints de MRC.
- La taille de la rénine étant comparable à celle de l'albumine, l'URA doit être corrélée au RPCU chez les chats atteints de MRC protéinuriques.

Le protocole expérimental a été validé par le comité éthique de Vetagro-sup.

2. MATERIEL ET METHODE

A. Recrutement des animaux

i. Population d'étude

Le recrutement a été réalisé, sur la base du volontariat, dans 3 structures vétérinaires situées autour de Lyon : la clinique vétérinaire du Valvert (69130 Ecully), la clinique vétérinaire des pierres dorées (69370 Saint-Didier-au-Mont-d'Or), la clinique vétérinaire Armonia (38090 Villefontaine). Les animaux âgés de

plus de 9 ans étaient activement invités à participer à l'étude mais les chats plus jeunes n'ont pas été exclus.

Les animaux recrutés étaient des chats stérilisés, ou non, de 1 à 17 ans présentés chez leur vétérinaire traitant pour un bilan de santé. Ces chats avaient soit un historique de MRC de stade IRIS 1 à 3 non traitée, soit aucun antécédent en rapport avec la MRC. Un examen clinique a été réalisé sur chacun et les animaux.

La campagne de prélèvement s'est déroulée de juin 2017 à juillet 2018.

ii. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les animaux ont été classés dans le groupe sain s'ils ne présentaient pas d'anomalie de l'examen clinique, pas d'historique évocateur de MRC et si la mesure de la créatininémie était inférieure au seuil fixé par l'IRIS (140 $\mu\text{mol/l}$).

Les chats étaient classés dans le groupe malade sur la base d'un examen clinique compatible, d'un historique compatible et d'une mesure de la créatininémie supérieure ou égale à 140 $\mu\text{mol/l}$. Les chats inclus classés stade IRIS 1 ont été diagnostiqués par la mesure de la SDMA par leur vétérinaire traitant. Les animaux ont été inclus jusqu'à une créatininémie de 300 $\mu\text{mol/l}$.

Une mesure de la thyroxinémie a été réalisée. Les animaux présentant une thyroxinémie supérieure à la valeur de norme haute du laboratoire (65 nmol/l) ont été exclus. De plus, les animaux atteints de MRC ont été exclus de l'étude en cas de non stabilité clinique de la maladie.

Bien qu'elle aurait pu être intéressante, la mesure de la pression artérielle n'a pas pu être réalisée du fait de la multiplicité des structures recrutantes et donc de l'impossibilité de standardiser les mesures.

iii. Approbation éthique

Les prélèvements ont été réalisés à l'occasion de bilans de santé chez des vétérinaires et un profil rénal classique a été réalisé dès le prélèvement effectué. Ceci a permis la réalisation d'un bilan de la fonction rénale avec de nombreux paramètres (cf. B) qui ne seraient pas forcément réalisés en raison du coût (certaines analyses, bien qu'importantes pour la prise en charge de la MRC comme le RPCU sont relativement coûteuses). Pour les vétérinaires, cela a permis de diminuer les frais et donc de permettre la réalisation d'un bilan biochimique à des animaux dont les propriétaires n'auraient pas les moyens financiers de les payer autrement.

Une attention particulière au bien-être des animaux a été portée par les vétérinaires impliqués dans les prélèvements. Ainsi lors des prélèvements, la détection de signes de douleur ou de stress important par le vétérinaire a entraîné l'interruption immédiate des prélèvements et l'exclusion de l'étude.

Une demande d'approbation du schéma expérimental a été validée par le comité éthique de Vetagro Sup et est fournie en annexe 3 de ce document.

iv. Réalisation des prélèvements

Sur chaque animal, 3 prélèvements ont été réalisés :

- Prélèvement de sang sur tube sec ou hépariné par ponction de la veine jugulaire ou de la veine céphalique externe. Le tube était centrifugé puis le plasma ou le sérum était prélevé. Une fraction a été utilisée pour les analyses de biochimie immédiates (profil rénal) et une autre fraction a été congelé à -24°C sous 10 à 20 minutes pour la réalisation de la mesure de l'aldostérone plasmatique.
- Prélèvement de sang sur tube EDTA par ponction de la veine jugulaire ou de la veine céphalique externe. Le tube a été centrifugé puis le plasma a été prélevé et congelé à -24°C sous 10 à 20 minutes puis conservé pour la mesure de l'activité de la rénine plasmatique.
- Prélèvement d'urine récoltées par taxis externe ou par cystocentèse. Le tube a été immédiatement placé à - 24°C.

B. Profil rénal et urinaire

L'ensemble des analyses présentées par la suite ont été validées chez l'animal. Ces analyses font l'objet d'un contrôle quotidien pour leur justesse et d'un contrôle trimestriel par analyses circulaires.

i. Paramètres biochimiques plasmatiques

Les paramètres biochimiques classiques ont été analysés sur le serum ou le plasma hépariné. Les paramètres évalués étaient les suivants :

- Urée
- Créatinine
- Protéines totales
- Albumine
- Globulines

Les analyses ont été réalisées à l'aide de l'automate d'analyses médicales Konelab 30i. Les techniques utilisées et validées étaient sur la base de dosage enzymatique en point d'arrêt ou cinétique (urée, créatininémie), ou de dosage par réactivité chimique (protéines totales, albumine, globuline).

- i. Ionogrammes plasmatique, urinaires et calcul des fractions d'excrétions ioniques urinaires

Les ionogrammes ont été réalisés sur les prélèvements de sérum ou plasma hépariné et sur les prélèvements d'urine. Ont été mesurées les concentrations urinaires et plasmatiques en :

- Sodium
- Potassium
- Calcium total
- Chlore
- Phosphate

Les mesures du ionogramme urinaire ont été réalisées sur urines diluées (100 µl d'urines dans 400 µl d'eau distillée) puis les concentrations obtenues ont été multipliées par 5 pour obtenir la valeur correcte. Les mesures ont été réalisées à l'aide de l'automate d'analyses médicales Konelab 30i. Le principe de mesure réside sur l'utilisation d'électrodes spécifiques pour le Na/K/Cl et d'une détermination colorimétrique pour le Ca et le P.

Les fractions d'excrétion urinaire des ions Na, K, Ca et P ont été calculées en utilisant la formule suivante :

$$FE(Ion) = \frac{[Ion]urinaire}{[Ion]plasmatique} * \frac{[Créatinine]plasmatique}{[Créatinine]urinaire} * 100$$

- ii. Protéines, créatinine urinaire RPCU

La détermination du RPCU a été réalisée sur urines non diluées. Les concentrations en créatinine et protéines totales urinaires ont été réalisées à l'aide de l'automate d'analyses médicales Konelab 30i. Le calcul du RPCU a été effectué en appliquant la formule :

$$RPCU = \frac{Protéines urinaires (g/l)}{Créatinine urinaire (mmol/l)}$$

C. Mesure des paramètres directs du SRAA

Nous traiterons plus en détail les dosages des acteurs du SRAA qui constituent le corps de cette étude.

i. Mesure de la PAC et de l'UAC

La détermination de la PAC a été réalisée sur plasma hépariné ou sérum en utilisant un kit commercial RIAZENco Aldosterone (ZenTech). La technique utilisée était un dosage par radioimmunoassay (RIA) par compétition.

Après mise à température ambiante et homogénéisation des échantillons, les calibrateurs (aldostérone en sérum humain à différentes concentrations), le contrôle (aldostérone en sérum humain) et les échantillons de plasma/sérum ont été transférés dans des tubes gréffés en anticorps spécifiques anti aldostérone. Le traceur radioactif (aldostérone I^{125} dans un tampon phosphates) a été ajouté à tous les tubes. Après homogénéisation et une incubation de 18 à 24 h à température ambiante. La radioactivité non liée était éliminée par aspiration. Chaque tube a été compté 1 minute sur un appareil Packard RIA star.

La détermination de la concentration en aldostérone urinaire (UAC), a été réalisée sur une fraction d'urine hydrolysée (HCl 0,1M pour 100 μ l d'urine incubée 15-20h à 30°C). 50 μ l de l'hydrolysate auxquels 150 μ l de calibrateur 0 ont été ajoutés ont été dosés de la même façon que les échantillons sanguins.

ii. Mesure de la PRA et de l'URA

La PRA a été mesurée sur plasma EDTA à l'aide d'un kit commercial RIAZEN Renin Plasma Activity (ZenTech).

Le principe de la mesure est de mesurer l'activité de la rénine par mesure, par RIA, de l'angiotensine I générée après incubation de l'échantillon en présence d'angiotensinogène.

Le dosage est initié par la génération d'angiotensine I. Le volume de prise d'essai ainsi que le temps d'incubation ont été préalablement validés pour respecter les conditions de linéarité. Le principe réside dans une incubation conjointe de deux fractions du même échantillon, l'un à 0°C (absence de cinétique), l'autre à 37°C (cinétique maximale) et de doser en retour par un dosage quantitatif en RIA. On détermine alors la quantité d'angiotensine I générée lors de la réaction. Pour s'assurer de la continuité de la linéarité de la cinétique, une fraction incubée à 37°C a été arrêtée à 30 min, 1h et 1h30 puis la concentration en angiotensine 1 a été déterminée. La cinétique a été arrêtée par immersion des tubes dans de la glace

fondue. Le dosage en RIA de l'angiotensine 1 a été réalisé par une compétition de 18-20h en bain de glace. La radioactivité non liée a été éliminée par aspiration de la fraction immobilisée par des billes paramagnétiques. Chaque tube a été compté 1 minute sur un appareil Packard RIA star.

