

40204

6608-2003-0



ECOLE
NATIONALE
VÉTÉRINAIRE
TOULOUSE

ANNEE 2003

THESE : 2003 - TOU 3 - 4

LA FONCTION RENALE DU CHIOT ET DU CHIEN ÂGE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2003
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Laurent, Michel ROCHE

Né, le 18 avril 1974 à MONTFAVET D'AVIGNON (Vaucluse)

Directeur de thèse : M. le Professeur Hervé LEFEBVRE

JURY

PRESIDENT :
M. Jacques POURRAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Hervé LEFEBVRE
M. Alain REGNIER

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRES INVITES :
Mme Valérie CHETBOUL
Mlle Valérie LAROUTE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Ingénieur de Recherches

LA FONCTION RENALE DU CHIOT ET DU
ÂGE
6608-2003-094



Partie 1/2

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	P. DESNOYERS
Directeurs honoraires.....	: M.	R. FLORIO
	M.	J. FERNEY
	M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	: M.	A. BRIZARD
	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	D. GRIESS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie - Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEUR ASSOCIE

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES 1^{ère} CLASSE

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES 2^e CLASSE

Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

M. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIE

M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie chirurgicale*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

A NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur POURRAT

Professeur des Universités, CHU de Purpan

Service de Néphrologie

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

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Service de Physiologie et Pharmacologie

Qui m'a permis d'accomplir ce travail. Qui m'a tant soutenu lorsque j'en ai eu tant besoin. Merci Hervé d'avoir été mon tuteur pendant les premières années à l'école, de m'avoir montré d'autres perspectives. Merci d'avoir été un ami.

A Monsieur le Professeur Alain REGNIER

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Service d'Ophtalmologie

Qui a été ma meilleure rencontre lors de ma scolarité. Merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe. Merci de m'avoir passionné pendant toute une année. Merci d'être ce professeur exemplaire et cet homme droit et juste. Merci pour cette amitié que vous m'avez accordée.

A Madame le Professeur Valérie CHETBOUL

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Service de Pathologie Médicale des Carnivores

Qui nous fait l'honneur d'être membre invité de ce jury et qui nous a permis de réaliser en partie cette étude. Merci pour ces fabuleuses conférences auxquelles j'ai pu assister.

A Madame Valérie Laroute

Ingénieur de recherche

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Service de Physiologie et Pharmacologie

Qui nous fait l'honneur d'être membre invité de ce jury et à qui nous devons l'immense travail analytique de cette étude. Merci pour votre patience lors de mes interventions dans vos laboratoires !

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE A CE TRAVAIL

Merci à **Monsieur le Professeur Jean-Louis Pouchelon** ainsi qu'à l'ensemble de l'unité de Cardiologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort pour leur précieuse contribution à cette étude.

Merci à l'ensemble du service de **Physiologie et Pharmacologie** de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse pour leur aide et leur soutien dans la réalisation de ce travail. Je tiens particulièrement à remercier **Monsieur Jean-Pierre Gau** pour son aide et sa gentillesse lors de la phase animale.

AUX ENSEIGNANTS DE L'ENVT

Merci **Jean-Pierre Braun** pour son soutien tout au long de ma scolarité et particulièrement lorsque celle-ci n'allait pas pour le mieux.

Merci à **Cathy Trumel** et **Olivier Dossin** pour m'avoir donné le goût de la médecine interne.

Merci à **Nathalie Bourges Abela** pour sa gentillesse et son attention.

A MES PARENTS

A **Maman** et **Papa**. Merci de me soutenir sans relâche. Je vous dois tout et plus encore. C'était sans doute le meilleur choix...

A ma sœur **Nadine** que je chéris. Sois toujours là, je t'en prie...

A MES AMIS

A **Christophe**, mon compagnon et ami de toujours. Toujours présent dans la fortune et l'infortune pendant ces années d'école. A notre complicité qui me manque tellement...

A **Antoine**, mon autre compagnon et ami. Toi et Christophe savez tout de moi et c'est pour cela que je me retournerai toujours vers vous. Tu me manques aussi énormément...

