

# EFFETS A COURT ET MOYEN TERME D'UNE CORTICOTHERAPIE A DOSES IMMUNOSUPPRESSIVES SUR LA FONCTION RENALE ET L'EQUILIBRE ELECTROLYTIQUE DE CHIENS ATTEINTS DE MALADIES AUTO-IMMUNES : ETUDE EXPERIMENTALE PROSPECTIVE SUR 9 CAS

---

THESE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**LABRIFFE Matthieu**  
Né le 23/03/1989 à AUCH (32)

**Directrice de thèse : Mme Rachel LAVOUE**

---

**JURY**

PRESIDENT :  
**M. Laurent SAILLER**

Professeur à l'Université Paul Sabatier

ASSEESSEURS :  
**Mme Rachel LAVOUE**  
**M. Brice REYNOLDS**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Praticien Hospitalier à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :  
**M. Morgane MANTELLI**

Chargé d'enseignement contractuel à l'Ecole vétérinaire







# EFFETS A COURT ET MOYEN TERME D'UNE CORTICOTHERAPIE A DOSES IMMUNOSUPPRESSIVES SUR LA FONCTION RENALE ET L'EQUILIBRE ELECTROLYTIQUE DE CHIENS ATTEINTS DE MALADIES AUTO-IMMUNES : ETUDE EXPERIMENTALE PROSPECTIVE SUR 9 CAS

---

THESE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**LABRIFFE Matthieu**  
Né le 23/03/1989 à AUCH (32)

**Directrice de thèse : Mme Rachel LAVOUE**

---

**JURY**

PRESIDENT :  
**M. Laurent SAILLER**

Professeur à l'Université Paul Sabatier

ASSESEURS :  
**Mme Rachel LAVOUE**  
**M. Brice REYNOLDS**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Praticien Hospitalier à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :  
**M. Morgane MANTELLI**

Chargé d'enseignement contractuel à l'Ecole vétérinaire

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. PETIT Claude, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1<sup>o</sup> CLASSE**

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. DUCOS Alain, *Zootchnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2<sup>o</sup> CLASSE**

- Mme BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
- Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
- M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*
- Mme MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*
- M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
- Mme PAUL Mathilde, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. RABOISSON Didier, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

**M. PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

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

#### **M. MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
- Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
- M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*

#### **MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- N. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
- Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mme BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme BOUHSIRA Emilie, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
- M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
- Mme DANIELS Hélène, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
- Mme DAVID Laure, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme DEVIERS Alexandra, *Anatomie-Imagerie*
- M. DIDIMO IMAZAKI Pedro, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme FERRAN Aude, *Physiologie*
- Mme GRANAT Fanny, *Biologie médicale animale*
- Mme JOURDAN Géraldine, *Anesthésie - Analgésie*
- Mme LALLEMAND Elodie, *Chirurgie des Equidés*
- Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
- M. LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. LHERMIE Guillaume, *Economie de la santé animale*
- M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*
- Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction*
- Mme PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. VERGNE Timothée, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
- Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

#### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS**

- M. BOLON Pierrick, *Production et pathologie aviaire*
- M. LEYNAUD Vincent, *Médecine interne*
- Mme ROBIN Marie-Claire, *Ophthalmologie*
- Mme TOUSSAIN Marion, *Pathologie des équidés*

#### **ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES**

- Mme GAUCHARD Cécile, *Biologie-écologie-santé*

#### **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- Mme BLONDEL Margaux, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. CARTIAUX Benjamin, *Anatomie-Imagerie médicale*
- M. COMBARROS-GARCIA Daniel, *Dermatologie vétérinaire*
- M. GAIDE Nicolas, *Histologie, Anatomie Pathologique*
- M. JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. LESUEUR Jérémy, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
- M. TOUITOU Florian, *Alimentation animale*

# Remerciements

---

**À Monsieur le Professeur Laurent Sailer**

Professeur de Médecine interne à l'université Paul Sabatier  
D'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

**À Madame le Docteur Rachel Lavoué**

Maître de Conférences en Médecine Interne à l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse  
De m'avoir encadré tout au long de ce travail de thèse.

**À Monsieur le docteur Brice Reynolds**

Ingénieur de recherche – Praticien Hospitalier à l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse  
D'avoir accepté d'évaluer ce travail.



# Table des matières

<b>LISTES DES GRAPHIQUES</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>7</b>
<b>LISTES DES ABREVIATIONS</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS ET DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>10</b>
<b>A. PHARMACOLOGIE DES GLUCOCORTICOÏDES</b>	<b>11</b>
1. SYNTHÈSE ET STRUCTURE	11
2. LES GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE	14
3. THÉRAPIE ANTI-INFLAMMATOIRE	15
4. THÉRAPIE IMMUNOSUPPRESSIVE	16
5. LES EFFETS SECONDAIRES	17
<b>B. LA FONCTION RENALE</b>	<b>18</b>
1. PHYSIOLOGIE RENALE	18
1) Filtration glomérulaire	19
2) Fonction tubulaire	22
3) Fonction endocrine	23
2. EXPLORATION FONCTIONNELLE RENALE	24
1) La clairance plasmatique	24
2) La créatinine	25
3) La Diméthylarginine Symétrique (SDMA)	26
4) L'urée	26
5) L'analyse d'urine	27
6) Le ionogramme	32
<b>C. INFLUENCE D'UN TRAITEMENT CORTICOÏDES A DOSES IMMUNOSUPPRESSIVES SUR LA FONCTION RENALE CHEZ LE CHIEN SAIN <i>VERSUS</i> SOUFFRANT D'UNE AFFECTION DYSIMMUNITAIRE</b>	<b>34</b>
1. LE DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (DFG)	34
2. LA CREATININE	36
3. LA SDMA	37
4. L'URÉE	37
5. LA DENSITÉ URINAIRE	37
6. LE PH URINAIRE	38
7. LA GLUCOSURIE	38
8. LA PROTEINURIE : RATIO PROTÉINES SUR CREATININE URINAIRES	39
9. LA BACTÉRIURIE ET LA PYURIE	40
10. LE IONOGRAMME	41
11. LA PRESSION ARTÉRIELLE SANGUINE	44