La PRA a été calculée à partir de la formule suivante :

$$PRA = ([Angiotensine\ 1\ 37^{\circ}C] - [Angiotensine\ 1\ 0^{\circ}C]) * \frac{1,11}{Heures} ng/ml/h$$

Heures correspondant à la durée d'incubation.

Des essais pour quantifier une activité de la rénine dans les urines ont été entrepris, mais l'absence de linéarité ne nous a pas permis de poser de résultats

iii. Calculs de L'ARR et du RACU

L'ARR et le RACU ont été calculés en utilisant les formules suivantes :

$$ARR = \frac{PAC\ (pmol/l)}{PRA\ (\mu g/l/h)}$$

$$RACU = \frac{Aldost\acute{e}rone\ urinaire\ (pmol/l)}{Cr\acute{e}atinine\ urinaire\ (\mu mol/l)}$$

D. Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel R (version 3.3.3). Les différences ont été considérées significatives pour des valeurs de p inférieures à 0,05.

Dans un premier temps les variables ont été comparées à la loi normale à l'aide d'un test de Kolmogorov-Smirnov (test non paramétrique). Pour comparer les valeurs des différents paramètres entre les différents groupes les tests suivants ont été réalisés :

- Test d'analyse des variances à un facteur (ANOVA) pour les variables s'approchant de la normalité.
- Test de Wilcoxon-Mann-Whitney (non paramétrique) pour comparer les variables à distribution non normale entre 2 groupes (exemple : comparaison des PAC entre animaux sains et malades).
- Test de Kruskal-Wallis (non paramétrique) avec analyse post hoc (test de Dunn) pour comparer les variables à distribution non normale entre 3 groupes ou plus (exemple : comparaison des PAC entre animaux sains / IRIS 1 / IRIS 2). Cependant, les groupes en utilisant les stades IRIS, étant de taille restreinte, les résultats de ces tests n'ont été interprétés

que comme des tendances et non comme des réelles différences significatives.

Pour mettre en évidence des corrélations entre différents paramètres sur l'ensemble (exemple : corrélation entre PAC et FE(K)), le test de corrélation de Spearman (non paramétrique) a été utilisé.

3. RESULTATS

A. Effectif final

Sur l'ensemble de l'effectif, 4 chats ont été exclus: un présentait une hyperthyroxinémie, un autre était en phase non stable de sa MRC avec déshydratation et vomissements, enfin les prélèvements de 2 autres chats ont été interrompus car le vétérinaire jugeait qu'ils entraînaient trop de stress pour l'animal.

L'effectif final comprenait 42 chats dont 24 chats sains et 18 chats atteints de MRC. Les moyennes d'âges étaient de 8,1 ans pour l'effectif total, 6,4 ans pour les chats sains et 10,4 ans pour les chats malades. L'effectif présentait 38 chats de race européenne, 3 chats persans et 1 chat Sacré de Birmanie.

Les individus ont été classés selon la classification IRIS (cf. 1.D.ii) comme illustré dans le tableau XII.

Tableau XII Récapitulatif de l'effectif final de l'étude

Stade IRIS	Nombre d'animaux	Créatinine moyenne ($\mu\text{mol/l}$)
Sain	23	91
IRIS 1	5	109
IRIS 2	10	162
IRIS 3	3	256

B. Résultats des mesures des paramètres directs du SRAA

- Dans le sang : la PRA ainsi que la PAC sont représentées dans le tableau XIII et la figure 16. Ces concentrations ont été plus élevées chez les animaux atteints de MRC que chez les animaux sains mais seule la PAC

présentait une augmentation significative ($p=0,03$). Aucune différence significative n'a été observée entre les ARR des 2 groupes.

- Dans les urines, les essais pour quantifier l'UAR n'ont pas permis de mesurer une activité linéaire. Par ailleurs, les résultats d'un immunodosage de la forme activée de la rénine étaient à la limite de détection (résultats non présentés). En dépit d'un échec méthodologique, il est vraisemblable que la rénine activée et / ou son activité soient en concentration très faible dans les urines de chat qu'ils soient sains ou atteints de MRC.

La quantification de l'UAC et du RACU sont représentés dans le tableau XIII et la figure 17. D'une façon surprenante, ces paramètres ont montré des valeurs significativement plus basses dans le groupe malade comparé au groupe sain (respectivement $p = 0,002$, $p = 0,02$).

Tableau XIII Paramètres directs du SRAA selon le statut sain ou malade

Paramètre	Groupe sain		Groupe malade		P
	n	Médiane [1e quartile ; 3e quartile]	n	Médiane [1e quartile ; 3e quartile]	
PRA (ng/ml/h)	22	0,370 [0,239 ; 0,396]	17	0,47 [0,275 ; 0,575]	0,11
PAC (pmol/l)	21	329 [201,6 ; 389,3]	17	594 [322,7 ; 687,2]	0,03
ARR	21	1084,9 [532,7 ; 1096,3]	17	1642,4 [604,3 ; 1787,8]	0,48
UAC (pmol/l)	17	3194,9 [1650,8 ; 4420]	15	1525,9 [758,6 ; 1590,8]	0,002
RACU	16	0,19 [0,10 ; 0,20]	14	0,09 [0,06 ; 0,11]	0,02

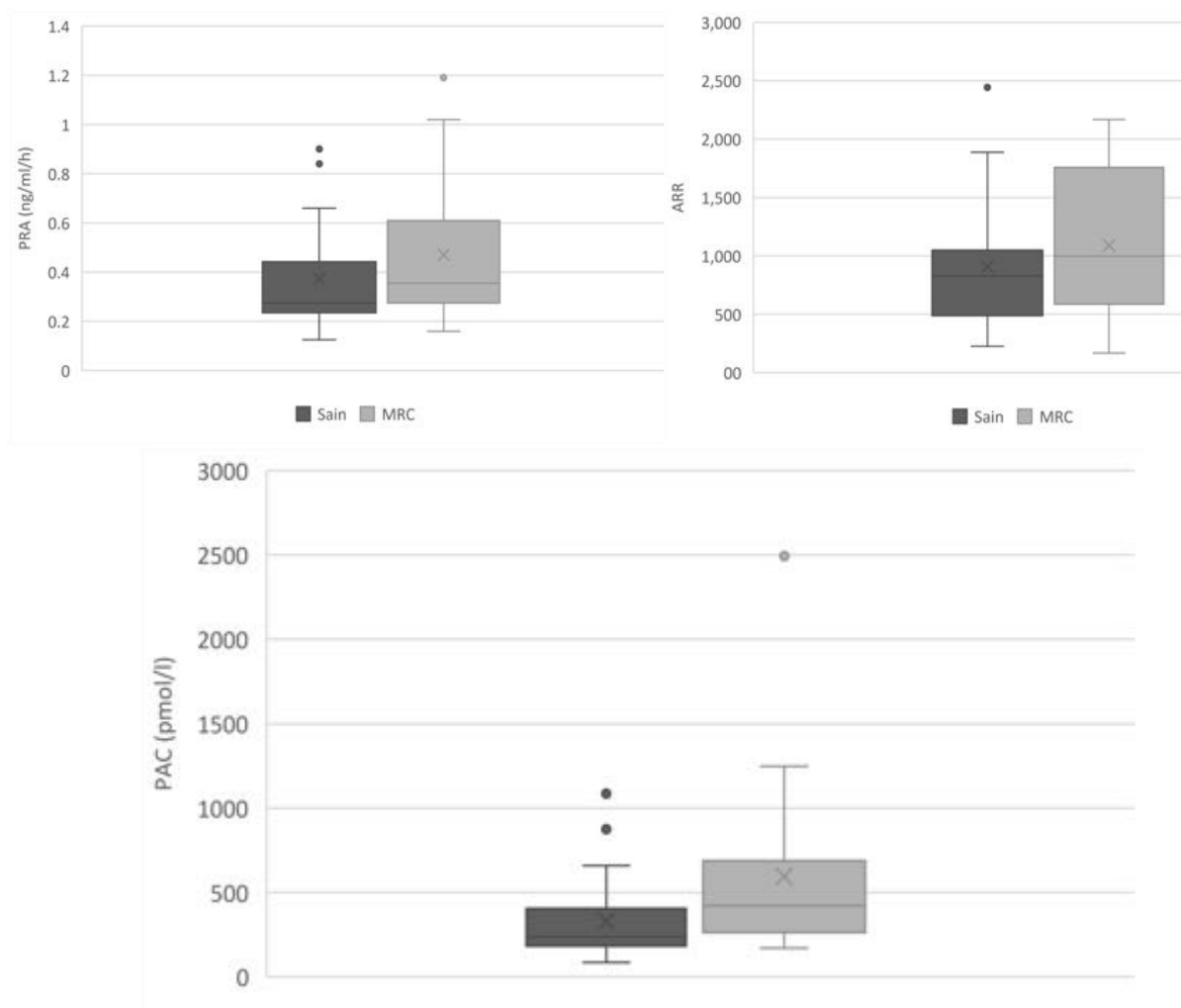


Figure 16 : Répartition des valeurs de PRA, PAC et ARR selon le statut sain ou malade