A **Carole**, ma si belle amie. Merci pour toutes ces années de complicité. Quoiqu'il arrive on se soutiendra toujours...

A **Géraldine**, mon autre si belle amie. Nos discussions interminables me manquent.

A **Eymeric**, mon alter ego en négatif photo ! Au Style (prononcer « staïlle » !), à la Musique et au Shopping ! Nos conversations hebdomadaires me font tant de bien...

A **Stéphane**, mon ami et coéquipier d'ophtalmologie. A notre entente et à ta bonne humeur. J'ai adoré passé un an avec toi.

A **Félix**, mon bulldozer d'ami. Qui sait, peut être se retrouvera-t-on très bientôt ailleurs qu'à l'école...

A **Minou**, le petit frère que j'aurai aimé avoir. Tu seras un grand vétérinaire.

A **Blanche, Manue, Marie-Laure, Félix, Babar, Marianne, Doudou, Aurélie, Maria, Odile, Isabelle, Hélène** : merci pour tout ce bon temps passé ensemble.

A **Enzo, Christine, Catherine et Arnaud** pour m'avoir redonné goût à la pratique. A notre travail colossal !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	14
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	15
I. EVOLUTION ANATOMIQUE DU REIN EN FONCTION DE L'AGE.....	16
A. Néphrogénèse, croissance rénale	
1. Développement centrifuge des néphrons	
2. Développement vasculaire	
3. Croissance rénale	
B. Modifications anatomiques rénales lors du vieillissement	
II. EVOLUTION DES PARAMETRES HEMODYNAMIQUES DU REIN EN FONCTION DE L'AGE.....	19
A. Effet de l'âge sur le Débit Plasmatique Rénal (DPR)	
1. Evolution chez le nouveau-né	
2. Effet de l'âge sur le DPR chez l'adulte	
B. Effet de l'âge sur le Débit de Filtration Glomérulaire (DFR)	
1. Evolution chez le nouveau-né et le jeune	
2. Effet de l'âge sur le DFG	
III. APTITUDE A CONCENTRER LES URINES, METABOLISME RENAL DU SODIUM ET DU POTASSIUM EN FONCTION DE L'AGE.....	23
A. Evolution de l'aptitude à concentrer les urines	
B. Evolution de la natrémie et de la kaliémie	
C. Evolution de l'excrétion-réabsorption du sodium et du potassium	
IV. METABOLISME RENAL DU PHOSPHATE, DU CALCIUM ET DU CHLORE EN FONCTION DE L'AGE.....	25
A. Evolution des concentrations plasmatiques	
B. Evolution de l'excrétion-réabsorption du phosphate, du calcium et du chlore	

PARTIE EXPERIMENTALE.....	28
I. MATERIEL ET METHODE.....	29
A. Les animaux	
B. Collecte des urines	
C. Etudes pharmacocinétiques de l'iohexol et du PAH	
D. Analyses urinaires et plasmatiques	
E. Analyse de l'iohexol et du PAH	
F. Calcul des paramètres rénaux	
G. Analyse statistique	
II. RESULTATS.....	33
A. Valeurs plasmatiques	
B. Valeurs urinaires	
C. Paramètres rénaux	
D. Paramètres hybrides	
III. DISCUSSION.....	37
CONCLUSION.....	42
BIBLIOGRAPHIE.....	43

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Tableau 1</u> : Récapitulatif des principales études citées dans la partie bibliographique.....	24
<u>Tableau 2</u> : Clairance urinaire (moyenne \pm écart type, mL/kg/min) du sodium, potassium, chlore, calcium et phosphore chez les chiots et les chiens âgés.....	32
<u>Tableau 3</u> : Débit de filtration glomérulaire (DFG) évalué par la clairance plasmatique de l'exo-iohexol, débit plasmatique rénal (DPR) évalué par la clairance plasmatique du PAH et fraction filtrée de plasma (FF) (moyenne \pm écart type) chez les chiots et les chiens âgés.....	32
<u>Figure 1</u> : cinétiques du PAH des chiots et des chiens âgés.....	33
<u>Figure 2</u> : cinétiques de l'exo-iohexol chez les chiots et les chiens âgés.....	33

INTRODUCTION

La fonction rénale du chien est particulièrement bien connue chez l'adulte. Cependant, très peu d'études sur les fonctions tubulaires et glomérulaires ont été menées chez le chiot.