<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE</b>	<b>46</b>
<b>A. MATERIELS ET METHODE</b>	<b>47</b>
1. ANIMAUX	47
1) Critères d'inclusion	47
2) Critères d'exclusion	48
2. PROTOCOLE	48
3. VARIABLES D'INTERET	49
1) Variables quantitatives	49
a. Variables mesurées	49
b. Variables calculées	50
2) Variables qualitatives	51
a. Présence de bandes à électrophorèse des protéines urinaires	51
3) Analyses statistiques	51
a. Variables quantitatives	51
<b>B. RESULTATS</b>	<b>52</b>
1. ANIMAUX ET TRAITEMENTS	52
2. VALEURS A L'INCLUSION : PHASE 1 (J <sub>0</sub> )	54
1) Donnée clinique : La pression artérielle	54
2) Données pharmacologiques	55
3) Données biochimiques	55
4) Données urinaires	55
3. ÉVOLUTION DES VALEURS EN FONCTION DES PHASES : 1 (J <sub>0</sub> ), 2 (J <sub>7</sub> ), 3 (J <sub>30</sub> ) ET 4 (J <sub>90</sub> )	55
1) Donnée clinique : La pression artérielle	56
2) Données pharmacologiques	56
3) Données biochimiques	56
4) Données urinaires	57
4. INFLUENCE DES GLUCOCORTICOÏDES	57
1) La dose	57
a. Donnée clinique : La pression artérielle	57
b. Données pharmacologiques	57
c. Données biochimiques	58
d. Données urinaires	58
e. Électrophorèse des protéines urinaires	58
2) Corrélation entre le DFG et la créatinine	59
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION</b>	<b>60</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>69</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>71</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>83</b>

# Listes des Graphiques

Graphique 1 : Valeurs de la concentration plasmatique en créatinine chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)	36
Graphique 2 : Valeurs de la densité urinaire chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)	38
Graphique 3 : Valeurs du RPCU chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)	39
Graphique 4 : Valeurs du ionogramme chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)	42
Graphique 5 : Valeurs des pressions artérielles moyennes chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)	45
Graphique 6 : Corrélation entre le DFG et la créatinine	59
Graphique 7 : Évolution du DFG au cours des différentes phases de l'étude	61
Graphique 8 : Évolution de $T_{1/2}$ de la créatinine au cours des différentes phases de l'étude	62
Graphique 9 : Évolution du RPCU au cours des différentes phases de l'étude	63

# Liste des Tableaux

Tableau 1 : Propriétés pharmacologiques des principaux glucocorticoïdes	14
Tableau 2 : Actions des Glucocorticoïdes	14
Tableau 3 : Pourcentage d'augmentation du DFG par rapport à la valeur de base (valeur témoin) publiés dans la littérature scientifique	35
Tableau 4 : Synthèse des chiens inclus dans l'étude à l'inclusion	52
Tableau 5 : Affection, traitement et posologie des chiens inclus	53
Tableau 6 : Données pharmacologiques à l'inclusion	55
Tableau 7 : Données biochimiques à l'inclusion	55
Tableau 8 : Données urinaires à l'inclusion	55
Tableau 9 : Évolution des données cliniques	56
Tableau 10 : Évolution des données pharmacologiques	56
Tableau 11 : Évolution des données biochimiques	56
Tableau 12 : Évolution des données biochimiques	57
Tableau 13 : Évolution des données urinaires	57
Tableau 14 : Influence de la dose sur les données biochimiques	58
Tableau 15 : Influence de la dose sur les données urinaires	58

# Liste des Figures

Figure 1 : Schéma de la synthèse des stéroïdes	11
Figure 2 : Schéma de synthèse de la fonction endocrine des glandes surrénales	12
Figure 3 : Régulation physiologique de la cortisolémie par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	13
Figure 4 : Rétrocontrôle négatif du cortisol lors d'un Cushing iatrogène sur l'axe HHS	17
Figure 5 : Anatomie du néphron	19
Figure 6 : Schéma d'un corpuscule rénal	20
Figure 7 : Schéma d'un filtre glomérulaire	20
Figure 8 : Relation curvilinéaire entre la créatinine et le DFG	26