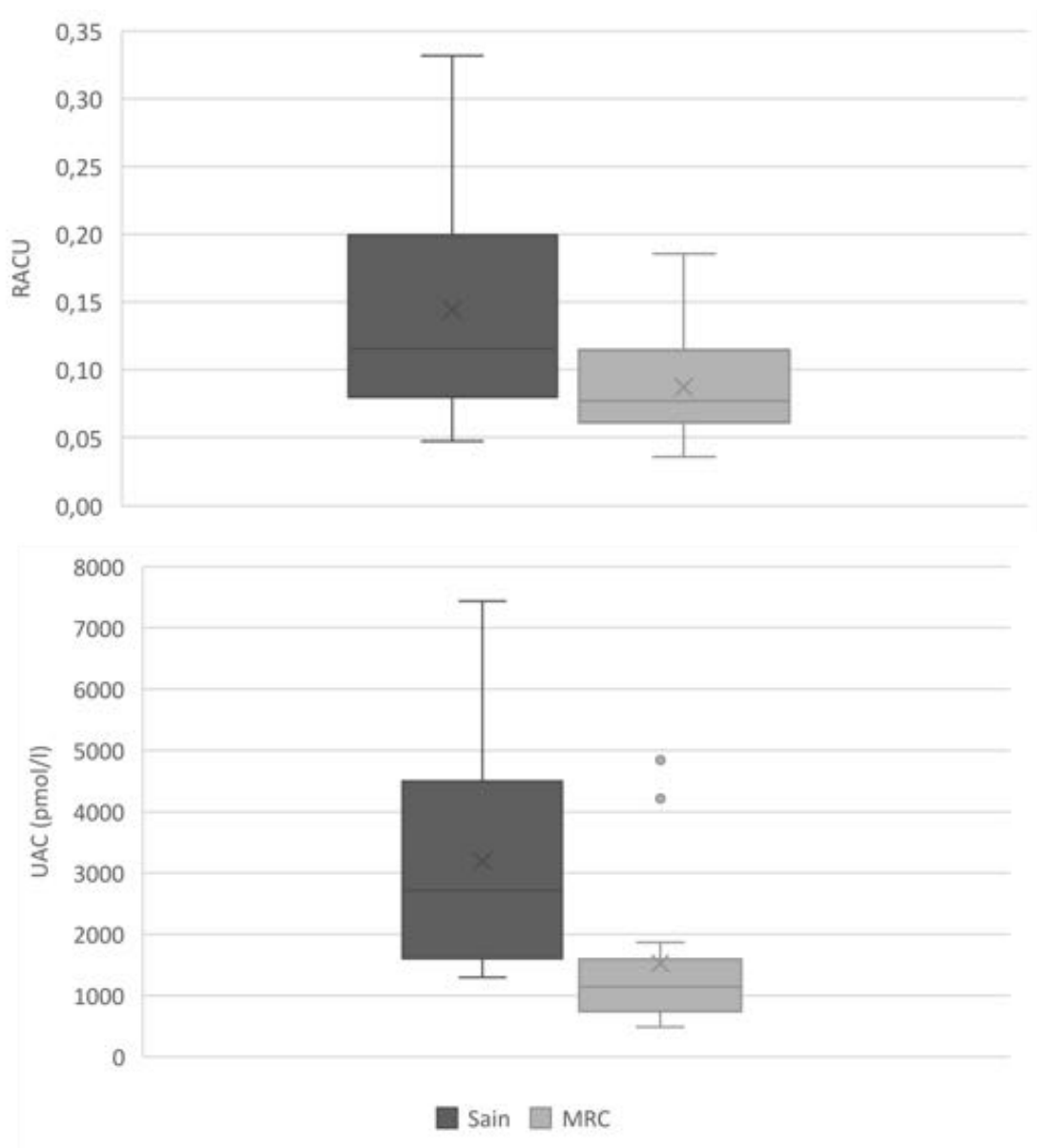


Figure 17 : Répartition des valeurs d'UAC et de RACU selon le statut sain ou malade

C. Résultats des mesures des paramètres indirects du SRAA

Les concentrations ioniques plasmatiques révélatrices de l'activité de l'aldostérone sur un rein fonctionnel ont été mesurées. Les résultats sont présentés dans le tableau XIV et les figures 18 et 19.

Parmi les particularités observées il est à noter une augmentation significative ($p = 0,01$) de la natrémie chez les chats atteints de MRC et une absence de différence significative de kaliémie entre les 2 groupes (figure 18). La FE(K) était très significativement ($p < 0,001$) augmentée chez les animaux malades ainsi que, d'une manière plus surprenante, la FE(Na) ($p = 0,004$) (figure 19).

Enfin, notons qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les RPCU des chats malades et des chats sains.

Tableau XIV Paramètres indirects du SRAA et RPCU selon le statut sain ou malade

Paramètre	Groupe sain		Groupe malade		P
	n	Médiane [1e quartile ; 3e quartile]	n	Médiane [1e quartile ; 3e quartile]	
Na	23	150 [148 ; 153]	18	153 [152; 155]	0,01
K	23	4,1 [3,6 ; 4,4]	17	4,0 [3,3 ; 4,4]	0,55
FE(Na) (%)	19	0,5 [0,3 ; 0,6]	15	1,1 [0,6 ; 1,5]	0,004
FE(K) (%)	19	10,3 [6,6 ; 13,2]	14	25,1 [13,2 ; 29,9]	<0,001
RPCU	21	0,1 [0,1 ; 0,35]	16	0,2 [0,1 ; 0,35]	0,9

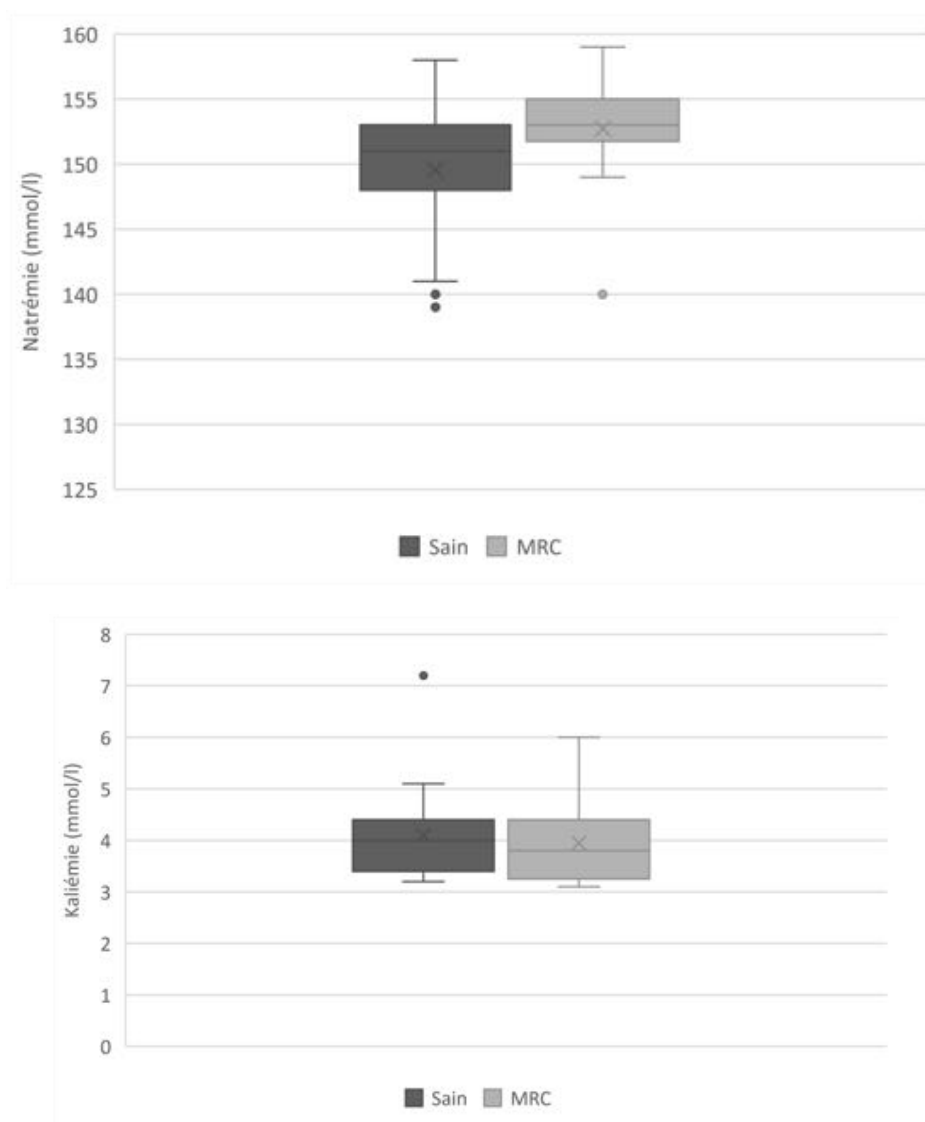


Figure 18 : Répartition des valeurs de natrémie et de kaliémie selon le statut sain ou malade