Dans la plupart d'entre elles, la fonction rénale du chiot est qualifiée d'immature.

D'autre part, à notre connaissance, aucune étude ne donne de résultat concernant cette fonction chez le chien âgé sain. Pourtant, la fonction rénale des chiens vieillissants est souvent considérée comme moins performante que celle des adultes. Or, la connaissance de la fonction rénale physiologique dans ces deux populations extrêmes est d'un intérêt capital pour les cliniciens. En effet, il est primordial de connaître la fonction rénale normale du chiot afin de déceler une néphropathie congénitale par exemple. De la même manière, comment diagnostiquer une insuffisance rénale chronique chez un chien âgé si l'on ne connaît pas la fonction rénale physiologique de cette classe d'âge.

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé intéressant d'évaluer la fonction rénale de manière exhaustive chez des chiots et des chiens âgés, deux populations peu documentées, afin d'en connaître les facteurs de variations physiologiques.

Pour cela, des analyses urinaires complètes ainsi que des déterminations de clairance ont été utilisées dans l'étude présentée en deuxième partie.

Mais tout d'abord, dans une première partie bibliographique, nous présenterons les données actuelles sur l'évolution de la fonction rénale en fonction de l'âge.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. EVOLUTION ANATOMIQUE DU REIN EN FONCTION DE L'AGE

A. Néphrogénèse, croissance rénale

Le développement embryologique du rein passe par trois stades : le pronéphros, le mésonéphros et le métanéphros. Le développement du métanéphros peut se diviser en trois temps successifs : la néphrogénèse, une phase de modifications histologiques et fonctionnelles et enfin un temps de croissance.

La néphrogénèse est la période pendant laquelle les tubules du métanéphros se différencient en néphrons. Chez de nombreuses espèces comme l'homme ou le mouton, la néphrogénèse est achevée avant la naissance (Kleinman 1982, Spitzer et Brandis 1974). A l'inverse, chez le chien, elle se poursuit jusqu'à la 3^{ème} semaine après la naissance, date à laquelle le nombre de glomérules est égal à celui de l'adulte (Kleinman 1982, Horster et coll. 1971).

Les modifications histologiques qui suivent la néphrogénèse entraînent des changements fonctionnels. Chez l'enfant, ces modifications s'opèrent jusqu'à l'âge d'un an (Fettman et Allen 1991).

1. Développement centrifuge des néphrons

Chez le chien, le fait le plus marquant de la néphrogénèse est le développement centrifuge des néphrons. En effet, les néphrons du cortex profond (en zone juxtamédullaire) sont matures plus précocement que ceux de la zone corticale superficielle (Aschinberg et coll. 1975, José et coll. 1971). Ces premiers ont un plus grand débit de filtration et une capacité de réabsorption accrue. Ainsi, pendant les premières semaines de la vie, les néphrons juxtamédullaires participent à l'essentiel de la fonction rénale du nouveau-né. De plus, chez l'homme, les glomérules sphériques du fœtus développent des indentations lors de la maturation ce qui augmente la surface de filtration (Anderson et Brenner 1986).

2. Développement vasculaire

Du fait du développement centrifuge des néphrons, la vascularisation est incomplète pendant cette période. Chez le chien, ce n'est qu'un à deux mois après la naissance que la vascularisation finale est mise en place (Bengele et coll. 1981, Vargas et coll. 1997).

Pendant la phase de maturation du rein, la résistance vasculaire diminue chez le chien et le rat. Cette diminution se fait par deux phénomènes. Tout d'abord, la croissance globale du rein entraîne une augmentation du diamètre de la lumière des artérioles. (Horster et Valtin 1971, Kiebzak et Sacktor 1986). D'autre part, chez le rat, des cellules mésangiales de l'appareil juxtaglomérulaire obstruent les artérioles afférentes à la naissance (Webster et Haramati 1985). Le flux sanguin glomérulaire est donc faible. Puis, ces cellules s'apoptosent et le flux sanguin augmente.

