

**VETAGRO SUP
CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2019 – Thèse n°070

***ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARÉE DES BÉNÉFICES
ET RISQUES DU TORASÉMIDE ET DU FUROSÉMIDE DANS
LE TRAITEMENT DES ŒDÈMES CHEZ LE CHIEN***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 25 Octobre 2019
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

EDEVENOT Alice



VetAgro Sup



**VETAGRO SUP
CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2019 – Thèse n°070

***ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARÉE DES BÉNÉFICES
ET RISQUES DU TORASÉMIDE ET DU FUROSÉMIDE DANS
LE TRAITEMENT DES ŒDÈMES CHEZ LE CHIEN***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 25 Octobre 2019
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

EDEVENOT Alice



VetAgro Sup



LISTE DES ENSEIGNANTS DU CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Mise à jour le 1^{er} septembre 2019

| | | | |
|---------------------|---------------|----------------------|-----------------------|
| ABITBOL | Marie | DEPT-BASIC-SCIENCES | Professeur |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| JOSSON-SCHRAMME | Anne | DEPT-BASIC-SCIENCES | Maître de conférences |
| 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 | Dorothée | DEPT-ELEVAGE-SPV | Maître de conférences |
| LEFEBVRE | Sébastien | DEPT-BASIC-SCIENCES | Maître de conférences |
| LEFRANC-POHL | Anne-Cécile | DEPT-BASIC-SCIENCES | Maître de conférences |
| LEGROS | Vincent | DEPT-ELEVAGE-SPV | Maître de conférences |
| LEPAGE | Olivier | DEPT-AC-LOISIR-SPORT | Professeur |
| LOUZIER | Vanessa | DEPT-BASIC-SCIENCES | Professeur |
| MARCHAL | Thierry | DEPT-AC-LOISIR-SPORT | Professeur |
| 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 |
| 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 |
| SERGENTET | Delphine | DEPT-ELEVAGE-SPV | Professeur |
| THIEBAULT | Jean-Jacques | DEPT-BASIC-SCIENCES | Maître de conférences |
| THOMAS-CANCIAN | Aurélié | DEPT-AC-LOISIR-SPORT | Maître de conférences |
| TORTEREAU | Antonin | DEPT-AC-LOISIR-SPORT | Maître de conférences |
| VIGUIER | Eric | DEPT-AC-LOISIR-SPORT | Professeur |
| VIRIEUX-WATRELOT | Dorothée | DEPT-AC-LOISIR-SPORT | Maître de conférences |
| ZENNER | Lionel | DEPT-ELEVAGE-SPV | Professeur |

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-François MORNEX

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Vanessa LOUZIER

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir encadrée dans mon travail avec détermination, pour votre bonne humeur lors de nos échanges.
Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de juger mon travail avec intérêt, pour votre gentillesse et votre pédagogie au cours de ces années passées à l'école.
Sincères remerciements.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Table des figures | 13 |
| Table des tableaux | 15 |
| Liste des abréviations..... | 17 |
| Introduction..... | 19 |
| PARTIE I : LES ŒDÈMES : ORIGINE ET FORMATION..... | 21 |
| I. Microcirculation..... | 22 |
| A. Loi de Starling | 22 |
| B. Mécanismes de filtration et réabsorption..... | 23 |
| II. Physiopathologie | 24 |
| A. Augmentation de la pression hydrostatique capillaire | 24 |
| 1. Augmentation de la pression hydrostatique généralisée | 25 |
| 2. Augmentation localisée de la pression hydrostatique | 27 |
| B. Diminution de la pression oncotique | 28 |
| C. Augmentation de la perméabilité vasculaire | 29 |
| 1. Augmentation de l'espace intercellulaire endothélial au niveau des veinules..... | 29 |
| 2. Transcytose..... | 29 |
| 3. Lésions endothéliales directes | 29 |
| 4. Lésions médiées par les leucocytes..... | 29 |
| 5. Diffusion liquidienne des vaisseaux néoformés | 30 |
| D. Diminution du drainage lymphatique | 30 |
| III. Études des œdèmes chez le chien..... | 31 |
| A. Présentation des différentes localisations d'œdèmes | 31 |
| B. Physiopathologie de l'œdème pulmonaire | 32 |
| 1. Œdème pulmonaire cardiogénique..... | 32 |
| 2. Œdème pulmonaire non cardiogénique | 34 |
| C. Œdèmes et cardiopathies chez le chien..... | 35 |
| 1. Principales cardiopathies chez le chien..... | 35 |
| 2. Maladie valvulaire dégénérative | 35 |
| D. Autres affections pouvant causer des œdèmes..... | 39 |
| PARTIE II : INTÉRÊT DES DIURÉTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES ŒDÈMES..... | 43 |
| I. Bilan hydrique au niveau des reins | 44 |
| A. Rôles des reins..... | 44 |
| B. Tube contourné proximal..... | 44 |
| C. Importance de l'anse de Henlé | 44 |
| D. Tube contourné distal et tube collecteur..... | 46 |
| II. Présentation des différents diurétiques | 49 |
| A. Généralités | 49 |

| | | |
|--|---|-----------|
| B. | Diurétiques de l'anse de Henlé | 50 |
| 1. | Action sur le néphron | 50 |
| 2. | Autres actions..... | 52 |
| 3. | Indications | 52 |
| C. | Les autres diurétiques | 53 |
| 1. | Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique..... | 53 |
| 2. | Diurétiques osmotiques | 54 |
| 3. | Diurétiques thiazidiques..... | 55 |
| 4. | Diurétiques épargnant le potassium | 56 |
| PARTIE III : ÉTUDE COMPARATIVE DU FUROSÉMIDE ET DU TORASÉMIDE | | 59 |
| I. | Propriétés diurétiques et physico-chimiques | 62 |
| A. | Formule chimique..... | 62 |
| B. | Pharmacocinétique et pharmacodynamique..... | 63 |
| 1. | Absorption | 64 |
| 2. | Distribution..... | 65 |
| 3. | Biotransformation | 67 |
| 4. | Élimination..... | 67 |
| C. | Comparaison des effets diurétiques du furosémide et du torasémide | 71 |
| 1. | Effets sur la diurèse | 71 |
| 2. | Effets sur la composition ionique de l'urine..... | 72 |
| II. | Résistance aux diurétiques..... | 74 |
| A. | Mise en évidence du phénomène de résistance..... | 74 |
| B. | Mécanismes mis en jeu | 75 |
| 1. | Rappels sur le fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone..... | 75 |
| a. | L'appareil juxta-glomérulaire | 75 |
| b. | Origine de l'angiotensine II..... | 76 |
| c. | Effets de l'angiotensine II | 77 |
| d. | Contrôle de la synthèse de rénine..... | 78 |
| e. | Effets de l'aldostérone | 79 |
| 2. | Rôle des cellules de la macula densa | 80 |
| 3. | Surexpression de transporteurs rénaux..... | 81 |
| 4. | Intervention des barorécepteurs | 83 |
| 5. | Intervention de récepteurs volumiques..... | 84 |
| 6. | Effets du torasémide sur l'aldostérone | 86 |
| C. | Stratégies permettant de diminuer la résistance aux diurétiques..... | 88 |
| 1. | Augmentation de la dose et de la fréquence d'administration des diurétiques | 88 |
| 2. | Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine | 88 |
| 3. | Ajout d'un autre diurétique..... | 89 |
| 4. | Mesures alimentaires | 89 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 5. | Stratégies à développer..... | 90 |
| D. | Bilan..... | 90 |
| III. | Utilisation du furosémide et du torasémide en clinique..... | 91 |
| A. | Comparaison du torasémide et du furosémide sur la mortalité et les signes cliniques liés à l'ICC chez le chien..... | 91 |
| 1. | Mortalité..... | 91 |
| 2. | Amélioration des signes cliniques..... | 92 |
| 3. | Effets cardio-vasculaires des diurétiques de l'anse..... | 93 |
| a. | Effet anti-fibrosant cardiaque..... | 93 |
| b. | Effet anti-hypertenseur..... | 94 |
| B. | Posologie..... | 95 |
| 1. | Administration par voie orale..... | 95 |
| 2. | Administration parentérale..... | 96 |
| C. | Effets indésirables..... | 96 |
| 1. | Effets sur la diurèse..... | 96 |
| 2. | Effets sur les paramètres rénaux..... | 97 |
| a. | Créatinine et urée..... | 97 |
| b. | Stade IRIS..... | 97 |
| 3. | Effets sur les électrolytes et l'hydratation..... | 98 |
| 4. | Effets digestifs..... | 100 |
| 5. | Ototoxicité..... | 100 |
| 6. | Autres effets indésirables..... | 100 |
| D. | Interactions médicamenteuses..... | 102 |
| E. | Spécialités vétérinaires disponibles..... | 104 |
| 1. | Spécialités vétérinaires..... | 104 |
| 2. | Coût des traitements..... | 106 |
| | Discussion..... | 107 |
| | Conclusion..... | 109 |
| | Bibliographie..... | 111 |

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Représentation schématique des différentes pressions mises en jeu dans les mécanismes de filtration et réabsorption..... | 23 |
| Figure 2 : Mécanisme de filtration et réabsorption le long d'un capillaire..... | 23 |
| Figure 3 : Augmentation de la pression hydrostatique capillaire et répercussions sur le phénomène de réabsorption..... | 24 |
| Figure 4 : Diminution de la pression oncotique capillaire et répercussions sur le phénomène de réabsorption..... | 28 |
| Figure 5 : Ascite chez une chienne croisée Berger atteinte d'insuffisance cardiaque congestive..... | 31 |
| Figure 6 : Représentation schématique de la barrière alvéolo-capillaire..... | 32 |
| Figure 7 : Représentation schématique de la formation d'œdème pulmonaire provoqué par une augmentation de la pression hydrostatique capillaire..... | 33 |
| Figure 8 : Radiographie thoracique d'un chien présentant un œdème pulmonaire cardiogénique, principalement localisé en région péri-hilaire..... | 34 |
| Figure 9 : Lésions macroscopiques d'endocardiose mitrale..... | 36 |
| Figure 10 : Œdèmes de Quincke dus à des piqûres d'insecte chez un Boston terrier et un Parson russell..... | 40 |
| Figure 11 : Œdèmes localisés à un membre consécutifs à un bandage trop serré | 41 |
| Figure 12 : Œdème d'un membre thoracique consécutif à une compression vasculaire par des tumeurs mammaires..... | 41 |
| Figure 13 : Mécanisme de concentration des urines au niveau de l'anse de Henlé : l'effet élémentaire..... | 45 |
| Figure 14 : Formation d'un gradient cortico-papillaire au niveau de l'anse de Henlé..... | 46 |
| Figure 15 : Mode d'action cellulaire de l'ADH..... | 47 |
| Figure 16 : Représentation schématique de l'importance du gradient cortico-papillaire pour la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur..... | 48 |
| Figure 17 : Lieux d'action des différents diurétiques sur le néphron..... | 49 |
| Figure 18 : Représentation schématique des transporteurs au niveau d'une cellule de la branche ascendante large de l'anse de Henlé..... | 50 |
| Figure 19 : Représentation schématique des transporteurs ioniques au niveau d'une cellule du tubule proximal..... | 54 |
| Figure 20 : Représentation schématique des transporteurs au niveau d'une cellule du tube contourné distal..... | 55 |
| Figure 21 : Représentation schématique des différents transporteurs au niveau des cellules du tube collecteur..... | 56 |
| Figure 22 : Article résumant les principaux bénéfices et risques du torasémide par rapport au furosémide..... | 61 |
| Figure 23 : Formule chimique du furosémide..... | 62 |

| | |
|--|----|
| Figure 24 : Formule chimique du torasémide..... | 62 |
| Figure 25 : Structure moléculaire tridimensionnelle du furosémide..... | 63 |
| Figure 26 : Structure moléculaire tridimensionnelle du torasémide..... | 63 |
| Figure 27 : Représentation schématique du transport des diurétiques de l'anse par les transporteurs d'anions organiques..... | 66 |
| Figure 28 : Courbe dose-réponse des diurétiques de l'anse de Henlé..... | 72 |
| Figure 29 : Représentation schématique de l'appareil juxtaglomérulaire..... | 75 |
| Figure 30 : Représentation schématique des organes intervenant dans la synthèse de l'angiotensine II..... | 76 |
| Figure 31 : Représentation schématique du mode d'action de l'angiotensine II sur un récepteur AT1..... | 77 |
| Figure 32 : Principaux effets biologiques de l'angiotensine II et de l'aldostérone..... | 79 |
| Figure 33 : Schéma récapitulatif des mécanismes de résistance au furosémide..... | 85 |

Table des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau I : Causes possibles d'hypoprotéinémie chez les carnivores domestiques..... | 28 |
| Tableau II : Stades de maladie valvulaire dégénérative chez le chien et traitements conseillés d'après le consensus ACVIM 2019..... | 37 |
| Tableau III : Résumé des principales indications des diurétiques en médecine vétérinaire.... | 58 |
| Tableau IV : Durées de demi-vie (en heures) du furosémide et du torasémide chez l'homme en fonction de l'état de santé des patients..... | 68 |
| Tableau V : Comparaison des effets diurétiques du furosémide en fonction de son mode d'administration chez des chiens sains..... | 69 |
| Tableau VI : Comparaison des valeurs pharmacocinétiques du furosémide et du torasémide administrés par voie orale chez des chiens sains..... | 70 |
| Tableau VII : Evolution de la concentration plasmatique en angiotensine II en fonction du traitement administré et de la présence ou non d'une régurgitation mitrale..... | 83 |
| Tableau VIII : Variations des concentrations électrolytiques sanguines consécutives à un traitement au furosémide ou au torasémide chez le chien..... | 99 |
| Tableau IX : Comparaison des interactions médicamenteuses du furosémide et du torasémide..... | 102 |
| Tableau X : Bilan des spécialités vétérinaires françaises contenant du furosémide ou du torasémide..... | 104 |
| Tableau XI : Indications d'utilisation des spécialités vétérinaires dont le principe actif est le furosémide ou le torasémide..... | 105 |
| Tableau XII : Récapitulatif des prix de différents médicaments vétérinaires dont le principe actif est le furosémide ou le torasémide..... | 106 |
| Tableau XIII : Prix moyens en euros par kilogramme de poids corporel et par jour, pour un traitement au furosémide à 5 mg/kg/j ou au torasémide à 0,25 mg/kg/j..... | 106 |

Liste des abréviations

| Abréviation | Signification |
|-------------|--|
| a-KG | Acéto-glutarate |
| AC | Adényl-cyclase |
| ACTH | Hormone corticotrope |
| ACVIM | <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> Collège américain de médecine interne vétérinaire |
| ADH | Hormone anti-diurétique Vasopressine |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AMP (c) | Adénosine monophosphate (cyclique) |
| ANP | Peptide atrial natriurétique |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| BNP | Peptide cérébral natriurétique Peptide natriurétique de type B |
| CARPODIEM | <i>CA</i> nine <i>Relief of Pulmonary Oedema by a D</i> luretic <i>E</i> asy <i>M</i> anagement |
| DAH | Diurétique de l'anse de Henlé |
| DC | Débit cardiaque |
| DFG | Débit de filtration glomérulaire |
| ECA | Enzyme de conversion de l'angiotensine |
| ET-1 | Endothéline 1 |
| FC | Fréquence cardiaque |
| GR | Glomérule rénal |
| ICC | Insuffisance cardiaque congestive |
| IECA | Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine |
| IgE | Immunoglobuline E |
| IP3 | Inositol triphosphate |
| IRIS | <i>International Renal Interest Society</i> |
| MVD | Maladie valvulaire dégénérative |
| NKCC1 | Transporteur membranaire Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ de type 1 |
| NKCC2 | Transporteur membranaire Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ de type 2 |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OAP | Œdème aigu du poumon |
| OAT1, 3, 4 | Protéine de transport d'anion organique de type 1, 3, 4 |
| PA | Pression artérielle |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| RVP | Résistances vasculaires périphériques |
| SAFEDIEM | <i>SAF</i> ETY <i>D</i> luretic <i>E</i> asy <i>M</i> anagement |
| SRAA | Système rénine-angiotensine-aldostérone |
| TC | Tube collecteur |
| TCD | Tube contourné distal |
| TCP | Tube contourné proximal |
| TEST | <i>Short Term Efficacy and Safety of Torasemide compared to furosemide</i> Efficacité à court terme du torasémide en comparaison avec le furosémide |
| TGFB1 | Facteur de croissance transformant 1 |
| VES | Volume d'éjection systolique |

Introduction

En médecine vétérinaire, les maladies cardiaques à l'origine d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) sont fréquentes. Elles peuvent provoquer un œdème pulmonaire dont la prise en charge passe par l'utilisation de plusieurs molécules et en particulier des diurétiques. Il en existe plusieurs classes en fonction de leur site d'action sur le néphron. Les diurétiques de l'anse de Henlé, comme le furosémide et le torasémide, agissent sur la branche ascendante large de l'anse de Henlé en inhibant un transporteur ionique, ce qui provoque une diminution de la réabsorption d'eau et de sodium. Les diurétiques de l'anse sont indiqués lors d'œdèmes liés à une ICC (ascite, œdème pulmonaire, épanchement pleural), de surcharge hydrosodée, de cirrhose, d'insuffisance rénale ou de syndrome néphrotique, et peuvent également être utilisés dans les cas d'hyperkaliémie ou d'hypercalcémie sévère (indication plus rare) (Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2016c).

Actuellement, le furosémide est le diurétique de l'anse utilisé en première intention chez les chiens et les chats. Au cours des traitements de longue durée, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et les modifications structurales du néphron provoquent une diminution de l'efficacité du furosémide ; il s'agit d'un phénomène de tolérance. Un nouveau diurétique de l'anse de Henlé a fait son arrivée sur le marché du médicament vétérinaire en 2015 : le torasémide. Ce diurétique est déjà très utilisé chez l'homme en cas d'insuffisance cardiaque congestive. Par rapport au furosémide, il diminue la mortalité et la morbidité des patients atteints d'insuffisance cardiaque, ce qui a notamment été montré dans l'étude TORIC. Cette molécule, sûre et bien tolérée chez l'homme, provoque entre autres moins de pertes potassiques que le furosémide (Diez and Cosin, 2002; DiNicolantonio, 2012).

Quelles sont les avantages du torasémide par rapport au furosémide ? Son utilisation provoque-t-elle des effets indésirables différents de ceux engendrés par le furosémide ? Sur quelles études, réalisées chez le chien, pouvons-nous baser notre réflexion ?

A ce jour, peu d'études ont comparé les effets du furosémide à ceux du torasémide sur des chiens, qu'ils soient sains ou atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

- « *The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats* » est une étude réalisée en 2003 par Uechi et son équipe. Cinq chiens servaient de témoins et 5 autres chiens présentaient une maladie valvulaire dégénérative (MVD) induite chirurgicalement. Ils recevaient un placebo, du torasémide à 0,2 mg/kg ou du furosémide à 1 ou 3 mg/kg par voie orale pendant 7 jours. Une étude similaire sur les chats a également été menée par ces auteurs.
- « *Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs* » est une étude réalisée en 2007 par Hori et son équipe. Huit chiens sains recevaient un placebo, du torasémide à 0,2 mg/kg 2 fois par jour ou du furosémide à 2 mg/kg 2 fois par jour par voie orale pendant 14 jours.
- « *Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease* » est une étude réalisée en 2012 par Peddle et son équipe. Sept chiens atteints de MVD recevaient du furosémide ou du torasémide à 1/10^e de la dose de furosémide, 2 fois par jour par voie orale pendant 7 jours.

- « *Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study* » est une étude publiée par Chetboul et son équipe en 2017. Trois cent soixante-six chiens atteints de MVD ont été répartis en 2 groupes, séparant les chiens atteints d'ICC au moment de l'inclusion dans l'étude de ceux ayant déjà présenté un épisode d'ICC mais étant stables au moment de l'étude. Ils recevaient du torasémide de 0,1 à 0,8 mg/kg une fois par jour ou du furosémide de 1 à 5 mg/kg 2 fois par jour par voie orale pendant 3 mois.
- « *Efficacy and safety of torasemide as first line treatment of pulmonary oedema in dogs with congestive heart failure due to degenerative mitral valve disease in comparison with a reference product « CARPODIEM Study »* » est une étude réalisée par Besche et son équipe en 2017. CARPODIEM est l'abréviation de « *CANine Relief of Pulmonary Oedema by a Diuretic Easy Management* ». Trois cent vingt-et-un chiens atteints de MVD ont été inclus dans l'étude et recevaient par voie orale soit du torasémide de 0,13 à 0,26 mg/kg une fois par jour, soit du furosémide de 1,3 mg/kg à 3,5 mg/kg en 2 administrations journalières pendant 3 mois.
- « *Long-term safety of torasemide in the treatment of pulmonary oedema in dogs with congestive heart failure due to degenerative mitral valve disease in comparison with a reference product « SAFEDIEM Study »* » est une étude réalisée par Besche et son équipe en 2017. SAFEDIEM est l'abréviation de « *SAFEty Diuretic Easy Management* ». Quarante et un chiens inclus initialement dans l'étude CARPODIEM ont été suivis pendant 6 mois et recevaient par voie orale soit du torasémide à 0,13 mg/kg une fois par jour, soit du furosémide à 1,3 mg/kg en 2 administrations journalières. Les chiens inclus présentaient une maladie cardiaque stable.

Cependant, ces deux dernières études, CARPODIEM et SAFEDIEM, bien qu'ayant constitué une partie du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ISEMID®, n'ont pas été publiées à ce jour et n'ont donc pas été validées par la communauté scientifique.

Les autres études réalisées chez le chien ont été conduites sur le torasémide ou le furosémide mais n'ont pas fait l'objet d'une comparaison.

Ainsi, cette thèse a pour but de dresser un état des lieux des études réalisées chez le chien concernant les bénéfices et risques du torasémide et du furosémide, tout en prenant en compte les données établies chez l'homme et les animaux de laboratoire afin de compléter notre étude. Ce travail a fait l'objet d'une publication d'un article dans *Le Point Vétérinaire* du mois de juillet/août 2018.

Nous réaliserons tout d'abord des rappels de physiopathologie concernant la formation des œdèmes puis aborderons les indications des diurétiques et leur mode d'action. Enfin, nous dresserons une comparaison du furosémide et du torasémide chez le chien.

PARTIE I :

LES ŒDÈMES :

ORIGINE ET FORMATION

I. Microcirculation

A. Loi de Starling

Dans un organisme, la microcirculation est la partie du système cardio-vasculaire où ont lieu les échanges gazeux, de nutriments et de fluides. Elle comporte des artérioles, des sphincters pré-capillaires, des capillaires et des veinules.

Les échanges à travers un capillaire suivent la loi de Starling :

$$Q = K.S [(P_{H_c} - P_{H_i}) - \sigma (P_{O_c} - P_{O_i})] \text{ (Rose and Rennke, 1995) (Fig 1)}$$

Q : filtration nette à travers le capillaire

K : perméabilité de la paroi capillaire par unité de surface

S : surface disponible pour la filtration

P_{H_c} : pression hydrostatique capillaire

P_{H_i} : pression hydrostatique du fluide interstitiel

σ : coefficient de réflexion des protéines à travers la paroi capillaire

P_{O_c} : pression oncotique capillaire

P_{O_i} : pression oncotique du fluide interstitiel

La pression hydrostatique capillaire est due aux forces qu'exerce le sang sur le capillaire. Elle dépend du débit cardiaque, de la pression artérielle et donc de la vasomotricité locale. Elle est supérieure à la pression hydrostatique interstitielle, ce qui tend à faire sortir les fluides du capillaire. La différence entre les pressions hydrostatiques capillaire et interstitielle ($P_{H_c} - P_{H_i}$) est appelée pression transmurale et décroît le long du capillaire (Rose and Rennke, 1995).

La pression oncotique dépend des solutés actifs présents dans le fluide, elle est due à la présence de grosses molécules comme les protéines plasmatiques et notamment l'albumine (Rose and Rennke, 1995). La pression oncotique capillaire tend à attirer les fluides dans le vaisseau et s'oppose à la pression oncotique interstitielle. Dans les conditions physiologiques, la pression oncotique capillaire est supérieure à la pression oncotique interstitielle car cette dernière est presque nulle. Ainsi, la différence de pressions oncotiques capillaire et interstitielle est considérée comme égale à la pression oncotique capillaire. Elle tend donc à attirer l'eau contenue dans le compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire.

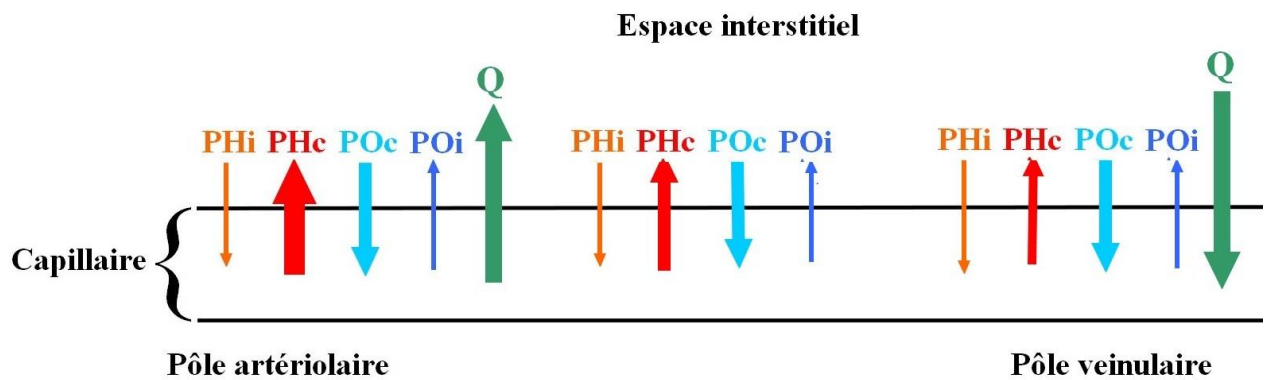


Figure 1 : Représentation schématique des différentes pressions mises en jeu dans les mécanismes de filtration et réabsorption. *PH_c* : pression hydrostatique capillaire ; *PH_i* : pression hydrostatique interstitielle ; *PO_c* : pression oncotique capillaire ; *PO_i* : pression oncotique interstitielle ; *Q* : filtration nette à travers le capillaire
D'après (Rose and Rennke, 1995)

B. Mécanismes de filtration et réabsorption

Au pôle artériolaire, la pression transmurale est supérieure à la pression oncotique capillaire : le fluide passe dans l'espace interstitiel, c'est le phénomène de filtration. Ainsi, la pression transmurale n'est pas uniforme sur toute la longueur des capillaires du fait de la baisse de pression sanguine le long de ces derniers. La filtration fait diminuer la pression transmurale le long du capillaire, qui décroît ainsi progressivement de 30 mmHg au pôle artériolaire, à 15 mmHg au pôle veinulaire. Lorsque la pression oncotique devient supérieure à la pression transmurale, ce qui est le cas au pôle veinulaire, il se produit une réabsorption (Fig 2). La différence entre les deux pressions nettes de filtration n'est pas nulle. Une petite partie du fluide filtré n'est pas réabsorbée par le capillaire et rejoint les vaisseaux lymphatiques. La lymphe de la majeure partie du corps rejoint la veine cave crâniale via le canal thoracique, tandis que la lymphe provenant du membre thoracique droit, de la tête et de l'encolure est drainée par le canal lymphatique droit (Ware, 2011).

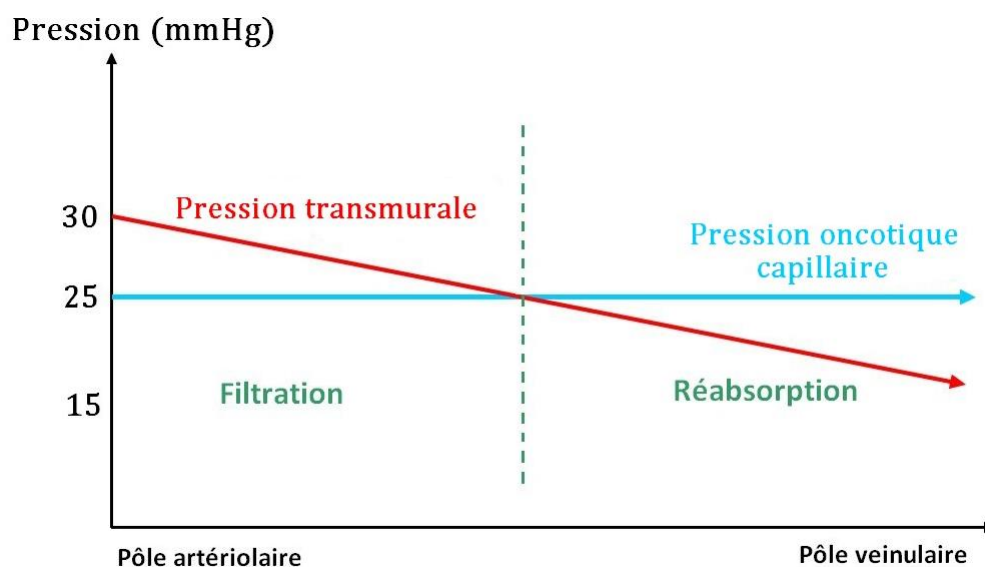


Figure 2 : Mécanisme de filtration et réabsorption le long d'un capillaire
D'après (Rose and Rennke, 1995)

II. Physiopathologie

Un œdème correspond à une accumulation anormale de liquide interstitiel dans un organe ou un tissu.

Conformément à la loi de Starling évoquée dans la *Partie I, I. A. Loi de Starling*, on comprend donc que quatre mécanismes peuvent être à l'origine de la formation des œdèmes :

- Une augmentation de la pression hydrostatique capillaire
- Une diminution de la pression oncotique capillaire
- Une diminution du drainage lymphatique
- Une augmentation de la perméabilité capillaire (King, 1999)

A. Augmentation de la pression hydrostatique capillaire

L'augmentation de la pression hydrostatique capillaire est due à une accumulation de sang dans la microcirculation, souvent causée par une stase. Cela se produit lors d'une augmentation de la volémie (rétention d'eau et de sodium dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive et de cirrhose) ou de la pression veineuse (qui peut être provoquée par une obstruction veineuse). Dans ce cas, la pression transmurale reste supérieure à la pression oncotique y compris au pôle veineux. La pression nette de filtration permet au liquide de sortir du capillaire mais il ne peut être réabsorbé au pôle veineux et reste donc dans l'interstitium, provoquant la formation d'un œdème (*Fig 3*).

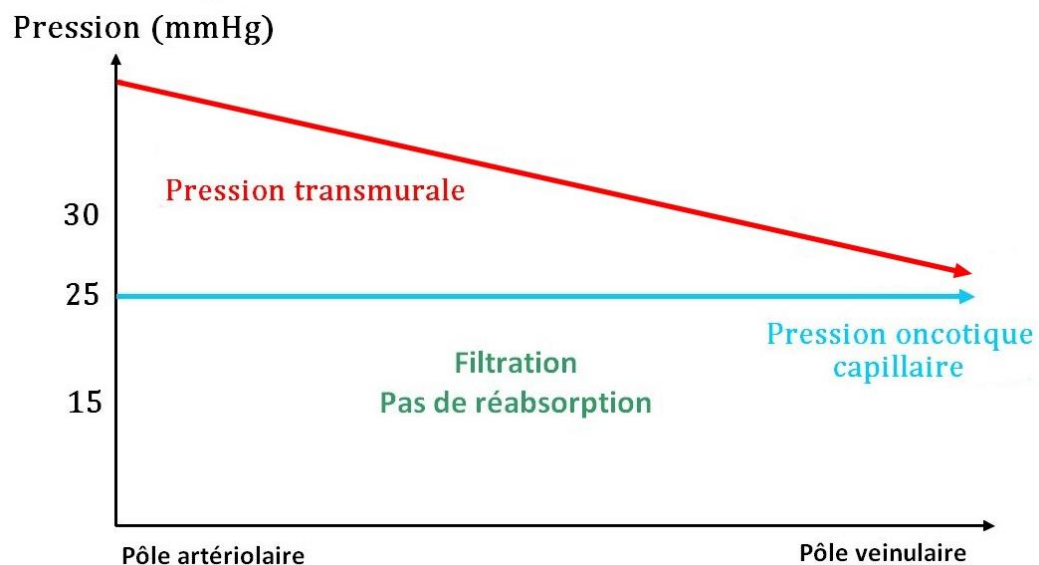


Figure 3 : Augmentation de la pression hydrostatique capillaire et répercussions sur le phénomène de réabsorption. D'après (Rose and Renke, 1995)

Grâce aux sphincters pré-capillaires, la pression hydrostatique capillaire est peu dépendante des variations de la pression artérielle. Une augmentation de la pression artérielle provoque une contraction du sphincter pré-capillaire ce qui prévient une modification de la pression hydrostatique capillaire. Il existe une régulation locale par des facteurs métaboliques (tels que l'oxyde nitrique qui provoque une vasodilatation) et un contrôle via des récepteurs à l'étirement situés dans les parois des vaisseaux. Cependant, ce n'est pas le cas à l'extrémité veineuse. Ainsi, une augmentation de la pression hydrostatique au pôle veineux provoque une augmentation de la pression hydrostatique capillaire. Si la pression transmurale reste supérieure à la pression oncotique capillaire même au pôle veinulaire, il ne se produit pas de réabsorption et le fluide filtré reste dans l'espace interstitiel. Le flux lymphatique augmente mais atteint un maximum. Quand l'accumulation de fluide interstitiel devient supérieur au flux lymphatique maximal, il se forme un œdème (Rose and Rennke, 1995; Ware, 2011).

L'augmentation de pression hydrostatique peut être localisée ou généralisée.

1. Augmentation de la pression hydrostatique généralisée

Nous prendrons l'exemple de l'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque congestive correspond à « l'incapacité du cœur à maintenir un débit cardiaque adéquat et donc de subvenir aux besoins des tissus » (Ettinger and Suter, 1970). Le rôle de pompe cardiaque n'est plus assuré, les mécanismes cardiaques de relâchement en diastole, permettant le remplissage du cœur, et de contraction en systole, à l'origine de l'éjection de sang dans les artères, perdent de l'efficacité. Une partie du sang n'est pas éjectée du ventricule au moment de la systole, ce qui provoque une diminution du volume d'éjection systolique (VES). Il existe deux cas de figure en cas d'insuffisance cardiaque, selon si elle concerne le cœur gauche ou le cœur droit.

Lors d'insuffisance cardiaque gauche, le volume d'éjection systolique du cœur gauche diminue mais le volume sanguin arrivant au cœur depuis les veines pulmonaires est constant. Il se produit alors une stase sur le territoire de la petite circulation, provoquant une augmentation de la pression hydrostatique dans la circulation pulmonaire, à l'origine de la formation d'un œdème pulmonaire.

Lors d'insuffisance cardiaque droite, le volume d'éjection systolique du cœur droit diminue ce qui provoque une augmentation de la pression hydrostatique dans les veines caves. Des œdèmes cavitaires (tels que l'ascite s'ils se situent dans la cavité abdominale ou l'épanchement pleural s'ils concernent la cavité thoracique) et sous-cutanés se forment alors.

En cas d'insuffisance cardiaque globale, les œdèmes sont généralisés.

Des mécanismes compensatoires vont par la suite aggraver la formation d'œdèmes. Lors d'insuffisance cardiaque, le volume d'éjection systolique (VES) diminue, ce qui provoque une diminution du débit cardiaque (DC). Ces deux valeurs sont liées par la relation suivante, où FC est la fréquence cardiaque :

$$DC = VES \times FC$$

La valeur de la pression artérielle (PA) est donnée par la relation suivante, où RVP sont les résistances vasculaires périphériques :

$$PA = DC \times RVP$$

Les résistances vasculaires périphériques dépendent principalement du diamètre des vaisseaux : une vasodilatation ou une vasoconstriction font respectivement diminuer ou augmenter les RVP.