# Listes des abréviations

HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien  
CRH/CRF : Corticotropin-Releasing-Hormone/Factor  
ACTH : Adrenocorticotropic Hormone  
IL : InterLeukines  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
GC : Glucocorticoïdes  
GCR : Glucocorticoid Receptor  
GRE : Glucocorticoid-Responsive Element  
ADH : Hormone Antidiurétique  
PTH : ParaTHormone  
CO<sub>2</sub> : Dioxyde de Carbone  
H<sub>2</sub>O: Eau  
tCO<sub>2</sub> : CO<sub>2</sub> total  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : Bicarbonate  
U : Urée  
Cr : Créatinine  
tCa : Calcium total  
Cl : Chlore  
iCa : Calcium ionisé  
GFR : Glomerular Filtration Rate  
SDMA : Symmetric Dimethylarginine  
ITU : Infection du Tractus Urinaire  
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin  
SRMA : Syndrome Méningite-Artérite Répondant aux Corticoïdes  
PAM : Pression Artérielle Moyenne  
PAS : Pression Artérielle Systolique  
SDS : Dodécylsulfate de Sodium  
SDS-AGE : Électrophorèse sur Gel d'Agarose en présence de DodécylSufate de Sodium  
SDS-PAGE : Électrophorèse sur Gel de PolyAcrylamide en présence de DodécylSufate de Sodium  
VSS : Volume de distribution de la créatinine à l'équilibre (Volume at Steady State)  
BCS : Body Condition Score  
MMS : Score de Masse Musculaire  
RPCU : Rapport Protéine sur Créatinine Urinaire  
mmHg : Millimètre de Mercure

# Introduction

Les corticoïdes de synthèse occupent une place prépondérante dans la pharmacopée vétérinaire. Au début des années 1900, leur synthèse s'est faite à partir des effets induits par des extraits de glandes surrénales de bœuf chez les humains. Depuis, de nombreuses molécules ont fait leur apparition dans l'éventail thérapeutique du vétérinaire. Initialement, l'un des principaux enjeux était la mise en place de molécules de synthèse ayant un ratio bénéfique/risque supérieur au cortisol endogène. Cet enjeu reposait donc sur la recherche de molécules ayant un maximum d'effets glucocorticoïdes au détriment des effets minéralocorticoïdes.

La dexaméthasone, la prednisone et la prednisolone sont les glucocorticoïdes (GC) de synthèse les plus utilisés chez le chien. Il s'en dégage 4 principales utilisations : comme remplacement ou substitution des effets glucocorticoïdes lors d'hypoadrénocorticisme, comme anti-inflammatoire, comme immunosuppresseur ou comme agent anti-cancéreux (ARCHER, EICHSTADT FORSYTHE, 2018). Ses nombreuses utilisations en font un médicament de choix pour traiter de nombreuses affections. Ils se retrouvent ainsi dans de nombreux domaines tels que la dermatologie, l'ophtalmologie, l'orthopédie, l'immunologie, la cancérologie, les urgences et réanimation, etc ...

Les glucocorticoïdes sont employés tant sur des affections aiguës que chroniques. Les voies d'administrations sont diverses et variées. Ils peuvent être employés par la voie orale, locale (cutanée, oculaire, auriculaire) ou parentérale. Au final, le choix de la molécule se base sur la répartition de ses pouvoirs glucocorticoïdes versus minéralocorticoïdes ainsi que sur sa durée d'action pouvant favoriser l'apparition d'effets secondaires indésirables. Les différentes formulations à base d'esters permettent de moduler la durée d'action avec des libérations retardées au sein de l'organisme. Par exemple, c'est le cas lors de traitement longue durée où la prednisolone est associée à l'acétate afin d'avoir une efficacité sur plusieurs semaines (PLUMB, 2018).

Les effets des glucocorticoïdes peuvent être qualifiés de systémique. À l'échelle de l'organisme, ils agissent de manière très variée sur de nombreux organes et tissus. Malheureusement, ce large éventail d'action implique également de nombreux effets secondaires qui peuvent s'observer à différents niveaux : clinique, biochimique, hématologique et/ou comportemental. En conséquence, leur emploi doit être soumis à la raison et à la mesure.

Les objectifs de cette étude sont de passer en revue dans un premier temps les caractéristiques pharmacologiques des glucocorticoïdes, de rappeler les bases de la physiologie rénale et de son exploration fonctionnelle et de décrire les effets rapportés dans la littérature d'un tel traitement sur la fonction rénale chez les chiens sains et malades. Dans un second temps, la partie expérimentale prospective longitudinale s'intéresse à décrire l'impact d'un traitement immunosuppresseur à base de corticoïdes sur la fonction rénale et l'équilibre électrolytique de chiens spontanément atteints d'affections dysimmunitaires primaires.