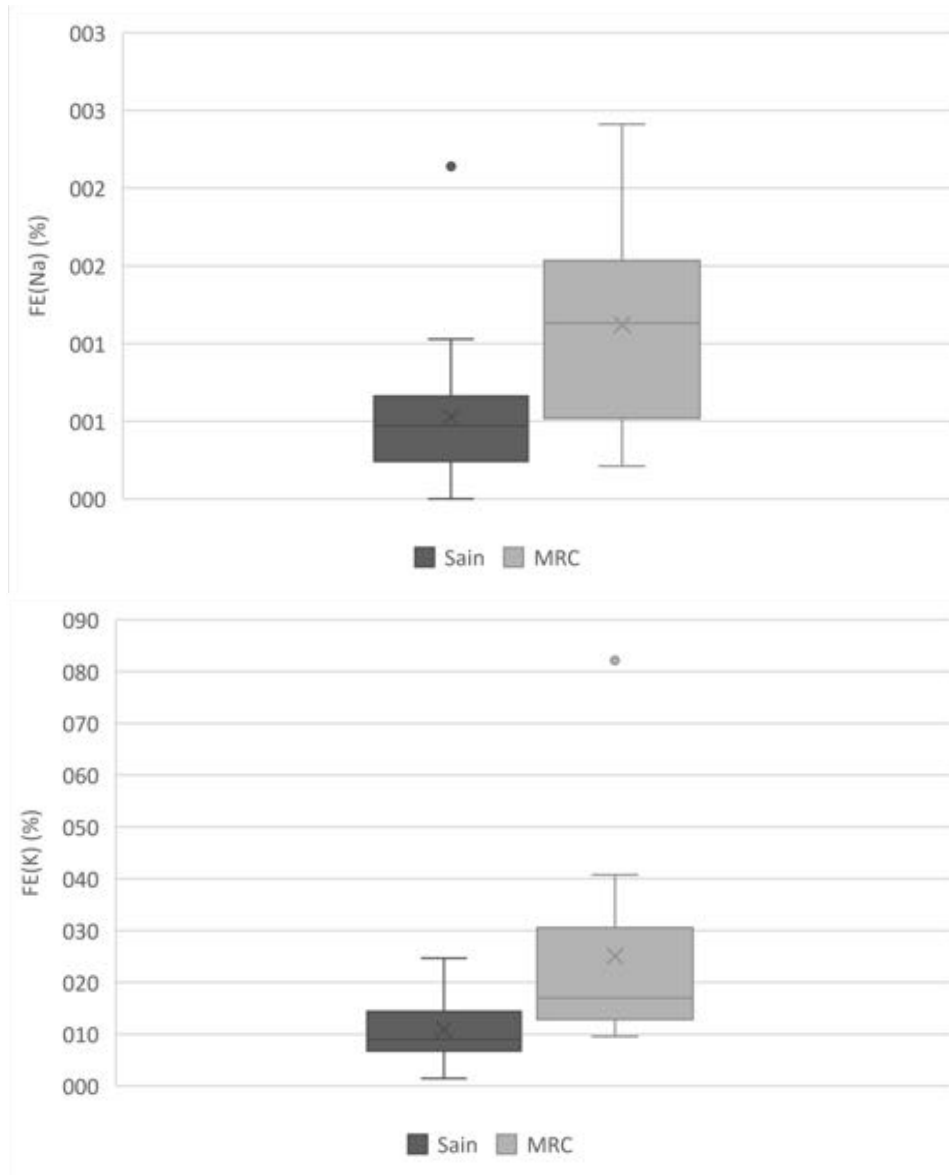


Figure 19 : Répartition des valeurs de FE(Na) et de FE(K) selon le statut sain ou malade

D. Corrélations entre différents paramètres

Les tests de corrélation sur l'ensemble de l'effectif ont mis en évidence les éléments interdépendants suivants :

- La créatininémie et la PAC étaient positivement corrélées ($p=0,04$).
- La créatininémie et la UAC étaient négativement corrélées ($p < 0,001$).
- La créatininémie et la RACU étaient négativement corrélés ($p= 0,04$).
- La créatininémie et la FE(K) étaient positivement corrélées ($p < 0,001$).
- La créatininémie et la FE(Na) étaient positivement corrélées ($p < 0,001$).

Tableau XV Tableau des corrélations entre les différents paramètres mesurés

Paramètres	n	P	ρ
Créatininémie / PAC	37	0,04	0,34
Créatininémie / PRA	40	0,06	/
Créatininémie / RACU	32	0,04	-0,37
Créatininémie / UAC	32	<0,001	-0,58
Créatininémie / FE(Na)	32	< 0,001	0,57
Créatininémie / FE(K)	31	< 0,001	0,69
PRA / PAC	37	0,5	/
PAC / UAC	32	0,9	/
PAC / RACU	32	0,7	/
PAC / K	37	0,4	/
PAC / FE(K)	31	0,4	/
PAC / FE(Na)	31	0,6	/
PAC / Na	37	0,17	/
PAC / RPCU	32	0,75	/

E. Autres paramètres étudiés

Les analyses de comparaison entre les concentrations plasmatiques en phosphate et calcium et leurs fractions urinaires, ont mis en évidence les éléments suivants :

- La calcémie était significativement ($p=0,02$) plus élevée chez les chats atteints de MRC que chez les chats sains.
- La FE(Ca) était significativement ($p=0,003$) plus élevée chez les chats atteints de MRC que chez les chats sains.
- La FE(P) était significativement ($p=0,02$) plus élevée chez les chats atteints de MRC que chez les chats sains.

Les valeurs obtenues pour les paramètres ainsi que les valeurs de p sont présentés dans le tableau XVI ainsi que dans la figure 20 ci-dessous.

Tableau XVI Concentrations plasmatiques en calcium, phosphate et chlore et leurs fractions d'excrétions urinaires selon le statut simple ou malade

Paramètre	Groupe sain		Groupe malade		P
	n	Médiane [1e quartile ; 3e quartile]	n	Médiane [1e quartile ; 3e quartile]	
P (mmol/l)	24	1,6 [1,3 ; 2,1]	18	1,40 [1,2 ; 1,7]	0,1
Ca (mmol/l)	24	2,4 [2,2 ; 2,5]	17	2,6 [2,4 ; 2,7]	0,02
FE(Ca) (%)	20	0,06 [0,03 ; 0,07]	15	0,14 [0,05 ; 0,18]	0,003
FE(P) (%)	20	17,4 [9,4 ; 20,5]	15	28,7 [22,1 ; 45,7]	0,02

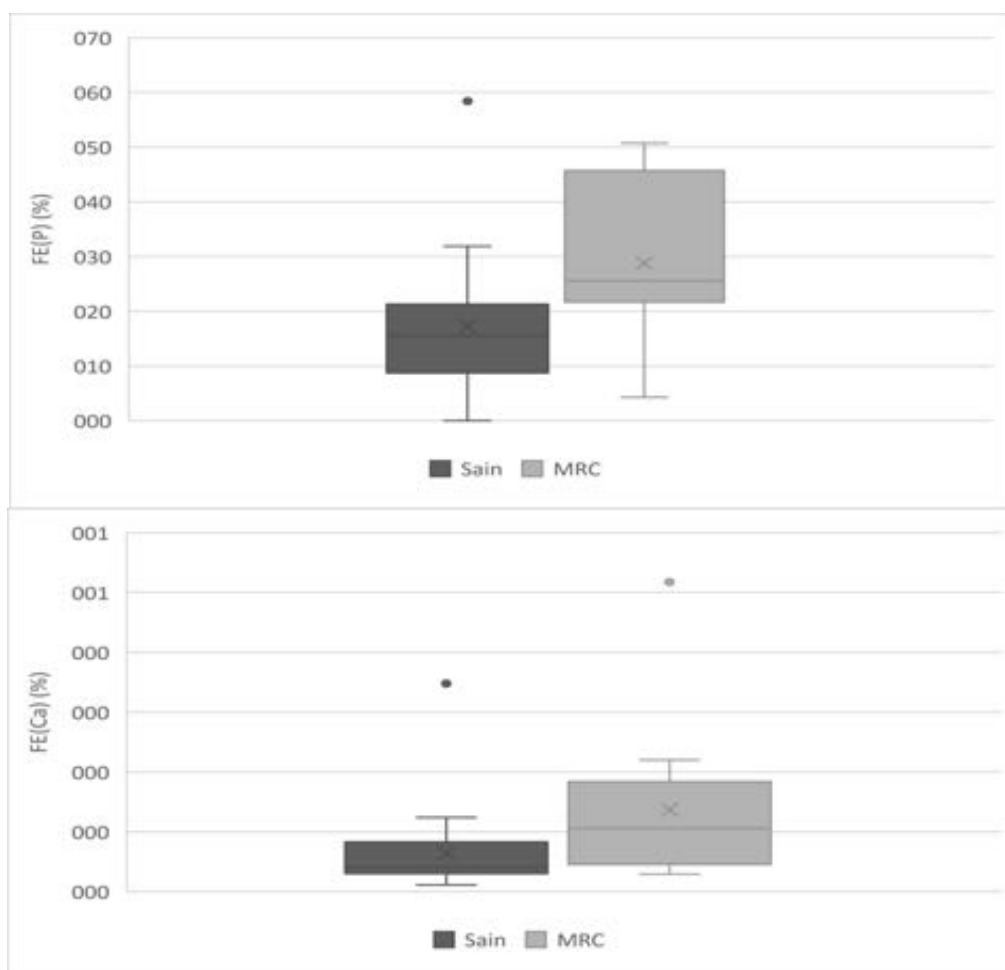


Figure 20 : Répartition des valeurs de FE(Ca) et de FE(P) selon le statut sain ou malade.

4. DISCUSSION

A. Paramètres de l'activation du SRAA

i. Paramètres plasmatiques

Notre approche expérimentale visait à évaluer l'activation précoce du SRAA lors du développement de la MRC chez le chat.

En dépit du faible nombre d'animaux engagés dans cette étude, nous avons mis en évidence une nette augmentation de la PAC associée à une augmentation non significative de la PRA ainsi que de l'ARR. Ces résultats suggèrent très fortement l'engagement du SRAA dès les stades précoces de la MRC. Toutefois, l'absence de corrélation entre la PRA et la PAC était vraisemblablement liée à une différence de sensibilité importante entre les méthodes. En effet, la mesure de la PRA est une technique particulièrement délicate et les variations d'activité mesurables sont restreintes, rendant la sensibilité analytique de cette méthode plus faible que celle de la PAC. Notons tout de même que la dispersion des valeurs de PRA était bien plus importante chez les chats malades que chez les chats sains. En effet, on remarque que la médiane et la moyenne des PRA sont plus hautes chez les chats malades et que les plus hautes valeurs se trouvent en majorité dans ce même groupe.