Ainsi, la diminution du débit cardiaque retentit sur la pression artérielle, diminuant à son tour, et activant des systèmes neuro-hormonaux compensatoires. Des barorécepteurs cardiopulmonaires sont sensibles aux variations de pression artérielle systémique. Lorsqu'elle diminue, ces récepteurs stimulent la sécrétion de rénine ainsi que le système orthosympathique. Ce dernier libère de l'adrénaline et de la noradrénaline ayant un effet vasoconstricteur, inotrope et chronotropes positifs. De plus, les cellules de la macula densa situées au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, sensibles aux variations de concentration en chlorure de sodium, provoquent une libération de rénine lors de diminution de la volémie. Ces mécanismes ont pour conséquence l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'hypovolémie est détectée par les récepteurs sensibles au volume situés dans l'hypothalamus, ce qui génère la sécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH), qui augmente la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur (Rose and Rennke, 1995; Louzier, 2014).

Ces hormones entraînent les effets suivants, visant à rétablir la pression artérielle dans un premier temps, mais favorisant à long terme la formation d'œdème via la rétention de sodium et d'eau :

- Diminution de débit de filtration glomérulaire (vasoconstriction rénale due à l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline)
- Augmentation de la réabsorption proximale de sodium (effet de l'angiotensine II et de la noradrénaline) donc d'eau
- Augmentation de la réabsorption de sodium dans le tube contourné distal (rôle de l'aldostérone) et d'eau dans le tube collecteur (rôle de l'ADH)
- Augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité cardiaque (effets des catécholamines et de l'angiotensine II)

Lorsque l'insuffisance cardiaque n'est pas très avancée, ces mécanismes permettent de rétablir une pression artérielle normale. En effet, le retour veineux augmente ce qui améliore la contractilité cardiaque d'après la loi de Franck Starling. De plus, la vasoconstriction exercée par la noradrénaline et l'adrénaline fait augmenter les résistances vasculaires périphériques et contribue à l'augmentation de la pression artérielle, d'après la formule $PA = DC \times RVP$. Les catécholamines et l'angiotensine II font augmenter la fréquence cardiaque et améliorent sa contractilité, ce qui conduit à une augmentation du volume d'éjection systolique donc de la pression artérielle.

Cependant, dans les cas où l'insuffisance cardiaque est sévère, les mécanismes hormonaux vus précédemment ne sont pas suffisants pour rétablir un volume d'éjection systolique normal. Le débit cardiaque reste bas et continue de stimuler la réabsorption hydrosodée. Les mécanismes, pourtant compensatoires au départ, deviennent délétères : tachycardie, augmentation du retour veineux, vasoconstriction périphérique et rétention hydrosodée provoquent des remodelages cardiaques, une congestion de certains organes (foie, rate) et l'apparition d'œdèmes pouvant concerner les poumons, les cavités thoracique et abdominale ou être périphériques (Ettinger and Suter, 1970; Rose and Rennke, 1995).

2. Augmentation localisée de la pression hydrostatique

L'augmentation localisée de la pression hydrostatique peut être due à une compression veineuse provoquée par un effet garrot (pansement trop serré par exemple), ou une obstruction veineuse causée par un thrombus. Dans ce cas, la pression hydrostatique augmente en amont de l'obstacle et se répercute sur la microcirculation : la pression transmurale reste supérieure à la pression oncotique capillaire du pôle artériel au pôle veineux, ce qui ne permet pas de réabsorption du fluide filtré qui reste dans l'espace interstitiel et forme un œdème.

B. Diminution de la pression oncotique

Dans le cas où la pression oncotique est trop basse, elle reste inférieure à la pression transmurale y compris au pôle veineux (Fig 4). Le liquide interstitiel ne peut être réabsorbé et reste dans l'interstitium.

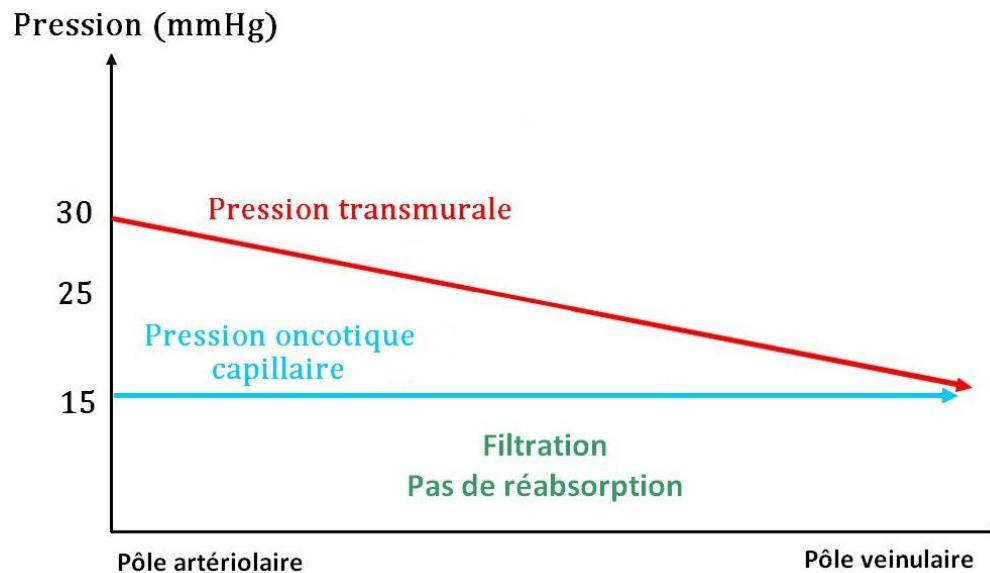


Figure 4 : Diminution de la pression oncotique capillaire et répercussions sur le phénomène de réabsorption. D'après (Rose and Renke, 1995)

La diminution de pression oncotique est due à une diminution de la concentration plasmatique en protéines. L'albumine étant à l'origine de la majeure partie de la pression oncotique, une hypoprotéinémie est souvent causée par une hypoalbuminémie. On distingue deux causes principales d'hypoalbuminémie qui sont une diminution de la synthèse de protéines ou une augmentation des pertes protéiques (King, 1999) (Tab 1). Une hypoprotéinémie peut également être la conséquence d'une hémodilution lors d'une perfusion trop agressive.

Tableau I : Causes possibles d'hypoprotéinémie chez les carnivores domestiques
D'après (Hebert and Bulliot, 2004)

| Diminution de la production ou de l'absorption | Diminution par pertes |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Syndrome de malabsorption intestinale ➤ Syndrome de maldigestion (insuffisance pancréatique exocrine) ➤ Malnutrition <ul style="list-style-type: none"> • Origine nutritionnelle • Origine parasitaire ➤ Affection hépatique chronique | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pertes rénales (glomérulopathie, syndrome néphrotique) ➤ Pertes intestinales (entéropathie exsudative) ➤ Hémorragie externe ➤ Lésions cutanées exsudatives |

C. Augmentation de la perméabilité vasculaire

L'augmentation de la perméabilité vasculaire est le plus souvent causée par des phénomènes inflammatoires, comme lors de réactions allergiques (piqûre d'insecte pouvant mener à un œdème de Quincke par exemple). L'inflammation aiguë est une réponse très rapide à une agression cellulaire et contribue à amener les leucocytes et protéines plasmatiques au niveau du site de l'agression. Elle se déroule en deux étapes : phase vasculaire (exsudative) et phase cellulaire. Nous nous intéresserons principalement à la phase vasculaire car c'est au cours de celle-ci que des œdèmes peuvent se former.

Cinq mécanismes différents sont responsables de l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

1. Augmentation de l'espace intercellulaire endothélial au niveau des veinules

En réponse à une lésion tissulaire, les mastocytes libèrent de l'histamine et de la sérotonine qui ont un effet vasodilatateur majeur. De la même manière que d'autres médiateurs de l'inflammation comme la bradykinine, la substance P et les leucotriènes, ces substances se lient à des récepteurs au niveau des cellules endothéliales des veinules. Cela provoque la contraction des protéines du cytosquelette et donc la contraction des cellules endothéliales dont la longueur diminue, à l'origine d'une augmentation de l'espace entre chacune d'entre elles. Cet espace permet le passage de fluide à travers le capillaire (King, 1999).

2. Transcytose

Des médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine stimulent les cellules endothéliales à prélever du liquide du côté vasculaire et à le faire passer du côté extracellulaire.

3. Lésions endothéliales directes

Les brûlures, infections, agents chimiques et les enzymes des neutrophiles provoquent une nécrose des cellules endothéliales des artérioles, capillaires et veinules. La mort cellulaire est responsable d'une perte d'étanchéité des vaisseaux et donc de passage de fluide vers le milieu interstitiel.

4. Lésions médiées par les leucocytes

Les leucocytes peuvent attaquer directement les vaisseaux (dans le cas d'infection de cellules endothéliales ou de réactions allergiques par exemple) et causer leur altération voire leur destruction, provoquant une perte d'étanchéité.

5. Diffusion liquidienne des vaisseaux néoformés

Les vaisseaux néoformés ne sont pas encore matures et manquent d'étanchéité. Il se produit alors un phénomène de diffusion liquidienne, favorisé par les médiateurs de l'angiogenèse tels que la substance P et l'histamine.

Cette augmentation de la perméabilité vasculaire, associée à l'augmentation de pression hydrostatique sur le site de l'inflammation, provoque la formation d'un œdème.

D. Diminution du drainage lymphatique

Le drainage lymphatique compense la différence entre filtration et réabsorption. Une obstruction des vaisseaux lymphatiques diminue donc le drainage du fluide interstitiel et provoque un œdème local. La cause traumatique est la plus fréquente. L'œdème est aggravé par la fuite de protéines dans l'interstitium, conséquence de l'augmentation de perméabilité vasculaire provoquée par l'inflammation aiguë, et comprime les vaisseaux lymphatiques ce qui aggrave le phénomène. D'autres causes sont possibles comme la présence d'un obstacle comprimant les vaisseaux lymphatiques (tumeur, abcès, organomégalie) (King, 1999).

III. Études des œdèmes chez le chien

A. Présentation des différentes localisations d'œdèmes

L'accumulation de fluide interstitiel peut se produire dans diverses localisations, qui vont dépendre de l'origine de l'œdème.

Certains œdèmes sont localisés à un territoire donné comme à un membre, la tête ou les poumons. D'autres œdèmes sont généralisés et visibles dans les parties déclives comme sur les extrémités distales des membres ou le poitrail.

Les œdèmes situés dans des cavités portent le nom d'épanchements. Ils peuvent se situer dans la cavité thoracique (épanchement pleural), abdominale (ascite) (*Fig 5*), péricardique (épanchement péricardique) ou moins fréquemment dans toute autre cavité du corps.



Figure 5 : Ascite chez une chienne croisée Berger atteinte d'insuffisance cardiaque congestive. Source : Alice Etevenot

La principale indication des diurétiques de l'anse de Henlé en médecine vétérinaire est la prise en charge de l'œdème pulmonaire, le plus souvent d'origine cardiaque. Nous détaillerons donc la physiopathologie de l'œdème pulmonaire puis celle de la maladie valvulaire dégénérative, fréquemment génératrice d'œdème pulmonaire chez le chien.

B. Physiopathologie de l'œdème pulmonaire

Les alvéoles pulmonaires sont richement vascularisées. Chaque capillaire est entouré de tissu interstitiel dont l'épaisseur varie (*Fig 6*). Le côté fin est le site des échanges gazeux alvéolo-capillaires. Le côté épais contient des fibres de collagène de type I, c'est le site où les liquides sont drainés par le système lymphatique dans les conditions physiologiques (Roch and Allardet-Servent, 2007).

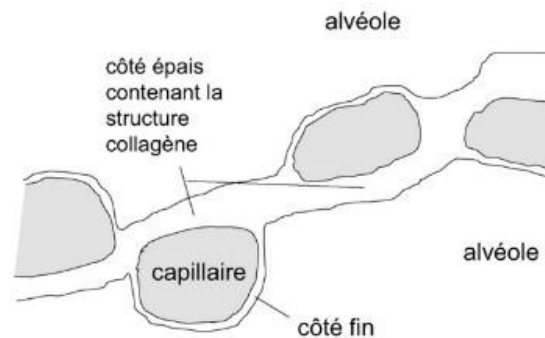


Figure 6 : Représentation schématique de la barrière alvéolo-capillaire (Roch and Allardet-Servent, 2007)

« L'œdème pulmonaire est l'accumulation pathologique de liquide dans les espaces et tissus extravasculaires pulmonaires » (Roch and Allardet-Servent, 2007). Deux mécanismes peuvent en être à l'origine :

- Une augmentation de la pression hydrostatique capillaire peut provoquer un œdème pulmonaire hémodynamique, ce qui est souvent le cas lors d'insuffisance cardiaque gauche
- Une modification de la perméabilité capillaire peut engendrer un œdème pulmonaire lésionnel, ce qui survient lors d'une lésion alvéolaire ou endothéliale

1. Œdème pulmonaire cardiogénique

Chez un individu atteint d'insuffisance cardiaque gauche, la diminution du volume d'éjection systolique provoque une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche qui se répercute sur la circulation pulmonaire. L'augmentation de pression dans les veines pulmonaires provoque une élévation de la pression hydrostatique capillaire, qui, d'après la loi de Starling, favorise le passage de fluide dans le tissu interstitiel.

Dans un premier temps, l'excès de fluide dans l'interstitium provoque une augmentation drainage lymphatique, ce qui permet de compenser le phénomène. De plus, l'augmentation de la pression hydrostatique interstitielle et la diminution de la pression oncotique interstitielle engendrées par l'extravasation de fluide constituent une autre protection contre l'accumulation de liquide dans l'interstitium.

Lorsque le système lymphatique est saturé, il se produit une accumulation de liquide dans les parties épaisses de l'interstitium, notamment dans les espaces péribronchiques. Les parties fines de l'interstitium sont peu concernées par ce phénomène, ce qui préserve les échanges gazeux. Il se forme un œdème interstitiel. Le surfactant est une substance synthétisée par les pneumocytes de type II, permettant de diminuer la tension de surface au niveau des alvéoles. Ainsi, il s'oppose à leur collapsus et limite le passage d'eau de l'interstitium aux alvéoles (Roch and Allardet-Servent, 2007).

Cependant, quand l'accumulation de fluide perdure ou s'intensifie, l'interstitium est saturé, le surfactant est altéré et il se produit un remplissage des alvéoles pulmonaires par un contenu liquidien. Il se forme un œdème alvéolaire (Fig 7).

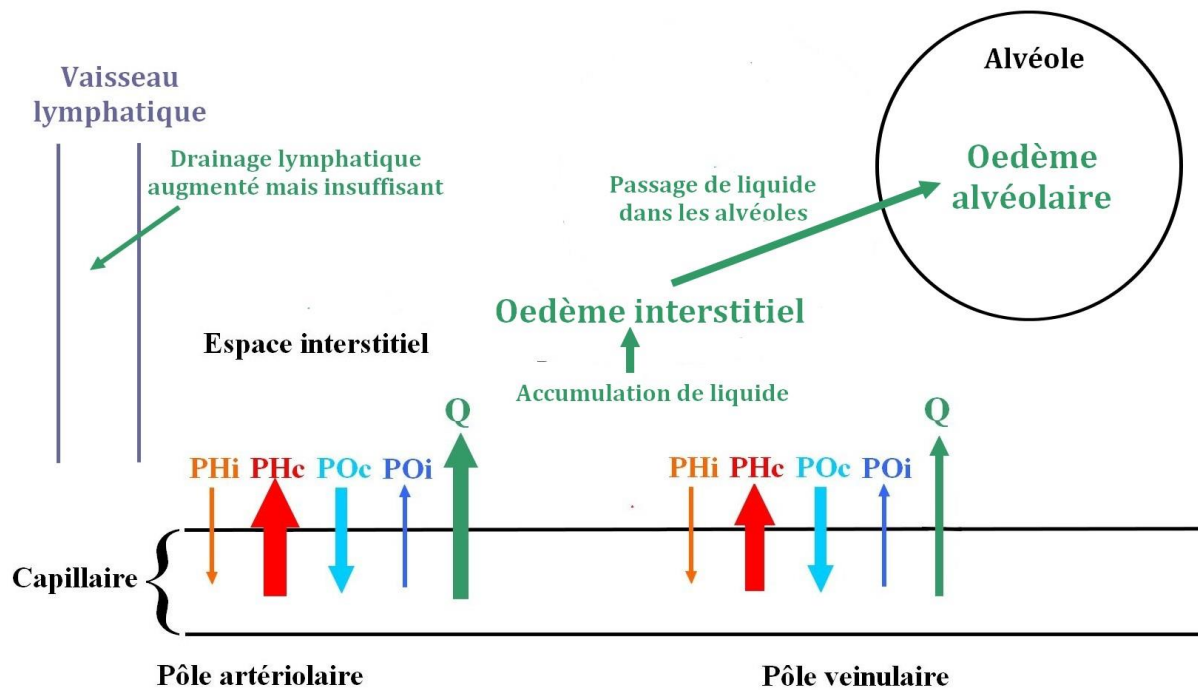


Figure 7 : Représentation schématique de la formation d'œdème pulmonaire provoqué par une augmentation de la pression hydrostatique capillaire. PH_c : pression hydrostatique capillaire ; PH_i : pression hydrostatique interstitielle ; PO_c : pression oncotique capillaire ; PO_i : pression oncotique interstitielle ; Q : filtration nette à travers le capillaire

D'après (Andrejak, 2005)

A ce stade, certains alvéoles ne sont plus fonctionnels : ils ne peuvent plus réaliser d'échanges gazeux. Ils sont pourtant toujours perfusés, ce qui provoque un effet shunt. Une partie du sang distribué aux autres organes n'est plus oxygéné, conduisant à une hypoxémie (Roch and Allardet-Servent, 2007).

Un œdème pulmonaire peut provoquer les signes cliniques suivants : tachypnée, dyspnée, toux, discordance, cyanose des muqueuses, orthopnée voire un jetage bilatéral et spumeux (Andrejak, 2005; Roch and Allardet-Servent, 2007). Il est possible de mettre en évidence un œdème pulmonaire en réalisant, par exemple, une radiographie du thorax (Fig 8), si l'état général de l'animal le permet.

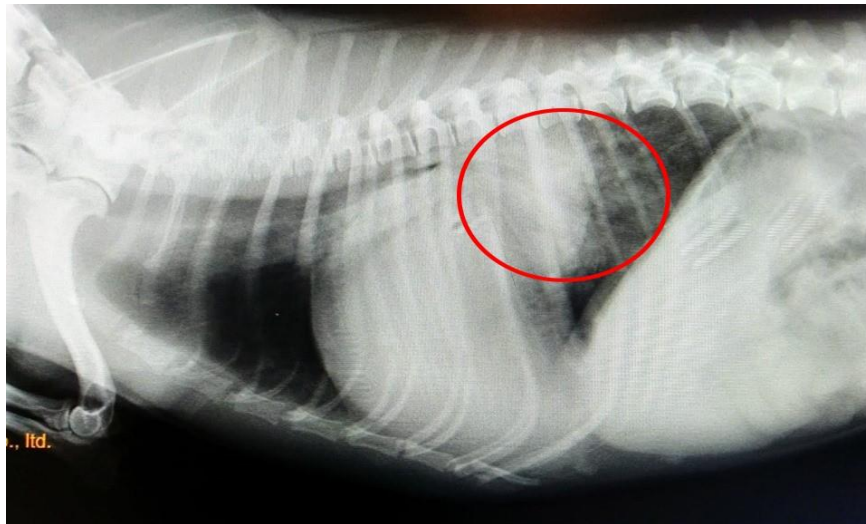


Figure 8 : Radiographie thoracique d'un chien présentant un œdème pulmonaire cardiogénique, principalement localisé en région péri-hilaire (*cercle rouge*)

Source : Jérôme Henrion

2. Œdème pulmonaire non cardiogénique

Bien que l'augmentation de pression hydrostatique due à une insuffisance cardiaque gauche soit la principale cause d'œdème pulmonaire, dit œdème cardiogénique, un œdème pulmonaire peut se former même chez un animal ne présentant aucune anomalie cardiaque : on parle d'œdème pulmonaire non cardiogénique.

En cas de fluidothérapie trop importante, on peut observer une augmentation de pression hydrostatique conduisant à la formation d'un œdème pulmonaire non cardiogénique.

Un autre cas de figure existe, dans lequel l'œdème n'est pas la conséquence d'une augmentation de pression hydrostatique mais d'une augmentation de la perméabilité capillaire (augmentation de K , la perméabilité de la paroi capillaire par unité de surface dans la formule de la loi de Starling, *Partie I, I. A. Loi de Starling*). Lorsque la barrière alvéolo-capillaire est lésée, le fluide présent dans les capillaires pulmonaires peut passer dans les alvéoles et provoquer la formation d'un œdème. La lésion peut concerner le versant épithélial lors de pneumopathie due à des corps étrangers, bactéries, virus, à l'inhalation de produits toxiques ou à une fausse déglutition, ou le versant endothélial en cas de septicémie ou de pancréatite (Roch and Allardet-Servent, 2007; Louzier, 2014).

C. Œdèmes et cardiopathies chez le chien

1. Principales cardiopathies chez le chien

Toute maladie cardiaque provoquant une insuffisance cardiaque congestive peut être à l'origine de la formation d'œdèmes. Les maladies cardiaques ont une importance majeure en médecine vétérinaire puisqu'on estime qu'environ 10% des chiens suivis par un vétérinaire présentent une maladie cardiaque (Keene *et al.*, 2019).

On distingue d'une part les cardiopathies congénitales, c'est-à-dire présentes dès la naissance de l'individu, et d'autre part les maladies cardiaques acquises au cours de sa vie.

Les cardiopathies congénitales les plus fréquentes chez le chien sont la persistance du canal artériel, la sténose pulmonaire et la sténose sous-aortique. Les communications inter-ventriculaire et inter-atriale, la persistance du 4^{ème} arc aortique, la dysplasie des valves atrio-ventriculaires et la tétralogie de Fallot sont plus rares (Tou, 2019).

Parmi les cardiopathies acquises, on distingue les maladies affectant les valves cardiaques et les maladies affectant le muscle cardiaque, appelées cardiomyopathies. Les deux maladies cardiaques les plus fréquentes chez le chien sont la maladie valvulaire dégénérative et la cardiomyopathie dilatée, qui sont deux cardiopathies acquises (Montoya, 2002; Sisson, 2002). La cardiomyopathie hypertrophique, la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, la cardiomyopathie de Duchenne, les cardiomyopathies secondaires à une tachycardie supra-ventriculaire ou ventriculaire, les myocardites infectieuses et les affections myocardiques secondaires (à une dysendocrinie, un toxique, une carence nutritionnelle...) sont plus rares (Kittleson, 2019).

2. Maladie valvulaire dégénérative

Seule la pathogénie de la maladie valvulaire dégénérative (MVD) sera développée ici car il s'agit de la maladie cardiaque la plus fréquente chez le chien dans de nombreux pays. En effet, elle représente environ 75% des maladies cardiaques mises en évidence par les vétérinaires travaillant en Amérique du Nord. Cette maladie semble plus fréquente chez les mâles que chez les femelles. La prévalence est plus élevée chez les chiens de moins de 20 kg par rapport aux grands chiens, avec des prédispositions raciales notamment chez le Cavalier King Charles, le Chihuahua, le Caniche, le Yorkshire terrier, le Teckel, le Schnauzer miniature, le Pinscher nain, le Cocker anglais, le Fox terrier et le Boston terrier (Sisson, 2002; Keene *et al.*, 2019).

La MVD, ou endocardiose valvulaire, est une cardiopathie acquise à l'origine d'une insuffisance valvulaire causée par une dégénérescence de l'appareil valvulaire (*Fig 9*). Elle affecte principalement la valve atrio-ventriculaire gauche (mitrale) mais on estime que dans plus de 30% des cas, la valve atrio-ventriculaire droite (tricuspide) est également touchée (Keene *et al.*, 2019).

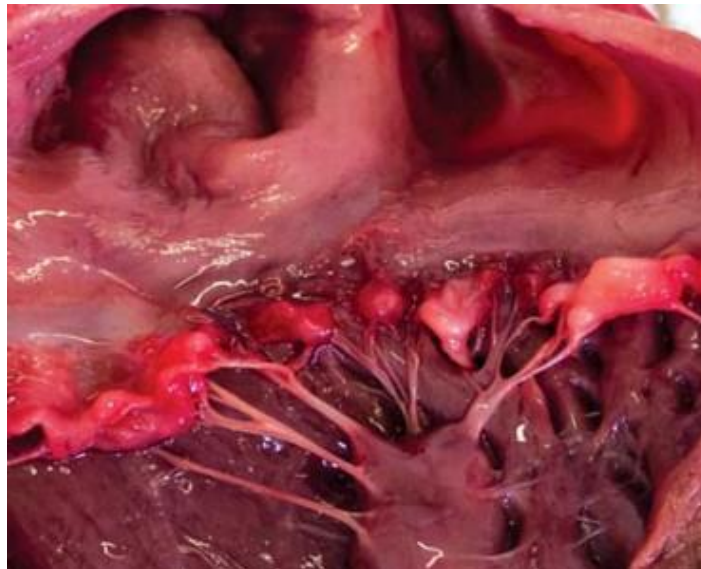


Figure 9 : Lésions macroscopiques d'endocardiose mitrale (Petrič, 2014)

La perte d'étanchéité de la valve cardiaque provoque un reflux de sang dans l'oreillette correspondante (oreillette gauche pour la valve mitrale, oreillette droite pour la valve tricuspide) au moment de la systole ventriculaire. Cette régurgitation conduit à des modifications de la morphologie cardiaque telles qu'une dilatation atriale puis ventriculaire, aboutissant à une augmentation de la taille du cœur et un amincissement de ses parois (Petrič, 2014). Selon le même mécanisme que celui décrit dans la *Partie I, II. A. 1. Augmentation de la pression hydrostatique généralisée*, la stase sanguine provoquée dans les territoires en amont de la lésion valvulaire et les mécanismes compensatoires de l'insuffisance cardiaque aboutissent à la formation d'œdèmes. Dans la plupart des cas, comme la valve mitrale est concernée, il se forme un œdème en amont au niveau des poumons. Lorsque la valve tricuspide est touchée, l'insuffisance cardiaque droite aboutit à la formation d'ascite. Dans les cas d'insuffisance cardiaque sévère, on observe la formation d'œdèmes généralisés.

Le collège américain de médecine interne vétérinaire (ACVIM) a publié un consensus définissant 4 stades de la maladie valvulaire dégénérative chez le chien en fonction desquels on conseille ou non de mettre en place un traitement médical (*Tab II*). Le dernier consensus a été publié en mars 2019 et prend donc en considération l'arrivée d'un nouveau diurétique sur le marché vétérinaire, le torasémide.

Tableau II : Stades de maladie valvulaire dégénérative chez le chien et traitements conseillés d'après le consensus ACVIM 2019 (Keene *et al.*, 2019)

| Stade | | Caractéristiques | Traitement |
|---------|----------|---|---|
| Stade A | | Chiens présentant un risque élevé de développer une maladie cardiaque, sans anomalie cardiaque mise en évidence | Aucun |
| Stade B | Stade B1 | Chiens asymptomatiques présentant une maladie cardiaque structurelle (souffle cardiaque) | Aucun Réévaluations échocardiographiques régulières (tous les 6 à 12 mois) |
| | Stade B2 | Chiens asymptomatiques présentant une maladie cardiaque structurelle (souffle cardiaque) Régurgitation mitrale causant des anomalies radiographiques et échographiques (dilatation ventriculaire et atriale gauches) | - Pimobendane 0,25 à 0,3 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour - Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IECA) : bénazépril ou énalapril 0,5 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour - Mesures diététiques (restriction sodée) |
| Stade C | | Chiens ayant déjà présenté un épisode de décompensation cardiaque causée par une MVD comme un œdème aigu du poumon (OAP) | <u>Traitement de l'OAP</u> (en hospitalisation) : - Furosémide 2 mg/kg IV ou IM à renouveler chaque heure jusqu'à une amélioration de la fonction respiratoire - OAP sévère : perfusion de furosémide 0,66 à 1 mg/kg/h - Pimobendane 0,25 à 0,3 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour - IECA : bénazépril ou énalapril 0,5 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour - Oxygénothérapie - Tranquillisation - Ponction des éventuels épanchements - Accès à l'eau - Nursing - Perfusion de dobutamine de 2,5 à 10 µg/kg/min si peu de réponse aux traitements précédents - Perfusion de nitroprusside de sodium de 1 à 15 µg/kg/min si peu de réponse aux traitements précédents |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| | | <p><u>Traitement de fond</u> (à domicile) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Furosémide 2 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour (ajuster la dose) ou torasémide 0,1 à 0,3 mg/kg <i>per os</i> une fois par jour - Pimobendane 0,25 à 0,3 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour - IECA : bénazépril ou enalapril 0,5 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour - Spironolactone 2 mg/kg <i>per os</i> 1 à 2 fois par jour - Digoxine 2,5 à 5 µg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour si fibrillation atriale - Mesures diététiques |
| <p>Stade D</p> | <p>Chiens dont les signes cliniques de décompensation cardiaque sont réfractaires au traitement (> 8 mg/kg de furosémide par jour)</p> | <p><u>Traitement de l'OAP</u> (hospitalisation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Furosémide 2 mg/kg IV toutes les heures ou perfusion 0,66 à 1 mg/kg/h jusqu'à amélioration de la fonction respiratoire - Torasémide 0,1 à 0,2 mg/kg 1 à 2 fois par jour - Pimobendane 0,25 à 0,3 mg/kg <i>per os</i> 3 fois par jour - IECA : bénazépril ou énalapril 0,5 mg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour - Ponction des éventuels épanchements - Oxygénothérapie - Ventilation mécanique, vasodilatateurs, inotropes - Sildenafil 1 à 2 mg/kg <i>per os</i> 3 fois par jour si hypertension pulmonaire |
| | | <p><u>Traitement de fond</u> (à domicile) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Furosémide, dose à adapter ou torasémide 0,1 à 0,6 mg/kg <i>per os</i> en 1 à 2 prises par jour - Pimobendane 0,3 mg/kg <i>per os</i> 3 fois par jour - Spironolactone 2 mg/kg <i>per os</i> 1 à 2 fois par jour - Hydrochlorothiazide - Amlodipine ou hydralazine - Digoxine 2,5 à 5 µg/kg <i>per os</i> 2 fois par jour si fibrillation atriale - Sildenafil 1 à 2 mg/kg <i>per os</i> 3 fois par jour si hypertension pulmonaire - Anti-tussifs et bronchodilatateurs si toux chronique - Mesures diététiques |

Bien qu'il existe désormais des interventions chirurgicales visant à remplacer ou réparer la valve mitrale, le traitement médical reste le plus utilisé. Les diurétiques ont un rôle central dans la prise en charge thérapeutique d'un chien ayant déjà présenté un épisode d'OAP et le torasémide est conseillé chez les chiens dont les signes cliniques sont réfractaires au furosémide. Nous constatons que les diurétiques de l'anse sont indiqués chez les chiens présentant une MVD de stade C ou D.

D. Autres affections pouvant causer des œdèmes

Les causes d'hypoprotéinémie les plus fréquentes ont été listées dans la *Partie I, II. B. Diminution de la pression oncotique*. Une hypoprotéinémie peut provoquer la formation d'œdèmes dans différents endroits de l'organisme mais se manifeste le plus souvent par de l'ascite, des œdèmes déclives et un épanchement pleural. Des investigations sont nécessaires afin de connaître l'affection à l'origine de l'hypoprotéinémie. En effet, le traitement doit être étiologique et non uniquement symptomatique. Les diurétiques peuvent toutefois être indiqués dans certains cas.

Comme nous l'avons vu, tout phénomène provoquant une augmentation de la pression hydrostatique capillaire, une diminution de la pression oncotique capillaire, une augmentation de la perméabilité capillaire ou une diminution du drainage lymphatique peut mener à la formation d'un œdème.

Certains œdèmes peuvent intéresser la face comme dans le cas d'un œdème de Quincke. Le phénomène mis en jeu est une hypersensibilité de type I. Après une phase de sensibilisation, qui correspond au premier contact avec un allergène, des immunoglobulines E (IgE) spécifiques de cet allergène sont synthétisées et se fixent à la surface des mastocytes et basophiles. Lorsque l'organisme est à nouveau exposé à cet allergène, ce dernier se fixe sur les IgE qui activent des mastocytes et basophiles. Ces cellules libèrent des médiateurs préformés comme l'histamine, la tryptase et la sérotonine, des substances vasodilatatrices à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire qui peut conduire à des œdèmes voire une hypovolémie (Fernandez, Pralong and Nicolas, 2012). Un œdème peut se former localement et intéresser la région de la tête (œdème de Quincke). Chez le chien, ce type d'œdème peut survenir après administration d'un médicament, injection d'un vaccin, ingestion d'un aliment ou après des piqûres par des hyménoptères (*Fig 10*). Le traitement passe par l'utilisation d'anti-histaminiques ou de corticoïdes, c'est pourquoi il ne sera pas détaillé dans notre travail.



Figure 10 : Œdèmes de Quincke dus à des piqûres d'insecte chez un Boston terrier et un Parson russell. Source : Manon Rigot, Caroline Markowski

Toute obstruction ou compression des vaisseaux lymphatiques peut conduire à la formation d'un œdème. Les causes sont nombreuses et comprennent les bandages trop serrés (*Fig 11*), les tumeurs (*Fig 12*), les abcès et les organomégalies. Dans la plupart des cas, le traitement dépend de la cause et passe rarement par l'utilisation de diurétiques.



Figure 11 : Œdèmes localisés à un membre consécutifs à un bandage trop serré
Source : Fiona Vivin, Charlotte Pasquier



Figure 12 : Œdème d'un membre thoracique consécutif à une compression vasculaire par des tumeurs mammaires. Source : Alice Etevenot

Un thrombus provoque une augmentation de la pression hydrostatique en amont de l'obstacle et la formation d'œdème. Si les diurétiques permettent de limiter la formation d'œdème de manière temporaire, il est indispensable de trouver l'origine de ce thrombus afin de mettre en place un traitement adapté.

Différents mécanismes concourent à la formation d'œdèmes et activent des réponses compensatrices neuro-hormonales, qui permettent dans certains cas de rétablir l'hémodynamique systémique. Dans le cas de maladies avancées comme l'insuffisance cardiaque congestive sévère, les mécanismes compensatoires ne sont plus suffisants et deviennent même délétères ; des œdèmes s'installent dans différentes localisations, en particulier dans les poumons. Cela nécessite de prendre en charge le patient médicalement avec des substances favorisant l'excrétion hydrosodée, telles que les diurétiques.

Notre étude sur les diurétiques se limitera aux œdèmes liés à une augmentation de pression hydrostatique, notamment l'œdème pulmonaire, l'épanchement pleural et l'ascite, conséquences d'une insuffisance cardiaque congestive. En effet, les autres types d'œdèmes nécessitent de réaliser un traitement étiologique (traitement de la cause de l'hypoprotéinémie ou de l'œdème de Quincke par exemple).

PARTIE II :

INTÉRÊT DES DIURÉTIQUES DANS LE

TRAITEMENT DES ŒDÈMES

I. Bilan hydrique au niveau des reins

A. Rôles des reins

Avant d'étudier le mode d'action des différents diurétiques, il est indispensable de comprendre les mécanismes de réabsorption d'eau au niveau des reins et leur importance dans le bilan hydrique d'un organisme.