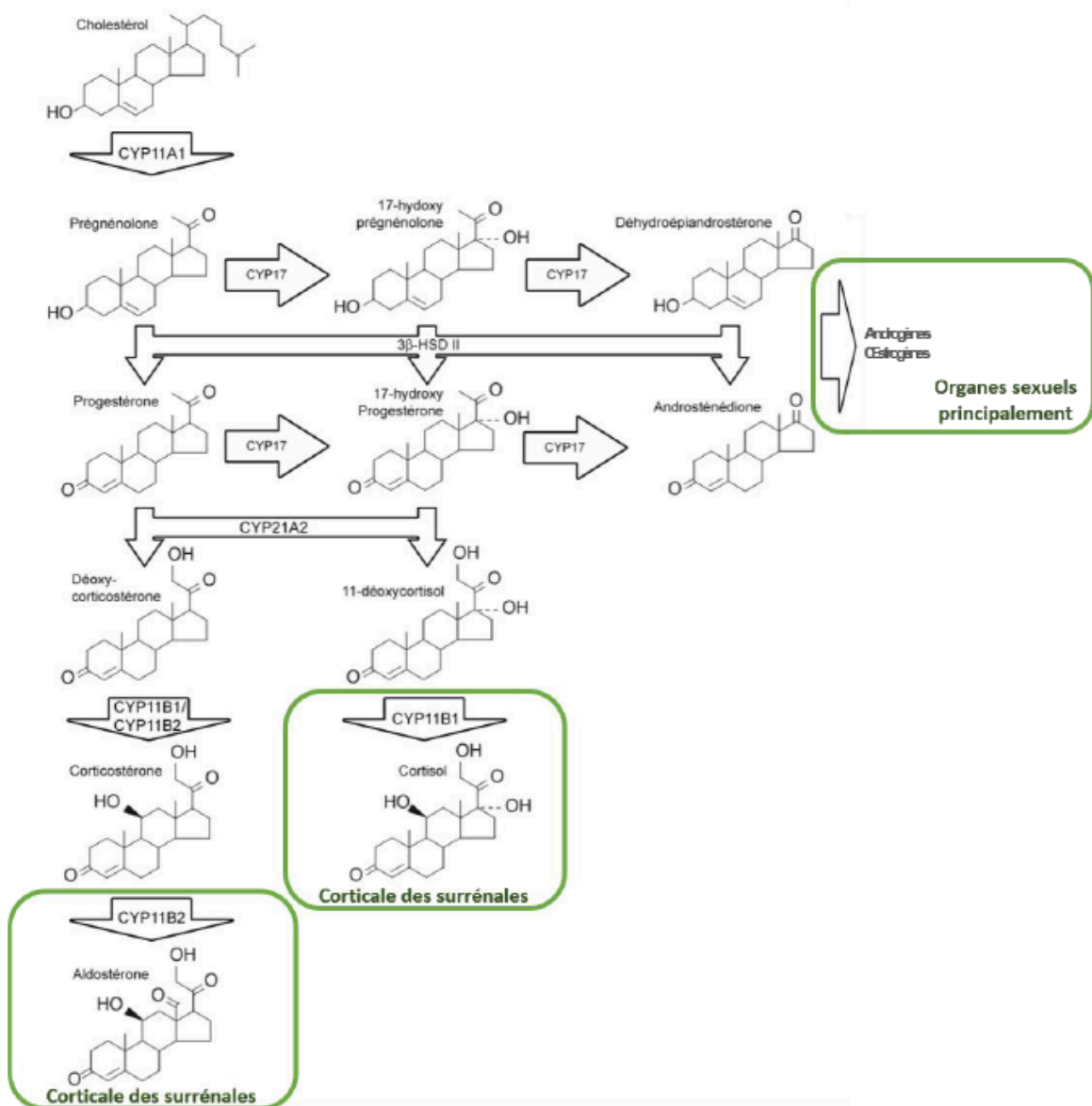
## **Première partie : Rappels et données bibliographiques**

# A. Pharmacologie des glucocorticoïdes

## 1. Synthèse et structure

Les stéroïdes, synthétisés dans l'organisme à partir des lipides, produisent des actions diverses et variées. Leur synthèse s'effectue à partir du cholestérol et leur sécrétion dépend de nombreuses boucles de régulation faisant intervenir divers stimuli, hormones régulatrices et organes sécréteurs. Ces derniers produisent des enzymes plus ou moins spécifiques à leur synthèse et orientent la chaîne de production vers les différentes hormones stéroïdiennes (cf. Figure 1).

Figure 1 : Schéma de la synthèse des stéroïdes



D'après (Williams, Wilson, 1998)

Ces hormones stéroïdiennes sont synthétisées par les glandes surrénales. Ces dernières sont constituées de 2 zones.

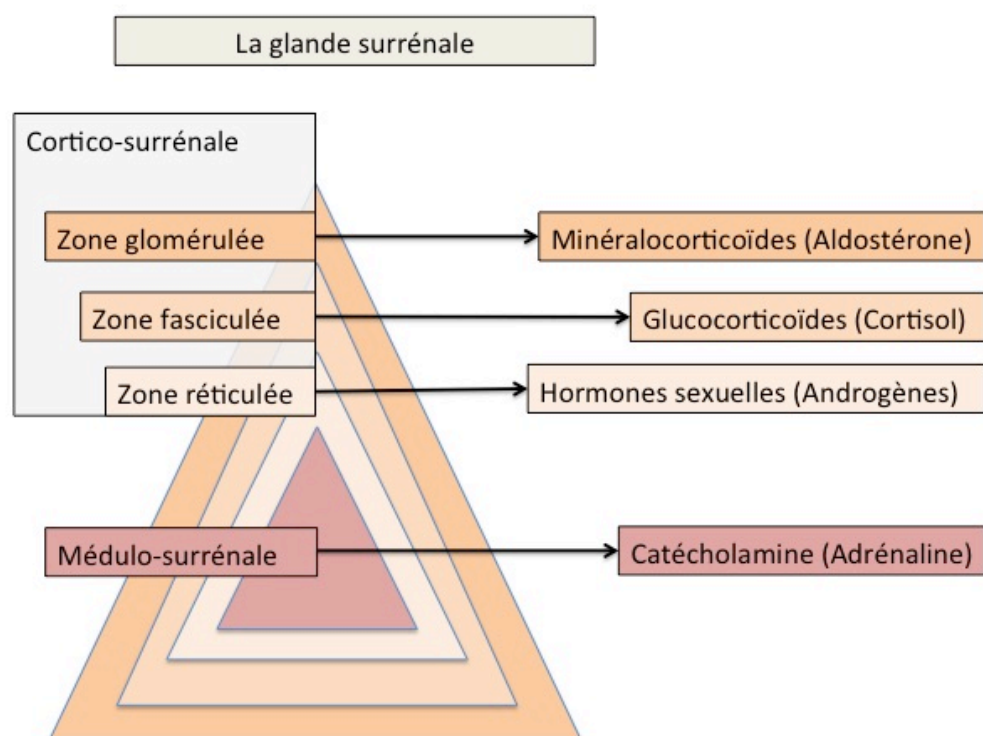
Une zone médullaire, aussi appelée médullo-surrénale, qui sécrète les catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline.