Enfin, chez le chien, au cours de la croissance, la perméabilité glomérulaire est accrue grâce à une augmentation de la surface capillaire. En fait, la taille des pores des capillaires glomérulaires reste constante. En revanche, leur densité augmente (Goldsmith et coll. 1986).

3. Croissance rénale

La croissance constitue la dernière phase de développement du métanéphros. Peu de changements histologiques ont lieu pendant cette période. Cependant, la croissance différentielle des différents segments du néphron entraîne des modifications fonctionnelles. Ainsi, chez le chien, après la 3^{ème} semaine, la croissance du rein est limitée au développement tubulaire. Le volume tubulaire augmente de 235 % entre la 3^{ème} et la 10^{ème} semaine. Pendant cette même période, le volume glomérulaire n'augmente que de 33% (Horster et coll. 1971, Horster et Valtin 1971). Chez l'homme, le rein pèse environ 50 g à la naissance. Il pèse 400 g vers 40 ans, âge à partir duquel sa masse décroît (Lindeman et Goldman 1986).

B. Modifications anatomiques rénales lors du vieillissement

Toujours chez l'homme, la masse rénale diminue ensuite pour atteindre la valeur de 300 g à l'âge de 90 ans. La zone corticale est d'abord touchée par cette perte de masse, épargnant ainsi la medulla (Lindeman et Goldman 1986).

Le nombre de néphrons fonctionnels diminue avec la perte de masse. Parallèlement, la taille des néphrons restants augmente.

D'autre part, les indentations diminuent avec l'âge ce qui réduit la surface de filtration glomérulaire. La membrane basale se plisse puis s'épaissit. Ceci s'accompagne de la formation d'anastomoses entre les circonvolutions capillaires des glomérules. Le plissement et l'épaississement de la membrane basale aboutissent à la formation d'une substance hyaline, d'où un collapsus des glomérules.

La dégénérescence des glomérules dans le cortex s'accompagne d'une atrophie des artérioles afférentes et efférentes avec au final une sclérose globale. A l'opposé, la sclérose des glomérules en zone juxtamédullaire est suivi de la formation de shunts entre les artérioles afférentes et efférentes donnant des artérioles aglomérulaires.

La sclérose concerne environ 40 % des glomérules chez un octogénaire (Anderson et Brenner 1986).

II. EVOLUTION DES PARAMETRES HEMODYNAMIQUES DU REIN EN FONCTION DE L'AGE

A. Effet de l'âge sur le Débit Plasmatique Rénal (DPR)

1. Evolution chez le nouveau-né

Le DPR dépend de la pression artérielle systémique et de la résistance vasculaire du rein. Nous l'avons vu, pendant les premières semaines de la vie, le rein est le siège de changements hémodynamiques très marqués, notamment la forte diminution de résistance vasculaire évoquée plus haut. De plus, pendant la croissance, la pression artérielle augmente.

Chez le rat, la clairance de l'acide *p*-aminohippurique (PAH) utilisée pour la mesure du DPR triple entre le 3^{ème} jour et la 3^{ème} semaine de vie (Horster et Lewy 1970).

Chez le chiot nouveau-né, la méthode radiographique au krypton utilisée dans l'étude de Aschinberg et coll. montre que pendant la première semaine de vie, l'ensemble du cortex est perfusé de manière homogène (Ashinberg et coll. 1975). Très vite, le débit sanguin est plus important dans les glomérules profonds du cortex (c'est-à-dire en zone juxtamédullaire) par rapport aux glomérules du cortex superficiel (Kleinman et Reuter 1973). Ainsi, dès la deuxième semaine, la zone centrale du cortex et la zone externe de la medulla reçoivent plus de 50 % du débit sanguin rénal. Ensuite, la différenciation glomérulaire se poursuit dans le cortex superficiel (Olbing et coll. 1973). Les couches externes du cortex atteignent alors les valeurs de perfusion de l'adulte vers 6-10 semaines de vie. Entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine, la distribution du flux sanguin dans le cortex et le débit sanguin rénal par unité de masse rénale sont ceux du chien adulte (José 1971, Horster et Valtin 1971).