Le rein est l'organe principal du maintien de l'homéostasie. Il permet de conserver un environnement extracellulaire relativement constant et il est à l'origine de la synthèse de plusieurs hormones comme la rénine et l'érythropoïétine (Rose and Rennke, 1995). « Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein » et il est constitué de plusieurs parties : le glomérule rénal, où a lieu la filtration glomérulaire, et le tubule rénal, divisé en plusieurs portions, impliqué dans les phénomènes de sécrétion et de réabsorption (Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2016b).

Le fluide circulant dans les tubules rénaux provient de la filtration glomérulaire : il s'agit de l'urine primitive, qui contient de l'eau, de l'urée, du glucose, des ions et de la créatinine. Il est admis que 99% de l'eau filtrée par le rein est réabsorbée dans les différents segments du néphron (Louzier, 2008).

B. Tube contourné proximal

Cette portion du néphron est perméable à l'eau et permet la réabsorption des deux tiers de l'eau filtrée, et ce de manière passive. Cependant, les molécules chargées ne peuvent traverser librement la membrane plasmique. Ainsi, des protéines membranaires permettent la réabsorption de sodium par des transports actifs, utilisant de l'ATP. L'eau suit passivement les mouvements de sodium. De plus, les proportions de sodium, de chlore et d'eau réabsorbées sont égales, ce qui permet de qualifier cette réabsorption d'iso-osmotique. Le fluide arrivant au niveau de l'anse de Henlé a la même composition que celui entrant dans le tube contourné proximal (Louzier, 2008).

C. Importance de l'anse de Henlé

Contrairement à ce qu'on observe dans le tube contourné proximal, les réabsorptions d'eau et de sodium dans l'anse de Henlé ne sont pas simultanées. Dans la branche descendante, perméable à l'eau, il y a réabsorption d'eau sans sodium tandis que dans la branche ascendante, imperméable à l'eau, il y a réabsorption de sodium sans eau (Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2016b). Le mécanisme mis en jeu dans la concentration ou la dilution des urines est appelé l'effet élémentaire (*Fig 13*) (Louzier, 2008).

Les branches descendante et ascendante sont parallèles et constituent un système à contre-courant.

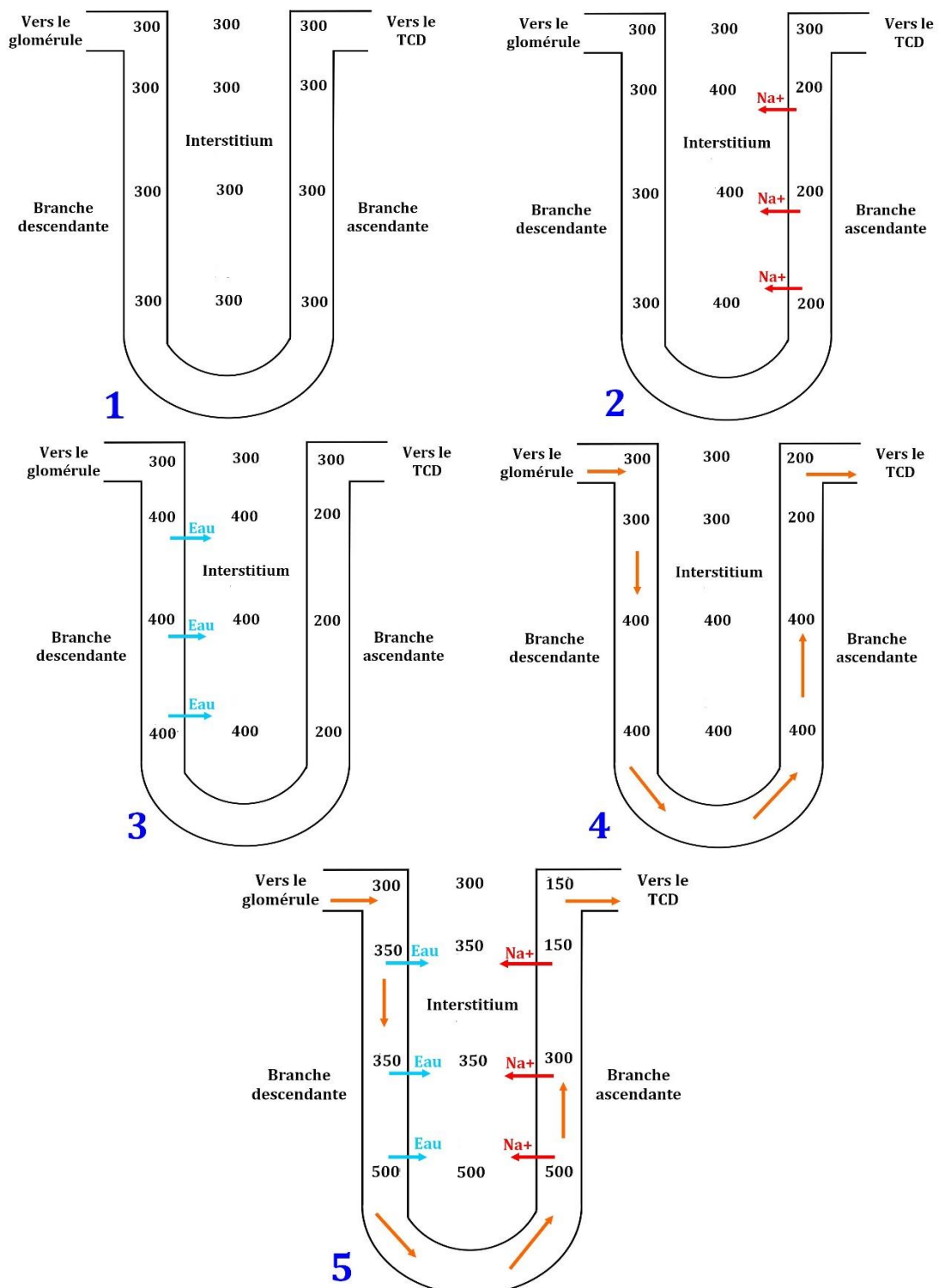


Figure 13 : Mécanisme de concentration des urines au niveau de l'anse de Henlé : l'effet élémentaire. Les valeurs correspondent à l'osmolarité, exprimée en milliosmoles par litre, soit la quantité d'osmoles par litre d'eau. 1 : Iso-osmolarité de tous les milieux. 2 : Passage de sodium du fluide tubulaire à l'interstitium au niveau de la branche ascendante large, imperméable à l'eau. Augmentation de l'osmolarité interstitielle. 3 : Passage d'eau du fluide tubulaire à l'interstitium au niveau de la branche descendante, perméable à l'eau, par un phénomène d'osmose. 4 : Circulation du fluide tubulaire, l'osmolarité à l'extrémité distale de la branche descendante est la même que celle à l'extrémité proximale de la branche ascendante. 5 : Mise en jeu simultanée des différents mécanismes, aboutissant à la formation d'un gradient cortico-papillaire. D'après (Pitts, 1974; Louzier, 2008)

Dans la partie terminale de l'anse de Henlé, qui rejoint le tube contourné distal, l'urine est hypo-osmotique : les électrolytes ont été réabsorbés de manière plus importante que l'eau. La réabsorption de sodium sans eau dans la branche ascendante large et la réabsorption d'eau sans sodium dans la branche descendante, associées à la circulation du fluide dans l'anse de Henlé, aboutissent à la formation d'un gradient cortico-papillaire (Fig 14) (Louzier, 2008).

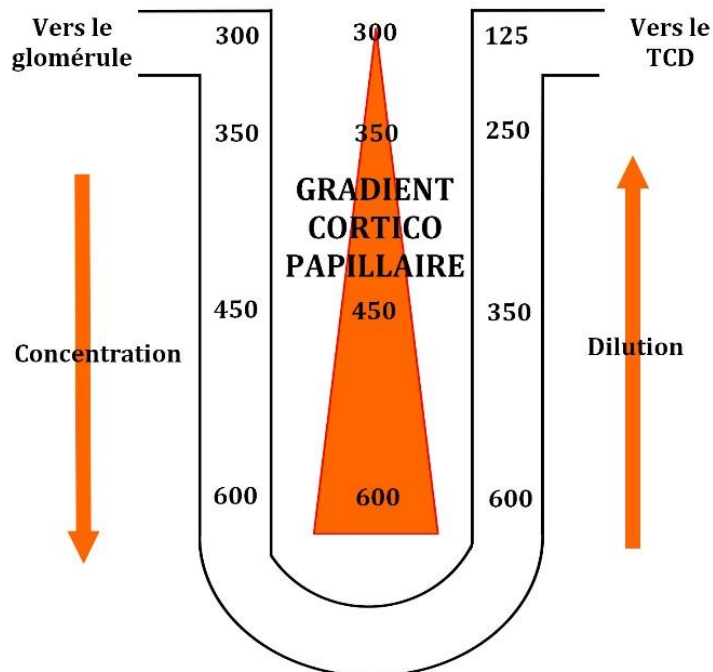


Figure 14 : Formation d'un gradient cortico-papillaire au niveau de l'anse de Henlé
TCD : Tube contourné distal. D'après (Louzier, 2008)

Un réseau vasculaire composé par les vasa recta, prolongements des artérioles glomérulaires efférentes, permet de maintenir le gradient cortico-papillaire tout au long de l'anse de Henlé. Ces vaisseaux sanguins sont parallèles aux tubules de l'anse et sont le lieu d'échanges à contre-courant : il se produit une réabsorption d'eau et de substances dissoutes à travers leur membrane, ce qui évite une dissipation du gradient cortico-papillaire. Un équilibre se crée entre les vasa recta et l'interstitium. Le tube collecteur, parallèle à l'anse de Henlé, bénéficie également de ce gradient de concentration : c'est grâce au gradient cortico-papillaire que l'eau peut être réabsorbée au niveau du tube collecteur, sous l'action de l'ADH (Louzier, 2008).

D. Tube contourné distal et tube collecteur

Le tube contourné distal est le lieu où l'aldostérone agit sur les cellules tubulaires, hormone dont le mode d'action est détaillé dans la *Partie II, II. C. 4. Diurétiques épargnant le potassium*. En cas d'hyperkaliémie ou d'une stimulation par l'hormone corticotrope (ACTH), l'angiotensine II ou l'angiotensine I, l'aldostérone provoque une réabsorption de sodium et une excrétion de potassium dans le fluide tubulaire.

Au niveau du tube collecteur, 12% de l'eau filtrée est réabsorbée : cette réabsorption est finement régulée par l'hormone anti-diurétique (ADH). Ce polypeptide est synthétisé par les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Les granules contenant de l'ADH migrent en direction de la neurohypophyse où ils sont stockés puis libérés dans la circulation sanguine en réponse à une hypovolémie ou une hyperosmolarité plasmatique. Dans le cas d'une hypovolémie suffisamment importante pour provoquer une diminution de la pression artérielle systémique, des récepteurs sensibles aux variations de volume sont stimulés et provoquent la libération d'ADH. Les osmorécepteurs, quant à eux, sont sensibles à la différence d'osmolarité entre la cellule recevant le signal et le plasma. Ce gradient d'osmolarité produit un mouvement d'eau dans la cellule, perçu comme un signal et provoquant une modification de la synthèse et de la sécrétion d'ADH. Une augmentation de l'osmolarité plasmatique, même minime, stimule la libération d'ADH (Louzier, 2008).

Cette hormone agit au niveau des cellules du tube collecteur en se fixant sur des récepteurs V2 couplés à une protéine G. L'activation des récepteurs provoque la formation d'adénosine triphosphate cyclique (AMPc) qui stimule la migration de vésicules préformées contenant des aquaporines 2, situées dans le cytoplasme, vers la face luminale de la cellule. Les vésicules fusionnent avec la membrane apicale ce qui permet d'insérer ces canaux et d'engendrer une réabsorption d'eau passive dans cette portion du néphron, imperméable à l'eau en absence d'ADH. L'eau gagne ensuite le compartiment vasculaire en sortant de la cellule tubulaire par des aquaporines 3 et 4, insérées de manière constitutive dans la membrane basale. Quand l'ADH a fini d'exercer son effet, les aquaporines 2 retournent dans le cytoplasme par un phénomène d'endocytose et la membrane est à nouveau imperméable à l'eau (Fig 15) (Louzier, 2008; Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2016d).

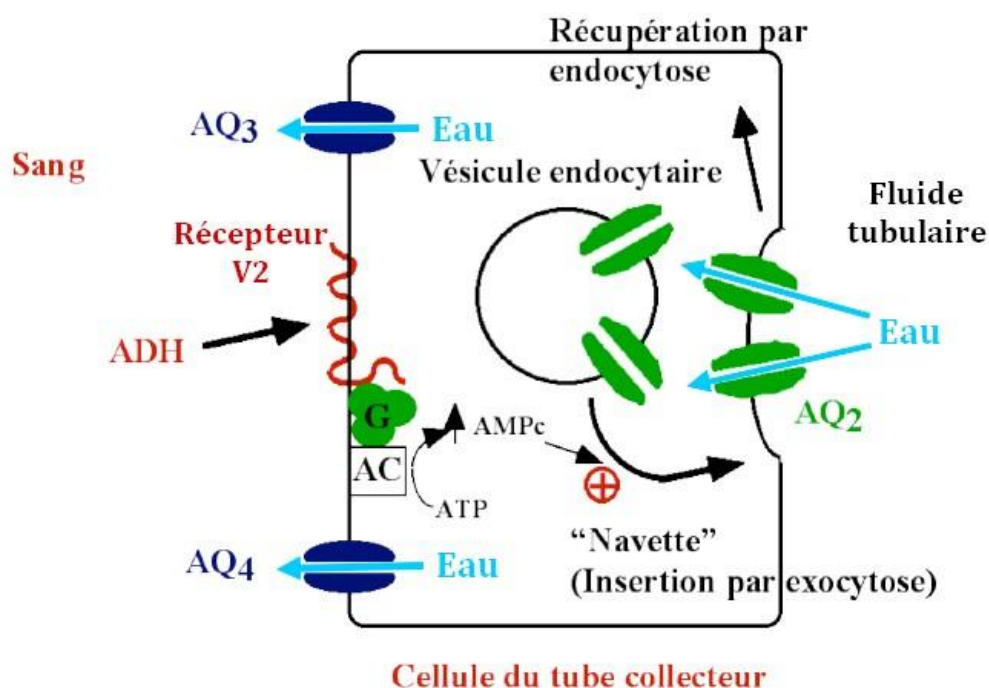


Figure 15 : Mode d'action cellulaire de l'ADH

AC : Adényl-cyclase ; AQ2 : Aquaporine 2 ; AQ3 : Aquaporine 3 ; AQ4 : Aquaporine 4 ;
 AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique ; ATP : Adénosine Triphosphate ; G : Protéine G
 D'après (Louzier, 2008)

L'ADH induit l'expression de transporteurs passifs dans le tube collecteur, qui permettent un passage d'eau dans l'interstitium. Ce mouvement d'eau est rendu possible grâce au gradient de concentration créé par l'anse de Henlé. En effet, la réabsorption d'eau est toujours passive et suit les mouvements de sodium. Ainsi, la concentration finale de l'urine est la même que l'interstitium dans la partie distale de l'anse de Henlé (Fig 16).

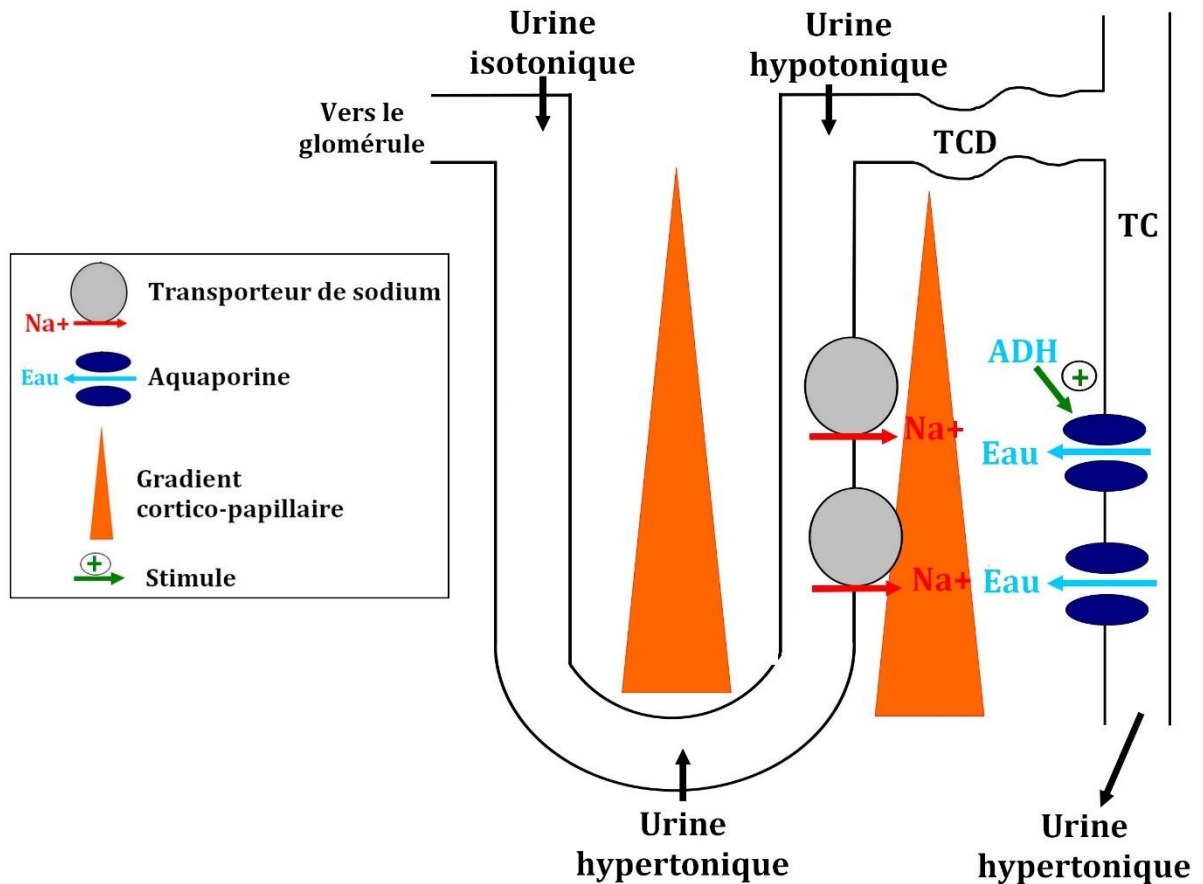


Figure 16 : Représentation schématique de l'importance du gradient cortico-papillaire pour la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur

ADH : Hormone anti-diurétique ; TC : Tube collecteur ; TCD : Tube contourné distal

D'après (Louzier, 2008)

L'eau est donc réabsorbée de manière passive tout au long du néphron et suit les mouvements de sodium. Cependant, sa réabsorption n'est régulée qu'au niveau du tube collecteur, sous l'action de l'ADH. En agissant sur certaines portions du néphron, les diurétiques sont capables de diminuer la réabsorption de sodium et donc d'eau.

II. Présentation des différents diurétiques

A. Généralités

Les diurétiques sont des substances pharmacologiques capables d'augmenter la quantité d'urine émise par unité de temps, le plus souvent en réduisant la réabsorption de sodium et d'eau au niveau des reins. Ils peuvent agir sur différents segments du néphron (Fig 17).

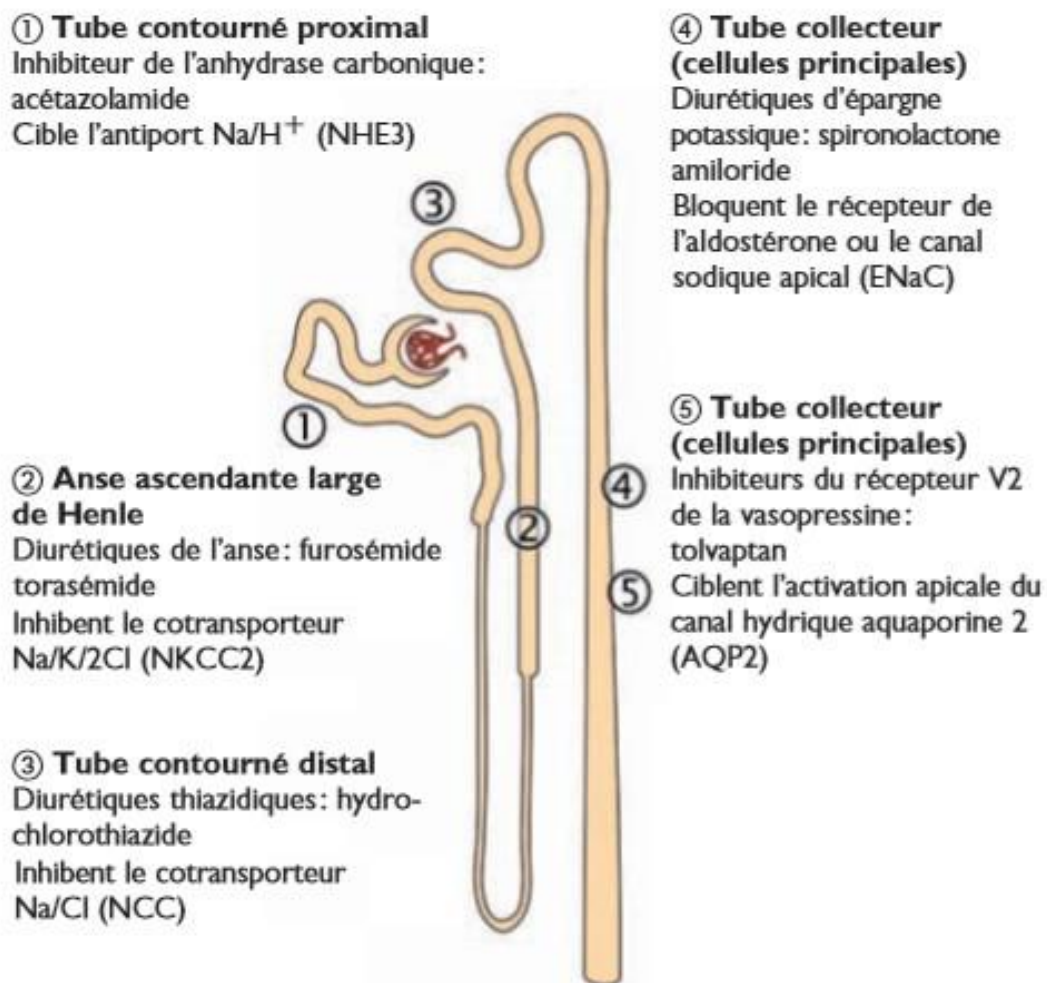


Figure 17 : Lieux d'action des différents diurétiques sur le néphron
D'après (Richard, Saudan and Ernandez, 2015)

Les diurétiques les plus utilisés en médecine vétérinaire sont les diurétiques de l'anse de Henlé. En effet, c'est au niveau de ce segment que se crée le gradient cortico-papillaire, permettant ensuite une réabsorption d'eau importante dans le tube collecteur en réponse à une stimulation par l'ADH. Parmi les diurétiques de l'anse de Henlé, les deux molécules disponibles chez les carnivores domestiques sont le furosémide et le torasémide. Ils sont indiqués pour traiter les signes cliniques liés à l'insuffisance cardiaque congestive, en particulier l'œdème pulmonaire et l'ascite.

B. Diurétiques de l'anse de Henlé

1. Action sur le néphron

Les diurétiques de l'anse de Henlé (DAH) agissent au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Sur la membrane apicale des cellules tubulaires, ils entrent en compétition avec un des deux sites de fixation du chlore sur le transporteur membranaire $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ce qui inhibe la réabsorption de chlore, sodium et de potassium (Sica and Moser, 2007).

L'anse de Henlé est responsable de la réabsorption de 20% du sodium et du chlore filtrés ainsi que 14% de l'eau filtrée. Cette portion permet la réabsorption de sodium en excès par rapport à l'eau (Louzier, 2008). De plus, c'est dans ce segment que la réabsorption de magnésium est la plus importante (Clarkson, Magee and Brenner, 2011).

Au niveau de la membrane basale des cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé se situent des pompes $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Elles couplent l'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP à la sortie de 3 ions sodium vers l'interstitium et l'entrée de 2 ions potassium vers le cytosol. Cela crée un gradient électrochimique favorable à l'entrée de sodium dans la cellule qui active un transporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ situé sur la membrane apicale : il fait entrer un ion sodium, un ion potassium et 2 ions chlorures dans la cellule. Le potassium retourne dans le fluide tubulaire via des canaux spécifiques, la réabsorption de sodium est donc plus importante que celle de potassium. La différence de potentiel transmembranaire ainsi créée favorise le passage de cations à travers les espaces intercellulaires, d'où une réabsorption importante de calcium et de magnésium (Fig 18) (Louzier, 2008).

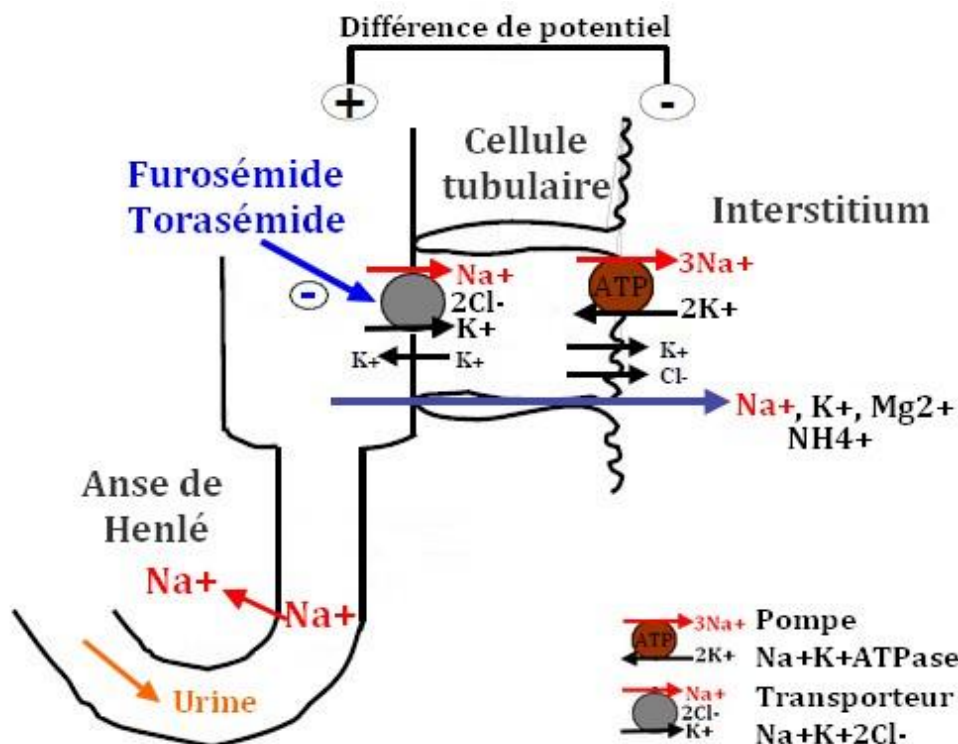


Figure 18 : Représentation schématique des transporteurs ioniques au niveau d'une cellule de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. D'après (Louzier, 2008)

Le transporteur membranaire $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ existe sous deux formes. Un gène code pour le transporteur membranaire $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de type 1 (NKCC1) et un autre gène code pour le transporteur membranaire $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de type 2 (NKCC2) (Huang *et al.*, 2016).

Le NKCC1 est présent dans de nombreux tissus. Il se situe dans les membranes basolatérales de cellules épithéliales ainsi que dans les membranes de cellules musculaires lisses, de fibroblastes, de globules rouges et de cellules rénales appartenant à l'appareil juxtaglomérulaire comme les cellules sécrétrices de rénine, les cellules musculaires lisses de l'artériole afférente et les cellules mésangiales (Huang *et al.*, 2016).

Le NKCC2 n'est présent que dans le tissu rénal. Il se situe dans la membrane luminale des cellules tubulaires épithéliales de l'anse ascendante large de l'anse de Henlé et au niveau des cellules de la macula densa (Kim, 2004; Huang *et al.*, 2016). L'épissage alternatif de l'ARNm du gène codant pour le NKCC2 aboutit à la synthèse de plusieurs isoformes, notées NKCC2A, NKCC2B et NKCC2F. L'importance fonctionnelle de ces isoformes n'est pas totalement élucidée, mais ces différents transporteurs se distribuent de manière inégale au sein du néphron. Le NKCC2B n'est présent que dans le cortex, au niveau de la macula densa, le NKCC2F qu'au niveau de la médulla, tandis que le NKCC2A est présent dans le cortex et la médulla (Payne and Forbush, 1994; Giménez, Isenring and Forbush, 2002). L'isoforme F du NKCC2 possède l'affinité la plus faible pour les ions Na^+ , K^+ et Cl^- . L'isoforme A possède une affinité significativement plus élevée que l'isoforme F pour les 3 ions transportés. L'isoforme B est celle qui possède l'affinité la plus élevée pour les ions Cl^- et une affinité similaire à l'isoforme A pour les ions Na^+ et K^+ . Cette forte affinité du NKCC2B pour les ions chlorures peut être mise en relation d'une part avec son rôle de capteur de chlorure de sodium dans le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, d'autre part avec la faible concentration en chlorure de sodium dans le fluide tubulaire au niveau du tube contourné distal (Giménez, Isenring and Forbush, 2002).

Cependant, la capacité de transport ionique de ces transporteurs est inversement proportionnelle à leur affinité pour les ions. L'épissage alternatif de l'ARNm du gène codant pour le NKCC2 est régulé par l'apport alimentaire de sel, ce qui participe à l'adaptation de la branche ascendante large de l'anse de Henlé à l'apport sodé. En effet, un régime pauvre en sel augmente l'expression du NKCC2B, très affin pour les ions Cl^- mais ayant une faible capacité de transport ionique, et diminue celle du NKCC2A (Giménez, Isenring and Forbush, 2002; Schießl *et al.*, 2013).

Les diurétiques de l'anse de Henlé, tels que le furosémide et le torasémide, diminuent d'une part la réabsorption de sodium et d'autre part la réabsorption de cations comme le magnésium et le calcium. En effet, l'excrétion de calcium est augmentée de 30% et celle de magnésium de 60% (Clarkson, Magee and Brenner, 2011). En diminuant l'absorption de sodium dans l'anse de Henlé, ils diminuent le gradient cortico-papillaire, générant une diminution de la capacité de réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur, même en présence d'ADH.

En augmentant l'élimination sodium et donc d'eau, les diurétiques de l'anse de Henlé font diminuer la volémie, ce qui conduit à une diminution de la précharge et donc de la pression hydrostatique capillaire, favorisant la résorption des œdèmes.

2. Autres actions

Les diurétiques de l'anse de Henlé possèdent d'autres propriétés. Le furosémide peut induire une vasodilatation de manière indirecte, en favorisant la synthèse de prostaglandines et en inhibant l'anhydrase carbonique. Cependant, certaines études sont en faveur d'une action directe du furosémide sur les vaisseaux. Les mécanismes exacts et les sites d'action vasculaires du furosémide sont peu connus à ce jour et semblent impliquer l'isoforme 1 du cotransporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (Huang *et al.*, 2016).

Une étude a été réalisée *in vitro* sur des portions d'aorte, dénudées de leur endothélium, provenant de rats en hypertension. L'endothéline 1 (ET-1) provoque une vasoconstriction dose-dépendante de ces segments de vaisseaux. Les expériences ont montré que le furosémide et le torasémide inhibent cette vasoconstriction induite par l'ET-1, et ce de manière dose-dépendante. Ces diurétiques inhiberaient l'augmentation de concentration intracellulaire en calcium provoquée par l'ET-1 dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Alors que le furosémide n'inhiberait que la première partie de cette contraction, le torasémide serait à l'origine de l'inhibition des deux phases de contraction, expliquant son action plus forte (Fortuño *et al.*, 2001). L'endothéline 1 ayant un rôle dans l'hypertension artérielle chez l'homme, cette propriété des DAH a un intérêt majeur en médecine humaine.

3. Indications

Comme cela a déjà été abordé dans notre étude, les diurétiques et en particulier les DAH sont indiqués dans la prise en charge des œdèmes. Ils sont notamment indispensables dans la prise en charge d'urgence d'un OAP et font partie de l'arsenal thérapeutique lors de MVD de stade C ou D selon la classification ACVIM 2019 (Keene *et al.*, 2019).

Cependant, les DAH peuvent être indiqués dans d'autres affections. Chez l'homme, une insuffisance rénale chronique peut mener à la formation d'œdèmes. En effet, un dysfonctionnement rénal peut mener à une diminution de l'excrétion du sodium et de l'eau, donc à une augmentation de la volémie et à la formation d'œdèmes par augmentation de pression hydrostatique capillaire. Dans ce cas, les diurétiques peuvent être indiqués (Rose and Rennke, 1995). Cependant, chez le chien, les maladies rénales chroniques sont peu fréquemment à l'origine d'œdèmes et les diurétiques sont même contre-indiqués : ces animaux étant souvent déshydratés, l'utilisation de diurétiques peut aggraver leur fonction rénale en diminuant le débit de filtration glomérulaire. La seule indication des diurétiques, notamment du furosémide, lors d'insuffisance rénale, concerne certains cas d'insuffisance rénale aiguë associée à une oligo-anurie ne répondant pas à une fluidothérapie adaptée. Le furosémide peut donc être utilisé dans un protocole de diurèse forcée, bien que son utilisation soit controversée (Bagshaw *et al.*, 2007; Moriss, 2016).

Chez l'homme comme chez les carnivores domestiques, le potassium est un ion dont la concentration est finement régulée dans l'organisme. Une hyperkaliémie (concentration plasmatique supérieure à 5.5 mmol/L) peut avoir de graves conséquences sur le système cardiovasculaire. La prise en charge de ce déséquilibre ionique vise à favoriser le passage du potassium dans le compartiment intracellulaire, à protéger le myocarde et à traiter l'éventuelle acidose métabolique. Le furosémide peut être utilisé afin de rétablir la diurèse lors d'oligo-anurie et d'augmenter l'excrétion de potassium dans les urines (Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2016a).

C. Les autres diurétiques

1. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agissent principalement au niveau du tubule proximal. Le diurétique de cette classe utilisé en médecine vétérinaire est l'acétazolamide. Il est utilisé dans la prise en charge médicale du glaucome (Jegou, 2007).

Avant d'étudier précisément le mode d'action qui conduit à une augmentation de la diurèse, il convient de comprendre le fonctionnement du tubule proximal.

Cette portion du néphron est perméable à l'eau. Elle est responsable de la réabsorption de 66% du sodium et de l'eau filtrés, de la totalité du glucose et des acides aminés ainsi que de 80% du potassium et du chlore filtrés (Rose and Rennke, 1995; Louzier, 2008).

Les ions sodium étant des particules chargées, ils ne peuvent pas diffuser librement à travers la bicouche phospholipidique. Ils nécessitent la présence de transporteurs transmembranaires. Au niveau de la membrane basale de la cellule tubulaire se situent des pompes $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Ces enzymes réalisent un transport actif primaire : elles couplent l'utilisation de l'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP avec le transport de trois ions sodium vers l'extérieur de la cellule (vers les capillaires péri-tubulaires) et de deux ions potassium vers l'intérieur de la cellule tubulaire. La concentration intracellulaire de sodium est donc inférieure à celle dans le filtrat glomérulaire. De plus, en faisant sortir trois cations et en en faisant entrer deux, la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ crée un potentiel électrique intracellulaire négatif. Ainsi, la faible concentration intracellulaire en sodium et le potentiel électrique intracellulaire négatif concourent à la création d'un gradient électrochimique favorable à l'entrée de sodium dans la cellule tubulaire (Rose and Rennke, 1995).