Une zone corticale constituée de 3 parties :

- La zone glomérulée qui synthétise les minéralocorticoïdes dont principalement l'aldostérone ;
- La zone fasciculée qui synthétise les glucocorticoïdes dont principalement le cortisol ;
- La zone réticulée qui synthétise les hormones sexuelles et leur dérivé tels que les androgènes ;

(cf. Figure 2)

Figure 2 : Schéma de synthèse de la fonction endocrine des glandes surrénales



Il est intéressant de remarquer que toutes les molécules corticostéroïdes endogènes ou exogènes présentent à la fois des propriétés glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes avec des puissances relatives différentes.

Le cortisol, principal glucocorticoïde endogène présent chez le chien, est sous la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

L'hypothalamus est le premier organe contrôleur de cet axe. Il synthétise la CRH (ou CRF) (corticotropin-releasing-hormone/factor) qui va être délivrée à l'antéhypophyse via le système porte hypothalamo-hypophysaire.

L'hypophyse, plus particulièrement l'antéhypophyse formée par la *pars infundibularis* et la *pars distalis*, est le deuxième organe de contrôle.



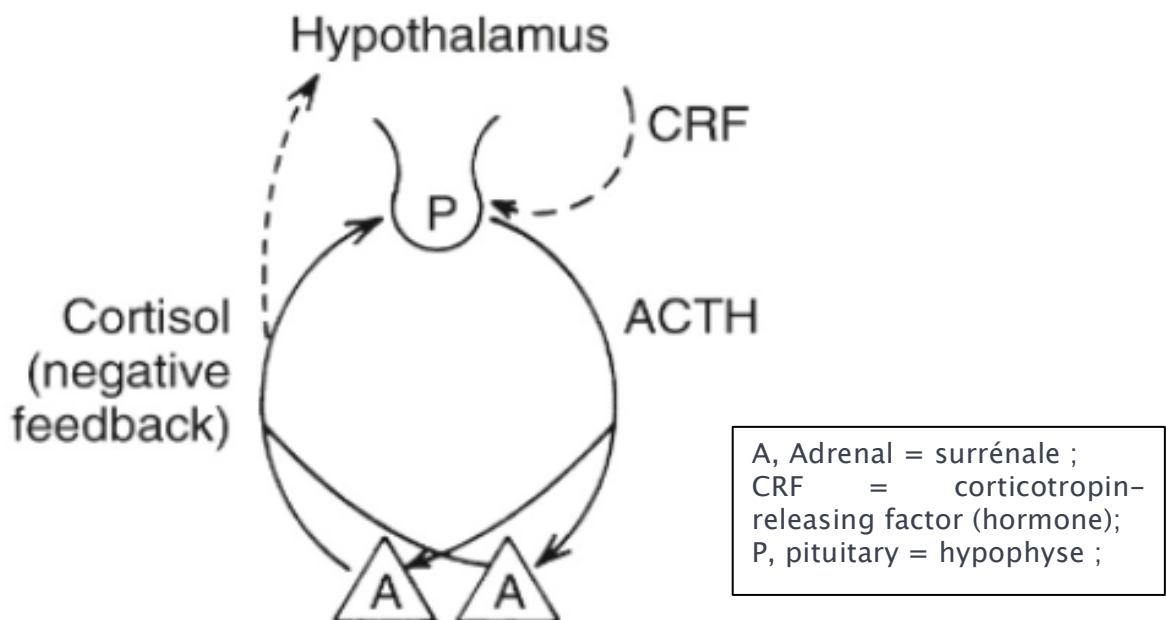
Lorsque la CRH parvient au niveau de l'antéhypophyse, les cellules corticotropes sont stimulées et sécrètent à leur tour de l'ACTH (adrenocorticotrop hormone). L'ACTH agit ensuite directement au niveau des glandes surrénales, 3<sup>ème</sup> et dernier organe mis en jeu dans cet axe. Cette hormone stimule donc la production de cortisol au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale (PERREZ-ALENZA, MELIAN, 2017).