Aucun élément n'a été mis en évidence qui aurait pu étayer une hypothèse d'hyperaldostéronisme primaire que ce soit une sécrétion autonome d'aldostérone ou par synthèse directe sous un déterminisme de la kaliémie.

Enfin, l'absence de différence significative entre les ARR des animaux sains ou malades va aussi dans le sens d'un hyperaldostéronisme secondaire plutôt que primaire

Ceci est en accord avec l'étude de Watanabe et Mishina [27] qui avait montré une augmentation de tous les paramètres de SRAA (PRA, PAC, angiotensine I et II) après induction d'une MRC chez des chats sains par ablation de 7/8 des reins.

Enfin, nos résultats, à l'exception de la PAC, qui était significativement différente entre groupes dans notre étude, sont comparables à ceux de l'étude de Jepson et al. [62] qui est à ce jour l'étude de plus grande ampleur s'étant intéressée à l'activation du SRAA dans la MRC du chat. Les valeurs de PRA dans cette étude présentaient, comme dans la nôtre, une variance plus importante chez les chats malades, ce qui amenait les auteurs à émettre l'hypothèse qu'il y avait bien une augmentation appropriée de PRA chez ces chats.

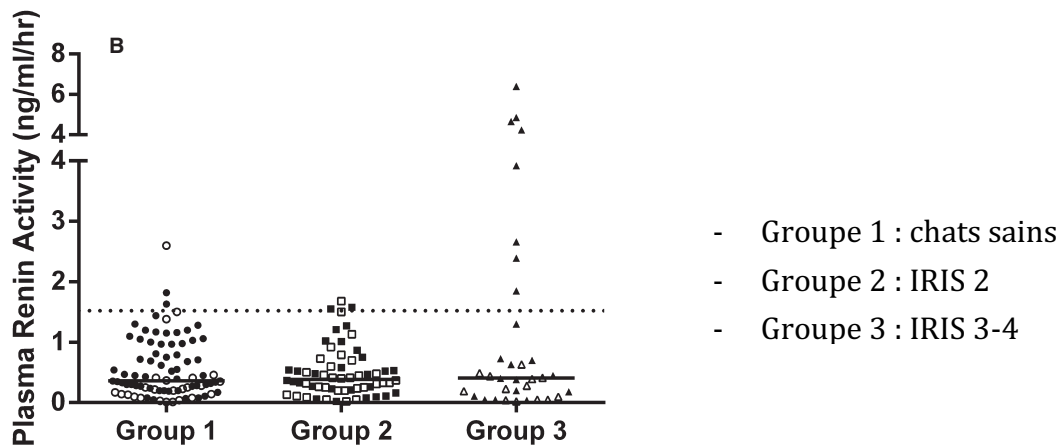


Figure 21 : Répartition des valeurs de PRA dans l'étude de Jepson et al [62]

Pour finir, nos résultats mettent en évidence une faible ($\rho = 0,34$, $p = 0,04$) corrélation positive entre la créatininémie et la PAC. Cette observation va dans le sens de ce qui a été montré, à savoir que l'hyperaldostéronisme est d'autant plus prononcé que la MRC est avancée [62].

ii. Paramètres urinaires

Si notre étude met en évidence une augmentation précoce de la PAC, l'UAC et le RACU étaient significativement diminués chez les animaux présentant une MRC.

Il est généralement accepté que, compte tenu de la clairance rapide de l'aldostérone, l'UAC est représentatif de l'aldostéronémie. En effet, chez le rat, il a été montré qu'une augmentation de la PAC est à l'origine d'une augmentation de l'UAC[77].

Chez le chien le RACU est utilisé comme marqueur de l'excrétion de l'aldostérone sur 24h [78]. Il a été montré qu'une activation de SRAA par administration de furosémide est à l'origine d'une augmentation du RACU [78-80].

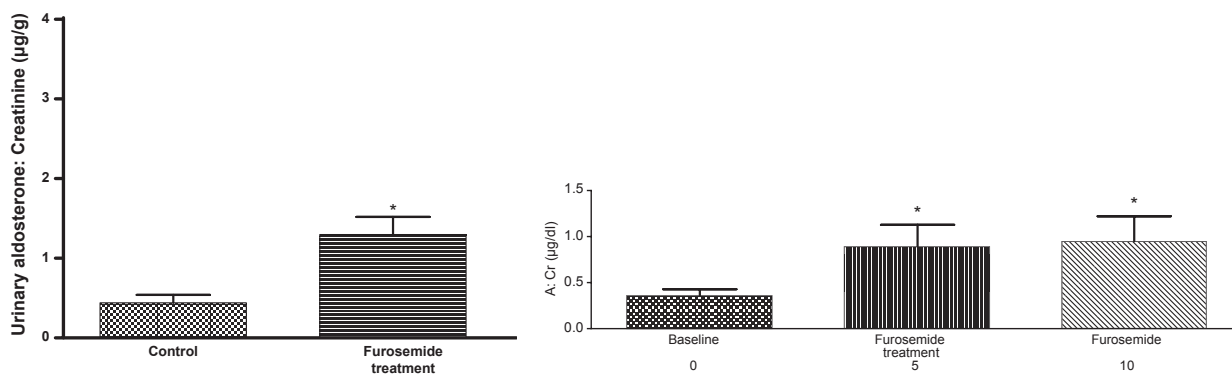


Figure 22 : Influence de l'activation du SRAA sur le RACU chez le chien

Le graphique de gauche correspond à l'étude de Sayer et al [80], le graphique de droite correspond à l'étude de Gardner et al. [78]. On remarque l'homogénéité des résultats entre les 2 études montrant une augmentation du RACU après activation du SRAA par administration de furosémide.

Ces résultats surprenants restent sans explication. Notons tout de même que, chez le chat, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les valeurs de RACU chez des chats sains et chez des chats atteints de MRC [67].

En conclusion, d'autres études concernant la mesure de l'UAC et du RACU chez le chat, notamment atteint de maladie rénale chronique, seraient intéressantes afin de pouvoir mettre en perspective nos résultats déroutants.

B. Répercussions biologiques de l'hyperaldostéronisme

i. Répercussions sur les équilibres potassiques

Si l'on s'intéresse aux répercussions biologiques de l'augmentation de la PAC, on s'aperçoit qu'elle ne s'accompagne pas d'une modification de la kaliémie. Il est à noter que l'augmentation de PAC était modeste chez les chats malades dans notre étude de stades précoces de MRC. Il est raisonnable de considérer que cette faible augmentation de la PAC n'a que peu d'incidence sur le pool potassique et il peut être spéculé que l'influence sur la kaliémie est compensée.

En revanche, l'action de l'aldostérone sur la FE(K) apparaît très marquée. En effet, nos résultats mettent en évidence une FE(K) significativement ($p < 0,001$) plus haute chez les animaux malades.

Ce résultat a déjà été observé chez des chats à MRC chirurgicalement induite [76]. Or, dans cette dernière étude, l'augmentation de FE(K) n'était pas liée à une augmentation de l'excrétion du potassium sur 24 heures, ce que les auteurs

expliquent par une diminution de l'alimentation en post opératoire. Dans notre étude, les chats n'ayant subi aucune intervention chirurgicale, il aurait été intéressant de mesurer l'excrétion du potassium sur 24 heures pour confirmer ou infirmer que la FE(K), plus élevée dans le cadre d'une MRC spontanée, est bien corrélée à une augmentation de l'excrétion du potassium sur 24 heures (gold standard). Il n'a pas pu être possible de réaliser la mesure de l'excrétion du potassium sur 24 heures car les animaux recrutés étaient amenés pour des bilans de santé. Or la mesure de l'excrétion du potassium sur 24 heures aurait demandé une hospitalisation de 24h.

D'autre part, une forte corrélation positive ($\rho = 0,69$, $p < 0,001$) a été mise en évidence entre créatininémie et FE(K). Ceci indique que la FE(K) est d'autant plus haute que la maladie est avancée. Une tendance en ce sens avait été observée en comparant les FE(K) en fonction des stades IRIS (données non présentées car les groupes étaient de trop faibles effectifs).

ii. Répercussions sur les équilibres sodiques

Nos résultats mettent en évidence une natrémie significativement ($p = 0,01$) plus haute dans le groupe malade. Ce résultat était attendu étant donné l'hyperaldostéronisme présent chez les chats de ce groupe. Cependant, notons que si la natrémie est plus haute chez les animaux malades que chez les animaux sains, elle est globalement restée dans les intervalles de références. Ceci est en accord avec la littérature qui n'évoque pas d'hypernatrémie dans les trouvailles clinicopathologiques associées à la MRC [4, 43].

Par ailleurs, on trouve une FE(Na) significativement ($p = 0,004$) augmentée dans le groupe malade. Or en cas d'hyperaldostéronisme on s'attendrait à une diminution de la FE(Na) par réabsorption tubulaire des ions sodium. De plus, la diminution de FE(Na) a été observée chez le rat et l'humain suite à une injection d'aldostérone [74, 75].

Il est possible que le début de la PUPD entraîne une accélération du débit tubulaire à l'origine d'une perte de sodium urinaire, ce qui pourrait limiter l'action de l'aldostérone qui n'est pas encore en concentration assez élevée pour compenser les pertes.

Il aurait été intéressant dans notre étude de vérifier que, comme pour la FE(K), la FE(Na) est bien représentative de l'excrétion de sodium sur 24h. Pour les raisons précédemment citées, cela n'a pas été possible.