L'entrée de sodium dans la cellule se fait par différents transporteurs. Un symport glucose-sodium situé sur la membrane apicale de la cellule tubulaire couple le transport de sodium selon son gradient électrochimique avec le transport de glucose qui nécessite de l'énergie : il s'agit d'un transport actif secondaire. Un antiport $\text{Na}^+\text{-H}^+$ couple l'entrée d'un ion sodium dans la cellule à la sortie d'un proton vers la lumière tubulaire. Ce proton se combine à un ion bicarbonate grâce à l'action de l'anhydrase carbonique pour donner du CO_2 (Fig 19) (Louzier, 2008).

Ainsi, quand on inhibe l'action de l'anhydrase carbonique, on diminue la production de protons dans la cellule tubulaire et leur sortie en échange d'ions sodium. Cela conduit à une diminution de la réabsorption de sodium. De plus, les ions bicarbonates ne peuvent plus se combiner aux protons excrétés dans la lumière tubulaire, ce qui génère une alcalinisation des urines et peut causer une légère acidose métabolique. L'efficacité diurétique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est cependant limitée par la réabsorption d'ions sodium et bicarbonates dans les segments distaux du néphron (Clarkson, Magee and Brenner, 2011).

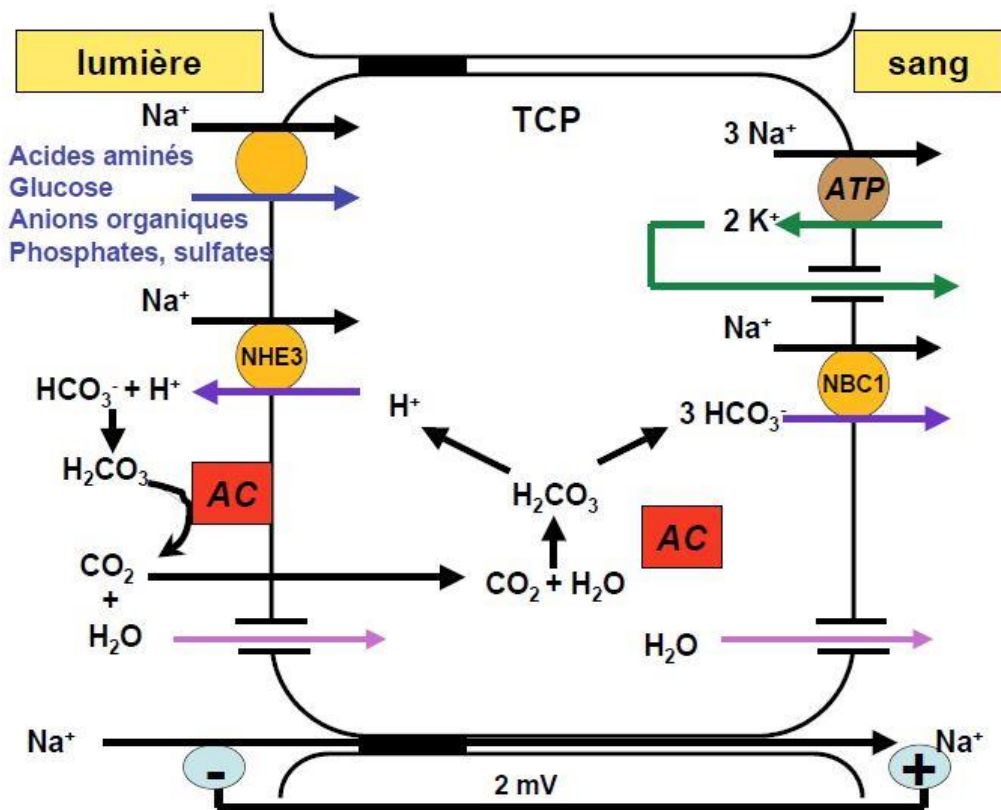


Figure 19 : Représentation schématique des transporteurs au niveau d'une cellule du tubule proximal. AC : anhydrase carbonique ; NBC1 : échangeur sodium-bicarbonate ; NHE3 : échangeur sodium-proton ; TCP : cellule du tube contourné proximal
D'après (Louzier, 2008)

2. Diurétiques osmotiques

Contrairement aux autres diurétiques, les diurétiques osmotiques agissent passivement tout au long du néphron et ne concernent pas un segment précis. Le diurétique de cette famille utilisé en médecine vétérinaire est le mannitol.

Ces diurétiques agissent comme des particules osmotiques en augmentant la pression osmotique urinaire dans le fluide tubulaire. Ils sont librement filtrés par le glomérule mais peu réabsorbés. Une perfusion de mannitol fait augmenter la volémie par appel d'eau dans le territoire vasculaire, ce qui inhibe la sécrétion d'ADH. Cela augmente également le débit sanguin rénal donc le débit de filtration glomérulaire (Clarkson, Magee and Brenner, 2011).

Le mannitol est principalement utilisé en perfusion dans la prise en charge de l'œdème cérébral : il crée un appel d'eau par osmose, du compartiment cérébral au compartiment vasculaire. En revanche, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque car il provoque une hypervolémie qui conduit à une hypertension.

3. Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau du tubule contourné distal.

Dans cette portion du néphron, 3% du sodium est réabsorbé par le cotransporteur apical $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, qui réalise un transport actif secondaire. Les diurétiques thiazidiques inhibent ce cotransporteur et diminuent donc la réabsorption de sodium (Louzier, 2008). L'hydrochlorothiazide et le trichlorméthiazide sont utilisés en médecine vétérinaire chez les animaux de rente et les chevaux, associés à la dexaméthasone, dans des médicaments indiqués dans le traitement des œdèmes et de la congestion de la mamelle (Laboratoire Vetoquinol, 2017a; Laboratoire Coophavet, 2019).

Les cations comme le magnésium et le calcium passent du fluide tubulaire au cytoplasme de la cellule tubulaire par des canaux spécifiques. En effet, le cytosol est pauvre en calcium et chargé négativement, ce qui permet à cet ion de passer selon son gradient électrochimique. La sortie de calcium se fait d'une part par un transport actif primaire via une $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$, d'autre part par un antiport $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ qui utilise l'énergie libérée par l'entrée d'un ion sodium selon son gradient électrochimique pour faire sortir un ion calcium qui gagne le compartiment sanguin (Rose and Renke, 1995). Les thiazidiques, en plus d'inhiber le transporteur $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, augmentent l'activité du cotransporteur $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ et via la diminution du volume extracellulaire, augmentent la réabsorption de calcium en amont du néphron. Cela conduit à une augmentation de la réabsorption de calcium (Fig 20) (Clarkson, Magee and Brenner, 2011).

L'augmentation de la concentration tubulaire en sodium et la diminution du volume extracellulaire induites par les diurétiques thiazidiques activent le système rénine-angiotensine-aldostérone et la sécrétion de vasopressine. Ces hormones vont favoriser une excrétion de potassium qui peut conduire à une hypokaliémie (Louzier, 2008).

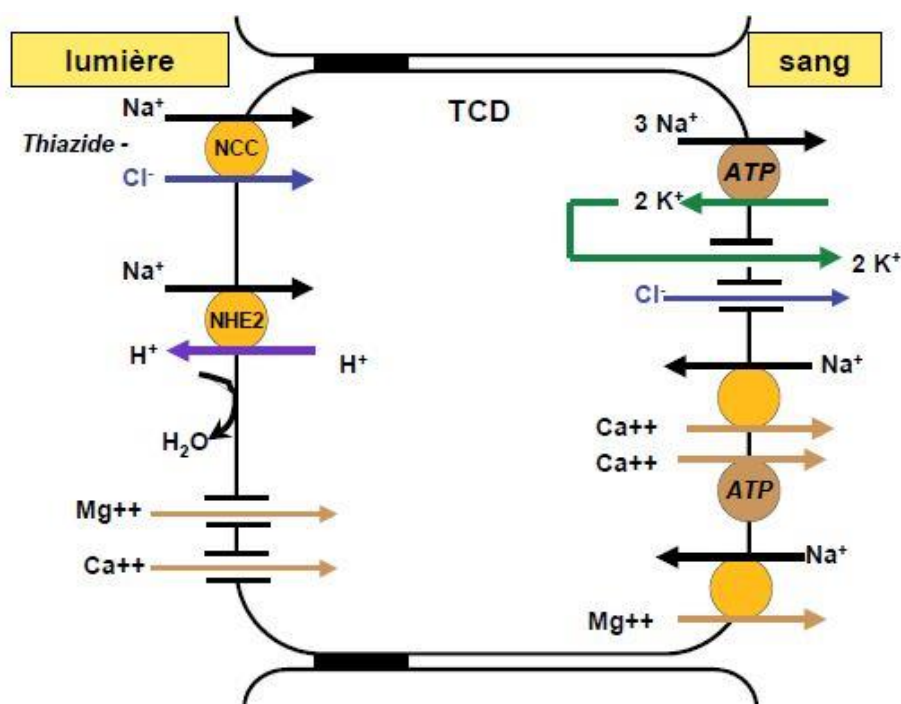


Figure 20 : Représentation schématique des transporteurs au niveau d'une cellule du tube contourné distal (Louzier, 2008). TCD : cellule du tube contourné distal

4. Diurétiques épargnant le potassium

Les diurétiques épargnant le potassium agissent sur le tubule contourné distal et le tube collecteur. On peut les diviser en deux groupes : les antialdostérones (spironolactone) et les diurétiques épargnant le potassium qui ne sont pas antagonistes de l'aldostérone (amiloride, triamtèrene). La spironolactone est indiquée chez le chien dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, en association avec d'autres molécules (diurétiques de l'anse, pimobendane, IECA, digoxine...).

Le tube collecteur est composé de plusieurs types de cellules et il est responsable de la réabsorption de 12% de l'eau filtrée (Louzier, 2008).

Au niveau des cellules principales se situent des canaux sodiques, également appelés canaux épithéliaux à Na^+ ou canaux épithéliaux sensibles à l'amiloride. L'entrée de sodium dans la cellule crée un mouvement électrogénique qui favorise l'entrée d'ions chlorures et la sortie de potassium et de protons. Le sodium ainsi absorbé passe dans l'interstitium grâce à la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ située sur la membrane basale (Fig 21). Les diurétiques épargnant le potassium qui ne sont pas antagonistes de l'aldostérone (amiloride, triamtèrene) inhibent les canaux épithéliaux à sodium situés sur la membrane apicale des cellules du tubule contourné distal et du tube collecteur, ce qui diminue la réabsorption de sodium donc augmente la natriurèse. De plus, ils diminuent le mouvement électrogénique créé par l'entrée d'ions sodium donc diminuent l'excrétion de potassium et de protons (Rose and Renke, 1995; Louzier, 2008; Clarkson, Magee and Brenner, 2011).

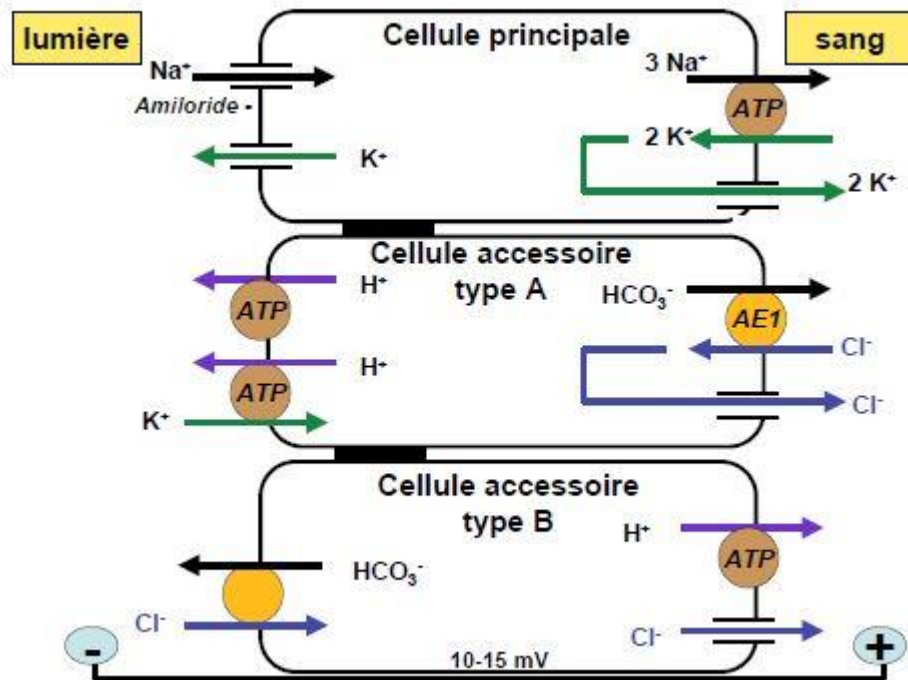


Figure 21 : Représentation schématique des différents transporteurs au niveau des cellules du tube collecteur (Louzier, 2008)

Les cellules accessoires sont impliquées dans le maintien de l'équilibre acido-basique. Les cellules du tube collecteur de la médullaire interne possèdent des canaux sodium sensibles à l'action du peptide atrial natriurétique (ANP). En cas d'augmentation de la volémie, l'ANP diminue la rétention hydrosodée (Rose and Rennke, 1995; Louzier, 2008).

Afin de comprendre le fonctionnement des diurétiques antagonistes de l'aldostérone, il convient d'étudier dans un premier temps le rôle et le mode d'action de l'aldostérone. Il s'agit d'une hormone stéroïdienne synthétisée au niveau de la zone glomérulée du cortex des glandes surrénales, en réponse à une stimulation par l'angiotensine II, l'angiotensine I, l'hormone corticotrope (ACTH) ou une augmentation de la kaliémie. Elle agit en se fixant sur un récepteur cytosolique puis le complexe ainsi formé migre dans le noyau et active des facteurs de transcription. Elle stimule l'activité de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ de la membrane basale des cellules principales du tube contourné distal, ce qui provoque une excrétion de sodium dans l'interstitium et une augmentation de la concentration de potassium dans la cellule. L'aldostérone stimule l'entrée de sodium tubulaire dans la cellule et la sortie de potassium. De plus, une concentration importante d'aldostérone est associée à une fibrose cardiaque (Louzier, 2008).

Ainsi, les inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone, comme la spironolactone, bloquent les effets de l'aldostérone et provoquent une diminution de la réabsorption de sodium et de l'excrétion de potassium, ce qui en fait des diurétiques épargnant le potassium. La spironolactone, administrée en association avec d'autres médicaments (IECA, furosémide +/- digoxine), permet de diminuer la mortalité d'origine cardiaque et l'aggravation de la maladie cardiaque chez les chiens atteints de MVD, grâce à ses propriétés anti-fibrosantes cardiaques (Bernay *et al.*, 2010).

Le tableau de la page suivante (*Tab III*) résume les principaux diurétiques utilisés en médecine vétérinaire et leurs indications.

Tableau III : Résumé des principales indications des diurétiques en médecine vétérinaire

| Famille de diurétique | Molécules utilisables en médecine vétérinaire | Principales indications |
|---|---|--|
| Diurétiques de l'anse de Henlé (DAH) <i>(les plus fréquemment utilisés)</i> (Plumb, 2015) | Furosémide | Œdèmes liés ou non à l'insuffisance cardiaque Insuffisance rénale aiguë Hyperkaliémie Hypercalcémie |
| | Torasémide | Œdèmes liés à l'insuffisance cardiaque congestive |
| Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Jegou, 2007; Plumb, 2008; Clarkson, Magee and Brenner, 2011) | Acétazolamide | Glaucome Certains cas d'alcalose métabolique |
| Diurétiques osmotiques (Clarkson, Magee and Brenner, 2011) | Mannitol | Œdème cérébral |
| Diurétiques thiazidiques <i>(peu utilisés)</i> (Plumb, 2008; Jentzer, Dewald and Hernandez, 2010) | Hydrochlorothiazide Trichlorméthiazide | Œdèmes liés à l'insuffisance cardiaque réfractaire, en association avec DAH |
| Diurétiques épargneurs de potassium (Ames and Atkins, 2016b) | Spironolactone | Insuffisance cardiaque, en association avec +/- DAH, IECA, pimobendane |

Les diurétiques sont des molécules indispensables dans la prise en charge des patients atteints d'ICC. L'efficacité des diurétiques de l'anse de Henlé en fait des molécules de choix pour augmenter l'excrétion hydrosodée et diminuer ainsi la volémie. Ils peuvent être associés à des diurétiques épargnant le potassium tels que la spironolactone, afin d'augmenter leur efficacité et de limiter les pertes potassiques et la fibrose cardiaque. Les deux diurétiques de l'anse disponibles en médecine vétérinaire sont le furosémide et le torasémide, qui feront l'objet d'une comparaison dans notre étude.

PARTIE III :

ÉTUDE COMPARATIVE DU

FUROSÉMIDE ET DU TORASÉMIDE

La comparaison du furosémide et du torasémide a fait l'objet d'un article paru dans *Le Point Vétérinaire* de juillet/août 2018 (Fig 22). Cet article expose les principales différences pharmacocinétiques entre ces deux DAH et introduit le phénomène de résistance aux diurétiques, induit par le furosémide mais pas par le torasémide.



Vanessa Louzier,
Alice Stevenot
Auteur-coordonateur :
Yassine Mallem

VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon
1, avenue Bourgelat
69280 Marcy-l'Étoile

CARDIOLOGIE CANINE

Bénéfices et risques du torasémide versus furosémide

Conflit d'intérêts

Aucun.

NOTE DE LA QUALITÉ SCIENTIFIQUE DES INFORMATIONS DISPONIBLES



Cette échelle sur de la médecine factuelle vous permet de savoir quel est le niveau de preuve apporté par cet article. 1: études *in vitro*, avis d'experts, données physiopathologiques; 2: avis de publications sur des cas identiques; 3: études contrôlées habiles (essais cliniques).

Compléments de lecture :
Références
https://www.lepointveterinaire.fr/bdd/165/165_4910

TABLEAU

Comparaison entre le furosémide et le torasémide

| | FUROSEMIDE | TORASEMIDE |
|---|--|---------------------------------------|
| BIODISPONIBILITÉ ORALE | 77% | 80 à 100% |
| DEMI-VIE | 1 à 2 h | 8 h |
| DURÉE D'ACTION | 4 à 5 h | 10 à 12 h |
| EFFET DIURÉTIQUE À LA SUITE DE L'ADMINISTRATION ORALE | 1 h | 1 h |
| DOSES (SELON LE RCP) | 5 mg/kg | 0,3 mg/kg (0,1 à 0,6 mg/kg) |
| PRÉSENTATIONS | Voie orale Dimazon® 10 mg, 40 mg (chien, chat) Libeo® 10 mg, 40 mg (chien) Furosoral® 10 mg, 40 mg (chien, chat) Furozénol® 10 mg, 40 mg (chien, chat) | Upcard® 0,75 mg, 3 mg, 7,5 mg (chien) |
| | Voie intra-veineuse Dimazon® injectable | Aucune |
| PRIX MOYENS CLIENTS | 0,35 €/kg/j (0,12 à 0,73) | 0,24 €/kg/j (0,15 à 0,30) |

RCP: résumé des caractéristiques du produit. D'après [2-5, 10].

Le torasémide est un diurétique de l'anse de Henlé utilisé dans le traitement des œdèmes chez le chien.

Lors d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) chez le chien, les diurétiques de l'anse de Henlé (DAH), comme le furosémide et le torasémide, sont les plus efficaces et les plus utilisés pour traiter les œdèmes. Chez l'homme, le torasémide diminue, plus que le furosémide, la mortalité et la morbidité des patients atteints d'ICC [6].

PHARMACOCINÉTIQUE

Le torasémide a une meilleure biodisponibilité que le furosémide et une demi-vie plus étendue dans le temps [7, 9, 11, 14]. Sa longue durée d'action (10 à 12 heures), qui résulte de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, n'implique qu'une seule administration par jour, contre deux pour le furosémide, dont la durée d'action est de 4 à 5 heures [1, 9, 14]. Son effet diurétique, dose-dépendant, devient maximal à la dose de 0,8 mg/kg (tableau) [11].

AVANTAGES

L'avantage du torasémide par rapport au furosémide est un effet diurétique (perte d'eau pour une même dose prescrite) supérieur, plus long et plus homogène dans le temps [1, 14]. Cet effet diurétique supérieur peut être un inconvénient lors de diurèse excessive et de perte d'ions trop importante.

Le furosémide provoque une résistance à partir de 14 jours de traitement chez le chien sain, ce qui n'est pas le cas du torasémide [9].

Les avantages du torasémide (pour lesquels il existe une forte présomption chez le chien) sont un effet bénéfique sur la survie et une absence d'incidence de la prise de nourriture sur son efficacité [5, 6, 10, 12].

EFFETS SUR L'ALDOSTÉ- RONE

En raison des effets diurétiques et de la déplétion sodique, les DAH activent

le système rénine-angiotensine-aldostérone [9]. Le torasémide augmente plus que le furosémide les concentrations plasmatiques en aldostérone [10]. Cet effet, étudié *in vivo* chez le rat, proviendrait en partie du blocage du récepteur de l'aldostérone : le torasémide aurait donc des effets anti-aldostérone bénéfiques à confirmer [8, 13].

EFFETS INDÉSIRABLES

Parmi les effets indésirables classiquement décrits pour les DAH, il convient de signaler que l'augmentation des concentrations plasmatiques d'urée, de créatinine et de phosphates est supérieure avec le torasémide par rapport au furosémide, chez le chien sain ou atteint d'ICC [5, 12]. La polyuro-polydipsie, plus élevée avec le torasémide, implique de le donner de préférence le matin [5].

Conclusion

Le furosémide, qui existe sous forme injectable et orale, est le diurétique de choix en première intention, en raison de son efficacité et du recul que les praticiens ont sur son utilisation. Moins connu, le torasémide est aujourd'hui utilisé lorsque le furosémide (associé ou non aux thiazidiques et/ou à la spironolactone) ne permet plus de contrôler l'ICC. Il lui est alors substitué en divisant par 10 la dose de furosémide. Si de nouvelles études confirment l'amélioration de la qualité de vie et de la survie lors d'ICC, il pourrait devenir un DAH de première intention. Son prix compétitif, son administration une fois par jour et l'absence de résistance à long terme en font une molécule très intéressante. ■

Le Point Vétérinaire / Juillet-août 2018 / N° 387 1

Figure 22 : Article résumant les principaux bénéfices et risques du torasémide par rapport au furosémide. Source : *Le Point Vétérinaire*, juillet/août 2018

I. Propriétés diurétiques et physico-chimiques

A. Formule chimique

Le furosémide et le torasémide sont deux diurétiques de l'anse de Henlé appartenant à la famille des pyridine-sulfonylurées. Ils sont de la même famille que les sulfamides.

Le nom chimique du furosémide est acide 5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylméthyl)amino]benzoïque (Fig 23) (Youm and Youan, 2013).

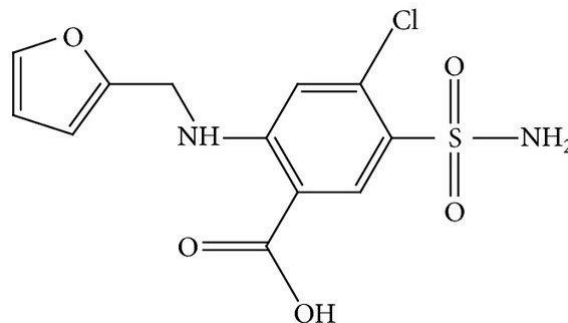


Figure 23 : Formule chimique du furosémide (Youm and Youan, 2013)

Le torasémide a une structure chimique intermédiaire, entre celle des autres diurétiques de l'anse de Henlé comme le furosémide, et les bloqueurs de canaux chlorures (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019). Son nom chimique est 1-(1-méthyléthyl)-3-[[4-[(3-méthylphényl)amino]pyridin-3-yl]sulfonyl]urée (Fig 23) (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2018).

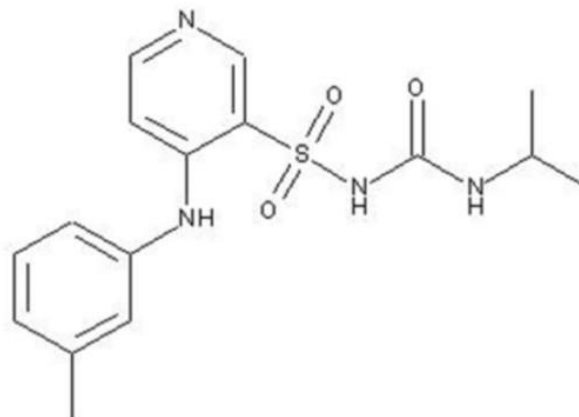


Figure 24 : Formule chimique du torasémide (Teerawonganan and Yoosakul, 2015)

B. Pharmacocinétique et pharmacodynamique

La pharmacodynamique correspond à l'étude de l'action d'un principe actif sur l'organisme. Comme cela a été expliqué dans la *Partie II, II. B. 1. Action sur le néphron*, le furosémide et le torasémide agissent au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé en entrant en compétition avec le site de fixation du chlore du transporteur membranaire $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (isoforme 2, présente uniquement au niveau du tissu rénal). Ainsi, ils inhibent la réabsorption de sodium dans cette portion du néphron et conduisent à une augmentation de la diurèse. Les structures tridimensionnelles du furosémide et du torasémide sont assez différentes (Fig 25, 26), et pourtant, ils agissent sur la même cible. Les modes d'action moléculaires spécifiques de chacune de ces molécules sont actuellement peu connus.

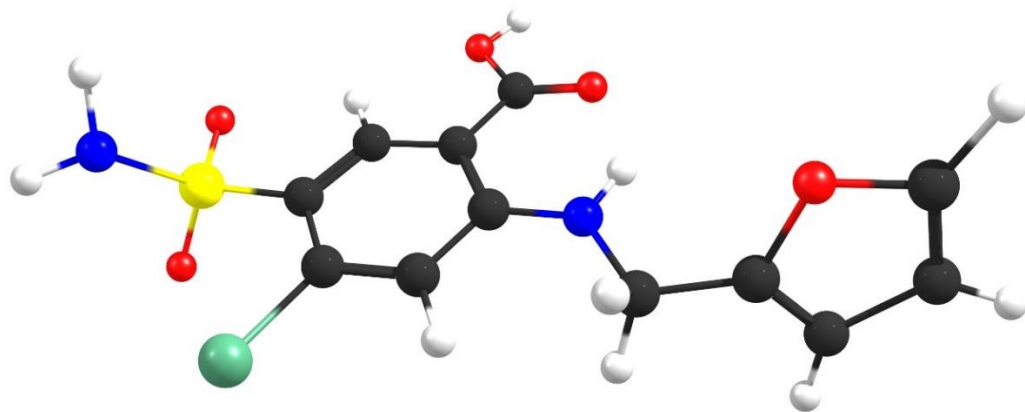


Figure 25 : Structure moléculaire tridimensionnelle du furosémide
Source : Bruno Cardey

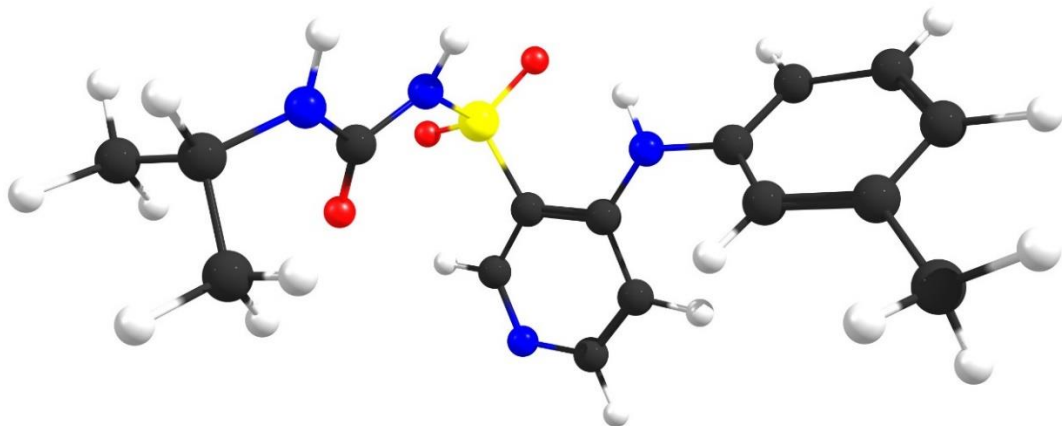


Figure 26 : Structure moléculaire tridimensionnelle du torasémide
Source : Bruno Cardey

Pour exercer leur action sur les transporteurs rénaux, le furosémide et le torasémide doivent gagner la circulation sanguine et être sécrétés dans la lumière tubulaire au niveau du rein. Leur pharmacocinétique se divise en quatre grandes parties qui sont l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination.

1. Absorption

Après administration par voie orale, le furosémide est principalement absorbé au niveau de l'estomac et de la partie proximale de l'intestin grêle (Dechra Veterinary Products, 2017).

Chez le chien, après administration orale, le torasémide est presque totalement absorbé par le tractus digestif, principalement au niveau de l'estomac. Chez le rat, il a été montré que le torasémide est aussi efficace lorsqu'il est administré par voie orale que par voie parentérale (Ghys *et al.*, 1985).

Chez l'homme, l'absorption du furosémide est variable et incomplète. Ce diurétique est un acide organique faible, ce qui signifie qu'il ne se dissout que partiellement dans l'eau. L'absorption stomachale du furosémide est maximale pour un pH égal à 3. Au cours d'un repas, le pH diminue, ce qui entraîne une diminution de l'absorption de furosémide. Il est donc moins bien absorbé lorsqu'il est administré au cours d'un repas. En revanche, l'absorption du torasémide n'est pas influencée par la prise de repas (Blöse, Adams and Patterson, 1995; Sica, 2003).

➤ Biodisponibilité

La biodisponibilité du furosémide après une administration par voie orale chez le chien se situe aux alentours de 77% (El-Sayed *et al.*, 1981). Celle du torasémide après administration par voie orale se situe entre 80 et 100% (Ghys *et al.*, 1985). D'après l'étude réalisée dans le cadre de la mise sur le marché de l'ISEMID[®], la biodisponibilité du torasémide après administration orale de 0,2 mg/kg serait même comprise entre 93 et 99% (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019). Ainsi, le torasémide a une meilleure biodisponibilité que le furosémide lorsqu'il est administré par voie orale.

L'effet diurétique du torasémide chez le chien n'est pas dépendant de la prise de nourriture ou non. Sa biodisponibilité augmente lorsqu'il est donné au cours d'un repas mais cette variation n'influe pas sur l'effet diurétique (Elliott *et al.*, 2019).

Certaines maladies peuvent modifier l'absorption des médicaments. En effet, dans le cas de l'insuffisance cardiaque congestive décompensée, la diminution de perfusion du tractus digestif peut provoquer une congestion de la paroi intestinale et donc une diminution de l'absorption de certains principes actifs (Sica, 2003). Les études chez l'homme ont montré que le torasémide a une grande biodisponibilité (> 80%) et une absorption rapide chez des patients atteints de maladie rénale ou de cirrhose, alors que ces valeurs sont diminuées pour le furosémide chez les patients atteints de cirrhose ou d'ICC. L'absorption du furosémide dépend aussi du stade de l'insuffisance cardiaque congestive : elle diminue chez les patients atteints d'une ICC décompensée, en comparaison avec ceux souffrant d'une ICC compensée (Vasko *et al.*, 1985; Kramer, 1994; Uechi *et al.*, 2003). Chez l'homme, la biodisponibilité du torasémide est de 90% chez des patients sains comme chez des patients atteints d'ICC (Kramer, 1994). De plus, chez l'homme, la biodisponibilité du torasémide ne dépend pas de la voie d'administration, ce qui permet aux patients de passer de la voie orale à la voie intra-veineuse sans modification de dose (Plumb, 2015). Ces données ne sont pas renseignées chez le chien à ce jour.

➤ Pic plasmatique

Une étude réalisée en 1981 sur 12 chiens, dont 6 témoins et 6 chiens recevant du furosémide par voie orale ou intraveineuse à la dose de 20 mg/kg, a montré que le pic plasmatique après administration orale de furosémide chez le chien survient 30 minutes après administration (El-Sayed *et al.*, 1981).

Cependant, une étude plus récente réalisée par Uechi et al a mis en évidence des valeurs différentes. Dix chiens initialement en bonne santé (analyses sanguines et urinaires sans anomalie) ont été inclus dans l'étude : 5 chiens témoins et 5 chiens ayant subi une chirurgie pour provoquer une régurgitation mitrale. Ils ont été traités soit avec un placebo, soit avec du furosémide à 2 mg/kg, soit avec du torasémide à 0,2 mg/kg pendant 7 jours. Chaque traitement a été donné au hasard et l'intervalle entre 2 traitements différents était de 14 jours. Les résultats ont mis en évidence que le pic plasmatique après administration orale chez un chien, du furosémide comme du torasémide, est de 2 heures (Uechi *et al.*, 2003).

2. Distribution

Le furosémide et le torasémide sont fortement liés aux protéines plasmatiques (98,4% pour le torasémide), ce qui limite significativement leur filtration glomérulaire (Ghys *et al.*, 1985). C'est pourquoi, pour atteindre l'anse de Henlé, ils vont devoir être sécrétés dans le fluide tubulaire grâce à des mécanismes actifs. L'action du furosémide et du torasémide est davantage corrélée à leur concentration dans l'urine qu'à leur concentration plasmatique (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

Les diurétiques de l'anse de Henlé gagnent le fluide tubulaire au niveau du tubule contourné proximal grâce à un transporteur d'anions organiques. Ces molécules sont des acides faibles et se présentent sous forme ionisée au pH sanguin. La pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, située sur la partie basale de la membrane cellulaire, provoque la sortie de 3 ions sodium vers le milieu interstitiel et l'entrée de 2 ions potassium dans la cellule, ce qui génère un gradient électrochimique favorable à l'entrée de sodium. Le sodium rentre donc dans la cellule du tubule proximal grâce à la présence d'un transporteur qui couple l'entrée de 3 ions sodium avec celle d'un dicarboxylate, l'acéto-glutarate (a-KG). L'acéto-glutarate ainsi entraîné à la suite du sodium se retrouve en excès dans la cellule et sa sortie n'est possible que grâce à la présence d'antiports OAT1 et OAT3 qui sont des protéines de transport d'anions organiques de type 1 et 3. La protéine de transport d'anions organiques de type 3 est celle qui possède la plus grande affinité pour les diurétiques de l'anse de Henlé. La sortie de l'acéto-glutarate est ainsi couplée à l'entrée d'un anion organique, comme le sont les diurétiques de l'anse de Henlé par exemple. Le maintien d'une concentration intracellulaire suffisante en a-KG permet de coupler sa sortie de la cellule avec l'entrée d'un diurétique de l'anse de Henlé. Ensuite, les diurétiques sont sécrétés dans la lumière tubulaire soit grâce à des transporteurs actifs, comme la protéine de multirésistance aux médicaments de type 4 (MPR4) et le transporteur sodium-phosphate de type 4 (NPT4), ou en échange d'autres anions comme l'urate par des antiports comme OAT4 ou URAT1 (Fig 27). Une fois dans le fluide tubulaire (urine primitive), ils pourront gagner leur site d'action (Hasannejad *et al.*, 2004; Kim, 2004; Huang *et al.*, 2016).