Concernant la régulation de la cortisolémie, 3 principaux mécanismes entrent en jeu :

1. Au niveau de l'hypothalamus, la sécrétion de CRH est principalement stimulée par le stress.
2. Au niveau de l'antéhypophyse, la sécrétion d'ACTH est stimulée par la CRH et par le rythme circadien qui génère une sécrétion pulsatile diurne.
3. Le cortisol exerce le principal rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse et l'hypothalamus (cf. Figure 3).

(HESS, 2017)

Figure 3 : Régulation physiologique de la cortisolémie par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien



D'après (Feldman E.C. et al., 2015)

Il est à noter que d'autres mécanismes minoritaires agissent également sur la régulation de la cortisolémie au niveau des différents étages de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

(GOY-THOLLOT, ARPAILLANGE, 2000 ; CUNNINGHAM, KLEIN, 2007 ; BERNE, LEVY, 1988)

## 2. Les glucocorticoïdes de synthèse

Les glucocorticoïdes de synthèse sont des dérivés du cortisol endogène. Les modifications de structure moléculaire faites par le génie chimique conduit à promouvoir ou à diminuer respectivement leurs propriétés glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.

Ces modifications génèrent également des différences de durée d'action régulatrice sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Propriétés pharmacologiques des principaux glucocorticoïdes

Corticostéroïdes	Puissance relative d'action glucocorticoïde	Puissance relative d'action minéralocorticoïde	Durée d'action en heures (chez l'humain)
<b>Action rapide</b>			
Cortisol	1	1	<12
Hydrocortisone	1	0,8-1	<12
<b>Action intermédiaire</b>			
Prednisone/Prednisolone	3,5-5	0,3-0,8	12-36
Méthylprednisolone	5	0-0,5	12-36
Triamcinolone	3-5	0	24-48
<b>Longue action</b>			
Dexaméthasone	25-30	0	>48
Bétaméthasone	25-40	0	>48

D'après (BLOIS, MATHEWS, 2017)

Les glucocorticoïdes de synthèse peuvent être administrés par voie systémique (orale, intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse) ou par voie locale (topique cutanée, ophtalmologique, otologique ou aérosol). Les effets des glucocorticoïdes sont dose-dépendant et peuvent varier d'une espèce à l'autre. Le dosage doit bien évidemment maximiser les bénéfices thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires indésirables. La prednisone, la prednisolone et la dexaméthasone sont les glucocorticoïdes systémiques les plus utilisés chez le chien en médecine vétérinaire.

En plus de leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive, les glucocorticoïdes possèdent un large spectre d'action sur les fonctions métaboliques de l'organisme (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Actions des Glucocorticoïdes

Principaux effets systémiques des glucocorticoïdes
<b>Anti-inflammatoire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suppression des cytokines et chemokines pro-inflammatoires : interleukines {IL}-1, IL-2, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor {TNF}-alpha</li> <li>• Diminution des molécules d'adhésion cellulaire endothélial : intercellular adhesion molecule {ICAM}-1, E-selectin</li> <li>• Diminution de l'activité enzymatique inflammatoire : cyclo-oxygénase {COX}-2, phospholipase {PL}A2</li> <li>• Suppression de la prolifération des T-cell</li> <li>• Inhibition de la phagocytose des mononucléaires et du chimiotaxisme</li> <li>• Apoptose des lymphocytes activés</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inductions des cytokines anti-inflammatoires : IL-10, transforming growth factor {TGF}-beta</li> <li>• Stabilisation des membranes lysosomales</li> </ul>
<b>Hématopoïétique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du nombre de neutrophiles et de monocytes circulants</li> <li>• Diminution du nombre de lymphocytes et d'éosinophiles circulants</li> <li>• Séquestration des lymphocytes ; involution des tissus lymphoïdes</li> <li>• Augmentation du nombre de globules rouges et de plaquettes circulants</li> </ul>
<b>Métabolique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de la glycogénèse hépatique</li> <li>• Augmentation du catabolisme protéique</li> <li>• Mobilisation des acides gras libres</li> <li>• Antagonisme de l'insuline</li> </ul>
<b>Endocrine</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suppression de la production d'ACTH (adrenocorticotropie hormone)</li> <li>• Diminution de la production de la TSH (thyroid stimulating hormone) et des hormones thyroïdiennes</li> </ul>
<b>Neurologique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Changement de comportement</li> <li>• Faiblesse et atrophie musculaire</li> </ul>
<b>Rénal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du DFG (débit de filtration glomérulaire)</li> <li>• Inhibition de la réponse tubulaire rénale à l'hormone antidiurétique</li> <li>• Protéinurie</li> <li>• Rétention d'eau, de sodium et de chlorures</li> <li>• Excrétion du potassium et du calcium</li> </ul>
<b>Divers</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation de l'appétit</li> <li>• Augmentation de la résorption osseuse</li> <li>• Action anti-oxydante</li> <li>• Inhibition de la prolifération des fibroblastes et de l'activité du collagène</li> </ul>

D'après (BLOIS, MATHEWS, 2017)

### 3. Thérapie anti-inflammatoire

Les glucocorticoïdes sont une des classes de médicaments les plus utilisées dans le cadre d'un traitement à visée anti-inflammatoire.

Leur action anti-inflammatoire majeure se traduit par la suppression de cytokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs. La dose initiale de prednisolone communément utilisée pour une action anti-inflammatoire chez le chien est de 0,5-1 mg/kg/jour (BLOIS, MATHEWS, 2017 ; REUSCH, 2015).