Ainsi, chez le rat, le DPR augmente rapidement entre la première et la sixième semaine: il passe de 0.4 ± 0.05 mL/min/g à 2.1 ± 0.12 mL/min/g (Aschinberg et coll. 1975). Chez le chiot, le débit plasmatique rénal (DPR) triple pendant le premier mois de la vie (0.7 à 1.8 mL/min/g de rein). Il triple à nouveau entre la 6^{ème} et 16^{ème} semaine (1.2 à 3.5 mL/min/g de rein) (Kleinman et Lubbe 1972, José et coll. 1971).

2. Effet de l'âge sur le DPR chez l'adulte

Chez l'homme, le DPR est maintenu à 350 mL/min jusqu'à l'âge de 40 ans environ puis il diminue de 10 % tous les 10 ans (Anderson et Brenner 1986). Cette diminution n'est pas seulement due à la perte de masse rénale puisque nous avons déjà évoqué l'augmentation de la résistance vasculaire dû à la sclérose des artérioles afférentes et efférentes ainsi que la diminution du nombre de néphrons fonctionnels chez des sujets âgés.

B. Effet de l'âge sur le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)

1. Evolution chez le nouveau-né et le jeune

Dans de nombreuses espèces (l'homme, le rat, le chien), l'immaturation fonctionnelle du rein est représentée par un DFG bas chez le nouveau-né (West et coll. 1948, Horster et Lewy 1970, Olbing et coll. 1973).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend de la pression artérielle systémique, du DPR, de l'autorégulation de la filtration glomérulaire et du développement des glomérules. Chez le rat, au cours des premières semaines de vie, le nombre de glomérules fonctionnels augmente (Solomon 1977). D'autre part, chez le chiot, le facteur prédominant dans l'augmentation du DFG au cours du développement est l'augmentation de la densité des pores des capillaires glomérulaires (Goldsmith et coll. 1986). Il a, de plus, été montré que chez le chiot nouveau-né, l'autorégulation de la filtration glomérulaire est bien moins efficace que chez l'adulte (José et coll. 1975). Ainsi, chez l'homme, le DFG est bas à la naissance et atteint la valeur de l'adulte vers l'âge de 2-3 ans. Il est maintenu à 140 mL/min/1.73m² jusqu'à l'âge de 30 ans (Anderson et Brenner 1986).

Chez le rat, le DFG mesuré par la clairance de l'inuline est multiplié par sept entre le 3^{ème} jour et la 3^{ème} semaine (Horster et Lewy 1970). A l'âge de 3 mois, le DFG de jeunes rats est identique à celui de rats adultes de 12 mois (Vargas et coll. 1997).

Chez le chien, le DFG augmente rapidement pendant les deux premières semaines de vie et reste stable entre la deuxième et la quatrième semaine. Ainsi, chez des jeunes Beagles, la clairance urinaire de l'inuline utilisée pour mesurer le DFG a une valeur de 1.14 ± 1.40 mL/min à l'âge de 1 semaine. Cette valeur est multipliée par 16 à 6

semaines : 18 ± 2.23 mL/min (Goldsmith et coll. 1986). Les valeurs de DFG du chien adulte ne sont atteintes que vers l'âge de 2 mois (Heller et Capek 1965, Horster et Valtin 1971). D'autre part, la fraction filtrée de plasma définie comme le rapport entre le DFG et le DPR augmente dès la naissance pour atteindre la valeur de l'adulte vers le 40^{ème} jour de vie (Horster et Valtin 1971).