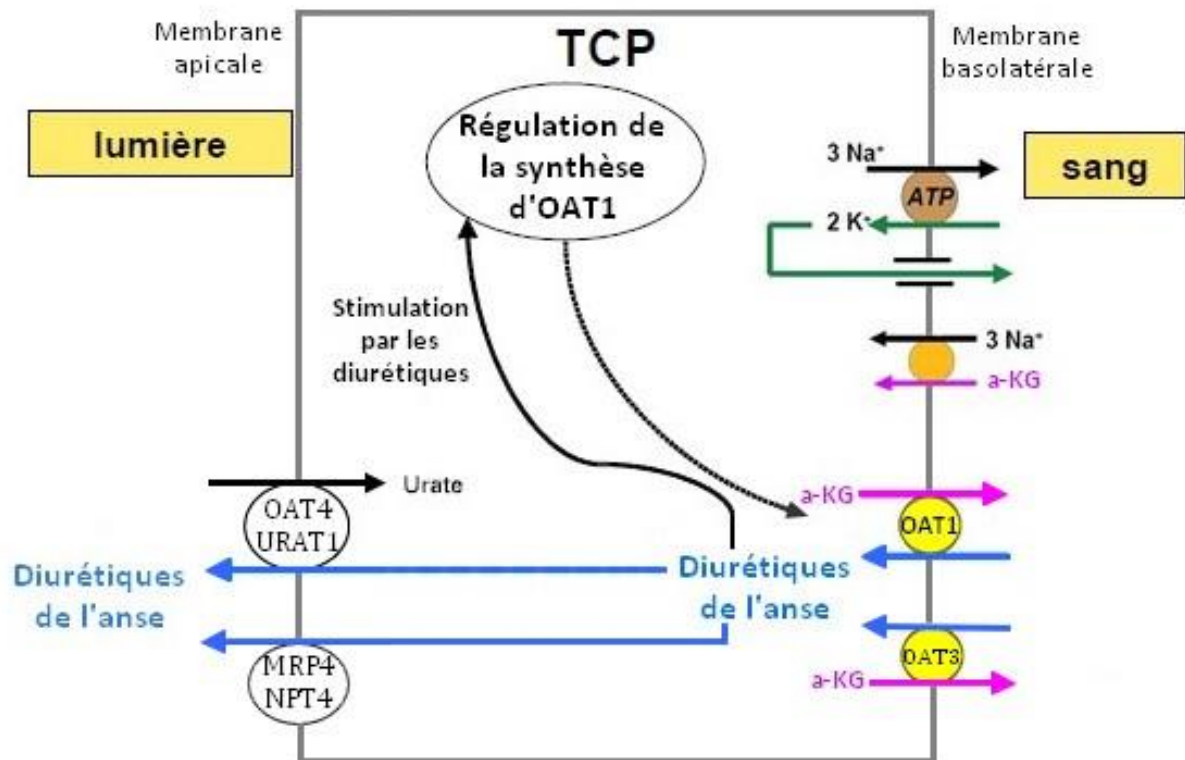


Figure 27 : Représentation schématique du transport des diurétiques de l'anse par les transporteurs d'anions organiques. *a-KG* : acéto-glutarate ; *MRP4* : protéine de multirésistance aux médicaments de type 4 ; *NPT4* : transporteur sodium-phosphate de type 4 ; *OAT1* : transporteur d'anion organique de type 1 ; *OAT3* : transporteur d'anion organique de type 3 ; *OAT4* : transporteur d'anion organique de type 4 ; *TCP* : cellule du tubule contourné proximal ; *URAT1* : transporteur d'urate de type 1
D'après (Kim, 2004; Louzier, 2008)

Une étude menée chez le rat a mis en évidence qu'une administration continue de furosémide pendant 7 jours conduit à une augmentation du nombre de transporteurs d'anions organiques de type 1 dans les membranes basolatérales des cellules du tubule contourné proximal (Kim *et al.*, 2003). Ainsi, les diurétiques de l'anse de Henlé semblent exercer un rétrocontrôle positif sur la synthèse de transporteurs d'anions organiques et donc favoriser leur propre excrétion dans la lumière tubulaire.

Cependant, la distribution des diurétiques de l'anse peut être perturbée dans le cas de certaines affections. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la diminution du débit cardiaque provoque une diminution de l'apport des principes actifs au néphron, ce qui engendre une action moins forte et plus longue des DAH. Lors d'insuffisance rénale, des composés acides s'accumulent dans le sang et prennent la place des anions organiques, tels que les diurétiques de l'anse, au niveau des transporteurs d'anions organiques dans le tubule contourné proximal. Cela génère une diminution de la sécrétion des DAH et donc une diminution de leur efficacité et une augmentation de leur durée d'action (Krämer, Schweda and Riegger, 1999). De plus, les affections associées à une hypoalbuminémie telles qu'une cirrhose ou un syndrome néphrotique ont également un impact sur la pharmacocinétique des diurétiques de l'anse : la fraction liée aux protéines diminue et ces molécules sont diffusées en dehors des vaisseaux sanguins. Ainsi, la quantité de diurétiques de l'anse parvenant au niveau du tubule contourné proximal diminue (Gobin *et al.*, 2010).

3. Biotransformation

Le furosémide est métabolisé par les reins et le foie. Seulement 20% du furosémide absorbé est métabolisé par voie hépatique, où il subit des glucorono-conjugaisons (Brater, 1991; Hagos *et al.*, 2007; Huang *et al.*, 2016).

Le torasémide est métabolisé à 80% par voie hépatique et à 20% par voie rénale chez l'homme (Bloese, Adams and Patterson, 1995; Hagos *et al.*, 2007). Chez le chien, le torasémide est métabolisé par le foie par l'intermédiaire des cytochromes P450 (3A4 et 2E1), ce qui conduit à la formation de métabolites identifiables dans les urines : un composé hydroxylé et un composé désalkylé. Ces deux molécules n'ont pas d'effet diurétique (Brater, 1991; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

4. Élimination

Le furosémide est principalement éliminé par voie rénale dans l'urine et par voie digestive dans la bile (Huang *et al.*, 2016).

Chez le chien, environ 60% du torasémide administré est excrété dans les urines sous forme inchangée et ce quelles que soient les conditions d'administration (avec un repas ou à jeun) (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

➤ Demi-vie

Chez le chien, la demi-vie du furosémide est sensiblement la même quelle que soit la voie d'administration. Après administration à la dose de 20 mg/kg, la demi-vie du furosémide est de 1,42 heure (soit une heure et 25 minutes) pour la voie orale et 1,13 heure (soit une heure et 8 minutes) pour la voie intraveineuse (El-Sayed *et al.*, 1981). Chez l'homme, la liaison du furosémide aux protéines plasmatiques est de 95% et sa demi-vie plasmatique après administration orale est d'une heure et demie à 2 heures. Elle est prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose (Brater, 2011; Plumb, 2015; Richard, Saudan and Hernandez, 2015).

Le torasémide a une demi-vie de 8 heures après administration orale chez le chien, en lien avec sa grande biodisponibilité et sa forte liaison aux protéines plasmatiques (Hori *et al.*, 2007; Plumb, 2015). Chez le rat comme chez le chien, le torasémide est lié de 98 à 99% aux protéines plasmatiques (Delarge, 1988; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019). De plus, la longue demi-vie du torasémide pourrait être due à son acidité plus faible que le furosémide, d'où une fraction ionisée moins importante au pH sanguin et donc une filtration glomérulaire plus durable dans le temps (Ames and Atkins, 2016a).

La longue demi-vie du torasémide (8 heures après administration orale chez le chien) permet une administration moins fréquente que le furosémide, dont la demi-vie est d'une à 2 heures après administration orale chez le chien.

Ces deux diurétiques de l'anse de Henlé étant partiellement métabolisés par le foie, une affection hépatique à l'origine d'une insuffisance hépatique peut diminuer l'élimination de ces médicaments (Sica, 2003). De la même manière que pour le furosémide, la demi-vie du torasémide est prolongée chez les hommes atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque et de cirrhose (*Tab IV*) (Brater, 2011).

Tableau IV : Durées de demi-vie (en heures) du furosémide et du torasémide chez l'homme en fonction de l'état de santé des patients
D'après (Brater, 1998, 2011; Gobin *et al.*, 2010)

| | Furosémide | Torasémide |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| Individu sain | 1,5 à 2h | 3 à 4h |
| Insuffisance cardiaque | 2,7h | 6h |
| Insuffisance rénale | 2,8h | 4 à 5h |
| Cirrhose | 2,5h | 8h |

A ce jour, les données concernant les variations de la demi-vie des diurétiques de l'anse de Henlé en fonction de l'état de santé des patients (insuffisance cardiaque, cirrhose, insuffisance rénale) n'ont été documentées que chez l'homme. Des études sont nécessaires chez le chien, notamment concernant les maladies fréquemment rencontrées comme l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque, afin d'adapter la prescription à l'état physiologique du patient. Par extrapolation des données renseignées chez l'homme, nous pouvons supposer que l'élimination de ces deux diurétiques de l'anse est augmentée chez les chiens atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale.

➤ Durée d'action

D'après Uechi et al, après administration orale, l'effet diurétique du furosémide disparaît au bout de 6 heures alors que celui du torasémide s'arrête au bout de 12 heures (Uechi *et al.*, 2003). L'élimination rénale plus lente pour le torasémide que pour le furosémide explique sa plus grande durée d'action (Sogame *et al.*, 1996).

Une étude de l'effet diurétique du furosémide chez 7 chiens sains a comparé ses effets diurétiques en fonction de son mode d'administration. Les chiens ont reçu une dose de 2 mg/kg de furosémide par voie sous-cutanée, intra-veineuse en bolus, orale ou intra-veineuse continue sur 8 heures. La diurèse a été mesurée avant la première injection puis une heure, 2 heures, 4 heures, 6 heures et 8 heures après le début de l'expérience. La diurèse totale, comptabilisée à la fin des 8 heures d'expérience, est la même quelle que soit la voie d'administration, mais sa cinétique varie en fonction du mode d'administration (*Tab V*) (Harada *et al.*, 2015).

Tableau V : Comparaison des effets diurétiques du furosémide en fonction de son mode d'administration chez des chiens sains. D'après (Harada *et al.*, 2015)

| Voie d'administration du furosémide | Pic d'action diurétique après administration | Durée d'action diurétique |
|-------------------------------------|--|---------------------------|
| Sous-cutanée | 1h | 4h |
| Orale | 2h | 6h |
| Intra-veineuse (bolus) | 1h | 2h |
| Intra-veineuse continue | 4h | Durant toute l'expérience |

La pharmacocinétique du furosémide dépendrait donc de son mode d'administration. Cependant, il convient de rester prudent quant à l'interprétation des données de cette expérience car elle n'a été réalisée que sur 7 chiens.

La durée d'action deux fois plus longue du torasémide par rapport au furosémide, après administration orale aux posologies habituellement prescrites pour chacune des molécules, a une application clinique directe (*Tab VI*) (Uechi *et al.*, 2003). En effet, une seule administration journalière de torasémide suffit alors que deux (voire davantage en cas de manque d'efficacité) sont nécessaires lors d'un traitement au furosémide.

Le tableau suivant (Tab VI) résume les valeurs pharmacocinétiques du furosémide et du torasémide chez le chien.

Tableau VI : Comparaison des valeurs pharmacocinétiques du furosémide et du torasémide administrés par voie orale chez des chiens sains
Posologies utilisées : 1 à 3 mg/kg de furosémide 2 fois par jour, 0,2 mg/kg de torasémide une à 2 fois par jour

D'après (El-Sayed *et al.*, 1981; Uechi *et al.*, 2003; Plumb, 2015; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019)

| | Furosémide | Torasémide |
|---|--|--|
| Biodisponibilité | 77% (El-Sayed <i>et al.</i> , 1981) | 93 à 99% (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019) |
| Demi-vie | 1 à 2h (El-Sayed <i>et al.</i> , 1981) | 8h (Plumb, 2015) |
| Durée d'action (Uechi <i>et al.</i> , 2003) | 6h | 12h |
| Pic plasmatique (Uechi <i>et al.</i> , 2003) | 2h | 2h |
| Début de l'effet diurétique (Uechi <i>et al.</i> , 2003) | 1h | 1h |
| Pic de l'effet diurétique (Hori <i>et al.</i> , 2007) | 2h | 2h |

D'après les résultats des expériences menées sur des chiens, le pic plasmatique après administration orale de furosémide comme de torasémide est de 2 heures. Le torasémide présente une meilleure biodisponibilité que le furosémide, en lien avec sa forte liaison aux protéines plasmatiques, ainsi qu'une demi-vie et une durée d'action plus longues, permettant une administration orale journalière unique et donc favorisant la bonne observance du traitement.

Cependant, des études supplémentaires chez le chien sont nécessaires afin de connaître la pharmacocinétique des diurétiques de l'anse comme le torasémide chez des chiens atteints de comorbidités, d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique.

C. Comparaison des effets diurétiques du furosémide et du torasémide

1. Effets sur la diurèse

La quantité d'urine émise par des chiens sains ou atteints expérimentalement de régurgitation mitrale augmente significativement une heure après l'administration orale de furosémide (dose de 2 mg/kg) comme de torasémide (dose de 0,2 mg/kg). De plus, le volume d'urine émise sur 24 heures est significativement plus élevé chez les chiens sains ou atteints de régurgitation mitrale lors d'un traitement au furosémide ou au torasémide, par rapport aux chiens n'en recevant pas (Uechi *et al.*, 2003). Une autre étude, réalisée sur 8 chiens recevant par voie orale soit un placebo, soit du furosémide (2 mg/kg 2 fois par jour) soit du torasémide (0,2 mg/kg 2 fois par jour), a également montré que le volume d'urine émis par des chiens sains est significativement plus important lors qu'ils reçoivent du furosémide ou du torasémide, en comparaison avec leurs valeurs initiales ou les chiens recevant un placebo (Hori *et al.*, 2007).

L'effet diurétique du torasémide atteint un pic deux heures après son administration orale, chez des chiens sains comme chez des chiens atteints de régurgitation mitrale (Uechi *et al.*, 2003; Hori *et al.*, 2007). L'effet diurétique du furosémide atteint également un pic deux heures après administration orale chez des chiens sains (Hori *et al.*, 2007).

Sur des chiens sains, le volume urinaire émis sur 24 heures est significativement plus important lors d'un traitement au torasémide (0,2 mg/kg 2 fois par jour) que lors d'un traitement au furosémide (2 mg/kg 2 fois par jour) (Hori *et al.*, 2007). Cela met en évidence que le torasémide est un diurétique plus puissant que le furosémide.

La densité urinaire est également modifiée lors de la prise de DAH. L'administration de furosémide et de torasémide provoque une diminution de la densité urinaire, dès 2 heures et dès 4 heures respectivement, après administration orale et pendant les 14 jours de traitement, en comparaison avec les valeurs initiales des chiens traités et les chiens recevant un placebo (Hori *et al.*, 2007). Après 7 jours de traitement au torasémide, la densité urinaire diminue légèrement (Peddle *et al.*, 2012). Après 14 jours de traitement, le volume urinaire émis sur 24 heures est significativement plus important avec le torasémide qu'avec le placebo, tandis que l'effet diurétique du furosémide est atténué par rapport au premier jour de traitement. Cela suggère l'apparition d'un phénomène de résistance au furosémide, qui n'est pas retrouvé avec le torasémide (Hori *et al.*, 2007).

L'effet diurétique des diurétiques de l'anse de Henlé est dose-dépendant et suit une courbe sigmoïdale (Fig 28) (Gobin *et al.*, 2010). L'effet diurétique du torasémide devient maximal à la dose de 0,8 mg/kg *per os* une fois par jour (Paulin *et al.*, 2016).

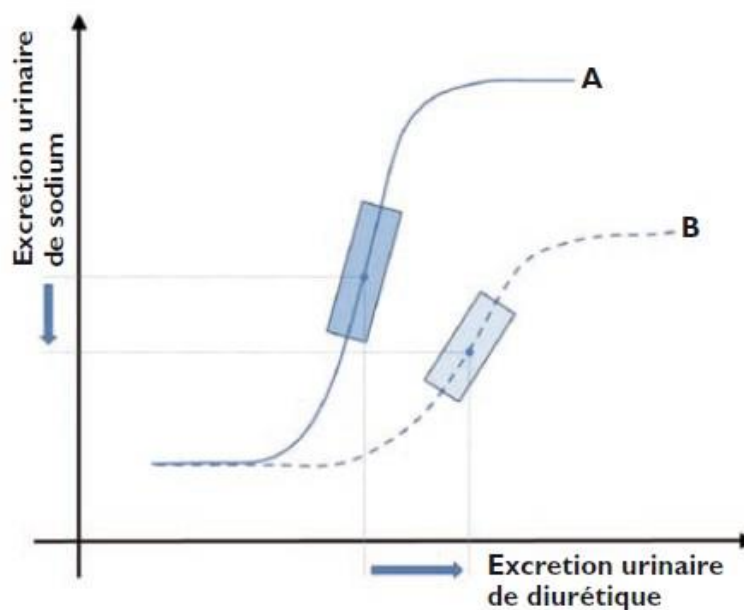


Figure 28 : Courbe dose-réponse des diurétiques de l'anse de Henlé. *Courbe A : individu sain ; courbe B : individu en hypervolémie ; Rectangles bleus : « zone de réponse optimale aux diurétiques de l'anse ».* D'après (Gobin *et al.*, 2010; Shah *et al.*, 2017).

On observe que la courbe est déplacée vers la droite et vers le bas chez les patients en hypervolémie par rapport à la courbe des patients sains, ce qui est le cas lors d'ICC. L'effet diurétique, observé sur l'axe des ordonnées via l'excrétion urinaire de sodium, est diminué même en utilisant des doses plus importantes de diurétique (Gobin *et al.*, 2010). Ces données montrent que les effets des diurétiques de l'anse varient en fonction de l'état physiologique ou de la maladie de l'individu qui les reçoit. En effet, les patients atteints d'ICC doivent recevoir des doses de DAH plus importantes que les individus sans anomalie cardiaque, pour une efficacité inférieure ou égale.

2. Effets sur la composition ionique de l'urine

Nous avons vu dans la *Partie II, II. B. 1. Action sur le néphron* que les diurétiques de l'anse de Henlé entrent en compétition avec un des deux sites de fixation du chlore sur le cotransporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, diminuant la réabsorption de sodium, de potassium, de magnésium et de calcium dans le sang. Le furosémide et le torasémide modifient donc la composition ionique de l'urine et peuvent créer des déséquilibres électrolytiques.

Dans l'étude réalisée par Uechi et al, l'excrétion de sodium dans les urines sur 24 heures ne varie pas chez les chiens recevant un placebo ou du furosémide, mais augmente chez les chiens recevant du torasémide. L'excrétion urinaire de potassium sur 24 heures diminue significativement au bout de 7 jours de traitement au torasémide chez les chiens sains ou atteints de régurgitation mitrale, par rapport à l'excrétion observée lors du premier jour de traitement (Uechi *et al.*, 2003).

Le torasémide agit également sur la réabsorption de magnésium. Une étude menée sur 18 chiens atteints de MVD a mis en évidence qu'un traitement de 28 jours au torasémide à 0,2 mg/kg/j provoque une augmentation significative de l'excrétion urinaire de potassium et de magnésium, d'une part par rapport aux chiens témoins et d'autre part par rapport aux valeurs antérieures au traitement chez les chiens traités. Cependant, aucune différence significative n'a été observée concernant l'excrétion urinaire de sodium, de calcium et de phosphore entre les valeurs initiales et finales des chiens traités, et les valeurs des chiens témoins (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007). Cette étude met en évidence que le torasémide provoque une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium et de magnésium, mais ne la compare pas à celle provoquée par le furosémide.

L'augmentation de l'excrétion urinaire de potassium significativement plus importante avec le furosémide qu'avec le torasémide, pour une diurèse et une natriurèse équivalentes, a été mise en évidence chez des rats atteints d'insuffisance cardiaque (Veeraveedu *et al.*, 2008) et chez des chiens anesthésiés recevant de l'angiotensine II ou de l'endothéline 1 (Uchida, Hayashi, *et al.*, 1992).

Le furosémide et le torasémide provoquent tous deux une augmentation de la diurèse, qui atteint son maximum 2 heures après administration orale, ainsi qu'une diminution de la densité urinaire chez les chiens sains ou atteints de MVD. Cependant, le torasémide induit une diurèse plus importante et plus durable dans le temps que le furosémide. De plus, il possède un effet kaliurique inférieur à celui du furosémide et permet de limiter les pertes en potassium.

II. Résistance aux diurétiques

A. Mise en évidence du phénomène de résistance

Une étude réalisée sur 8 chiens recevant du furosémide à 2 mg/kg, du torasémide à 0,2 mg/kg ou un placebo pendant 14 jours, montre que l'effet diurétique du furosémide diminue à l'issue d'un traitement long (14 jours) par rapport au début du traitement. Ces résultats suggèrent qu'une résistance au furosémide apparaît au bout de quelques jours. Cette résistance aux diurétiques provoquée par le furosémide pourrait être liée à l'augmentation de la concentration plasmatique en aldostérone. Elle limite l'utilisation du furosémide lors des traitements de longue durée. Concernant le torasémide, aucun phénomène de résistance n'a été mis en évidence dans cette étude (Hori *et al.*, 2007). Oyama et al ont réalisé une étude chez 3 chiens atteints d'ICC décompensée, devenus résistants au furosémide à des doses comprises entre 4,3 et 7,8 mg/kg par jour. Le remplacement du furosémide par du torasémide à 1/10^e de la dose de furosémide a permis d'atténuer les signes cliniques liés à l'ICC et d'améliorer la qualité de vie et la longévité de ces chiens (Oyama *et al.*, 2011).

On distingue deux phénomènes de résistance aux diurétiques de l'anse : un à court terme, intervenant immédiatement après la prise du principe actif, un à long terme, impliquant des modifications structurales. En diminuant la réabsorption de sodium dans l'anse de Henlé, les diurétiques de l'anse changent la composition ionique de l'urine.

Les variations de concentration en sodium de l'urine semblent modifier l'expression de certains transporteurs ioniques. Beck et al se sont intéressés à la relation entre l'apport en sodium dans le tubule distal et l'activité de la pompe Na⁺-K⁺-ATPase dans les portions distales du néphron chez le rat. Cette enzyme couple l'énergie fournie par l'hydrolyse d'une molécule d'ATP avec la sortie de trois ions sodium, de la cellule tubulaire vers le sang, et l'entrée de deux ions potassium dans la cellule. Lors d'une augmentation rapide de l'apport en sodium dans le tubule distal, la concentration intracellulaire de sodium dans les cellules du tubule contourné distal et du tube collecteur augmente, ainsi que l'activité de la pompe Na⁺-K⁺-ATPase. Ces résultats suggèrent que le stimulus provoquant cette réabsorption de sodium serait l'augmentation de l'influx de sodium dans les segments distaux du néphron (Beck *et al.*, 1997). Ainsi, le sodium non réabsorbé au niveau de l'anse de Henlé, grâce à l'action des diurétiques de l'anse, reste dans l'urine primitive et gagne le tubule contourné distal. Cette augmentation de concentration en sodium stimule sa réabsorption et diminue donc l'effet des diurétiques de l'anse.

Des études récentes chez le chien ont mis en évidence que lors d'une administration continue de furosémide en intra-veineuse sur 5 heures, le ratio de la concentration urinaire de sodium sur la concentration urinaire de potassium, [Na⁺]_u/[K⁺]_u, diminue au cours de la manipulation (Adin, Atkins and Papich, 2018). Cette variation traduit une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium et/ou une diminution de l'excrétion urinaire de sodium. Or, le furosémide est censé augmenter l'excrétion urinaire de sodium. Son administration engendre donc un mécanisme limitant son action natriurétique. Nous verrons dans la *Partie III, II. B. Mécanismes mis en jeu*, que le furosémide active le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), dont une des actions est de favoriser la réabsorption de sodium et d'eau.

B. Mécanismes mis en jeu

1. Rappels sur le fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone

Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans le maintien du débit sanguin rénal et donc du débit de filtration glomérulaire. On distingue d'une part les mécanismes d'autorégulation (mécanisme myogénique et rétrocontrôle tubulo-glomérulaire) et d'autre part les régulations hormonales, dont fait partie le système rénine-angiotensine-aldostérone.

a. L'appareil juxta-glomérulaire

L'appareil juxta-glomérulaire est une structure située au pôle vasculaire du corpuscule rénal, proche de la zone où se trouvent le tubule contourné distal, les artérioles afférente et efférente ainsi que le glomérule rénal. Il est constitué de trois types cellulaires (Fig 29) :

- La macula densa : une région cellulaire située dans la portion terminale du tube contourné distal.
- Les cellules mésangiales extraglomérulaires (ou cellules du lacis) : elles forment un agrégat cellulaire entre les artérioles afférente et efférente. Leur base est en lien avec les cellules de la macula densa.
- Les cellules juxtaglomérulaires (ou myo-épithéliales) : ce sont des cellules musculaires lisses situées dans l'artériole afférente. Ces cellules contractiles sont sensibles aux variations de pression artérielle et sont capables de sécréter une hormone, la rénine, en réponse à ces variations. La rénine est une enzyme qui convertit l'angiotensinogène en angiotensine I, précurseur de l'angiotensine II, l'hormone biologiquement active du SRAA (Louzier, 2008).

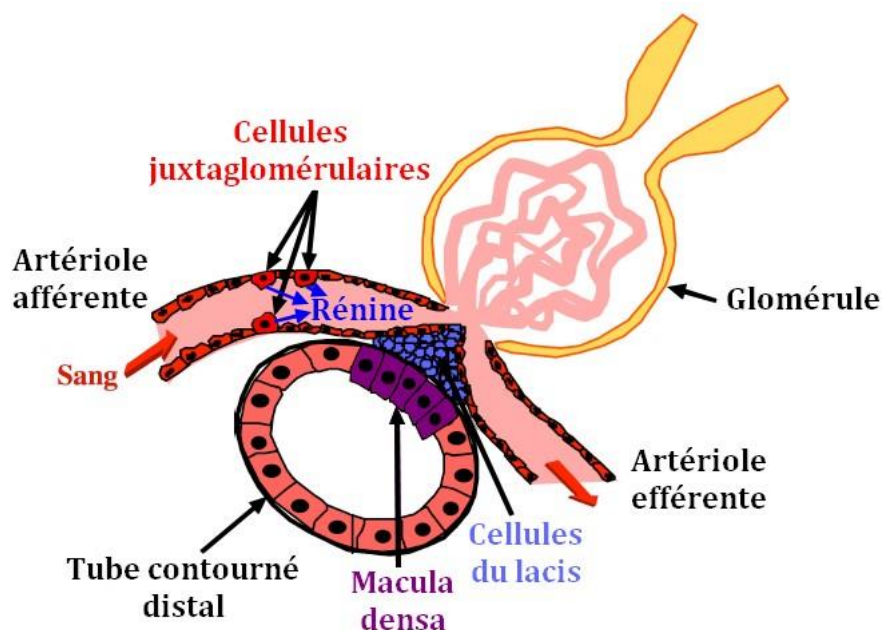


Figure 29 : Représentation schématique de l'appareil juxtaglomérulaire
D'après (Louzier, 2008)

b. Origine de l'angiotensine II

Le foie produit l'angiotensinogène, un précurseur de l'angiotensine I. L'angiotensinogène est clivé en angiotensine I par la rénine. L'angiotensine I, qui a peu d'effet biologique, est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) produite essentiellement par les cellules endothéliales. Cette transformation se fait dans différents tissus comme le rein, l'endothélium vasculaire, les glandes surrénales, le cerveau et principalement les poumons car le réseau capillaire y est dense. La chymase peut également catalyser la formation d'angiotensine II à partir d'angiotensine I. Cette enzyme est présente dans les cellules cardiaques, les mastocytes, les cellules endothéliales et certaines cellules mésenchymateuses et elle est impliquée dans des phénomènes d'échappement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) chez des individus traités pour une insuffisance cardiaque congestive, puisqu'elle permet la synthèse d'angiotensine II indépendamment de l'ECA. De plus, la chymase est plus spécifique que l'ECA et contrairement à cette dernière, elle n'inactive pas la bradykinine, un peptide vasodilatateur. L'angiotensine II, la forme biologiquement active, est un vasoconstricteur puissant. Elle est ensuite dégradée en angiotensine III et en métabolites inactifs par l'aminopeptidase A (Fig 30). Le facteur limitant de ce système est la rénine, il s'agit du facteur contrôlé (Urata *et al.*, 1993; Louzier, 2008).

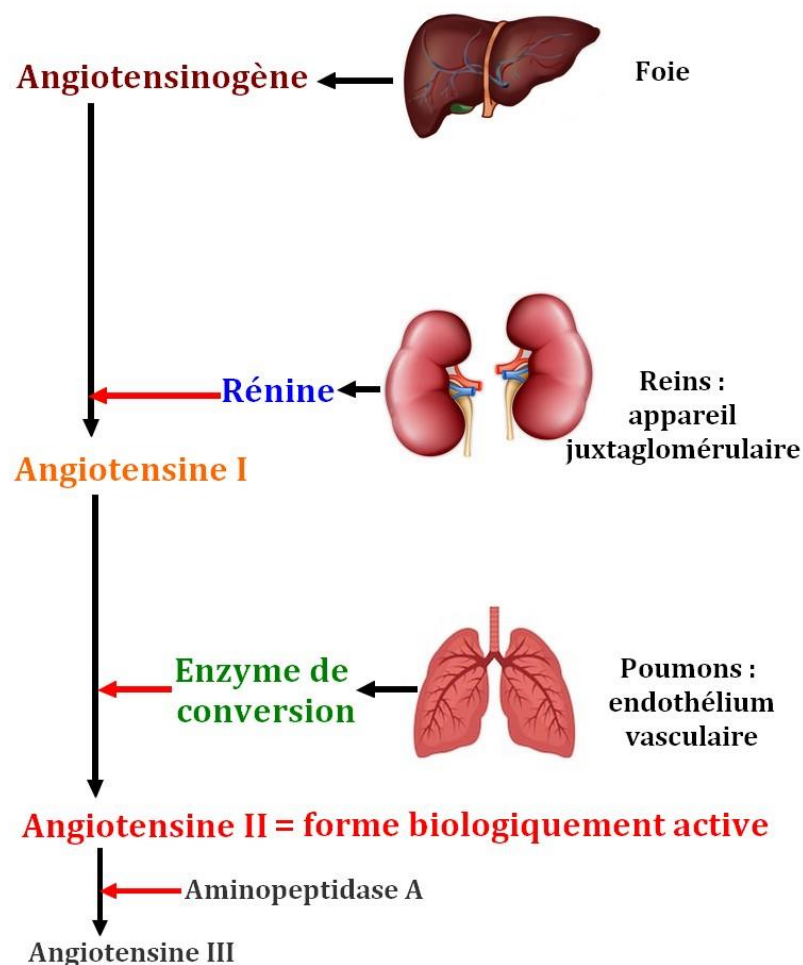


Figure 30 : Représentation schématique des organes intervenant dans la synthèse de l'angiotensine II. Flèche rouge : réaction catalysée par l'enzyme à droite de la flèche.
D'après (Louzier, 2008)

c. Effets de l'angiotensine II

➤ Effets sur le rein

L'angiotensine II a deux effets majeurs sur le rein qui sont la vasoconstriction de l'artériole efférente et la rétention de sodium, qui gagne ensuite la circulation sanguine. Ces mécanismes tendent à corriger une hypovolémie ou une hypotension.

L'angiotensine II agit en se fixant sur des récepteurs AT1 qui se situent principalement sur les artères, le cœur et les reins. Ils sont couplés à une protéine G qui active d'une part l'adényl cyclase qui produit de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir d'adénosine monophosphate (AMP) et d'autre part la phospholipase C qui libère de l'inositol triphosphate (IP3). L'AMPc et l'IP3 interviennent dans la libération du calcium contenu dans le réticulum endoplasmique, ce qui entraîne une contraction cellulaire et une vasoconstriction (Fig 31) (Louzier, 2008).

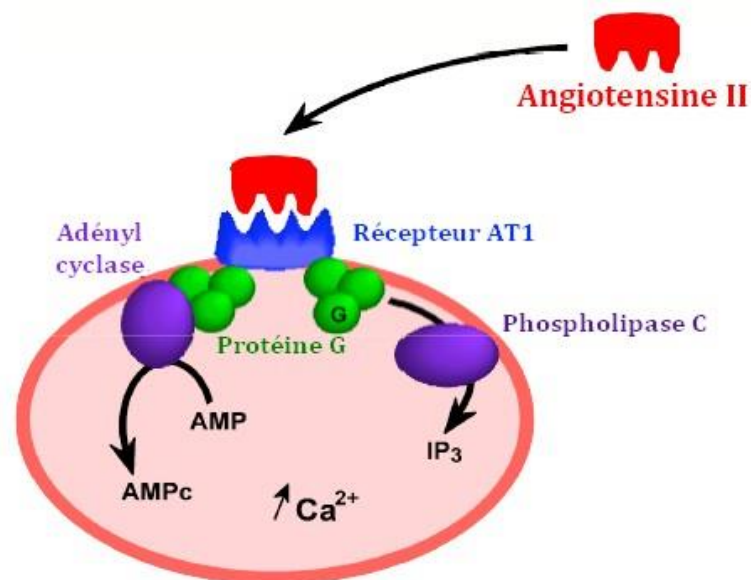


Figure 31 : Représentation schématique du mode d'action de l'angiotensine II sur un récepteur AT1. AMP : Adénosine monophosphate ; AMPc : Adénosine monophosphate cyclique ; IP3 : Inositol triphosphate. D'après (Louzier, 2008)

Au niveau rénal, cette hormone a un effet vasoconstricteur plus important sur l'artériole efférente que sur l'artériole afférente. Ce phénomène fait augmenter la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires, ce qui a tendance à faire augmenter le débit de filtration rénal. L'effet net est le maintien (voire une légère augmentation) de la filtration glomérulaire (Louzier, 2008).

L'angiotensine II entraîne également une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium, ce qui provoque une expansion du volume extracellulaire et fait donc augmenter la volémie et la pression artérielle. Cette rétention est due d'une part à l'action directe de l'angiotensine II sur la première partie du tubule proximal (stimulation du transport de sodium et donc d'eau) et d'autre part à l'action de l'angiotensine II sur la zone glomérulée des glandes surrénales. Au niveau de la glande surrénale, elle provoque la libération d'aldostérone qui stimule la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal (Rose and Rennke, 1995; Louzier, 2014).

Quand l'angiotensine II se fixe sur les récepteurs des cellules mésangiales, elle favorise la sécrétion de prostaglandines qui sont essentiellement vasodilatatrices sur les artères afférentes, ce qui fait augmenter le débit de filtration glomérulaire (Louzier, 2014).

➤ Effets cardio-vasculaires

L'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II se répercute également sur les vaisseaux en dehors du rein, à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle systémique.

Cette hormone agit sur le cœur de plusieurs manières. Elle a des effets inotrope et chronotrope positifs en se fixant sur les récepteurs AT1 des cardiomyocytes et du tissu nodal respectivement. Ces effets participent à l'augmentation de la pression artérielle (augmentation de FC et VES dans la formule de la pression artérielle). L'angiotensine II favorise l'hypertrophie des cardiomyocytes et des fibres musculaires lisses vasculaires et stimule l'hyperplasie des fibroblastes à l'origine de fibrose cardiaque. Les effets positifs des IECA, administrés précocement, passent également par l'inhibition de l'apparition de la fibrose cardiaque lors de l'insuffisance cardiaque (Louzier, 2008).

➤ Autres effets

L'angiotensine II agit sur les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus : elle sensibilise les osmorécepteurs qui détectent une augmentation de l'osmolarité sanguine et synthétisent l'hormone anti-diurétique ou vasopressine (ADH). La rétention hydrosodée au niveau du tube collecteur et la vasoconstriction qui s'ensuivent provoquent une augmentation de la pression artérielle et une diminution de la diurèse. (Louzier, 2014). Les autres effets de l'angiotensine II ne seront pas détaillés car ne sont pas l'objet de ce travail.

d. Contrôle de la synthèse de rénine

La rénine est le facteur limitant dans la synthèse d'angiotensine II. C'est ce facteur qui est régulé en fonction des variations de volume et de pression.