C. Autres résultats mis en évidence

Les résultats suivants ne sont pas en lien direct avec le sujet de l'étude. Ils ont été mesurés en même temps que les autres paramètres afin de réaliser une base de donnée pour d'autres études. Nous les discuterons donc brièvement

i. Equilibres phosphocalciques :

Nos résultats ne montrent aucune différence significative entre les phosphatémies du groupe sain et du groupe malade. Cependant, on observe une augmentation significative ($p = 0,02$) de la FE(P) dans le groupe malade.

Ce résultat est bien décrit dans la littérature. En effet, nous nous intéressons aux stades précoces de la maladie dans cette étude. Pendant ces stades, les systèmes liés à la PTH et au FGF-23 permettent encore une diminution suffisante de la réabsorption en phosphates [43] et donc permettent une conservation de la phosphatémie dans les normes avec une augmentation de la FE(P).

La calcémie est très variable dans les cas de MRC. De plus, il semble que le calcium total ne reflète que très mal le calcium ionisé dans le cadre de la MRC chez le chat [43]. Nous avons cependant mis en évidence des calcémies totales et des FE(Ca) significativement plus hautes dans le groupe malade (respectivement $p = 0,02$ et $p = 0,003$). Si l'augmentation de la calcémie semble logique avec l'HPSR, on devrait cependant avoir une diminution de la FE(Ca) car la PTH active la réabsorption du calcium au niveau du rein [28]. On peut proposer comme explication une diminution de la réabsorption du calcium due aux remaniements architecturaux de la NIC. Il serait intéressant de réaliser une étude en comparant les valeurs des fractions d'excrétion urinaire du calcium total et du calcium ionisé.

ii. RPCU

Notre étude n'a montré aucune différence entre les RPCU des chats sains et atteints de MRC en stade précoce. De même, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre PAC et RPCU (cf 3.D). Si de nombreuses études ont montré que les IECA ou les ARA se montraient très efficaces pour maîtriser la protéinurie et ainsi diminuer la progression de la MRC [20, 29, 30, 81], il apparaît, dans notre étude, que le RPCU ne soit pas nécessairement un indicateur prédictif ou exclusif de l'activation du SRAA lors de stades précoces de MRC chez le chat.

Ce constat amène à réflexion quant à la restriction de l'utilisation de ces médicaments (IECA, ARA) à l'apparition d'une protéinurie significative. En effet, il a été montré que l'hypertension glomérulaire ainsi que l'aldostérone étaient

également des facteurs défavorables engagés dans la progression de maladie rénale.

D'autres études seraient intéressantes pour déterminer un éventuel intérêt thérapeutique de l'inhibition du SRAA dès les premiers stades de la MRC plutôt que lors de l'apparition de la protéinurie, qui semble être un marqueur tardif de l'activation du SRAA.

D. Limites de l'étude

Malgré les efforts de recrutement, il n'a pas été possible d'obtenir un groupe sain et un groupe malade d'âges non significativement différents. Il aurait été plus pertinent d'avoir des groupes d'animaux d'âges appariés. De plus, le recrutement s'étant fait dans des cliniques privées, certains animaux provenaient de la SPA et il était impossible de donner leur âge avec exactitude. L'âge était alors estimé avec des biais évidents pour certains individus.

Concernant la méthode, l'activité de la rénine est très instable à température ambiante. Bien que des instructions claires aient été données sur la prise en charge des échantillons, et que les transports des échantillons des cliniques jusqu'au laboratoire se soient fait sous couvert de carboglace, il se peut que certains échantillons aient vu leur PRA sous-estimées s'ils n'étaient pas immédiatement congelés après prélèvement.

CONCLUSION

Le système rénine angiotensine aldostérone joue un rôle central dans la physiopathologie de la maladie rénale chronique et son engagement a des conséquences sur la progression de la maladie rénale ainsi que sur la démarche thérapeutique. Cependant, chez le chat, si son importance n'est pas débattue, son rôle dans l'initiation et la progression de la maladie n'a pas été clairement élucidé notamment, du fait de difficultés méthodologiques et analytiques.

L'objectif de notre étude était d'évaluer, par une approche analytique, si des paramètres biologiques sanguins ou urinaires, directs ou indirects, pouvaient être prédictifs de l'activation du SRAA dans une situation de MRC débutante chez le chat.

Cette étude préliminaire, portant sur un nombre restreint d'animaux malades, a permis de montrer l'installation d'un état d'hyperaldostéronisme accompagnée d'une tendance à la modification de l'activité rénine, attestée par la mesure de la PRA et l'ARR, témoignant de l'activation précoce de ce mécanisme de compensation dans la MRC. D'une façon plus surprenante, les mesures de concentrations en aldostérone urinaire (UAC ou RACU) n'ont pas eu la même puissance diagnostique et n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation du SRAA chez les animaux malades. Enfin, en dépit des efforts analytiques engagés et motivés par la perspective d'un outil de diagnostic pertinent, nous n'avons pas été capables de mesurer une activité rénine dans les urines.

Enfin, des paramètres indirects, sélectionnés sur la base d'une réponse biologique rénale possible du fait d'une MRC précoce, ont été explorés. Parmi les éléments les plus significatifs il peut être noté que, en dépit d'une répercussion sur la kaliémie, l'activation précoce du SRAA s'est traduite par une augmentation significative de la FE(K⁺).

En conclusion, notre étude conforte que l'activation du SRAA est très précoce dans la MRC chez le chat et que, dans ces stades précoces, elle suggère d'établir une démarche de diagnostic biologique étendue afin de caractériser et d'évaluer

mécanisme permettant ainsi de justifier plus précocement la mise en place d'un traitement approprié plutôt que de restreindre sa décision thérapeutique à un nombre très limité de paramètres indirects.

BIBLIOGRAPHIE

1. (2013), *Chapter 1: Definition and classification of CKD*. Kidney International Supplements, 2013. **3**(1): p. 19-62.
2. Chakrabarti, S., et al. (2013), *Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction*. Vet Pathol, 2013. **50**(1): p. 147-55.
3. Meuten, D.J. (2017), *Tumors in Domestic Animals Fifth Edition*. 2017.
4. DiBartola, S.P., et al. (1987), *Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984)*. J Am Vet Med Assoc, 1987. **190**(9): p. 1196-202.
5. D.J. CHEW, S.P.D., P. A. SCHENCK (2011), *Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2011. 533.
6. Cleroux, A., et al. (2017), *Evaluation for association between urolithiasis and chronic kidney disease in cats*. J Am Vet Med Assoc, 2017. **250**(7): p. 770-774.
7. Poli, A., et al. (2012), *Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes*. Viruses, 2012. **4**(9): p. 1372-89.
8. Woo, P.C., et al. (2012), *Feline morbillivirus, a previously undescribed paramyxovirus associated with tubulointerstitial nephritis in domestic cats*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(14): p. 5435-40.
9. Reynolds, B.S. and H.P. Lefebvre (2013), *Feline CKD: Pathophysiology and risk factors--what do we know?* J Feline Med Surg, 2013. **15 Suppl 1**: p. 3-14.
10. Bartges, J.W. (2012), *Chronic kidney disease in dogs and cats*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2012. **42**(4): p. 669-92, vi.
11. Lulich JP, O.C., O'Brien RD and Polzin DJ (1992), *Feline renal failure: questions, answers, questions*. . Compend Contin Educ Pract Vet, 1992. **14**: p. 127-152.
12. Ross, S.J., et al. (2006), *Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats*. J Am Vet Med Assoc, 2006. **229**(6): p. 949-57.
13. Chakrabarti, S., H.M. Syme, and J. Elliott (2012), *Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease*. J Vet Intern Med, 2012. **26**(2): p. 275-81.
14. Syme, H.M., et al. (2006), *Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria*. J Vet Intern Med, 2006. **20**(3): p. 528-35.
15. Krofic Zel, M., N. Tozon, and A. Nemeč Svete (2014), *Plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum selenium concentration, and plasma*

- total antioxidant capacity in cats with IRIS stages I-IV chronic kidney disease.* J Vet Intern Med, 2014. **28**(1): p. 130-6.
16. Schmiedt, C.W., et al. (2016), *Unilateral Renal Ischemia as a Model of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis in Cats.* Vet Pathol, 2016. **53**(1): p. 87-101.
 17. Dickerson, V.M., et al. (2017), *Assessment of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis after Renal Ischemia Protocols in Cats.* Comp Med, 2017. **67**(1): p. 56-66.
 18. MAXIE, M.G. (2016), *JUBB, KENNEDY, AND PALMER'S PATHOLOGY OF DOMESTIC ANIMALS, SIXTH EDITION*, ed. ELSEVIER. Vol. 2. 2016.
 19. Khan, T.M. and K.N. Khan (2015), *Acute kidney injury and chronic kidney disease.* Vet Pathol, 2015. **52**(3): p. 441-4.
 20. Wolf, G. (2006), *Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway.* Kidney Int, 2006. **70**(11): p. 1914-9.
 21. Orphanides, C., L.G. Fine, and J.T. Norman (1997), *Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism.* Kidney Int, 1997. **52**(3): p. 637-47.
 22. Eddy, A.A. and C.M. Giachelli (1995), *Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria.* Kidney Int, 1995. **47**(6): p. 1546-57.
 23. Koesters, R., et al. (2010), *Tubular overexpression of transforming growth factor-beta1 induces autophagy and fibrosis but not mesenchymal transition of renal epithelial cells.* Am J Pathol, 2010. **177**(2): p. 632-43.
 24. Sato, M., et al. (2003), *Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction.* J Clin Invest, 2003. **112**(10): p. 1486-94.
 25. Habenicht, L.M., et al. (2013), *Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease.* J Feline Med Surg, 2013. **15**(2): p. 99-104.
 26. Javadi, S., et al. (2005), *Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats.* Domest Anim Endocrinol, 2005. **28**(1): p. 85-104.
 27. Watanabe, T. and M. Mishina (2007), *Effects of benazepril hydrochloride in cats with experimentally induced or spontaneously occurring chronic renal failure.* J Vet Med Sci, 2007. **69**(10): p. 1015-23.
 28. Hall, J.E. (2016), *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* XIII ed. 2016. 1046.
 29. Garber, S.L., et al. (1998), *Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces the effect of bromoethylamine-induced papillary necrosis and renal fibrosis.* J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(6): p. 1052-9.
 30. Mizuno, S., et al. (1998), *Preventive effect of ACE inhibitor on interstitial myofibroblast formation and matrix deposition in a nephrotic model.* Ren Fail, 1998. **20**(3): p. 481-91.