Chez le chiot, l'étude de Lane et coll. suggère que le DFG évalué grâce à la clairance de la créatinine endogène est plus élevé pour un groupe d'individus âgés de 9 à 15 semaines que pour un autre groupe plus âgé (17 à 27 semaines), les valeurs mesurées pour le second groupe étant équivalentes à celles de l'adulte (Lane et coll. 2000). Chez des jeunes chiens âgés de 6 à 12 mois, les mesures de la clairance de la créatinine endogène sur 24 heures ont donné une valeur moyenne du DFG de 3.7 ± 0.77 mL/min/kg (Bovee et Joyce 1979). D'autres auteurs donnent des valeurs plus élevées pour les jeunes adultes : 4.09 ± 0.52 mL/min/kg (Osborn et Finco 1995). D'autres encore, des valeurs plus basses : 2.53 ± 0.95 mL/min/kg, toujours pour cette même catégorie d'âge (DiBartola et coll. 1980).

Chez des chatons âgés de 9 à 19 semaines, les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à celles des adultes. Ce n'est qu'après la 19^{ème} semaine que ces valeurs atteignent celles de ces derniers (Hoskins et coll. 1991).

2. Effet de l'âge sur le DFG

La diminution des boucles constituant les glomérules et du nombre de néphrons fonctionnels aboutissent à la diminution de la surface de filtration glomérulaire et ainsi du DFG (Anderson et Brenner 1986).

Chez l'homme, le DFG diminue d'environ 8 mL/min/1.73m² par décennie. Entre 20 et 80 ans, le DFG passe de 140 à 80 mL/min/1.73 m² (Anderson et Brenner 1986).

Cependant, cette diminution est très variable d'un individu à l'autre et on peut ainsi observer des individus sans aucune modification, d'autres avec une légère diminution et d'autres, enfin, présentant une forte dégradation du DFG (Rainfray et coll. 2000).

La créatininémie en tant que marqueur indirect du DFG doit être interprétée avec précaution chez un individu âgé. En effet, chez l'homme, le processus de vieillissement s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire. Ainsi, la relation entre la créatininémie et la clairance de la créatinine change avec l'âge. De ce fait, une

créatininémie de 1 mg/dL représente une clairance de la créatinine de 120 mL/min à l'âge de 20 ans et seulement de 60 mL/min à 80 ans (Anderson et Brenner 1986).

Chez le rat, des études contradictoires montrent des évolutions différentes du DFG. Dans l'étude de Bengel et coll. aucune différence significative n'a été observée entre le DFG de jeunes individus de 4 mois et celui de sujets âgés de 23 mois (Bengel et coll. 1981). Par contre, les expériences plus récentes de Vargas et coll. ont montré que le DFG de rats sénescents (24 mois) était significativement plus bas que celui de jeune rats de 3 mois et d'adultes de 12 mois (Vargas et coll. 1997).

III. APTITUDE A CONCENTRER LES URINES, METABOLISME RENAL DU SODIUM ET DU POTASSIUM EN FONCTION DE L'AGE

A. Evolution de l'aptitude à concentrer les urines

Chez l'homme, des études de restriction hydrique montrent qu'après 65 ans, la capacité de concentration des urines est inférieure à celle de jeunes adultes. A l'opposé, une augmentation de la volémie sera compensée plus lentement chez les sujets âgés que chez les jeunes adultes (Miller et coll. 1991).

Chez le rat, la diurèse du jeune et celle de l'adulte sont identiques. Par contre, celle de rats âgés est plus faible que pour les deux premiers groupes. De plus, la réabsorption de l'eau libre, identique chez le jeune et l'adulte, est à nouveau plus faible chez les sujets âgés (Vargas et coll. 1997). Ceci est en accord avec l'étude menée précédemment par Bengele et coll.. Dans cette même étude, les auteurs notent que la formation de l'eau libre est identique chez des jeunes de 4 mois et des vieux rats de 23 mois. Ainsi, les individus âgés ont une capacité à concentrer les urines amoindrie par rapport aux jeunes sujets. Ceci serait dû à une diminution de la réponse de l'épithélium des tubules collecteurs à l'hormone anti-diurétique (ADH) (Bengele et coll. 1981).