Des barorécepteurs sont présents dans la paroi de l'artéριοle afférente, au niveau du glomérule rénal. Ils sont stimulés lorsque la pression de perfusion rénale diminue et conduisent à une augmentation de la sécrétion de rénine. Des barorécepteurs cardiopulmonaires sont aussi influencés par une baisse de la pression de perfusion et provoquent une augmentation de la sécrétion de rénine en cas d'hypovolémie (Louzier, 2008).

Les cellules de la macula densa sont sensibles aux variations de chlorure de sodium (NaCl). L'isoforme B du transporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de type 2 est présente sur leur pôle apical et permet de mesurer les variations de concentration en NaCl dans la lumière du tubule, grâce à sa forte affinité pour les ions chlorures. En cas d'hypovolémie, il y a moins de NaCl délivré et réabsorbé au niveau de la macula densa (la concentration en NaCl dans le tube contourné distal reflète indirectement la concentration sanguine) ce qui entraîne une augmentation de la libération de rénine. Les DAH agissent non seulement au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, où se trouvent les NKCC2A et NKCC2F, mais aussi au niveau des cellules de la macula densa qui expriment le NKCC2B. En diminuant la réabsorption de sodium dans la macula

densa, les DAH favorisent la libération de rénine (Rose and Rennke, 1995). Ce phénomène est impliqué dans la résistance aux diurétiques.

Le système orthosympathique et le facteur atrial natriurétique (FNA) contribuent aussi à la régulation de la synthèse de rénine. La sécrétion de rénine subit un rétrocontrôle de la part de l'angiotensine II, ce qui évite que le mécanisme ne s'emballe (Louzier, 2014).

e. Effets de l'aldostérone

L'aldostérone est une hormone stéroïdienne synthétisée par la zone glomérulée du cortex des glandes surrénales. Sa sécrétion est stimulée par l'ACTH, l'angiotensine II, l'angiotensine I et une augmentation de la kaliémie. Elle stimule la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium au niveau du tube contourné distal. Comme l'angiotensine II, elle contribue à l'augmentation de pression artérielle. L'aldostérone a également une action cardiaque car elle favorise la fibrose du myocarde : les fibres musculaires sont remplacées par des fibroblastes synthétisant les constituants de la matrice extracellulaire, qui sont non contractiles. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'aldostérone a donc une action délétère (Louzier, 2014).

Les principaux effets biologiques de l'angiotensine II et de l'aldostérone sont résumés dans la figure suivante (Fig 32).

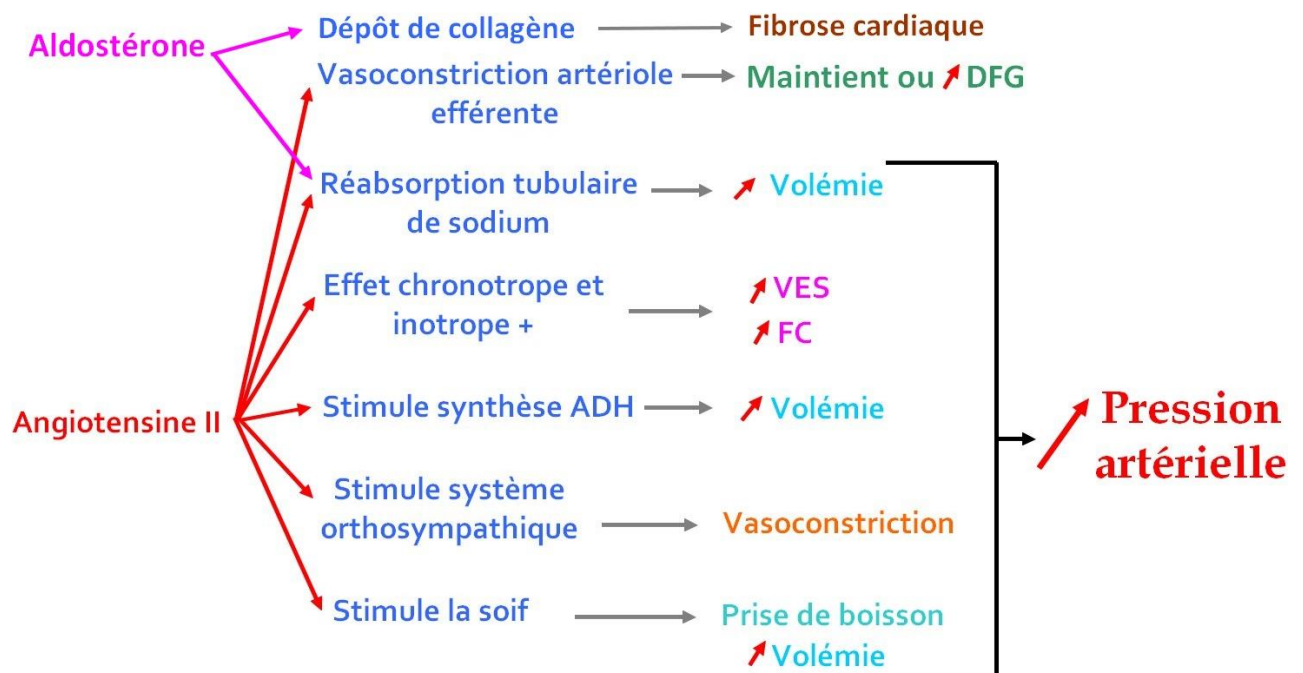


Figure 32 : Principaux effets biologiques de l'angiotensine II et de l'aldostérone
 DFG : débit de filtration glomérulaire ; FC : fréquence cardiaque ; VES : volume d'éjection systolique

L'angiotensine II est une hormone dont le principal effet biologique est l'augmentation de la pression artérielle systémique. Sa synthèse dépend de la rénine, dont la production est contrôlée par de nombreux facteurs tels que les variations de pression perçues par les barorécepteurs rénaux et cardiopulmonaires, les variations de réabsorption de NaCl au niveau des cellules de la macula densa, l'activation du système orthosympathique et l'action du facteur atrial natriurétique. L'angiotensine II stimule la production d'aldostérone dont les effets sont principalement une augmentation de pression artérielle et une fibrose cardiaque.

La résistance aux diurétiques de l'anse peut être expliquée par plusieurs mécanismes : une diminution de débit de filtration glomérulaire, une réabsorption de sodium par d'autres parties du néphron et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone par les diurétiques de l'anse de Henlé.

2. Rôle des cellules de la macula densa

Le furosémide, comme les autres diurétiques de l'anse de Henlé, entre en compétition avec le site de fixation du chlore sur le cotransporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (isoformes NKCC2A et NKCC2F), situé dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Il inhibe donc la réabsorption de chlorure de sodium. Les cellules de la macula densa expriment également ce cotransporteur (isoforme NKCC2B) sur leur membrane luminale. La diminution de sodium absorbé est perçue comme un signe d'hypovolémie et entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine (Rose and Rennke, 1995).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est ainsi activé et provoque une rétention tubulaire de sodium via l'angiotensine II et l'aldostérone, ainsi qu'une stimulation de la synthèse d'ADH qui augmente la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur. Ces effets s'opposent à l'action des diurétiques et sont à l'origine de la résistance à ces médicaments. De plus, l'augmentation de la synthèse d'aldostérone potentialise l'effet kaliurique des diurétiques.

3. Surexpression de transporteurs rénaux

L'administration de furosémide au long cours provoque une surexpression de plusieurs transporteurs rénaux, qui sont les suivants :

- Le cotransporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, situé principalement dans la membrane apicale des cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et de la macula densa. Il fait entrer dans la cellule un ion sodium, un ion potassium et deux ions chlorure depuis la lumière tubulaire.
- Le canal épithélial à Na^+ ou canal épithélial sensible à l'amiloride, situé dans la membrane apicale des cellules du tube contourné distal et du tube collecteur. Il permet la réabsorption de sodium depuis le fluide tubulaire. Il est composé de trois sous-unités.
- Le cotransporteur $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, situé dans la membrane apicale des cellules du tube contourné distal. Il couple l'entrée d'un ion sodium avec celle d'un ion chlorure dans la cellule tubulaire.
- La $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, enzyme présente tout au long du néphron dans les membranes basales des cellules tubulaires. Grâce à l'énergie libérée par l'hydrolyse d'une molécule d'ATP, elle fait sortir trois ions sodium de la cellule (en direction du compartiment sanguin) et fait entrer deux ions potassium. Le gradient électrochimique ainsi produit est favorable à l'entrée de cations dans la cellule, depuis la lumière tubulaire.
- Le transporteur d'anions organiques de type 1 (OAT1), situé dans la membrane basale des cellules du tube contourné proximal. Il fait entrer dans la cellule un diurétique de l'anse, en échange de la sortie d'un dicarboxylate.

Na et al ont montré que l'administration de furosémide à des rats pendant 7 jours provoque une augmentation significative du nombre de cotransporteurs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ dans le cortex et la médulla du rein. L'administration de furosémide ou d'hydrochlorothiazide (diurétique de la famille des thiazidiques) induit une augmentation compensatoire du nombre de canaux épithéliaux à Na^+ (chacun de ses 3 sous-unités est augmentée). De plus, l'administration d'un de ces diurétiques provoque une augmentation de l'activité de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ dans la membrane basolatérale du tubule contourné distal et du tube collecteur. Cette augmentation favorise l'influx de Na^+ via le canal Na^+ de la membrane apicale et de ce fait augmente la réabsorption de sodium. Le tubule contourné proximal et l'anse de Henlé ne semblent pas concernés par ce phénomène (Scherzer, Wald and Popovtzer, 1987; Na *et al.*, 2018). D'autres facteurs peuvent modifier l'expression des transporteurs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. En effet, l'ADH stimule également la mise en place de ces transporteurs sur la membrane apicale des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, ce qui a pour effet d'augmenter la réabsorption de sodium dans cette portion du néphron (Hebert, Culpepper and Andreoli, 1981; Kim *et al.*, 1999).

Cette augmentation du nombre de transporteurs rénaux générée par l'utilisation de furosémide au long cours est liée en partie à une hypertrophie des cellules tubulaires. Lors d'une administration continue de furosémide pendant 6 jours à des rats, les volumes de cellules du tubule contourné distal, des cellules principales du tube collecteur et des

membranes basolatérales de tous ces segments augmentent (Kaissling, Bachmann and Kriz, 1985; Kaissling and Stanton, 1988). Cette hypertrophie du tubule contourné distal est en lien avec une augmentation du nombre de transporteurs ioniques au niveau des membranes basolatérales et donc de la capacité de transport du sodium. L'augmentation de la concentration en sodium dans les segments distaux du néphron serait perçue comme un stimulus favorisant la croissance des cellules épithéliales du tubule contourné distal chez le rat. Ces modifications cellulaires des segments distaux ne seraient, selon cette étude, pas en lien avec des variations de concentrations plasmatiques en aldostérone, glucocorticoïdes ou ADH (Kaissling and Stanton, 1988). Bien que l'ADH stimule la réabsorption de sodium par le biais des cotransporteurs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, cela ne concerne que l'anse de Henlé (Hebert, Culpepper and Andreoli, 1981; Kim *et al.*, 1999).

Ces modifications cellulaires des segments distaux ont été mises en évidence lors de l'utilisation de torasémide sur des rats. Une administration continue de torasémide pendant 12 jours provoquerait une adaptation structurale des cellules du tube contourné distal et du tube collecteur cortical caractérisée par une hypertrophie et une hyperplasie de ces cellules (Beck *et al.*, 1997).

Lors d'un traitement de longue durée, le furosémide comme le torasémide provoquent une hypertrophie des tubules contournés distaux et des tubules collecteurs à l'origine d'une réabsorption de sodium dans les segments distaux du néphron. Ainsi, le tubule contourné distal s'adapte à l'augmentation de sodium dans l'urine primitive. Ce phénomène a été démontré chez l'homme lors d'utilisation du furosémide pendant un mois (Loon, Wilcox and Unwin, 1989).

Le cotransporteur $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, situé au niveau du tube contourné distal, fait passer le sodium de la lumière du tubule à l'intérieur de la cellule. Il est connu pour être une protéine induite par l'aldostérone (GH Kim, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB, 1998). Par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, une administration de furosémide pendant plus de 7 jours provoque une augmentation du nombre de ces cotransporteurs, à l'origine d'une résistance aux diurétiques. L'administration concomitante de spironolactone diminue la surexpression de ce cotransporteur par le furosémide, ce qui indique que l'aldostérone stimule la synthèse de ce cotransporteur et donc la réabsorption distale de sodium lors d'un traitement diurétique (Abdallah *et al.*, 2001).

Ainsi, une partie du sodium non réabsorbé dans l'anse de Henlé grâce à l'action des diurétiques de l'anse est réabsorbée en partie dans les segments plus distaux, diminuant l'effet natriurétique de ces molécules. Cependant, l'augmentation de la synthèse des OAT1, provoquée par les diurétiques eux-mêmes, favorise la sécrétion de ces molécules dans le fluide tubulaire et s'oppose au phénomène de résistance provoqué par la surexpression des autres transporteurs ioniques (Kim *et al.*, 2003).

4. Intervention des barorécepteurs

L'augmentation de la diurèse provoquée par les diurétiques diminue la volémie, qui se répercute sur le débit sanguin rénal et donc le débit de filtration glomérulaire. Cette diminution du débit de filtration glomérulaire est perçue par des barorécepteurs de l'artériole afférente qui stimulent à leur tour l'activation du SRAA.

Uechi et al ont montré que l'activité plasmatique de la rénine n'est pas influencée par un placebo, un traitement au furosémide ou au torasémide chez des chiens sains ou atteints de régurgitation mitrale. La concentration plasmatique en angiotensine II a été mesurée chez des chiens ou atteints de régurgitation mitrale, recevant soit un placebo, soit du furosémide, soit du torasémide (*Tab VII*) (Uechi *et al.*, 2003).

Tableau VII : Evolution de la concentration plasmatique en angiotensine II en fonction du traitement administré et de la présence ou non d'une régurgitation mitrale
D'après (Uechi *et al.*, 2003)

| | Chiens sains | Chiens atteints de régurgitation mitrale |
|-------------------|---------------------|---|
| Placebo | Constante | Constante |
| Furosémide | Constante | Augmente |
| Torasémide | Augmente | Augmente |

Nous constatons que la concentration plasmatique en angiotensine II augmente au cours d'un traitement au torasémide, chez des chiens atteints de régurgitation mitrale comme chez des chiens sains. Or, le furosémide ne provoque une augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II que chez les chiens malades. Cette expérience montre que le furosémide comme le torasémide activent le SRAA.

Cette activation du SRAA par les diurétiques de l'anse a été démontrée chez des rats atteints d'insuffisance cardiaque, où le furosémide comme le torasémide provoquent une augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II et une diminution de la concentration en peptide atrial natriurétique de manière dose-dépendante (Veeraveedu *et al.*, 2008).

L'angiotensine II favorisant la sécrétion d'aldostérone, on peut se demander si l'utilisation des diurétiques de l'anse a également une conséquence sur l'aldostéronémie. Hori et al ont montré que la concentration plasmatique en aldostérone augmente de manière significative lors d'un traitement de 14 jours au furosémide comme au torasémide, en comparaison avec les chiens témoins. De plus, l'aldostéronémie est significativement plus importante lors d'un traitement au torasémide que lors d'utilisation de furosémide (Hori *et al.*, 2007).

Ces résultats suggèrent que le furosémide et le torasémide activent tous les deux le système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette activation est la conséquence de la diminution de volémie occasionnée par ces diurétiques. Par ailleurs, le torasémide provoque une augmentation de l'aldostéronémie plus importante que le furosémide. Cet effet sur l'aldostérone pourrait être dû à une inhibition de la liaison de l'aldostérone sur ses récepteurs.

5. Intervention de récepteurs volumiques

Les diurétiques de l'anse de Henlé stimulent l'élimination de sodium et d'eau, ce qui provoque une diminution de la volémie. Une diminution de volume sanguin circulant suffisante pour provoquer une diminution de la pression artérielle systémique stimule des récepteurs sensibles aux variations de volume qui vont provoquer une libération d'ADH. Cette hormone provoque la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur grâce à l'insertion d'aquaporines dans la membrane apicale des cellules tubulaires. Des aquaporines situées dans la membrane basale de ces cellules permettent ensuite à l'eau de gagner le compartiment vasculaire, ce qui participe à l'augmentation de la volémie (Louzier, 2008).

Le schéma de la page suivante (*Fig 33*) récapitule les différents mécanismes aboutissant à une résistance aux DAH. Pour des raisons de lisibilité, le néphron est représenté de manière linéaire. Dans les conditions physiologiques, le glomérule rénal est proche du tubule contourné distal et c'est au niveau de cette zone que se trouve l'appareil juxta-glomérulaire.

Le furosémide inhibe les cotransporteurs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de la macula densa et de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. L'augmentation de la diurèse et l'action sur les cellules de la macula densa stimulent l'appareil juxta-glomérulaire et favorisent la sécrétion de rénine, qui stimule la synthèse d'angiotensine II. Cette hormone augmente le débit de filtration glomérulaire ainsi que la réabsorption de sodium dans le TCP. De plus, elle stimule la production d'aldostérone et d'ADH. L'ADH favorise la réabsorption de sodium dans l'anse de Henlé ainsi que la réabsorption passive d'eau dans le tube collecteur. L'aldostérone favorise la réabsorption de sodium dans le TCD et le tube collecteur. Enfin, l'augmentation de la teneur en sodium dans le fluide tubulaire, induite par le furosémide, provoque une hypertrophie des cellules du TCD et stimule le fonctionnement de transporteurs membranaires à l'origine d'une réabsorption de sodium, limitant les effets diurétiques du furosémide (*Fig 33*).

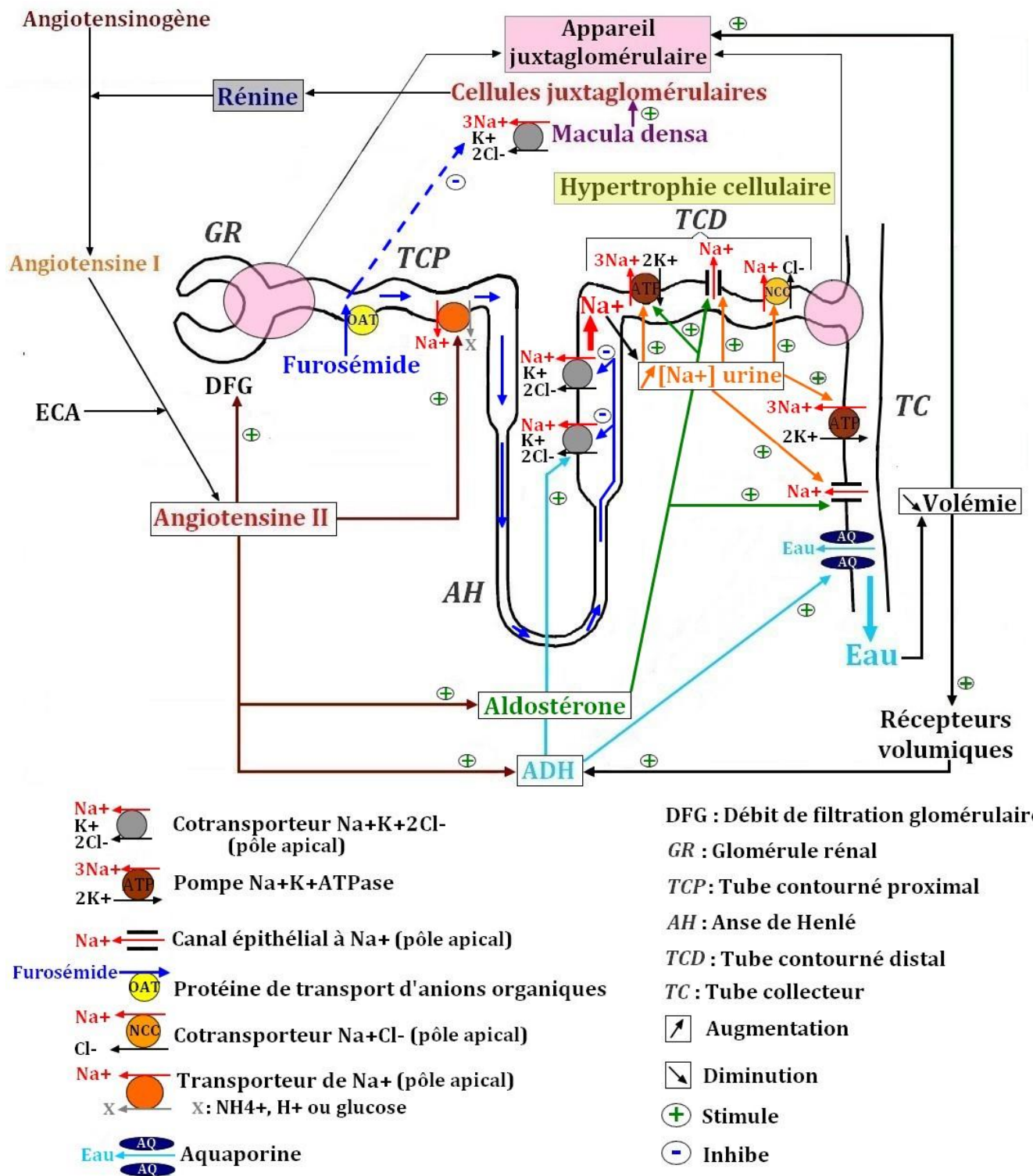


Figure 33 : Schéma récapitulatif des mécanismes de résistance au furosémide
ADH : Hormone anti-diurétique ; ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

6. Effets du torasémide sur l'aldostérone

Comme nous l'avons vu précédemment, le torasémide stimule le SRAA et en particulier la production d'aldostérone et ce, de manière plus importante que le furosémide. Pourtant, à long terme, l'effet diurétique est maintenu avec le torasémide alors qu'il diminue progressivement avec le furosémide (phénomène de résistance aux DAH). Hori et al ont montré que le torasémide induit une diurèse durable dans le temps et prévient la résistance aux diurétiques par un effet anti-aldostérone, malgré le fait que la concentration plasmatique en aldostérone augmente lors d'un traitement au torasémide. La concentration plasmatique en aldostérone augmente significativement avec un traitement long de 14 jours au furosémide ou au torasémide, mais de manière plus importante avec le torasémide (Hori *et al.*, 2007).

Un rapport publié par l'European Medicines Agency sur un médicament vétérinaire à base de torasémide, l'ISEMID®, stipule que le torasémide possède des effets anti-aldostérone, anti-hypertenseur et anti-fibrosant, qui seraient bénéfiques chez les chiens atteints d'insuffisance cardiaque congestive (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2018). Qu'en est-il des données actuelles sur ce sujet ?

Bien qu'un effet anti-aldostérone soit suspecté lors d'un traitement de longue durée avec le torasémide, les mécanismes à l'origine de cet effet restent méconnus (Hori *et al.*, 2007). Une étude menée sur des rats suggère que le torasémide pourrait inhiber la liaison de l'aldostérone à son récepteur dans la fraction cytoplasmique de cellules rénales, et ce de manière dose-dépendante, alors que le furosémide ne provoquerait aucun effet. Ces résultats, en faveur d'une action anti-aldostérone du torasémide, expliqueraient pourquoi la kaliurie est plus faible lors de l'utilisation de torasémide, en comparaison avec le furosémide (Uchida *et al.*, 1991).

Une étude réalisée sur des hommes va également dans ce sens. Ce travail, réalisé sur 60 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, traités avec du furosémide ou du torasémide, a évalué l'extraction transcardiaque de l'aldostérone et l'a utilisée comme marqueur de l'action de l'aldostérone sur le cœur de ces patients. Les résultats sont en faveur de l'existence d'une action antagoniste du torasémide sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes situés dans le cœur, ce qui n'est pas le cas avec le furosémide. Ce mécanisme expliquerait l'effet anti-aldostérone du torasémide et l'absence de résistance lors de traitement au long cours (Tsutamoto *et al.*, 2004). Arumugam et al ont comparé les effets du torasémide avec ceux de la spironolactone, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, sur des rats atteints de cardiomyopathie dilatée. Avec l'une ou l'autre de ces molécules, les marqueurs de remodelage cardiaque tels que les protéines de l'inflammation et les marqueurs de fibrose cardiaque sont diminués. Les effets bénéfiques du torasémide semblent même supérieurs à la spironolactone (Arumugam *et al.*, 2017). Ces résultats vont en faveur d'une action antagoniste de l'aldostérone, plus efficace que la spironolactone, exercée par le torasémide.

Cependant, une série d'expériences menées en 2013 remet en question les résultats des études précédemment citées. Les auteurs ont comparé les effets de l'aldostérone, de la spironolactone et du torasémide sur des cellules rénales de rats. Ils ont mis en évidence que le torasémide ne modifie pas la translocation nucléaire des récepteurs aux minéralocorticoïdes, contrairement à ce qui est observé avec la spironolactone. Ces résultats montrent que le torasémide n'est pas un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes

mais peut cependant être utilisé en association avec des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (Gravez *et al.*, 2013). Lors d'études réalisées sur des fibroblastes humains et des souris développant une fibrose atriale, il a été mis en évidence que les effets anti-fibrosants du torasémide ne sont pas liés à une modification de l'expression ou de l'activité des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Sur des fibroblastes pulmonaires humains, le torasémide inhibe l'activité de l'aldostérone synthase (CYP11B2), enzyme permettant de synthétiser l'aldostérone à partir de corticostérone, ce qui n'est pas le cas du furosémide (Adam *et al.*, 2015). Chez des rats atteints d'insuffisance cardiaque, le torasémide diminue la concentration d'aldostérone-synthase, contrairement au furosémide (Veeraveedu *et al.*, 2008). Or, une diminution de l'activité de l'aldostérone synthase devrait aboutir à une diminution de la synthèse d'aldostérone, ce qui n'est pas le cas, puisque plusieurs études précédemment citées, notamment celle de Hori et al, ont montré qu'un traitement au torasémide provoque une augmentation de l'aldostéronémie.

Ainsi, bien que le torasémide semble exercer un effet anti-aldostérone, les études divergent quant à son mode d'action sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes et son action sur l'aldostérone synthase. De nouvelles investigations sont nécessaires. Le furosémide, quant-à-lui, ne semble pas posséder de propriété anti-aldostérone.

Lors d'un traitement aux diurétiques, plusieurs mécanismes compensatoires se mettent en place. Le blocage du transporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ des cellules de la macula densa, la perte d'eau et de sodium ainsi que la déplétion volumique activent le système rénine-angiotensine-aldostérone et stimulent la production d'ADH ce qui provoque une rétention hydrosodée. Parallèlement, l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules tubulaires distales, l'augmentation du nombre de transporteurs membranaires $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ et de canaux épithéliaux à Na^+ augmentent petit à petit la réabsorption de sodium et donc d'eau dans les segments en aval du site d'action des diurétiques de l'anse et diminuent ainsi leur efficacité à long terme. Contrairement au furosémide, le torasémide posséderait un effet anti-aldostérone s'opposant à certains de ces mécanismes de résistance. Ainsi, comparé au furosémide, il induit moins de résistance à long terme et permet de maintenir un effet diurétique puissant pendant plus longtemps. Par ailleurs, le torasémide posséderait des effets anti-fibrosants sur le cœur chez l'homme, qui restent encore à démontrer chez le chien.

Même de faibles doses de diurétiques peuvent réduire le débit de filtration glomérulaire et activer le système rénine-angiotensine-aldostérone (Ikram *et al.*, 1980). Cette résistance aux DAH est un problème car la plupart des chiens en recevant sont atteints d'une affection cardiaque et doivent prendre leur traitement en continu pendant plusieurs mois voire plusieurs années. Ainsi, certaines options permettent de limiter la résistance au furosémide : augmenter la dose et la fréquence d'administration, utiliser une autre molécule comme le torasémide ou associer plusieurs molécules (ajout d'un IECA ou d'un antagoniste de l'aldostérone).

C. Stratégies permettant de diminuer la résistance aux diurétiques

1. Augmentation de la dose et de la fréquence d'administration des diurétiques

Les résumés des caractéristiques des produits des médicaments vétérinaires contenant du furosémide précisent que la dose habituellement recommandée, soit 5 mg/kg en 2 prises quotidiennes, peut être doublée dans certains cas réfractaires (Ceva Santé Animale, 2017; Dechra Veterinary Products, 2017; Laboratoire Vetoquinol, 2017b; MSD Santé Animale, 2017). Chez l'homme, il est aussi préconisé d'augmenter progressivement les doses administrées voire d'augmenter la fréquence d'administration (Gobin *et al.*, 2010).

2. Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine diminue les mécanismes compensatoires mis en jeu en réponse à la déplétion hydrosodée et permet de diminuer la résistance aux diurétiques (Gobin *et al.*, 2010).

Une étude menée sur les rats a mis en évidence que l'augmentation du nombre de transporteurs de sodium dans le tubule distal, induite par un traitement continu au torasémide pendant 12 jours, est réversible lorsqu'on associe un IECA comme l'énalapril. En effet, la concentration intracellulaire en sodium dans les cellules du tube contourné distal augmente lors d'un traitement continu au torasémide pendant 12 jours alors qu'elle n'est pas modifiée par rapport aux témoins lorsque les rats reçoivent également de l'énalapril. En associant l'énalapril au torasémide, les modifications structurales des cellules tubulaires se limitent à une hyperplasie, alors que le torasémide seul provoque également une hypertrophie (Beck *et al.*, 1997).

Cependant, des études réalisées en 2015 sur des chiens sains ont mis en évidence que l'administration d'énalapril ou de bédézépil en association avec du furosémide diminue l'activité plasmatique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine mais ne modifie pas l'excrétion urinaire d'aldostérone, évaluée par le ratio aldostérone/créatinine. Cela suggère que ces deux IECA ne préviennent pas l'activation du SRAA induite par le furosémide. Le mécanisme d'activation du SRAA par le furosémide serait donc différent de celui observé dans les conditions physiologiques et des mécanismes d'échappement aux IECA sont progressivement mis en place (Lantis, Ames, Atkins, *et al.*, 2015; Lantis, Ames, Werre, *et al.*, 2015). La synthèse d'angiotensine II par la voie de la chymase pourrait jouer un rôle.

3. Ajout d'un autre diurétique

Etant donné que les IECA n'inhibent pas totalement la synthèse d'aldostérone, il semble judicieux d'utiliser des diurétiques épargnant le potassium, comme des antagonistes de l'aldostérone, lors de résistance aux diurétiques de l'anse. Une étude a montré que l'administration d'un antagoniste de l'aldostérone comme la spironolactone prévient partiellement mais pas totalement l'augmentation du nombre de cotransporteurs $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ induite par un traitement au furosémide (Abdallah *et al.*, 2001). A ce jour, aucune étude similaire n'a été réalisée avec le torasémide.

Chez l'homme, l'ajout d'un diurétique thiazidique au furosémide permet de réaliser un blocage séquentiel du néphron et limite ainsi la réabsorption de sodium dans les segments distaux. Cependant, l'association de ces deux diurétiques peut conduire à une aggravation de la fonction rénale et une perte excessive d'eau et d'électrolytes (Jentzer, Dewald and Hernandez, 2010).

4. Mesures alimentaires

➤ Restriction sodée

Une restriction de l'apport alimentaire en sel est préconisée par le consensus de l'ACVIM chez les chiens atteints de MVD au stade C (Keene *et al.*, 2019). En effet, dans une étude réalisée sur des rats, les modifications des cellules tubulaires distales après un traitement au furosémide ne sont pas liées à des variations de la concentration plasmatique en aldostérone, glucocorticoïdes ou ADH mais semblent dépendre uniquement de la concentration en sodium du fluide tubulaire (Kaissling and Stanton, 1988). A ce jour, aucune étude similaire n'a été réalisée avec le torasémide.

➤ Apport de vitamine C

Une étude, réalisée sur des chiens sains, a comparé la biodisponibilité orale et les effets diurétiques du furosémide lorsqu'il est administré seul ou avec de l'acide ascorbique (vitamine C). L'administration simultanée de ces deux molécules provoque une augmentation de la biodisponibilité du furosémide et une augmentation de ses effets natriurétique et diurétique, en comparaison avec les chiens recevant uniquement du furosémide. Ce phénomène peut être dû à une diminution de l'effet de premier passage gastrique du furosémide via une diminution de l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme du furosémide, une augmentation de sa réabsorption tubulaire et une augmentation de la fraction non ionisée de furosémide, favorisant son absorption digestive. L'administration d'acide citrique en complément du furosémide provoque également une augmentation de la diurèse et des effets natriurétiques de cette molécule chez des chiens sains, en comparaison avec les valeurs trouvées chez des chiens recevant uniquement du furosémide. Les effets provoqués par l'acide citrique et l'acide ascorbique peuvent être liés à une modification du pH urinaire qui tend à diminuer lors de leur administration (Lee and Chiou, 1998).

Une autre étude a été réalisée chez l'homme et a mis en évidence que la vitamine C augmente l'effet natriurétique du furosémide chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités avec de l'énalapril et du furosémide. Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'effet anti-oxydant de la vitamine C et son action sur l'oxyde nitrique (Tomiyama *et al.*, 2003).

5. Stratégies à développer

Le peptide cérébral natriurétique (BNP) a été approuvé par la « *Food and Drug Administration* » pour le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée chez l'homme. Ce peptide a des propriétés natriurétiques, vasodilatatrices, lusitropes, sympathomimétiques et inhibitrices de l'activité de la rénine et de l'aldostérone (Grantham, Borgeson and Burnett, 1997). L'administration concomitante de diurétique de l'anse et de BNP permettrait une diurèse maximale tout en préservant la fonction rénale et en inhibant l'activation de l'aldostérone (Cataliotti *et al.*, 2004). Ces études réalisées chez l'homme ne sont pour l'instant pas transposables chez le chien en clinique.

D. Bilan

Aucune étude sur le potentiel effet anti-aldostérone du torasémide n'a été réalisée chez le chien. Les expériences réalisées chez l'homme et le rat ont des conclusions qui divergent quant aux interactions entre le torasémide et l'aldostérone.

Des études supplémentaires notamment chez le chien sont nécessaires afin d'étudier les effets du torasémide sur l'aldostérone et de comprendre pourquoi il ne provoque pas de résistance à long terme comme le furosémide, bien qu'il soit lui-aussi à l'origine d'une activation du SRAA.

Le phénomène de tolérance aux diurétiques est bien connu. Il est dû d'une part à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone en réponse à la déplétion sodique, d'autre part à une augmentation du nombre de transporteurs ioniques favorisant la réabsorption de sodium dans le néphron. Cependant, le torasémide ne provoque pas de résistance et bien que les mécanismes précis de son potentiel effet anti-aldostérone ne soient pas encore totalement élucidés, il apparaît comme un diurétique de choix lors de traitements de longue durée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque congestive.

L'association de molécules antagonistes de l'aldostérone, telles que la spironolactone, peut prévenir le phénomène de résistance observé avec le furosémide.

III. Utilisation du furosémide et du torasémide en clinique

A. Comparaison du torasémide et du furosémide sur la mortalité et les signes cliniques liés à l'ICC chez le chien

1. Mortalité

Il y a presque 20 ans, des études chez l'homme ont montré que les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités avec du torasémide ont moins de risque d'être hospitalisés pour des raisons cardiovasculaires et sont moins fatigués que ceux recevant du furosémide (Murray *et al.*, 2001). De plus, la mortalité et la morbidité des patients traités avec du torasémide sont inférieures à celles des patients traités avec du furosémide (Diez and Cosin, 2002). L'effet bénéfique du torasémide sur la durée de vie des patients a donc été mis en évidence il y a plusieurs années grâce à de nombreuses études.