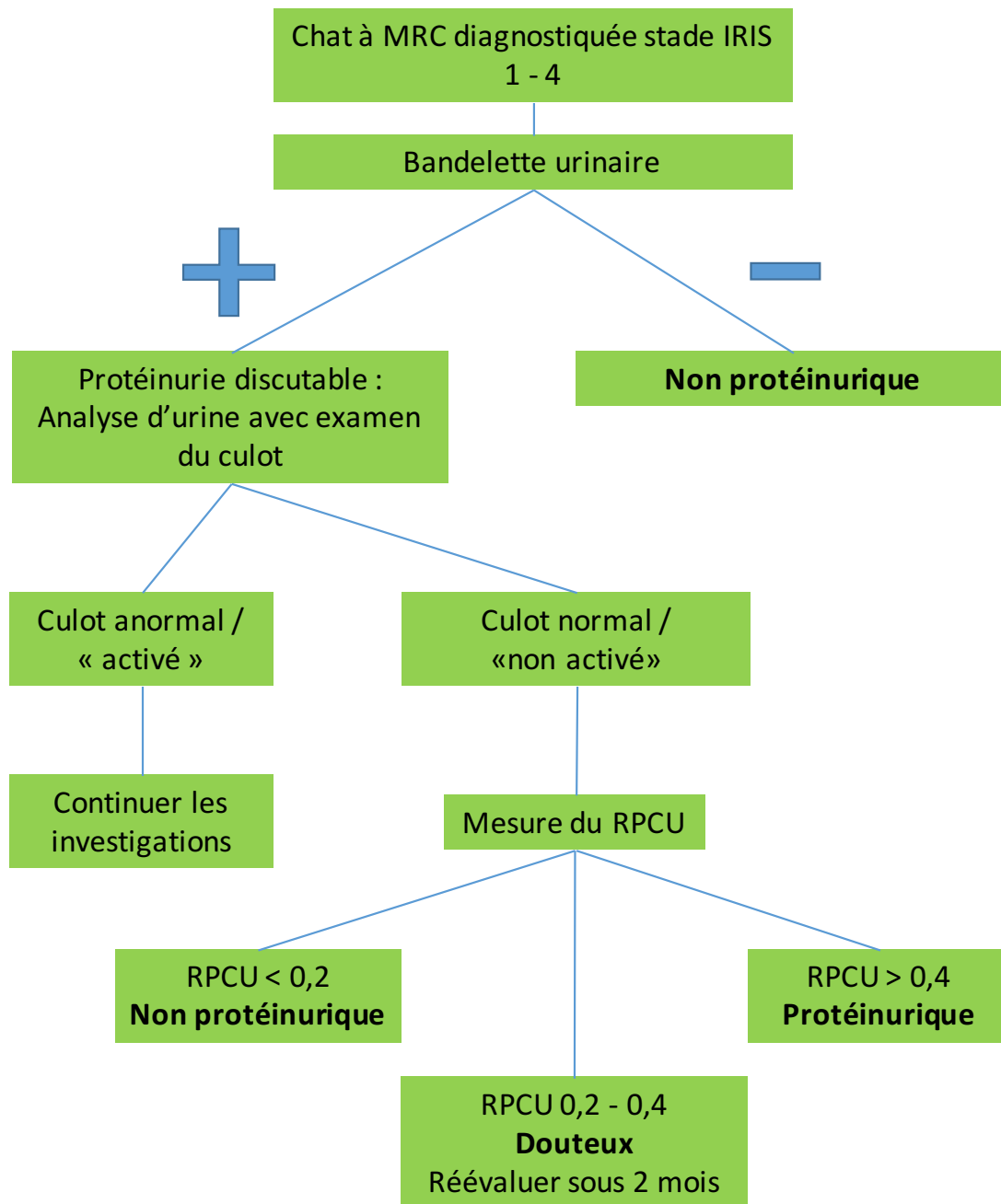
31. Ruster, C. and G. Wolf (2011), *Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(7): p. 1189-99.
32. Juknevičius, I., et al. (2004), *Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta*. Am J Physiol Renal Physiol, 2004. **286**(6): p. F1059-62.
33. Huang, Y., et al. (2006), *Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms*. Kidney Int, 2006. **69**(1): p. 105-13.
34. Lawson, J., et al. (2015), *Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: known mediators and mechanisms of injury*. Vet J, 2015. **203**(1): p. 18-26.
35. Boyd, L.M., et al. (2008), *Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002)*. J Vet Intern Med, 2008. **22**(5): p. 1111-7.
36. Chalhoub, S., C. Langston, and A. Eatroff (2011), *Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new*. J Feline Med Surg, 2011. **13**(9): p. 629-40.
37. Norman, J.T., I.M. Clark, and P.L. Garcia (2000), *Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts*. Kidney Int, 2000. **58**(6): p. 2351-66.
38. Elliott, J., H.M. Syme, and P.J. Markwell (2003), *Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function*. J Small Anim Pract, 2003. **44**(6): p. 261-8.
39. Neumann, J., et al. (2004), *Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment*. Kidney Int, 2004. **65**(5): p. 1568-76.
40. Brown, C.A., et al. (2016), *Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses*. Vet Pathol, 2016. **53**(2): p. 309-26.
41. Brown, S., et al. (2007), *Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats*. J Vet Intern Med, 2007. **21**(3): p. 542-58.
42. Elliott, J. and P.J. Barber (1998), *Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995*. J Small Anim Pract, 1998. **39**(2): p. 78-85.
43. Stephen J. Ettinger, E.C.F., Etienne Côté (2018), *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and the cat*. 2018: Eighth edition. St. Louis, Mo. : Elsevier Saunders, [2016] ©2016.
44. Goldstein, R.E., et al. (1998), *Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure*. J Am Vet Med Assoc, 1998. **213**(6): p. 826-8.
45. Hori, Y., et al. (2018), *Relationship between indirect blood pressure and various stages of chronic kidney disease in cats*. J Vet Med Sci, 2018. **80**(3): p. 447-452.
46. R Heiene, H.L. *Glomerular filtration rate in dogs and cats (2013)*. 2013. URL: <http://www.iris-kidney.com/education/gfr.html>, consulté le: 27/04/2018.

47. O'Neill, D.G., et al. (2013), *Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival*. J Vet Intern Med, 2013. **27**(4): p. 814-21.
48. Hall, J.A., et al. (2014), *Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease*. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2014. **28**(6): p. 1676-1683.
49. ADJ Watson, H.L., J Elliott *Urine Specific Gravity*. 2015. URL: http://www.iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html, consulté le: 01/05/2018.
50. Polzin, D.J. (2013), *Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats*. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2013. **23**(2): p. 205-15.
51. IRIS *Treatment Recommendations for CKD in Cats*. 2015. URL: <http://www.iris.kidney.com/>, consulté le: 02/05/2018.
52. Barber, P.J., et al. (1999), *Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat*. J Small Anim Pract, 1999. **40**(2): p. 62-70.
53. Plumb, D.C. (2005), *Plumbs veterinary drug handbook 7th edition*. 2005: Fifth edition. Stockholm, Wis. : PhrmaVet ; Ames, Iowa : Distributed by Blackwell Pub., [2005] ©2005.
54. Brown, S.A., et al. (2001), *Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency*. Am J Vet Res, 2001. **62**(3): p. 375-83.
55. Sent, U., et al. (2015), *Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease*. J Vet Intern Med, 2015. **29**(6): p. 1479-87.
56. DEVAUX, J., *Evaluation par scintigraphie de l'efficacité du bénazépril chez des chats insuffisants rénaux chroniques de stade 2 de la classification IRIS*. 2006, ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT.
57. Quimby, J.M. and K.F. Lunn (2013), *Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial*. Vet J, 2013. **197**(3): p. 651-5.
58. Quimby, J.M., et al. (2015), *Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial*. J Feline Med Surg, 2015. **17**(8): p. 692-7.
59. Chalhoub, S., C.E. Langston, and J. Farrelly (2012), *The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases*. J Vet Intern Med, 2012. **26**(2): p. 363-9.
60. Sahay, M. and R.K. Sahay (2012), *Low renin hypertension*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(5): p. 728-39.
61. Mishina, M., et al. (1998), *Non-invasive blood pressure measurements in cats: clinical significance of hypertension associated with chronic renal failure*. J Vet Med Sci, 1998. **60**(7): p. 805-8.