Chez le chien, sur une période allant de 2 à 77 jours après la naissance, la concentration urinaire ne cesse d'augmenter. Selon les auteurs de cette étude, ceci est principalement dû à une séquestration de l'urée dans la médullaire (Horster et Valtin 1971).

B. Evolution de la natrémie et de la kaliémie

Chez le chiot, la natrémie est plus basse que celle de l'adulte jusqu'à l'âge de 6 semaines. La kaliémie du nouveau-né est la même que celle de l'adulte jusqu'à 4 semaines de vie. Ensuite, elle fait un pic vers 6-8 semaines puis diminue jusqu'aux valeurs de départ vers l'âge de 12 mois (Wolford et coll. 1991).

Chez des chiots plus âgés, natrémie et kaliémie sont identiques aux valeurs des chiens adultes (Goldsmith et coll. 1979, Lane et coll. 2000).

C. Evolution de l'excrétion-réabsorption du sodium et du potassium :

Chez le rat, l'étude de Vargas et coll. montre que la natriurèse du jeune et de l'adulte sont identiques mais que celle des rats âgés est inférieure aux deux premières. Les mêmes constatations sont faites concernant la comparaison des clairances fractionnelles du sodium entre les trois groupes (Vargas et coll. 1997).

Chez des chiots nouveaux-nés (âgés de 2 à 20 jours), la quantité de sodium excrétée par les tubules proximaux est plus grande que chez l'adulte. Dans le même temps, la fraction réabsorbée par l'anse de Henlé est plus grande chez le nouveau-né. Au final, la natriurèse de ce dernier est plus faible que celle de l'adulte (Kleinman et Banks 1983). Ce résultat est également observé par d'autres auteurs chez des chiots de 2 semaines (Goldsmith et coll. 1979).

Entre le 21^{ème} et le 77^{ème} jour de vie du chiot, la fraction de sodium réabsorbée par les tubules proximaux est constante (Horster et Valtin 1971).

Chez des chiots plus âgés (de 9 à 27 semaines), le sodium excrété sur 24 heures ne varie pas avec l'âge et est identique aux valeurs trouvées chez l'adulte. Cependant dans cette même étude, la clairance fractionnelle du sodium est légèrement supérieure à celle observée chez l'adulte (Lane et coll. 2000).

La clairance fractionnelle du potassium, quant à elle, est inchangée si on compare des chiots âgés de 2 à 20 jours à des adultes (Kleinman et Banks 1983). Cependant, lorsque l'on compare les valeurs obtenues chez des chiots plus âgés (de 9 à 27 semaines) à celles obtenues chez des adultes, la clairance fractionnelle du potassium est légèrement supérieure chez les chiots (Lane et coll. 2000).

Pour d'autres électrolytes, la maturation des systèmes de transport spécifiques ne coïncident pas systématiquement avec les changements hémodynamiques et la croissance tubulaire (Bovee et coll. 1984).

IV. METABOLISME RENAL DU PHOSPHATE, DU CALCIUM ET DU CHLORE EN FONCTION DE L'AGE

A. Evolution des concentrations plasmatiques

Chez l'homme, une hyperphosphatémie est constatée chez les nouveau-nés et les jeunes enfants par rapport aux adultes (Dean et Mc Cance 1948). Ceci est attribué à une capacité d'excrétion rénale limitée chez les jeunes individus. Cette différence de concentration plasmatique entre les jeunes et les adultes se rencontre dans de nombreuses espèces (Russo et Nash 1980).

Chez le rat, les phosphatémies de l'adulte et du sujet vieillissant sont également plus basses que chez le jeune. D'autre part, la phosphatémie des sujets âgés est elle-même plus basse que celle des adultes (Kiebzak et Sacktor 1986).

Chez le chiot, une hyperphosphatémie est aussi rencontrée (Wolford et coll. 1991). Contrairement à l'homme, elle n'est pas due à une capacité excrétrice rénale inférieure à celle de l'adulte comme le suggère l'étude de Russo et Nash. En effet, la concentration plasmatique du phosphate ne dépend pas du DFG (Russo et Nash 1980). De ce fait, l'hyperphosphatémie ainsi que l'hypercalcémie rencontrées chez les chiots sont à mettre en relation avec une forte activité de l'hormone de croissance pendant la phase de croissance rapide de l'os (Wolford et coll. 1991, Dial 1992).