Le docteur Chetboul et son équipe ont réalisé une étude comparative entre l'utilisation du furosémide et du torasémide à court terme (3 mois) sur 366 chiens atteints de MVD avec une ICC présente ou passée. Il s'agit de l'étude TEST : « *Short Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease* ». Les chiens ont été répartis en 2 groupes, aboutissant à la réalisation de 2 études. L'étude 1 incluait les chiens atteints d'ICC présente au moment de l'inclusion et l'étude 2 incluait les chiens ayant déjà présenté un épisode d'ICC traitée avec succès et étant stables au moment de l'inclusion. L'étude TEST a montré que par rapport au furosémide, l'utilisation de torasémide chez le chien diminue de moitié le risque d'atteindre le *critère cardiaque composite*, c'est-à-dire une mort cardiaque spontanée ou par euthanasie, et une aggravation du stade d'insuffisance cardiaque d'après la classification NYAH (*New York Heart Association*). La baisse d'appétit, la présence de malaises, l'augmentation de la fréquence cardiaque et un pré-traitement au furosémide sont des paramètres significativement associés à une augmentation du risque d'atteindre le *critère cardiaque composite* (Chetboul *et al.*, 2017).

Besche et son équipe ont réalisé deux études en vue de la mise sur le marché de l'ISEMID®. L'étude CARPODIEM incluait 321 chiens atteints de MVD n'ayant jamais reçu de diurétique par voie orale hormis des doses de furosémide inférieures à 4 mg/kg/j pendant 48h maximum, au cours du mois précédant l'étude. Ce travail a montré que par rapport au furosémide, l'utilisation de torasémide chez le chien diminue de 53% le risque de mort d'origine cardiaque ou par euthanasie, et d'aggravation de la fonction cardiaque (Elliott *et al.*, 2019).

Dans cette même étude, les causes de mortalité sont majoritairement cardiaques chez les chiens traités avec du furosémide, alors qu'elles sont partagées entre des origines cardiaques et non-cardiaques chez les chiens traités au torasémide. Le pourcentage de décès d'origine rénale est supérieur chez les chiens traités au torasémide par rapport aux chiens traités au furosémide. Cependant, les paramètres rénaux de ces animaux, mesurés avant les traitements, suggéraient une maladie rénale sous-jacente (Elliott *et al.*, 2019). Dans l'étude TEST, le pourcentage de décès d'origine rénale n'est pas significativement différent entre les chiens traités au furosémide et ceux traités au torasémide (Chetboul *et al.*, 2017).

2. Amélioration des signes cliniques

Dans l'étude réalisée par Peddle et ses collaborateurs sur 7 chiens atteints de MVD recevant soit du furosémide, soit du torasémide pendant 7 jours, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes, concernant leur qualité de vie, leur examen clinique et leurs radiographies thoraciques. La qualité de vie a été évaluée par les propriétaires devant remplir un questionnaire standardisé aboutissant à un « FETCH » score (*Functional Evaluation of Cardiac Health*), auquel ils pouvaient ajouter des remarques sur leur perception subjective de l'état de santé de leur chien (Peddle *et al.*, 2012). De même, l'étude réalisée par Uechi sur des chiens atteints de MVD induite chirurgicalement n'a pas mis en évidence de modification des radiographies thoraciques, des échocardiographies et des signes cliniques des chiens entre le début et la fin de l'étude, lorsqu'ils recevaient du torasémide ou du furosémide pendant 7 jours. Cependant, les animaux utilisés dans cette étude ont subi une chirurgie dans le but de provoquer une MVD et n'avaient donc aucun signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive avant l'initiation du traitement (Uechi *et al.*, 2003).

L'étude TEST a utilisé des scores cliniques pour comparer les effets du torasémide et du furosémide : la toux et la dyspnée étaient chacune notées entre 0 et 3, l'intolérance à l'effort et l'ascite entre 0 et 2, la somme de ces 4 notes aboutissant au score clinique global composite. Les radiographies thoraciques ont également été prises en compte pour conclure à une réussite ou un échec du traitement, en se basant sur une diminution (pour le groupe 1) ou une absence persistante (pour le groupe 2) de l'œdème pulmonaire. Pour les chiens du groupe 1, le but du traitement était d'améliorer les signes cliniques et radiographiques d'ICC. Pour ceux du groupe 2, le but était de stabiliser les signes cliniques et radiographiques d'ICC ou de les améliorer. Cette étude a montré que le torasémide est non inférieur au furosémide concernant la prise en charge des signes cliniques (dyspnée, toux, intolérance à l'effort et ascite) et radiographiques liés à l'insuffisance cardiaque congestive chez des chiens atteints de MVD (Chetboul *et al.*, 2017).

L'étude CARPODIEM, non publiée à ce jour, a également montré que le torasémide est non inférieur au furosémide dans l'amélioration des signes radiographiques (œdème pulmonaire) et cliniques (toux, intolérance à l'effort, dyspnée...) liés à l'ICC chez le chien. Les « FETCH » scores ont diminué de moitié au bout de 14 jours de traitement et ont continué de décroître au cours de l'étude, chez les chiens traités au torasémide comme chez ceux traités au furosémide. De plus, les chiens traités au torasémide nécessitent moins d'augmentation de doses pour améliorer les signes cliniques dus à l'ICC, par rapport aux chiens traités au furosémide. Cela suggère une efficacité supérieure du torasémide dans la prise en charge des chiens insuffisants cardiaques (Elliott *et al.*, 2019).

Le torasémide est au moins aussi efficace que le furosémide dans la prise en charge des signes cliniques liés à l'insuffisance cardiaque congestive chez le chien. De plus, en comparaison avec le furosémide, il permettrait de diminuer de moitié le risque d'atteindre le *critère cardiaque composite* c'est à dire une mort cardiaque spontanée ou par euthanasie et une aggravation du stade d'ICC, bien que peu d'études soient menées sur ce sujet.

3. Effets cardio-vasculaires des diurétiques de l'anse

a. Effet anti-fibrosant cardiaque

La diminution de la mortalité observée chez les chiens traités avec du torasémide, en comparaison avec le furosémide, pourrait être liée à son activité anti-fibrosante sur le myocarde. Aucune étude n'a été réalisée *in vivo* chez le chien à ce jour, c'est pourquoi nous nous intéresserons aux protocoles mis en place chez l'homme et les rongeurs.

Dans une étude réalisée sur 60 patients atteints d'ICC et traités soit avec du torasémide, soit avec du furosémide, la concentration plasmatique en peptide amino-terminal du procollagène de type III, un marqueur de fibrose cardiaque, est significativement plus faible chez les patients qui reçoivent du torasémide par rapport à ceux traités avec du furosémide (Tsutamoto *et al.*, 2004). Une étude réalisée chez des humains atteints d'insuffisance cardiaque a mesuré les variations de concentrations de produits de synthèse du collagène de type I pour estimer l'effet anti-fibrosant cardiaque du torasémide par rapport au furosémide. Le procollagène de type I subit l'action d'une enzyme, notée PCP, qui le clive en collagène de type I d'une part et en propeptide carboxy-terminal du procollagène de type I d'autre part, qui gagne la circulation sanguine. L'action de la PCP peut être amplifiée par un facteur noté PCPE. La concentration de PCP est diminuée après 8 mois de traitement avec du torasémide, alors qu'elle est inchangée après un traitement au furosémide. L'expression d'un fragment du PCPE est diminuée chez les patients traités avec du torasémide alors qu'elle est inchangée avec le furosémide. Une corrélation a été mise en évidence entre les valeurs d'aldostéronémie et l'inhibition de la PCP chez les patients traités avec du torasémide pendant 8 mois. De plus, le volume de collagène cardiaque diminue au cours d'un traitement avec du torasémide, alors qu'il reste constant lors d'un traitement avec du furosémide. Ces résultats suggèrent que le torasémide interfère avec le métabolisme de synthèse du collagène de type I. Cette action serait liée à un effet anti-aldostérone (López *et al.*, 2007). Chez l'homme, un traitement de 3 mois au torasémide ou au furosémide améliore la fonction cardiaque et diminue la sévérité des arythmies. La fraction d'éjection systolique du ventricule gauche est supérieure chez les patients traités avec du torasémide par rapport à ceux traités avec du furosémide, et l'incidence des arythmies plus faible. Le torasémide semble donc plus efficace que le furosémide : il améliore la fonction cardiaque et diminue les arythmies chez l'homme (Han *et al.*, 2014).

Chez des rats atteints d'insuffisance cardiaque, des expériences ont montré que le torasémide permet d'améliorer la fonction cardiaque, ce qui n'est pas le cas du furosémide. Le torasémide diminue la fibrose du ventricule gauche, augmente le taux de survie et diminue les concentrations myocardiques de protéines telles que le TGFB1, le collagène III et l'aldostérone-synthase chez les rats traités, ce qui n'est pas le cas du furosémide. Chez le rat, le torasémide est associé à une augmentation du taux de survie, une amélioration de la fonction du ventricule gauche et une diminution du remodelage cardiaque (Veeraveedu *et al.*, 2008). Chez les rats atteints de cardiomyopathie dilatée, le furosémide et le torasémide semblent avoir des effets anti-fibrosants, avec un effet plus marqué du torasémide. Ce dernier pourrait diminuer les remodelages cardiaques dus à l'insuffisance cardiaque congestive en améliorant l'expression des protéines constituant les jonctions à trou et donc favoriser les interactions entre cellules au sein du cœur (Watanabe *et al.*, 2017).

Une autre étude a mis en évidence que sur des fibroblastes, le torasémide réduit l'expression d'un facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF), d'un micro-ARN impliqué dans la fibrose cardiaque (*pro-fibrotic miR-21*) et d'une enzyme intervenant dans la réticulation du collagène, la lysyl oxydase, ce qui n'est pas le cas du furosémide. Chez des souris atteintes de fibrose atriale et d'une fibrillation atriale spontanées, un traitement au torasémide pendant 8 mois a des effets bénéfiques. Il prévient la fibrose atriale et diminue l'expression du facteur de croissance du tissu conjonctif, du micro-ARN 21 impliqué dans la fibrose cardiaque et de la lysyl oxydase. Un traitement équivalent au furosémide ne provoque pas ces effets (Adam *et al.*, 2015).

Les études précédentes montrent que le torasémide possède des effets anti-fibrosants cardiaques chez l'homme et chez le rat.

b. Effet anti-hypertenseur

Une étude réalisée *in vitro* sur des portions d'artères coronaires de chiens a comparé les effets vasomoteurs du torasémide et du furosémide. Sur des portions d'artères coronaires préalablement contractées par l'action d'un analogue du thromboxane A2, le torasémide provoque une vasodilatation significative, contrairement au furosémide qui possède un effet négligeable. Ces observations sont en faveur d'un effet anti-hypertenseur du torasémide (Uchida, Kido, *et al.*, 1992).

Sur des portions d'aorte dénudées de leur endothélium provenant de rats en hypertension, le furosémide et le torasémide inhibent la vasoconstriction induite par l'endothéline 1. Cependant, l'action vasodilatatrice du torasémide est plus importante que celle du furosémide, ce qui en fait un médicament anti-hypertenseur plus efficace (Fortuño *et al.*, 2001).

A ce jour, aucune étude *in vivo* chez le chien n'a mis en évidence de propriété anti-fibrosante ou anti-aldostérone du torasémide. Bien que les études actuelles ne permettent pas de conclure quant aux mécanismes exacts mis en jeu dans les effets cardiaques du torasémide, les données chez l'homme et le rat permettent d'affirmer que le torasémide exerce une action anti-fibrosante sur le myocarde. Le torasémide possède des effets anti-hypertenseur et anti-aldostérone, possiblement associés aux récepteurs des minéralocorticoïdes (sans pour autant en être un antagoniste) ou à une action inhibitrice sur l'aldostérone synthase. Ces propriétés, que le furosémide ne possède pas toutes, pourraient expliquer en partie la diminution de morbidité et de mortalité chez les patients traités par le torasémide par rapport au furosémide. Elles sont particulièrement intéressantes puisque les diurétiques sont indispensables dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive.

B. Posologie

L'étude réalisée par Uechi et ses collaborateurs en 2003 était décrite comme la première à comparer les effets diurétiques du torasémide et du furosémide chez le chien et le chat. Elle a mis en évidence que l'effet diurétique du torasémide est équivalent à celui du furosémide lorsqu'il est utilisé à un dixième de la dose du furosémide. La dose de furosémide employée par voie orale chez les chiens était de 2 mg/kg deux fois par jour, celle du torasémide de 0,2 mg/kg une fois par jour (Uechi *et al.*, 2003). Cependant, une étude réalisée en 1985 avait déjà émis l'hypothèse que le torasémide induisait une production d'urine équivalente à celle induite par le furosémide, chez le rat comme chez le chien, et que le torasémide était 10 fois plus efficace que le furosémide chez le chien (Ghys *et al.*, 1985).

Guyonnet et son équipe ont mis en évidence que la dose de torasémide équivalente à celle de furosémide est de 1/10^e pour les faibles doses de furosémide (1 à 3 mg/kg/j) et de 1/20^e pour les fortes doses (5 à 8 mg/kg/j) (Elliott *et al.*, 2019).

1. Administration par voie orale

Les recommandations fournies par les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des différentes spécialités vétérinaires contenant du torasémide varient en fonction des laboratoires. La voie orale est actuellement la seule voie d'administration du torasémide disponible pour les praticiens vétérinaires.

Pour l'UPCARD[®], la dose recommandée se situe entre 0,1 et 0,6 mg/kg par jour, la majorité des chiens étant stables avec une dose inférieure ou égale à 0,3 mg/kg par jour (Laboratoire VETOQUINOL, 2017). Dans l'étude TEST, les doses de torasémide employées variaient entre 0,2 et 0,8 mg/kg une fois par jour dans l'étude 1 (chiens atteints d'ICC présente au moment de l'inclusion), et entre 0,1 et 0,6 mg/kg une fois par jour dans l'étude 2 (chiens ayant déjà présenté un épisode d'ICC traitée avec succès mais stables au moment de l'inclusion), avec une dose médiane de 0,24 mg/kg par jour (Chetboul *et al.*, 2017). Pour l'ISEMID[®], le RCP conseille de rester entre 0,13 et 0,25 mg/kg par jour en entretien, mais stipule qu'une dose de plus 0,26 mg/kg par jour ne doit pas être poursuivie plus de 5 jours et que la dose maximale de 0,4 mg/kg par jour est réservée au traitement de l'œdème pulmonaire aigu et ne doit pas excéder 5 jours (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019). Dans l'étude CARPODIEM, les chiens recevaient 0,13 mg/kg de torasémide par jour mais pouvaient recevoir des doses de 0,26 mg/kg/j pendant 5 jours maximum, en cas d'épisode aigu. D'après cette même étude, l'observance d'un traitement au torasémide est supérieure à celle d'un traitement au furosémide (Elliott *et al.*, 2019).

Concernant le furosémide, les recommandations fournies par les RCP des différentes spécialités vétérinaires sont plus homogènes que pour le torasémide. La posologie recommandée pour la voie orale varie entre 1 et 5 mg/kg en une à deux prises quotidiennes. La dose habituellement utilisée en clinique se situe autour de 5 mg/kg en 2 prises quotidiennes. La posologie recommandée peut être doublée dans les cas réfractaires et la fréquence d'administration peut être augmentée (Ceva Santé Animale, 2017; Dechra Veterinary Products, 2017; Laboratoire Vetoquinol, 2017b; MSD Santé Animale, 2017). Dans l'étude TEST, les doses de furosémide employées variaient entre 1 et 5 mg/kg deux fois par jour, avec une dose médiane de 2,78 mg/kg deux fois par jour (Chetboul *et al.*, 2017).

2. Administration parentérale

Chez les chiens présentant un œdème aigu du poumon, la prise en charge d'urgence recommandée par l'ACVIM passe par l'utilisation de furosémide par voie injectable.

Le furosémide peut être utilisé par voie intraveineuse ou intramusculaire à la dose de 2 mg/kg et doit être renouvelé chaque heure jusqu'à une amélioration de la fonction respiratoire. Lors d'OAP sévère, une perfusion de furosémide de 0,66 à 1 mg/kg/h est privilégiée (Keene *et al.*, 2019).

Pour le furosémide comme pour le torasémide, une fois l'épisode d'œdème aigu du poumon résolu, il convient de trouver la dose minimale efficace afin d'éviter les récurrences sans pour autant induire d'effets indésirables.

C. Effets indésirables

Nous avons vu que les DAH inhibent les transporteurs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de type 2, principalement situés sur la branche ascendante large de l'anse de Henlé et la macula densa. Or, il existe des transporteurs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de type 1, dont la structure est très proche, dans d'autres tissus comme les globules rouges et les fibroblastes (Huang *et al.*, 2016). Les DAH peuvent donc avoir une action sur d'autres organes que les reins et causer des effets indésirables.

Dans l'étude CARPODIEM, les pourcentages de chiens morts ou euthanasiés à cause d'effets indésirables liés au traitement sont équivalents pour les chiens traités au torasémide et pour ceux traités au furosémide. Dans l'étude SAFEDIEM, d'une durée de 6 mois, les pourcentages de chiens ayant présenté des effets indésirables sont équivalents pour les 2 groupes (Elliott *et al.*, 2019).

1. Effets sur la diurèse

L'étude TEST a mis en évidence que les effets indésirables tels que la polyuro-polydipsie et les incidents urinaires sont significativement plus fréquents chez les chiens traités avec du torasémide (20%) que chez ceux traités avec du furosémide (4%) (Chetboul *et al.*, 2017). Peddle *et al.*, en recueillant les témoignages des propriétaires de chiens participant à l'étude, ont mis en évidence que les chiens urinent plus fréquemment et présentent plus d'accidents urinaires avec le torasémide par rapport au furosémide. Cependant, ces deux résultats ne sont que des impressions données par les propriétaires et ne sont pas significatifs (Peddle *et al.*, 2012).

Chez des chiens atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités avec du torasémide pendant 14 jours, la polyuro-polydipsie et l'incontinence urinaire font partie des effets indésirables chez 1 à 10 animaux sur 100. Une diminution de la densité urinaire et une augmentation du pH urinaire ont également été mises en évidence (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

2. Effets sur les paramètres rénaux

a. Créatinine et urée

Dans l'étude TEST, les auteurs ont étudié les effets indésirables rénaux, allant d'une simple augmentation de la créatininémie (tout est restant dans les valeurs usuelles) à une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont significativement plus fréquents chez les chiens traités avec du torasémide (18%) par rapport à ceux traités avec du furosémide (4%). Ces modifications étaient très marquées dans le premier groupe ce qui a motivé la diminution de la dose de torasémide, passant de 0,2 à 0,8 mg/kg/j dans l'étude 1, à 0,1 à 0,6 mg/kg/j dans l'étude 2 (Chetboul *et al.*, 2017). Dans l'étude réalisée par Peddle et ses collaborateurs, les chiens traités pendant 7 jours au torasémide présentent une créatininémie et une urémie plus élevées que ceux traités avec du furosémide (Peddle *et al.*, 2012).

Hori et al ont également montré l'impact des DAH sur les paramètres rénaux : l'urémie et la créatininémie des chiens sains augmentent de manière significative au bout de 14 jours de traitement avec le furosémide comme avec le torasémide. La créatininémie des chiens sains est également augmentée lors d'un traitement de quelques jours au furosémide. La clairance de la créatinine est diminuée après 14 jours de traitement au furosémide ou au torasémide (Hori *et al.*, 2007).

Dans l'étude CARPODIEM, les effets indésirables rénaux ont été étudiés. Ces effets sont plus fréquents chez les chiens traités au torasémide que chez ceux traités au furosémide et apparaissent dès le 4^e jour de traitement. Cependant, la majorité des chiens concernés par ces effets ne présentent qu'une augmentation asymptomatique de l'urémie et de la créatininémie, n'ayant pas motivé leur sortie de l'étude ou la mise en place d'un traitement supplémentaire. Les effets indésirables rénaux graves ont été abordés dans la *Partie III, III. A. 1. Mortalité*. L'étude SAFEDIEM n'a pas mis en évidence de variation significative de l'urémie et de la créatininémie au cours des 6 mois de traitement au torasémide ou au furosémide (Elliott *et al.*, 2019).

b. Stade IRIS

Dans l'étude TEST, les stades IRIS (*International Renal Interest Society*) I et II sont significativement plus fréquents chez les individus traités avec du furosémide par rapport à ceux traités avec du torasémide. Cette observation traduit l'augmentation de la créatininémie plus importante avec le torasémide qu'avec le furosémide. Néanmoins, le fait que la majorité des chiens se situent aux stades IRIS I et II à la fin de l'étude est un point positif pour les deux diurétiques puisqu'ils n'ont pas été associés à une augmentation du stade IRIS au cours du traitement de 3 mois. De plus, les pourcentages de chiens ayant été sortis de l'étude pour des effets indésirables d'origine rénale ne sont pas significativement différents entre les chiens traités au furosémide et ceux traités au torasémide (Chetboul *et al.*, 2017).

3. Effets sur les électrolytes et l'hydratation

Le furosémide et le torasémide augmentent tous deux l'excrétion rénale d'eau, de sodium, de potassium, de chlore, de calcium, de magnésium, d'hydrogène, d'ammoniaque et de bicarbonate. Une administration prolongée de ces diurétiques peut donc provoquer des déséquilibres électrolytiques. Si l'hyponatrémie est le déséquilibre le plus fréquemment rencontré, l'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie peuvent également apparaître au cours d'un traitement au furosémide ou au torasémide (Plumb, 2015).

Peddle et al ont montré que les chiens traités au torasémide pendant 7 jours présentent une diminution de leur chlorémie et une augmentation de leur phosphatémie et du trou anionique par rapport aux chiens traités au furosémide (Peddle *et al.*, 2012). Des chiens atteints de MVD traités pendant 28 jours au torasémide présentent une discrète diminution de leur chlorémie entre le début et la fin de l'étude. En revanche, aucune variation significative de la concentration ionique en sodium, potassium, magnésium, calcium et phosphore n'a été mise en évidence chez les chiens traités entre le début et la fin de l'étude ou en comparaison avec les chiens témoins (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007).

De même, aucune différence significative de la concentration plasmatique en sodium, chlore ou potassium n'a été mise en évidence entre des chiens sains recevant du torasémide, du furosémide ou un placebo, que ce soit au début ou après 14 jours de traitement (Hori *et al.*, 2007).

A la fin de l'étude TEST, les chiens recevant du torasémide présentent une kaliémie inférieure à celle des chiens recevant du furosémide, ce paramètre restant toutefois dans les valeurs de référence. Les pourcentages de chiens ayant été sortis de l'étude pour des effets indésirables électrolytiques ne sont pas significativement différents entre les chiens traités au furosémide et ceux traités au torasémide (Chetboul *et al.*, 2017).

L'étude CARPODIEM n'a pas mis en évidence de différence significative entre les électrolytes sanguins des chiens traités avec du torasémide et ceux traités avec du furosémide au cours des 3 mois d'étude (Elliott *et al.*, 2019).

Le consensus de l'ACVIM recommande de suivre la kaliémie et la magnésémie des chiens recevant des diurétiques et de compléter leur alimentation en potassium et/ou en magnésium lorsqu'ils présentent des déficits de ces ions (Keene *et al.*, 2019). En effet, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie peuvent conduire à des arythmies et une faiblesse musculaire (Ames and Atkins, 2016a).

Tableau VIII : Variations des concentrations électrolytiques sanguines consécutives à un traitement au furosémide ou au torasémide chez le chien
D'après (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007; Hori *et al.*, 2007; Peddle *et al.*, 2012; Plumb, 2015; Chetboul *et al.*, 2017)

| Ion | Furosémide | Torasémide |
|------------------|--|---|
| Sodium | <u>Constante</u> (Hori <i>et al.</i> , 2007) <u>Diminue</u> (Plumb, 2015) | <u>Constante</u> (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007; Hori <i>et al.</i> , 2007) <u>Diminue</u> (Plumb, 2015) |
| Potassium | <u>Constante</u> (Hori <i>et al.</i> , 2007) <u>Diminue</u> (Plumb, 2015) | <u>Constante</u> (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007; Hori <i>et al.</i> , 2007) <u>Diminue</u> (Plumb, 2015; Chetboul <i>et al.</i> , 2017) |
| Calcium | <u>Diminue</u> (Plumb, 2015) | <u>Constante</u> (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007) <u>Diminue</u> (Plumb, 2015) |
| Magnésium | <u>Diminue</u> (Plumb, 2015) | <u>Constante</u> (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007) <u>Diminue</u> (Plumb, 2015) |
| Chlore | <u>Constante</u> (Hori <i>et al.</i> , 2007) | <u>Diminue</u> (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007; Peddle <i>et al.</i> , 2012) <u>Constante</u> (Hori <i>et al.</i> , 2007) |
| Phosphore | Non renseignée | <u>Augmente</u> (Peddle <i>et al.</i> , 2012) <u>Constante</u> (Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007) |

Le tableau précédent (*Tab VIII*) illustre qu'il n'existe à ce jour pas de consensus à propos des déséquilibres électrolytiques précis engendrés par le furosémide ou le torasémide chez le chien, mais qu'une tendance à une légère diminution de la natrémie, kaliémie, chlorémie, calcémie et magnésémie semble présente. Il convient donc de rester prudent quant aux conséquences des DAH sur les électrolytes sanguins et de contrôler régulièrement le ionogramme des chiens traités. De plus, l'utilisation de ces molécules peut conduire à une déshydratation, c'est pourquoi il est primordial de toujours laisser de l'eau à disposition d'un animal recevant un traitement au furosémide ou au torasémide et de surveiller régulièrement son état d'hydratation (Ames and Atkins, 2016a).

4. Effets digestifs

Dans l'étude clinique ayant servi à mettre l'ISEMID® sur le marché du médicament vétérinaire, entre 1 et 10 chiens sur 100 ont présenté des troubles digestifs épisodiques tels que des vomissements ou de la diarrhée, parfois accompagnés d'anorexie et de perte de poids. Les vomissements étaient associés à une insuffisance rénale (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

Chez l'homme, le torasémide est connu pour causer des désordres gastro-intestinaux mineurs. Wang et al ont montré que le torasémide altère la structure secondaire de deux enzymes digestives, la trypsine et la pepsine, ce qui modifie leur action biologique. Il provoque une diminution de l'activité de la pepsine et une augmentation de l'activité catalytique de la trypsine, ce qui peut expliquer l'apparition de troubles digestifs (Wang *et al.*, 2016). Peu d'études renseignent les effets indésirables digestifs rencontrés lors d'utilisation de furosémide chez le chien.

5. Ototoxicité

De l'ototoxicité a déjà été rapportée lors d'utilisation de diurétiques de l'anse. Des études ont été menées sur des chats afin de connaître les risques relatifs à l'administration de torasémide par voie intraveineuse, à court ou à long terme. Avec une seule injection, la dose toxique provoquant un arrêt total des potentiels d'action dans le nerf auditif chez 50% des individus est évaluée à 20,8 mg/kg. Trois heures après l'administration, la plupart des chats ont retrouvé l'ouïe, excepté celui ayant reçu la dose maximale de 32 mg/kg et un chat ayant reçu une dose de 25,3 mg/kg. Après 3 injections, chacune à une semaine d'intervalle, de 25 mg/kg de torasémide, aucun effet ototoxique n'a été mis en évidence (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2018). Cette toxicité n'a pas été mise en évidence chez l'homme lors de traitement au torasémide, mais est présente chez les animaux de laboratoire à des doses élevées (Plumb, 2015).

Une ototoxicité est donc possible mais elle est réversible en une semaine. Les doses utilisées dans l'étude réalisée chez le chat sont très supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez le chien (d'un facteur 100). Il est permis de penser que le torasémide, lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées, ne provoque pas d'ototoxicité chez le chien (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2018).

6. Autres effets indésirables

Le furosémide peut provoquer des troubles hématologiques tels qu'une anémie et une leucopénie, ainsi qu'une atteinte de l'état général caractérisée par de la faiblesse ou au contraire, de l'agitation (Plumb, 2015). Chez des chiens sains, le furosémide et le torasémide ne provoquent pas de modification de l'hématocrite sanguin (Hori *et al.*, 2007). Cependant, le torasémide, administré par voie orale chez des chiens atteints d'insuffisance cardiaque congestive à une dose comprise entre 0,13 et 0,25 mg/kg une fois par jour, provoque chez plus d'un animal sur 10 une hémococoncentration, traduisant une déshydratation (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

Après quelques jours d'administration, le torasémide peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique en protéines totales contrairement au furosémide. Un traitement au torasémide pendant 7 jours peut provoquer une légère augmentation de l'albuminémie chez des chiens atteints de MVD (Peddle *et al.*, 2012). Par contre, ce n'est pas le cas dans l'étude de Hori et al (Hori *et al.*, 2007). Ces effets sur les protéines plasmatiques peuvent être la conséquence de la diminution de volémie provoquée par les diurétiques et en particulier du torasémide.

Au cours des études conduites dans le but de mettre l'ISEMID® sur le marché, entre 1 et 10 animaux sur 100 traités avec du torasémide ont présenté de la léthargie (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019). Dans l'étude de Peddle et al, un propriétaire a signalé que son chien semblait plus fatigué lors du traitement au furosémide qu'avec le torasémide (Peddle *et al.*, 2012). La baisse de forme peut donc survenir chez des chiens traités au torasémide comme au furosémide.

Enfin, d'autres effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique du torasémide, comme une augmentation réversible de la glycémie et de l'aldostéronémie peuvent survenir (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019). Les effets indésirables graves, définis comme mettant en jeu la vie des chiens, aboutissant à un handicap ou à la mort (mais non détaillés dans la monographie de l'ISEMID®) sont plus fréquents chez les chiens traités avec du torasémide par rapport à ceux traités avec du furosémide (Elliott *et al.*, 2019).

Certains effets indésirables décrits chez l'homme lors d'utilisation de torasémide, tels que de la nervosité, des démangeaisons, de l'hypotension ou des modifications de l'électrocardiogramme comme des fibrillations atriales, ne sont pas décrits chez le chien (Fowler and Murray, 1995; Caro-Vadillo, Ynaraja-Ramírez and Montoya-Alonso, 2007).

Enfin, une résistance aux DAH peut être observée lors de traitements de plusieurs jours à plusieurs semaines, ce qui constitue un effet indésirable. Cet aspect ne sera pas développé ici car il a fait l'objet de la *Partie III, II. Résistance aux diurétiques*.

En comparaison avec le furosémide, le torasémide provoque une augmentation des paramètres rénaux, tels que l'urémie et la créatininémie, et des épisodes de polyuro-polydipsie plus importants. Il convient donc d'éviter l'utilisation du torasémide chez des individus présentant une maladie rénale connue. Lors d'un traitement au furosémide comme au torasémide, il est conseillé de surveiller l'état d'hydratation de l'animal, ses paramètres rénaux, son bilan électrolytique, la perte de poids et de prendre en considération tout effet indésirable pouvant être relié aux diurétiques de l'anse afin d'adapter le traitement et de prendre en charge les effets secondaires occasionnés.

D. Interactions médicamenteuses

Les diurétiques de l'anse de Henlé peuvent diminuer ou augmenter la toxicité de diverses molécules. Les associations médicamenteuses suivantes (*Tab IX*) ne sont pas contre-indiquées mais doivent être utilisées en prenant compte les risques mis en jeu, via un suivi précis des paramètres qu'elles peuvent modifier.

Tableau IX : Comparaison des interactions médicamenteuses du furosémide et du torasémide. *Les cases grises correspondent à des données non renseignées pas la littérature*
D'après (Plumb, 2015; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019; Elliott et al., 2019)

| Médicament | Risque si associé au furosémide | Risque si associé au torasémide |
|--|--|---|
| Aminoglycosides (gentamicine, amikacine) Céphalosporines | Augmentation du risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité | |
| Amphotéricine B | Augmentation du risque de néphrotoxicité | |
| | Augmentation du risque d'hypokaliémie | |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens | Diminution de l'effet natriurétique | |
| | | Augmentation du risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité |
| Cisplatine | Augmentation du risque d'ototoxicité | |
| Corticoïdes | Augmentation du risque d'hypokaliémie | |
| | Augmentation du risque d'ulcération gastro-intestinale | |
| Digoxine | Augmentation de la toxicité de la digoxine | |
| IECA (enalapril, bénazépril) | Augmentation du risque d'hypotension | |
| Insuline | Altération des besoins en insuline | |
| Lithium | | Diminution de la clairance du lithium |
| Myorelaxants (atracurium, tubocurarine) | Prolongation du blocage neuro-musculaire | |
| Probénécide | Diminution de l'élimination d'acide urique | Diminution de l'effet diurétique |
| Salicylés | Diminution de l'excrétion des salicylés donc augmentation de leur toxicité | |
| Succinylcholine | Potentialisation des effets de la succinylcholine | |
| Théophylline | Augmentation des effets de la théophylline | |

L'utilisation concomitante de furosémide et de l'amikacine peut engendrer une ototoxicité. Chez le rat, cet effet diminue lorsque de l'acide ascorbique est administré avec ces deux molécules (Zadrozniak, Szymanski and Luszczyki, 2019). Cet effet démontré uniquement chez le rat ne peut être extrapolé à l'homme ou au chien pour l'instant.

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens lors d'un traitement avec du furosémide ou du torasémide peut diminuer leur efficacité. En effet, ces anti-inflammatoires agissent sur la cascade de l'acide arachidonique en inhibant l'action des cyclo-oxygénases et donc la synthèse de prostaglandines. Les prostaglandines provoquent une vasodilatation des artérioles afférentes rénales, ce qui augmente le débit sanguin rénal et donc le débit de filtration glomérulaire. Ainsi, la diminution de la synthèse de prostaglandines diminue le débit sanguin rénal et donc l'efficacité des diurétiques (Brater, 1985).

Le probénécide est un uricosurique, il favorise l'élimination urinaire d'acide urique. Les diurétiques de l'anse sont sécrétés dans la lumière tubulaire par un antiport qui les fait passer de la cellule tubulaire à la lumière, en échange de l'acide urique qui entre dans la cellule. Ainsi, l'utilisation concomitante de diurétique de l'anse et de probénécide provoque une diminution de la sécrétion des diurétiques dans le néphron et donc une diminution de leur efficacité. A l'inverse, les diurétiques peuvent diminuer l'efficacité du probénécide car ils stimulent l'activité des protéines de transport d'anions organiques de type 1, transporteurs leur permettant d'être sécrétés dans le néphron (Kim, 2004; Gobin *et al.*, 2010).

L'utilisation concomitante d'un diurétique de l'anse de Henlé et d'une autre molécule également fortement liée aux protéines plasmatiques doit se faire avec précautions. En effet, la forte liaison aux protéines plasmatiques est en lien avec la sécrétion rénale de torasémide. Un déplacement de cette liaison induit par l'utilisation d'une autre molécule peut conduire à une diffusion extravasculaire du torasémide non lié aux protéines plasmatiques, provoquant une diminution de la quantité de torasémide arrivant au niveau du tube contourné proximal (lieu où il est sécrété dans la lumière tubulaire) et donc aboutissant à une diminution de son efficacité (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

Le torasémide peut avoir une action antagoniste avec certains médicaments hypoglycémisants oraux, il doit donc être utilisé avec précaution chez les chiens atteints de diabète sucré. Le torasémide peut augmenter le risque d'hypersensibilité aux sulfamides (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

De plus, l'administration concomitante de torasémide avec des substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4, telles que l'enalapril, la buprénorphine, la doxycycline et la cyclosporine, ou par le cytochrome P450 2E1, comme l'isoflurane, le sévoflurane et la théophylline, peut diminuer leur clairance plasmatique et donc prolonger leur durée d'action (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2019).