De par leur nature lipophile, les glucocorticoïdes pénètrent facilement dans la cellule par diffusion passive à travers la membrane et vont se fixer à des récepteurs cytosoliques. Le nombre et le type de récepteurs varient en fonction des tissus.

Une fois lié au récepteur, le complexe migre rapidement vers le noyau où il exercera un effet moléculaire. Au niveau du noyau, les glucocorticoïdes influencent donc la régulation des gènes et d'autres facteurs de transcription (BARNES, 2011 ; COUTINHO, CHAPMAN, 2011).

De fait, tous types d'inflammations incluant celles d'origines infectieuses, traumatiques, auto-immunes ou néoplasiques, peuvent être impactées par les glucocorticoïdes.

Le processus inflammatoire est sous l'influence de facteurs de transcription pro-inflammatoires qui en retour favorise la production de médiateurs de l'inflammation. Les glucocorticoïdes exercent donc une action anti-inflammatoire en réprimant la transcription des gènes codant pour les cytokines, les chémokines et autres médiateurs de l'inflammation tels que les molécules d'adhésion, les peptides inflammatoires et les récepteurs aux médiateurs. Ils agissent également au niveau des mouvements et de l'activité des globules blancs, en limitant leur diapédèse extravasculaire, ainsi que sur les fibroblastes. Ils inhibent aussi l'expression de la cyclooxygénase {COX}-2, des cytokines, des facteurs d'adhésion cellulaire, de la cascade du complément ainsi que le relargage d'histamines. En outre, l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes agit aussi en déplétion sur le système immunitaire, en particulier sur l'immunité à médiation cellulaire, et sur le processus de cicatrisation (BLOIS, MATHEWS, 2017). Les effets exacts seront davantage approfondis dans la partie suivante.

#### **4. Thérapie immunosuppressive**

Les maladies à médiation immune se présentent sous des formes diverses et variées. Cela peut concerner l'atteinte spécifique d'un seul organe aussi bien que l'organisme dans son ensemble. Le fondement de la thérapie relative à ces maladies repose sur l'utilisation d'agents immuno-modulateurs. Chez le chien, les principaux agents immuno-suppressifs utilisés sont les glucocorticoïdes, et ce malgré leurs nombreux effets secondaires. Le plus couramment utilisé reste la prednisolone avec une posologie de 2-4 mg/kg/jour chez le chien (BLOIS, MATHEWS, 2017 ; REUSCH, 2015).

Comme vu précédemment, les effets immuno-modulateurs des glucocorticoïdes sont dus à leur mode d'action intracellulaire. Suite à leur passage dans la cellule via une diffusion transmembranaire passive, les glucocorticoïdes interagissent avec leurs récepteurs cytosoliques GCR (glucocorticoid receptor). Les complexes GC-GCR ainsi formés se déplacent vers le noyau où ils se fixent sur des séquences courtes d'ADN appelées GRE (glucocorticoid-responsive element). Ces interactions {GC-GCR<=>GRE} modulent la transcription des gènes en favorisant la synthèse de protéines anti-inflammatoires ou en inhibant la synthèse de protéines pro-inflammatoires via une entrée en compétition avec les facteurs de transcription de ces dernières (STAHN, BUTTGEREIT, 2008 ; GARDEN, 2010 ; WHITLEY, DAY, 2011). Les GC peuvent également interagir directement avec les membranes plasmiques pour créer une réponse cellulaire spécifique.

Le mécanisme d'action des GC est multifactoriel et inclut des effets à la fois sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale.

Certaines de ces actions comprennent une stimulation de la production de cytokines anti-inflammatoires telles les IL-10 et TGF-beta.

A contrario, ces actions peuvent également inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires telles que les IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha et IFN-gamma. Elles provoquent également une inhibition d'autres médiateurs de l'inflammation, de chemokines pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion (TODD, 2017). Les glucocorticoïdes affaiblissent aussi l'activité des macrophages en agissant sur l'expression et la fonction des récepteurs FC.

De surcroît, ils diminuent la présentation des antigènes par les macrophages aux cellules T-helper.