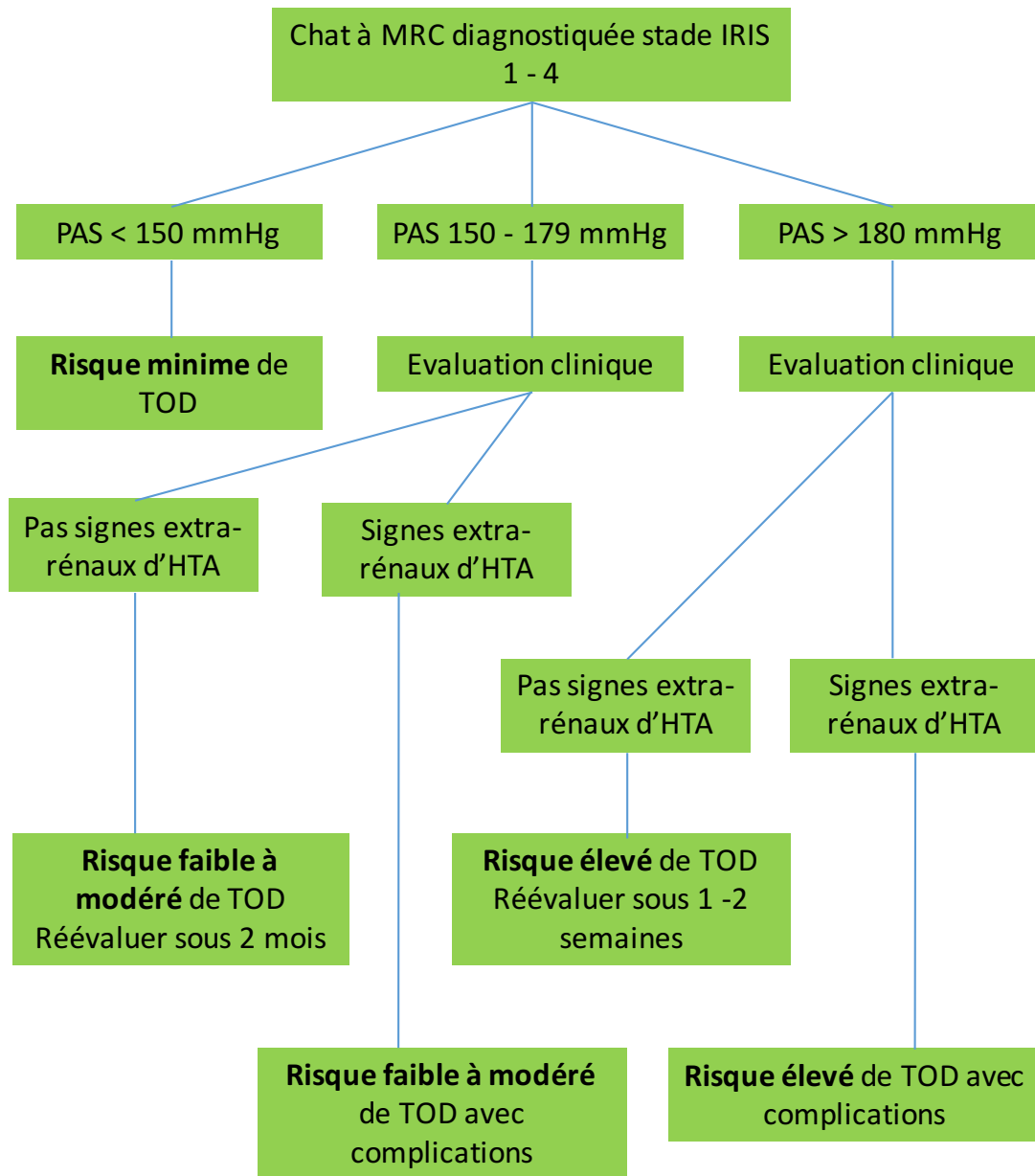
62. Jepson, R.E., H.M. Syme, and J. Elliott (2014), *Plasma renin activity and aldosterone concentrations in hypertensive cats with and without azotemia and in response to treatment with amlodipine besylate*. J Vet Intern Med, 2014. **28**(1): p. 144-53.
63. Olivieri, O., et al. (2004), *Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(9): p. 4221-6.
64. Newton-Cheh, C., et al. (2007), *Clinical and Genetic Correlates of Aldosterone-to-Renin Ratio and Relations to Blood Pressure in a Community Sample*. Hypertension, 2007. **49**(4): p. 846-856.
65. Chen, W.-G., et al. (2015), *Aldosterone-to-renin ratio acts as the predictor distinguishing the primary aldosteronism from chronic kidney disease*. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015. **8**(6): p. 6901-6909.
66. Djajadiningrat-Laanen, S.C., et al. (2013), *Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats*. J Vet Intern Med, 2013. **27**(6): p. 1493-9.
67. Syme, H.M., et al. (2007), *Measurement of aldosterone in feline, canine and human urine*. J Small Anim Pract, 2007. **48**(4): p. 202-8.
68. van den Heuvel, M., et al. (2011), *Urinary renin, but not angiotensinogen or aldosterone, reflects the renal renin-angiotensin-aldosterone system activity and the efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in the kidney*. J Hypertens, 2011. **29**(11): p. 2147-55.
69. Yukimura, T., et al. (1984), *Urinary excretion of renin and its biochemical properties in dogs*. Hypertension, 1984. **6**(6 Pt 1): p. 837-42.
70. Bailie, M.D., V.S. Donoso, and T.M. Porter (1983), *Urinary excretion of renin in the dog: effect of changes in plasma renin*. J Pharmacol Exp Ther, 1983. **225**(2): p. 366-71.
71. Roksnoer, L.C., et al. (2013), *Urinary markers of intrarenal renin-angiotensin system activity in vivo*. Curr Hypertens Rep, 2013. **15**(2): p. 81-8.
72. Ash, R.A., A.M. Harvey, and S. Tasker (2005), *Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases*. J Feline Med Surg, 2005. **7**(3): p. 173-82.
73. Mary Anna Thrall, G.W., Robin W. Allison, Terry W. Campbell (2012), *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Second ed. 2012: Wiley-Blackwell. 762.
74. Hene, R.J., et al. (1987), *Effect of high-dose aldosterone infusions on renal electrolyte excretion in patients with renal insufficiency*. Am J Nephrol, 1987. **7**(1): p. 33-7.
75. Horisberger, J.D. and J. Diezi (1983), *Effects of mineralocorticoids on Na⁺ and K⁺ excretion in the adrenalectomized rat*. Am J Physiol, 1983. **245**(1): p. F89-99.
76. Dow, S.W., et al. (1987), *Potassium depletion in cats: renal and dietary influences*. J Am Vet Med Assoc, 1987. **191**(12): p. 1569-75.

77. Corvol, P., et al. (1977), *Effect of acute potassium loading on plasma renin and on urinary aldosterone in rats*. *Endocrinology*, 1977. **100**(4): p. 1008-13.
78. Gardner, S.Y., et al. (2007), *Estimation of 24-h aldosterone secretion in the dog using the urine aldosterone:creatinine ratio*. *J Vet Cardiol*, 2007. **9**(1): p. 1-7.
79. Atkins, C.E., et al. (2012), *Utility of urinary aldosterone measurement in quantitating RAAS activation*. *J Vet Pharmacol Ther*, 2012. **35**(5): p. 512-5; author reply 516-8.
80. Sayer, M.B., et al. (2009), *Acute effect of pimobendan and furosemide on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs*. *J Vet Intern Med*, 2009. **23**(5): p. 1003-6.
81. Vaden, S.L. and J. Elliott (2016), *Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2016. **46**(6): p. 1115-30.

Annexe 1 : Arbre décisionnel pour la sous-classification IRIS pour la protéinurie



Annexe 2 : Arbre décisionnel pour la sous-classification IRIS pour la PAS / risques de TOD



LECOMTE Antoine

ÉVALUATION DE L'HYPERALDOSTÉRONISME SECONDAIRE RÉNALE DANS LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE DÉBUTANTE CHEZ LE CHAT.

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon 16 octobre 2018

RESUME :

Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) joue un rôle prépondérant dans les maladies rénales chroniques (MRC) du chat. S'il est une des cibles thérapeutiques majeures dans cette maladie, le rôle du SRAA sur l'initiation et la progression de la MRC n'est pas clairement élucidé.

Le but de cette thèse est, dans un premier temps, d'établir le cadre bibliographique de la physiopathologie de la MRC, de sa prise en charge médicale et des connaissances actuelles sur l'activation du SRAA chez le patient atteint.

Dans un second temps, le but est d'évaluer l'activation du SRAA expérimentalement chez une quarantaine de chats sains ou en stade précoce de MRC. L'étude est prospective avec cas témoin. Les animaux sont recrutés dans des cliniques de l'ouest lyonnais et des prélèvements de sérum / plasma et des urines sont réalisés. Sur ces échantillons sont dosés des paramètres liés à l'activation du SRAA de manière directe et indirecte : aldostérone plasmatique et urinaire, activité de la rénine plasmatique, natrémie, kaliémie et fractions d'excrétion urinaire en sodium et potassium.

Ainsi, chez les chats malades, on montre l'existence d'un hyperaldostéronisme, sans augmentation significative de l'activité de la rénine plasmatique. On montre aussi une augmentation significative de la fraction d'excrétion en potassium. Paradoxalement, on observe une diminution de de l'aldostérone urinaire et une augmentation de la fraction d'excrétion en sodium. Enfin, la mesure de l'activité de la rénine urinaire a été un échec.

MOTS CLES :

- Système rénine angiotensine
- Aldostérone
- Insuffisance rénale chronique

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur JP. Fauvel
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur T. Buronfosse
2ème Assesseur :	Madame le Professeur E. Krafft

DATE DE SOUTENANCE : 16 octobre 2018