Phosphatémie et calcémie se normalisent aux valeurs de l'adulte vers l'âge de 9-12 mois (Wolford et coll. 1991).

Enfin, avant l'âge de 6 semaines, la chlorémie du chiot est plus basse que celle de l'adulte (Wolford et coll. 1991).

B. Evolution de l'excrétion-réabsorption du phosphate, du calcium et du chlore

Comme nous l'avons déjà évoqué, la capacité d'excrétion rénale du phosphate est limitée chez l'enfant par rapport à l'adulte. Chez le rat nouveau-né, l'excrétion urinaire est faible et augmente pendant le développement. Ceci est attribué à une faible réponse à la parathormone chez les rats immatures. Cette réponse va croissante avec le développement (Webster et Haramati 1985). D'autre part, toujours chez le rat, les sujets âgés ont une phosphaturie augmentée en relation avec une clairance fractionnelle du

phosphate augmentée et une réabsorption diminuée par rapport à celle l'adulte. Selon les auteurs, ceci pourrait être dû à une diminution du nombre de transporteurs de phosphate ou à une diminution du renouvellement de ces transporteurs chez les vieux rats (Kiebzak et Sacktor 1986).

Chez les chiots, les clairances fractionnelles du phosphate, du calcium et du chlore sont légèrement plus élevées que chez l'adulte (Lane et coll. 2000).

Il convient de noter ici que le régime alimentaire de l'animal influence l'excrétion rénale et les clairances fractionnelles des électrolytes. En effet, dans l'étude de Lulich et coll., les auteurs notent une variabilité de ces paramètres entre des chiens adultes nourris avec un aliment hypoprotéiné et d'autres résultats obtenus avec une alimentation différente (Lulich et coll. 1991).

Il ressort de cette étude bibliographique que l'ensemble des fonctions rénales du chiot (fonctions glomérulaire et tubulaires) subit une forte évolution après la naissance.

D'autre part, le tableau 1 répertorie les principales études citées plus haut. Comme on peut le constater, seule l'étude de Lane et coll. propose des résultats pour des chiots concernant le DFG et la clairance des principaux électrolytes. Notons, par ailleurs, que cette étude ne propose pas de valeur pour le DPR. Remarquons, enfin, qu'à notre connaissance aucune étude n'a été menée concernant la fonction rénale du chien vieillissant en bonne santé.

De ceci, émane l'intérêt des résultats présentés en seconde partie : une étude exhaustive de la fonction rénale du chiot et du chien âgé.

Tableau 1 : Récapitulatif des principales études citées dans la partie bibliographique.

Etude	nombre d'animaux	âge	DPR	DFG	d.u.	CIF		CIF P	CIF Cl
						Na	Ca		
José et coll. 1971	25 chiots croisés	6 à 16 sem	+						
Horster et Valtin 1971	26 chiots Beagles	2 à 10 sem		+	+	+			
Asshinberg et coll. 1975	31 chiots croisés	1 à 6 sem	+						
Goldsmith et coll. 1979	45 chiots croisés	2j à 3 sem	+	+		+			
DiBartola et coll. 1980	17 chiens races diverses	adultes		+	+	+	+	+	+
Russo et Nash 1980	15 chiots Beagles	4 à 7 j		+				+	
Goldsmith et coll. 1986	36 chiots Beagles	1 à 6 sem		+					
Lulich et coll. 1991	33 Beagles	adultes		+		+	+	+	+
Lane et coll. 2000	6 chiots Beagles	9 à 27 sem		+	+	+	+	+	+

DPR : débit plasmatique rénal

DFG : débit de filtration glomérulaire

d.u. : densité urinaire

CIF Na : clairance fractionnelle de sodium

CIF K : clairance fractionnelle du potassium

CIF Ca : clairance fractionnelle du calcium

CIF P : clairance fractionnelle du phosphore

CIF Cl : clairance fractionnelle du chlore