E. Spécialités vétérinaires disponibles

1. Spécialités vétérinaires

Actuellement, en France, on trouve de nombreux médicaments vétérinaires dont le principe actif est le furosémide, dont un pouvant être utilisé en intra-veineuse. Le torasémide n'est disponible que sous la forme de comprimés sécables. Aucune spécialité injectable n'est à ce jour sur le marché du médicament vétérinaire en France (Tab X).

Tableau X : Bilan des spécialités vétérinaires françaises contenant du furosémide ou du torasémide

AMM : autorisation de mise sur le marché

| Nom déposé (AMM) | Laboratoire | Présentation | Principe actif | Voie d'administration | Espèces cibles |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| DIMAZON® (2000) | MSD Santé animale | Comprimés 10 mg, 40 mg | Furosémide | Orale | Chiens Chats |
| DIMAZON® (1992) | MSD Santé animale | Solution à 50 mg/mL | Furosémide | Intraveineuse Intramusculaire | Chiens Chats Bovins Equins |
| FUROSORAL® (2014) | Dechra Veterinary Products | Comprimés 10 mg, 40 mg | Furosémide | Orale | Chiens Chats |
| FUROZENOL® (1983) | Vetoquinol | Comprimés 10 mg, 40 mg | Furosémide | Orale | Chiens Chats |
| ISEMID® (2018) | CEVA Santé animale | Comprimés 1 mg, 2 mg, 4 mg | Torasémide | Orale | Chiens |
| LIBEO® (2013) | CEVA Santé animale | Comprimés 10 mg, 40 mg | Furosémide | Orale | Chiens Chats |
| UPCARD® (2015) | Vetoquinol | Comprimés 0,75 mg, 3 mg, 7,5 mg | Torasémide | Orale | Chiens |

L'indication de ces spécialités vétérinaires concerne les signes cliniques liés à l'insuffisance cardiaque congestive. Cependant, certains RCP mentionnent des indications qui ne sont pas présentes pour d'autres spécialités (*Tab XI*).

Tableau XI : Indications d'utilisation des spécialités vétérinaires dont le principe actif est le furosémide ou le torasémide

D'après (Ceva Santé Animale, 2017, 2019; Dechra Veterinary Products, 2017; Laboratoire Vetoquinol, 2017b; Laboratoire VETOQUINOL, 2017; MSD Santé Animale, 2017)

| Nom déposé (principe actif) | Indications d'utilisation |
|-----------------------------|--|
| DIMAZON® (furosémide) | « Traitement symptomatique des œdèmes associés à l'insuffisance cardiaque, à l'insuffisance rénale, aux infections parasitaires et aux traumatismes » (MSD Santé Animale, 2017) |
| FUROSORAL® (furosémide) | « Traitement de l'hydrothorax, de l'hydropéricarde, de l'ascite et de l'œdème, en particulier associés à une insuffisance cardiaque et un dysfonctionnement rénal » (Dechra Veterinary Products, 2017) |
| FUROZENOL® (furosémide) | « Traitement symptomatique des œdèmes associés à l'insuffisance cardiaque, à l'insuffisance rénale, aux infections parasitaires et aux traumatismes » (Laboratoire Vetoquinol, 2017b) |
| ISEMID® (torasémide) | « Traitement des signes cliniques, y compris l'œdème pulmonaire, liés à une insuffisance cardiaque congestive chez le chien » (Ceva Santé Animale, 2019) |
| LIBEO® (furosémide) | « Traitement des ascites et des œdèmes, notamment associés à l'insuffisance cardiaque » (Ceva Santé Animale, 2017) |
| UPCARD® (torasémide) | « Traitement des signes cliniques, y compris l'œdème et l'épanchement, liés à une insuffisance cardiaque congestive » (Laboratoire VETOQUINOL, 2017) |

Comme nous l'avons vu dans la *Partie III, III. A. 1. Mortalité* et dans la *Partie III, III. C. 2. a. Créatinine et urée*, le torasémide provoque une augmentation de l'urémie et de la créatininémie de manière plus importante que le furosémide et peut augmenter le risque d'effet indésirable rénal grave chez les chiens traités. Son utilisation est donc déconseillée chez les individus présentant une maladie rénale.

2. Coût des traitements

Les prix mentionnés correspondent aux prix clients toutes charges comprises du catalogue ALCYON de juin 2019. La dose utilisée pour les calculs est de 2,5 mg/kg pour le furosémide, deux fois par jour, et 0,25 mg/kg pour le torasémide, en une prise quotidienne. Seules les présentations de 40 comprimés ou moins ont été utilisées, en considérant que les propriétaires achètent rarement les conditionnements de 100 comprimés (Tab XII, XIII).

Tableau XII : Récapitulatif des prix de différents médicaments vétérinaires dont le principe actif est le furosémide ou le torasémide

TTC : toutes charges comprises ; NPJ : nombre de prises journalières

Source : catalogue ALCYON juin 2019

| Nom déposé | Dosage (mg) | Nombre comprimés | Prix TTC (€) | Posologie (mg/kg) | NPJ | Prix (€/kg/j) |
|------------|-------------|------------------|--------------|-------------------|-----|---------------|
| DIMAZON | 10 | 20 | 17,60 | 2,5 | 2 | 0,44 |
| DIMAZON | 10 | 40 | 24,40 | 2,5 | 2 | 0,31 |
| DIMAZON | 40 | 20 | 20,00 | 2,5 | 2 | 0,13 |
| DIMAZON | 40 | 40 | 31,80 | 2,5 | 2 | 0,10 |
| FUROZENOL | 10 | 10 | 8,10 | 2,5 | 2 | 0,41 |
| FUROZENOL | 10 | 40 | 23,30 | 2,5 | 2 | 0,29 |
| FUROZENOL | 40 | 40 | 29,10 | 2,5 | 2 | 0,09 |
| UPCARD | 0,75 | 30 | 28,60 | 0,25 | 1 | 0,32 |
| UPCARD | 3 | 30 | 57,50 | 0,25 | 1 | 0,16 |
| UPCARD | 7,5 | 30 | 114,90 | 0,25 | 1 | 0,13 |

Tableau XIII : Prix moyens en euros par kilogramme de poids corporel et par jour, pour un traitement au furosémide à 5 mg/kg/j ou au torasémide à 0,25 mg/kg/j

Source : catalogue ALCYON juin 2019

| | Minimum | Maximum | Moyenne |
|------------|---------|---------|-------------|
| Furosémide | 0,09 | 0,44 | 0,25 |
| Torasémide | 0,13 | 0,32 | 0,20 |

Ainsi, un traitement journalier à 0,25 mg/kg/j de torasémide est en moyenne moins coûteux qu'un traitement à 5 mg/kg/j en deux prises de furosémide. Cependant, le coût du traitement peut varier en fonction de la présentation utilisée ainsi que du conditionnement choisi.

Chez le chien, un traitement au torasémide n'est pas plus cher qu'un traitement au furosémide. Ainsi, le choix de la molécule utilisée peut se faire indépendamment des considérations économiques.

Discussion

Il convient de rester prudent quant à l'interprétation des différentes études citées dans ce travail.

L'étude TEST a constitué une partie du dossier d'AMM de l'UPCARD®, commercialisé par le laboratoire Vétoquinol. Elle a été financée par cet organisme et 5 auteurs ayant participé à la réalisation de ce travail étaient des employés de Vétoquinol. Ainsi, ce document comporte des conflits d'intérêt.

Les études ayant été menées dans le cadre de la mise sur le marché de l'ISEMID®, telles que les études CARPODIEM et SAFEDIEM, comportent également des conflits d'intérêts car ont été, au moins en partie, supervisées par le laboratoire CEVA. De plus, elles n'ont pas encore été publiées dans la littérature scientifique et n'ont donc pas été relues par les pairs. Elles n'ont pour l'instant pas eu de validation scientifique. Ainsi, dans la conclusion de cette thèse, nous prendrons en compte uniquement les études publiées et validées par la communauté scientifique.

Exceptée l'étude TEST, la plupart des études réalisées et publiées l'ont été sur un faible nombre de chiens : 10 chiens dans l'étude de Uechi et al, 8 dans celle de Hori et al et 7 dans celle de Peddle et al. De plus, les protocoles ne sont pas comparables car impliquent des chiens sains et/ou atteints de MVD. Les chiens qui présentent une ICC nécessitent l'administration concomitante d'autres traitements (pimobendane, IECA, spironolactone, digoxine...), ce qui peut interférer avec l'action des diurétiques de l'anse.

Pour l'instant, aucune spécialité vétérinaire dont le principe actif est le torasémide ne possède d'AMM chez le chat. Une étude expérimentale, qui compare l'effet du furosémide et celui du torasémide, a pourtant été réalisée dans cette espèce. Le modèle consiste à induire une hypertrophie du ventricule gauche en augmentant la post charge en réalisant une sténose expérimentale de l'aorte par ligature. Les chats ont reçu un placebo, du torasémide à 0,3 mg/kg, du furosémide à 1 mg/kg ou du furosémide à 3 mg/kg. Les signes cliniques, les radiographies thoraciques et les échocardiographies ne sont pas modifiés au cours des différents traitements. Les deux diurétiques augmentent la diurèse à partir d'une heure après administration. Les durées d'action diurétique sont comparables à celles trouvées chez le chien, soit 6h pour le furosémide et 12h pour le torasémide. La diurèse est plus importante lors d'utilisation de furosémide à 3 mg/kg ou de torasémide, que lors de furosémide à 1 mg/kg ou du placebo (Uechi *et al.*, 2003). Plusieurs cas cliniques ont déjà été publiés sur l'utilisation de torasémide chez des chats réfractaires au furosémide : le changement de diurétique a été un succès (Vanbrugghe, 2016; Poissonnier and Chetboul, 2019). Le torasémide peut donc être utilisé chez le chat d'après le principe de la cascade, quand le traitement au furosémide ne permet plus de contrôler la formation d'œdèmes. Des études supplémentaires sont toutefois nécessaires sur ce sujet.

Conclusion

Les diurétiques de l'anse de Henlé constituent la pierre angulaire de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), dont les mécanismes initialement compensatoires deviennent délétères et favorisent la rétention hydrosodée, aboutissant à la formation d'œdèmes.

Les différentes études menées chez le chien montrent que le torasémide est au moins aussi efficace que le furosémide dans la prise en charge des signes cliniques liés à l'ICC. Il permet même de diminuer le risque d'atteindre le *critère cardiaque composite* (c'est à dire une mort cardiaque spontanée ou par euthanasie et une aggravation du stade d'ICC) chez les chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. La longue demi-vie de cette molécule et sa forte liaison aux protéines plasmatiques permettent une administration journalière unique, contrairement au furosémide qui doit être administré 2 fois par jour ou plus. Ces propriétés permettent de diminuer la fréquence d'administration du traitement et donc d'augmenter son observance, en particulier lorsque les animaux reçoivent d'autres traitements. Le torasémide posséderait également une action anti-fibrosante sur le myocarde. Il s'opposerait aux effets délétères de l'aldostérone et contrairement au furosémide ne serait pas responsable de résistance lors de son utilisation à long terme. Les patients ayant besoin de traitement diurétique étant pour la plupart atteints de maladie cardiaque, ces particularités sont à prendre en considération lors du choix du traitement. Les études divergent quant aux mécanismes exacts impliqués dans ces propriétés.

L'étude la plus longue réalisée sur des chiens et comparant les effets du furosémide et du torasémide a été faite sur une durée de 3 mois par Chetboul et al en 2017. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer les bénéfices du torasémide sur une période plus longue. A ce jour, tous les chiens concernés par les protocoles avaient déjà reçu du furosémide avant d'initier un traitement au torasémide. Compte tenu des propriétés du torasémide (anti-fibrosantes, anti-aldostérone...), des études sur l'évolution clinique de chiens ayant reçu du torasémide en première intention restent à mener. Ce type d'étude est difficile à réaliser puisque nous ne disposons pas encore de torasémide sous forme injectable. La plupart des chiens ayant présentés un épisode d'œdème aigu du poumon ont, de ce fait, reçu des injections de furosémide lors de leur prise en charge en urgence. D'autres études permettant de comprendre les interactions du torasémide avec l'aldostérone ainsi que d'éventuels effets bénéfiques sur le myocarde ouvrent au vétérinaire-chercheur un vaste champ d'investigation.

Bibliographie

Abdallah, J. G. *et al.* (2001) 'Loop Diuretic Infusion Increases Thiazide-Sensitive Na⁺/Cl⁻ - Cotransporter Abundance : Role of Aldosterone', *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(7), pp. 1335–1341.

Adam, O. *et al.* (2015) 'Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice.', *Journal of molecular and cellular cardiology*, 85, pp. 140–50.

Adin, D., Atkins, C. and Papich, M. G. (2018) 'Pharmacodynamic assessment of diuretic efficacy and braking in a furosemide continuous infusion model', *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(2), pp. 92–101.

Ames, M. K. and Atkins, C. E. (2016a) 'Beyond Furosemide: The Role of Diuretics in Congestive Heart Failure Part 1: Torsemide', *Today's Veterinary Practice*, (January/February 2016), pp. 99–105.

Ames, M. K. and Atkins, C. E. (2016b) 'Beyond Furosemide: The Role of Diuretics in Congestive Heart Failure Part 2 : Spironolactone', *Today's Veterinary Practice*, (May/June 2016), pp. 87–92.

Andrejak, J. (2005) *Etude rétrospective de 50 chiens à oedème aigu de poumon d'origine cardiogénique*. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paris Est Créteil.

Arumugam, S. *et al.* (2017) 'Comparative evaluation of torasemide and spironolactone on adverse cardiac remodeling in a rat model of dilated cardiomyopathy', *Cardiovascular Therapeutics*, 35(5), pp. 1–9. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1755-5922.12283> (Accessed: 21 June 2019).

Bagshaw, S. *et al.* (2007) 'Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey', in Ronco, C., Bellomo, R., and Kellum, J. A. (eds) *Acute Kidney Injury*. Vincenza, pp. 236–249.

Beck, F. X. *et al.* (1997) 'Inhibition of angiotensin-converting enzyme modulates structural and functional adaptation to loop diuretic-induced diuresis', *Kidney International*, 51(1), pp. 36–43. Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538\(15\)59883-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538(15)59883-9).

Bernay, F. *et al.* (2010) 'Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease', *J Vet Intern Med*, 24(2), pp. 331–341. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2009.0467.x>.

Blose, J. S., Adams, K. F. and Patterson, J. H. (1995) 'Torsemide: A Pyridine-Sulfonylurea Loop Diuretic', *Annals of Pharmacotherapy*, 29(4), pp. 396–402.

Brater, D. (1998) 'Diuretic therapy', *New England Journal of Medicine*, 339, pp. 387–395.

Brater, D. C. (1985) 'Resistance to Loop Diuretics Why it Happens and What to Do About It', *Drugs*, 30(5), pp. 427–443.

Brater, D. C. (1991) 'Clinical Pharmacology of Loop Diuretics', *Drugs*, 41(Suppl 3), pp. 14–22.

Brater, D. C. (2011) 'Update in diuretic therapy: Clinical pharmacology', *Seminars in Nephrology*, 31(6), pp. 483–494.

Caro-Vadillo, A., Ynaraja-Ramírez, E. and Montoya-Alonso, J. A. (2007) 'Effect of torsemide on serum and urine electrolyte levels in dogs with congestive heart failure', *Veterinary Record*, 160(24), pp. 847–848. Available at: <https://veterinaryrecord.bmj.com/content/160/24/847.long>.

Cataliotti, A. *et al.* (2004) 'Brain Natriuretic Peptide Enhances Actions of Furosemide and Suppresses Furosemide-Induced Aldosterone Activation in Experimental Heart Failure', *Circulation*, 109(13), pp. 1680–1685. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000124064.00494.21?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

Ceva Santé Animale (2017) *LIBEO*® 10 mg. Available at: <http://med-vet.fr/medicament-libeo-10-mg-p2615>.

Ceva Santé Animale (2019) *ISEMID*®. Available at: <http://med-vet.fr/medicament-isemid-1-mg-comprime-croquer-chiens-p4102>.

Chetboul, V. *et al.* (2017) 'Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), pp. 1629–1642. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.14841>.

Clarkson, M. R., Magee, C. N. and Brenner, B. M. (2011) 'Diuretics', in *Pocket Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, pp. 546–564. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416066408000269>.

Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie (2016a) 'Anomalies du bilan du potassium', in *Physiologie et physiopathologie rénales*, pp. 43–60. Available at: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article3>.

Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie (2016b) 'Éléments de physiologie rénale', in *Physiologie et physiopathologie rénales*, pp. 9–20. Available at: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article1>.

Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie (2016c) 'Les diurétiques', in *Physiologie et physiopathologie rénales*, pp. 61–70. Available at: <http://cuen.fr/manuel/>.

Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie (2016d) 'Régulation du bilan hydrique', in *Physiologie et physiopathologie rénales*, pp. 1–11. Available at: <http://www.cuen.fr/lmd/spip.php?article114>.

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2018) *CVMP assessment report for Isemid*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/isemid#product-information-section>.

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2019) *Isemid : EPAR - Product information*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/isemid#product-information-section>.

Dechra Veterinary Products (2017) *FUROSORAL*® 10 mg. Available at: <http://med-vet.fr/medicament-furosoral-10-mg-comprimes-chiens-p2825>.

Delarge, J. (1988) 'Chemistry and pharmacological properties of the pyridine-3-sulfonylurea derivative torasemide.', *Arzneimittel-Forschung*, 38(1A), pp. 144–50.

DiNicolantonio, J. J. (2012) 'Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure?', *Future cardiology*, 8(5), pp. 707–728.

Diez, J. and Cosin, J. (2002) 'Torasemide in chronic heart failure : results of the TORIC study', *European journal of heart failure*, 4(4), pp. 507–513. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S1388-9842%2802%2900122-8?sid=nlm%3Apubmed>.

El-Sayed, M. G. *et al.* (1981) 'Disposition kinetics of furosemide in dogs.', *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 253(1), pp. 4–10.

Elliott, J. *et al.* (2019) *ISEMID® Technical Monograph*.

Ettinger, S. J. and Suter, P. F. (1970) 'Section I: Recognition of cardiac disease', in *Canine Cardiology*. Saunders, pp. 215–221.

Fernandez, S., Pralong, P. and Nicolas, P. J. (2012) 'Oedème de Quincke et anaphylaxie', *La Revue du Praticien*, 62(Juin 2012), pp. 829–835.

Fortuño, A. *et al.* (2001) 'The loop diuretic torasemide interferes with endothelin-1 actions in the aorta of hypertensive rats', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(Suppl_1), pp. 18–21. Available at: https://academic.oup.com/ndt/article/16/suppl_1/18/1843244.

Fowler, S. F. and Murray, K. M. (1995) 'Torsemide: A new loop diuretic', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 52(16), pp. 1771–1780.

GH Kim, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB, K. M. (1998) 'The thiazide-sensitive Na – Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(24), pp. 14552–14557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24411/>.

Ghys, A. *et al.* (1985) 'Pharmacological properties of the new potent diuretic torasemide in rats and dogs', *Arzneimittel-Forschung*, 35(10), pp. 1520–1526.

Giménez, I., Isenring, P. and Forbush, B. (2002) 'Spatially distributed alternative splice variants of the renal Na-K-Cl cotransporter exhibit dramatically different affinities for the transported ions', *The Journal of biological chemistry*, 277(11), pp. 8767–70. Available at: <http://www.jbc.org/content/277/11/8767.long> (Accessed: 17 July 2019).

Gobin, N. *et al.* (2010) 'Résistance aux diurétiques de l'anse en clinique', *Revue Medicale Suisse*, 6(238), pp. 438–442. Available at: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-238/Resistance-aux-diurétiques-de-l-anse-en-clinique>.

Grantham, J., Borgeson, D. and Burnett, J. J. (1997) 'BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure', *The American Journal of Physiology*, 272(4), pp. 1077–1083.

Gravez, B. *et al.* (2013) 'The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes', *PLOS One*, 8(9), pp. 1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767808/>.

Hagos, Y. *et al.* (2007) 'Torasemide transport by organic anion transporters contributes to hyperuricemia', *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(12), pp. 3101–3109. Available at: <https://jasn.asnjournals.org/content/18/12/3101.long>.

Han, L. N. *et al.* (2014) 'Torasemide reduces dilated cardiomyopathy, complication of arrhythmia, and progression to heart failure.', *Genetics and molecular research*, 13(3), pp. 7262–74. Available at: <https://www.geneticsmr.com/articles/3511> (Accessed: 22 July 2019).

Harada, K. *et al.* (2015) 'Comparison of the diuretic effect of furosemide by different methods of administration in healthy dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(3), pp. 364–371.

Hasannejad, H. *et al.* (2004) 'Interactions of Human Organic Anion Transporters with Diuretics', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), pp. 1021–1029.

Hebert, F. and Bulliot, C. (2004) *Guide Pratique de Médecine Interne Chien, Chat et NAC*. Med'Com.

Hebert, S. C., Culpepper, R. M. and Andreoli, T. E. (1981) 'NaCl transport in mouse medullary thick ascending limbs. I. Functional nephron heterogeneity and ADH-stimulated NaCl cotransport', *American Journal of Physiology*, 241(4), pp. F412–F431.

Hori, Y. *et al.* (2007) 'Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs', *American Journal of Veterinary Research*, 68(10), pp. 1058–1063.

Huang, X. *et al.* (2016) 'Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask', *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 310(10), pp. F958–F971. Available at: https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00476.2015?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

Ikram, H. *et al.* (1980) 'Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure', *Clinical Science*, 59(6), pp. 443–449.

Jegou, J.-P. (2007) 'Glaucomes des carnivores domestiques : Revue actualisée du traitement médical et intérêt des prostaglandines', *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 160(4), pp. 303–309. Available at: <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/47900>.

Jentzer, J. C., Dewald, T. A. and Hernandez, A. F. (2010) 'Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure', *Journal of the American College of Cardiology*, 56(19), pp. 1527–1534. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Combination-of-loop-diuretics-with-thiazide-type-in-Jentzer-Dewald/7471ed4083341c5681cb13f489c6778f8ab40f87>.

Kaissling, B., Bachmann, S. and Kriz, W. (1985) 'Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment', *The American journal of physiology*, 248(3 Pt 2), pp. F374–81.

Kaissling, B. and Stanton, B. A. (1988) 'Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure', *American Journal of Physiology*, 255(6), pp. F1256–F1268.

Keene, B. W. *et al.* (2019) 'ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), pp. 1127–1140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6524084/>.

Kim, G.-H. *et al.* (2003) 'Up-regulation of organic anion transporter 1 protein is induced by chronic furosemide or hydrochlorothiazide infusion in rat kidney', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(8), pp. 1505–1511. Available at: <https://academic.oup.com/ndt/article/18/8/1505/1851508> (Accessed: 31 May 2019).

Kim, G. *et al.* (1999) 'Vasopressin increases Na-K-2Cl cotransporter expression in thick ascending limb of Henle's loop', *American Journal of Physiology*, 276(1), pp. F96–F103.

Kim, G. H. (2004) 'Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment', *American Journal of Nephrology*, 24(6), pp. 595–605. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/82314>.

King, A. S. (1999) *The Cardiorespiratory System*. Edited by Wiley.

Kittleson, M. D. (2019) *Acquired Heart and Blood Vessel Disorders in Dogs, MSD Veterinary Manual*. Available at: <https://www.msddvetmanual.com/dog-owners/heart-and-blood-vessel-disorders-of-dogs/acquired-heart-and-blood-vessel-disorders-in-dogs> (Accessed: 29 July 2019).

Krämer, B. K., Schweda, F. and Riegger, G. A. (1999) 'Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure', *The American Journal of Medicine*, 106(1), pp. 90–96.

Kramer, W. G. (1994) 'Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Torasemide in Congestive Heart Failure', *Cardiology*, 84(Suppl 2), pp. 108–114.

Laboratoire Coophavet (2019) *OEDEX*® Sachet.

Laboratoire Vetoquinol (2017a) *DIURIZONE*® Solution.

Laboratoire Vetoquinol (2017b) *FUROZENOL*® 10 mg. Available at: <http://med-vet.fr/medicament-furozenol-10-mg-p74>.

Laboratoire VETOQUINOL (2017) *UPCARD*®. Available at: <http://med-vet.fr/medicament-upcard-0-75-mg-comprimes-chiens-p2782>.

Lantis, A. C., Ames, M. K., Atkins, C. E., *et al.* (2015) 'Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(1), pp. 65–73.

Lantis, A. C., Ames, M. K., Werre, S., *et al.* (2015) 'The effect of enalapril on furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(5), pp. 513–517. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/jvp.12216> (Accessed: 20 June 2019).

Lee, M. G. and Chiou, W. L. (1998) 'Mechanism of ascorbic acid enhancement of the bioavailability and diuretic effect of furosemide', *Drug Metabolism and Disposition*, 26(5), pp. 401–407.

Loon, N. R., Wilcox, C. S. and Unwin, R. J. (1989) 'Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy', *Kidney International*. Elsevier Masson SAS, 36(4), pp. 682–689.

López, B. *et al.* (2007) 'Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients With Chronic Heart Failure', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier, 50(9), pp. 859–867. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707018220?via%3Dihub> (Accessed: 13 February 2019).

Louzier, V. (2008) *Physiologie renale*. Lyon.

Louzier, V. (2014) *La circulation*. Lyon.

Montoya, J. A. (2002) 'Dilated Cardiomyopathy: Sexual and Breed-Related Differences', in *27th Congress of the World Small Animal Veterinary Association Proceedings Online*. Granada, Spain. Available at: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3846144&pid=11147>.

Moriss, V. (2016) *Utilisation de l'hémodialyse lors d'insuffisance rénale aiguë chez le chien (2012-2015 à Vetagro Sup Campus vétérinaire de Lyon) : Etude rétrospective, description de la population et établissement de facteurs pronostiques*. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon.

MSD Santé Animale (2017) *DIMAZON*® 10 Comprimés. Available at: <http://med-vet.fr/medicament-dimazon-10-comprimes-p220>.

Murray, M. D. *et al.* (2001) 'Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure', *The American journal of medicine*, 111(7), pp. 513–20.

Na, K. I. Y. *et al.* (2018) 'Upregulation of Na⁺ transporter abundances in response to chronic thiazide or loop diuretic treatment in rats', *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 284(1), pp. 133–143. Available at: https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00227.2002?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

Oyama, M. A. *et al.* (2011) 'Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure', *Journal of Veterinary Cardiology*. Elsevier B.V, 13(4), pp. 287–292. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2011.10.001>.

Paulin, A. *et al.* (2016) 'A pharmacokinetic/pharmacodynamic model capturing the time course of torasemide-induced diuresis in the dog', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(6), pp. 547–559. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvp.12316>.

Payne, J. A. and Forbush, B. (1994) 'Alternatively spliced isoforms of the putative renal Na-K-Cl cotransporter are differentially distributed within the rabbit kidney.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(10), pp. 4544–4548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC43822/> (Accessed: 16 July 2019).

Peddle, G. D. *et al.* (2012) 'Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease', *Journal of Veterinary Cardiology*. Elsevier B.V, 14(1), pp. 253–259. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.003>.

Petrič, A. D. (2014) 'Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs - an Update and Perspectives', *Macedonian Veterinary Review*, 38(1), pp. 13–20. Available at: <https://content.sciendo.com/view/journals/macvetrev/38/1/article-p13.xml>.

Pitts, R. F. (1974) *Physiology of the kidney and body fluids*. 3rd edn. Chicago: Year Book Medical Publishers.

Plumb, D. C. (2008) *Veterinary Drug Handbook Sixth Edition*. 2008th edn. Stockholm: PharmaVet Inc.

Plumb, D. C. (2015) *Veterinary Drug Handbook Eighth Edition*. 2015th edn. Stockholm: PharmaVet Inc.

Poissonnier, C. and Chetboul, V. (2019) *Utilisation du torasémide chez le chat insuffisant cardiaque*, *Vetofocus*. Available at: <https://www.vetofocus.com/?c=site&sp=cas-clinique&rubrique=2&ccid=3543>.

Richard, C., Saudan, P. and Hernandez, T. (2015) 'Utilisation des diurétiques: Ce que le praticien doit connaître', *Revue Médicale Suisse*, 11(463), pp. 482–486. Available at: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-463/Utilisation-des-diuretiques-ce-que-le-praticien-doit-connaître>.

Roch, A. and Allardet-Servent, J. (2007) 'Physiopathologie de l'œdème pulmonaire', *Reanimation*, 16(1), pp. 102–110.

Rose, B. D. and Rennke, H. G. (1995) *Physiopathologie des affections rénales et des désordres hydroélectrolytiques - L'essentiel*. Edited by Pradel Editions.

Scherzer, P., Wald, H. and Popovtzer, M. M. (1987) 'Enhanced glomerular filtration and Na⁺-K⁺-ATPase with furosemide administration', *American Journal of Physiology*, 252(5 Pt 2), pp. F910–F915.

Schießl, I. M. *et al.* (2013) 'Dietary salt intake modulates differential splicing of the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2', *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. American Physiological Society Bethesda, MD, 305(8), pp. F1139–F1148. Available at: https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00259.2013?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed (Accessed: 16 July 2019).

Shah, N. *et al.* (2017) 'A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure', *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(10), pp. 271–178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933583/>.

Sica, D. A. (2003) 'Pharmacotherapy in congestive heart failure: Drug absorption in congestive heart failure: Loop diuretics', *Congestive heart failure*, 9(5), pp. 287–292. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1527-5299.2003.02399.x?sid=nlm%3Apubmed>.

Sica, D. A. and Moser, M. (2007) 'Diuretic Therapy in Cardiovascular Disease', in Black, H. R. and Elliott, W. J. (eds) *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier Inc., pp. 213–230.

Sisson, D. (2002) 'Valvular Heart Disease in Dogs', in *27th Congress of the World Small Animal Veterinary Association Proceedings Online*. Granada, Spain. Available at: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11147&catId=29488&id=3846146&ind=23&objTypeID=17>.

Sogame, Y. *et al.* (1996) 'Urinary excretion profile of torasemide and its diuretic action in dogs.', *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 48(4), pp. 375–379.

Teerawonganan, P. and Yoosakul, E. (2015) 'Bioequivalence study of torsemide 10 mg tablets in healthy Thai volunteers', *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(1), pp. 8–13. Available at: <https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/journal/journalabstract.php?jvol=42&jpart=1&jconnum=2>.

Tomiyama, H. *et al.* (2003) 'Reduction of oxidative stress augments natriuretic effect of furosemide in moderate heart failure', *American Heart Journal*, 145(1), p. E2.

Tou, S. P. (2019) *Overview of Congenital and Inherited Anomalies of the Cardiovascular System, MSD Veterinary Manual*. Available at: <https://www.msdsvetmanual.com/circulatory-system/congenital-and-inherited-anomalies-of-the-cardiovascular-system/overview-of-congenital-and-inherited-anomalies-of-the-cardiovascular-system> (Accessed: 29 July 2019).

Tsutamoto, T. *et al.* (2004) 'Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure', *Journal of the American College of Cardiology*, 44(11), pp. 2252–2253. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.009>.

Uchida, T. *et al.* (1991) 'Anti-aldosterone effect of torasemide', *European Journal of Pharmacology*, 205(2), pp. 145–150.

Uchida, T., Kido, H., *et al.* (1992) 'A novel loop diuretic, torasemide, inhibits thromboxane A₂-induced contraction in the isolated canine coronary artery', *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 45(2), pp. 121–4.

Uchida, T., Hayashi, K., *et al.* (1992) 'Diuretic Action of the Novel Loop Diuretic Torasemide in the Presence of Angiotensin II or Endothelin-1 in Anaesthetized Dogs', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 44(1), pp. 39–43.

Uechi, M. *et al.* (2003) 'The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats.', *The Journal of Veterinary Medical Science*, 65(10), pp. 1057–1061.

Urata, H. *et al.* (1993) 'Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart', *Journal of Clinical Investigation*, 91(4), pp. 1269–1281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC288095/>.

Vanbrugghe, B. (2016) 'Cardiomyopathie hypertrophique échappant au furosémide', *L'essentiel*, 424, pp. 16–17.

Vasko, M. R. *et al.* (1985) 'Furosemide Absorption Altered in Decompensated Congestive Heart Failure', *Annals of Internal Medicine*, 102(3), pp. 314–318.

Veeraveedu, P. T. *et al.* (2008) 'Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure', *Biochemical Pharmacology*, 75(3), pp. 649–659.

Wang, Y. *et al.* (2016) 'Probing the binding of torasemide to pepsin and trypsin by spectroscopic and molecular docking methods', *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*, 36(10), pp. 3414–3421.

Ware, W. A. (2011) *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. London: Manson Publishing Ltd.

Watanabe, K. *et al.* (2017) 'Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy', *BioFactors*, 43(2), pp. 187–194.

Youm, I. and Youan, B. B. C. (2013) 'Validated reverse-phase high-performance liquid chromatography for quantification of furosemide in tablets and nanoparticles', *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2013, pp. 1–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791803/>.

Zadrozniak, M., Szymanski, M. and Luszczki, J. J. (2019) 'Vitamin C alleviates ototoxic effect caused by coadministration of amikacin and furosemide', *Pharmacological Reports*, 71(2), pp. 351–356.

ETEVENOT Alice

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARÉE DES BÉNÉFICES ET RISQUES DU TORASÉMIDE ET DU FUROSÉMIDE DANS LE TRAITEMENT DES ŒDÈMES CHEZ LE CHIEN

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 25 octobre 2019

RESUME :

Au cours des dernières années, l'arsenal thérapeutique vétérinaire s'est enrichi de nouvelles molécules. Les médicaments disponibles sont de plus en plus nombreux et permettent de prendre en charge de multiples maladies. Le torasémide fait partie de ces nouvelles molécules.

Lors de certaines affections, des œdèmes peuvent se former. C'est notamment le cas au cours de l'insuffisance cardiaque congestive, où l'œdème se localise aux poumons ou dans la cavité abdominale (ascite). La prise en charge de ces patients passe tout d'abord par un traitement étiologique mais aussi par l'utilisation de diurétiques, dont les plus couramment prescrits en médecine vétérinaire sont les diurétiques de l'anse de Henlé. Le furosémide est de loin la molécule la plus utilisée, mais son monopole a été remis en question avec l'arrivée sur le marché en 2015 du torasémide, déjà largement employé en médecine humaine.

Ce travail dresse un état des lieux des études comparant ces deux diurétiques chez le chien. Le torasémide ne nécessite qu'une administration journalière (contre deux ou plus pour le furosémide) et au cours de plusieurs jours de traitement, le phénomène de résistance qui peut se mettre en place avec le furosémide n'est pas observé avec le torasémide. Les effets indésirables sont équivalents pour les deux molécules et leur utilisation nécessite un suivi régulier des électrolytes sanguins ainsi que des paramètres rénaux. Enfin, le prix du torasémide ne constitue pas un obstacle à sa prescription puisqu'il est du même ordre de grandeur que celui du furosémide.

Certaines propriétés du torasémide restent encore à préciser chez le chien. Ainsi les mécanismes lui conférant des effets anti-fibrosants cardiaques et anti-aldostérones, démontrés à ce jour uniquement chez l'homme et les rongeurs, nécessitent des investigations supplémentaires chez le chien.

MOTS CLES :

- Diurétiques
- Furosémide
- Torasémide
- Œdème
- Chien
- Insuffisance cardiaque

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François MORNEX

1er Assesseur : Madame le Professeur Vanessa LOUZIER

2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE

DATE DE SOUTENANCE : 25 octobre 2019