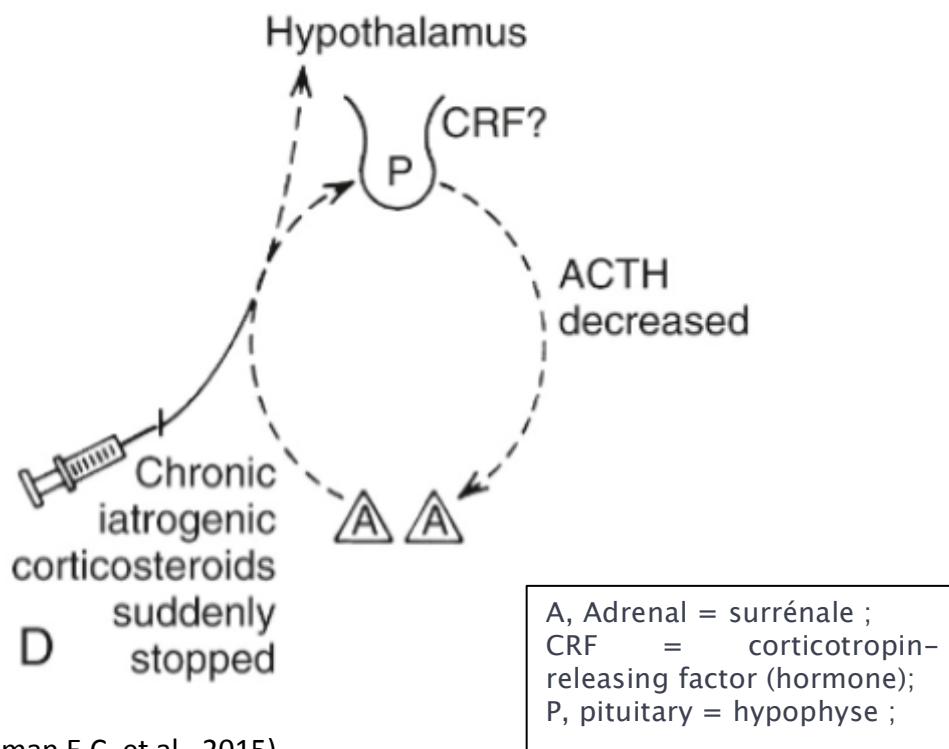
Enfin, les glucocorticoïdes freinent le mécanisme d'action du complément, limitent la fixation des anticorps et inhibent leur production, et réduisent significativement la production de lymphocytes.

Ils diminuent également la migration des cellules inflammatoires du flux sanguin vers les tissus affectés (NAKAMURA, et al., 2012 ; THACKER E.L., 2010).

## 5. Les effets secondaires

Les effets secondaires indésirables des glucocorticoïdes résultent le plus souvent d'une thérapie longue et à forte dose. Les glucocorticoïdes exogènes peuvent être responsables d'une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et ainsi générer un hyperadrénocorticisme iatrogène associé à une atrophie des glandes surrénales. Lors de l'arrêt d'une thérapie longue, il est donc fortement recommandé de réduire progressivement les doses et de passer sur une administration à jours alternés afin de permettre à l'axe HHS de reprendre un fonctionnement physiologique normal (cf. Figure 4).

Figure 4 : Rétrocontrôle négatif du cortisol lors d'un Cushing iatrogène sur l'axe HHS



D'après (Feldman E.C. et al., 2015)

Les signes cliniques d'un Cushing iatrogène sont similaires à un hyperadrénocorticisme d'origine hypophysaire ou surrénalien. Cela se traduit par une polyuro-polydipsie, un abdomen pendulaire et des changements dermatologiques tels que l'alopecie et la calcinose (HUANG et al., 1999).

En outre, des infections secondaires telles que les infections urinaires ou les pyodermites peuvent également être consécutives à une thérapie glucocorticoïdes prolongée (TORRES et al., 2005).

D'autres effets délétères incluent une fonte musculaire, une faiblesse générale, de potentielles ruptures ligamentaires, de l'obésité, une hypercoagulabilité et une insulino-résistance (FLINT et al., 2011). Enfin, les administrations prolongées de glucocorticoïdes peuvent également être responsables d'une multitude d'effets négatifs au niveau de la sphère gastro-intestinale. Cela peut aller d'une simple atteinte sub-clinique de la muqueuse gastrique jusqu'à l'ulcération et la perforation gastro-intestinale (BOSTON et al., 2003 ; ROHRER et al., 1999).

Comme vu précédemment, les glucocorticoïdes génèrent une résistance à l'insuline et une concentration élevée de sucre dans le sang. De fait, il est recommandé des les utiliser avec précaution chez des patients atteints de diabète sucré. Il est également risqué de les utiliser lors d'infection du fait de leur action immunosuppressive. Néanmoins, les glucocorticoïdes peuvent être bénéfiques dans le cadre de certaines infections telles que les otites à *Malassezia* ou *Mycoplasma haemofelis* s'ils sont associés au bon antimicrobien. Ils permettent ainsi de réduire l'inflammation et de moduler la réponse immunitaire afin d'éviter tout emballement délétère pour l'organisme.

Enfin, un dernier effet des GC concerne la fonction cardiaque. Il a été remarqué chez l'être humain que leur utilisation pouvait affecter la fonctionnalité du muscle cardiaque (SOVEREIN et al., 2004) tout en favorisant la rétention d'eau et l'hypertension (DOTSCH et al., 2001). En conséquence, il est peu recommandé de les utiliser chez les chiens et les chats dans un contexte d'insuffisance cardiaque en particulier lors d'insuffisance cardiaque congestive (BLOIS, MATHEWS, 2017).

## **B. La fonction rénale**

Les reins ont un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie chez les êtres vivants. Ils garantissent le contrôle du volume et de la composition du milieu extracellulaire. Pour se faire, les reins sont des organes très richement vascularisés en recevant 20 à 25% du débit cardiaque. Le débit sanguin se distribue uniformément dans le parenchyme rénal dont 90% irrigue le cortex rénal. Grâce à l'auto-régulation rénale, ce débit reste stable chez le chien lorsque les fluctuations de pression artérielle systémique restent comprises entre 70 et 180 mmHg. *In fine*, les reins assurent donc un rôle de filtration du sang associé à l'excrétion des déchets métaboliques et de maintien de l'équilibre hydro-électrique. Enfin, ils présentent également une fonction endocrine impliquée dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre phosphocalcique ainsi que la synthèse d'hématies (BRAUN, LEFEBVRE, 2008).

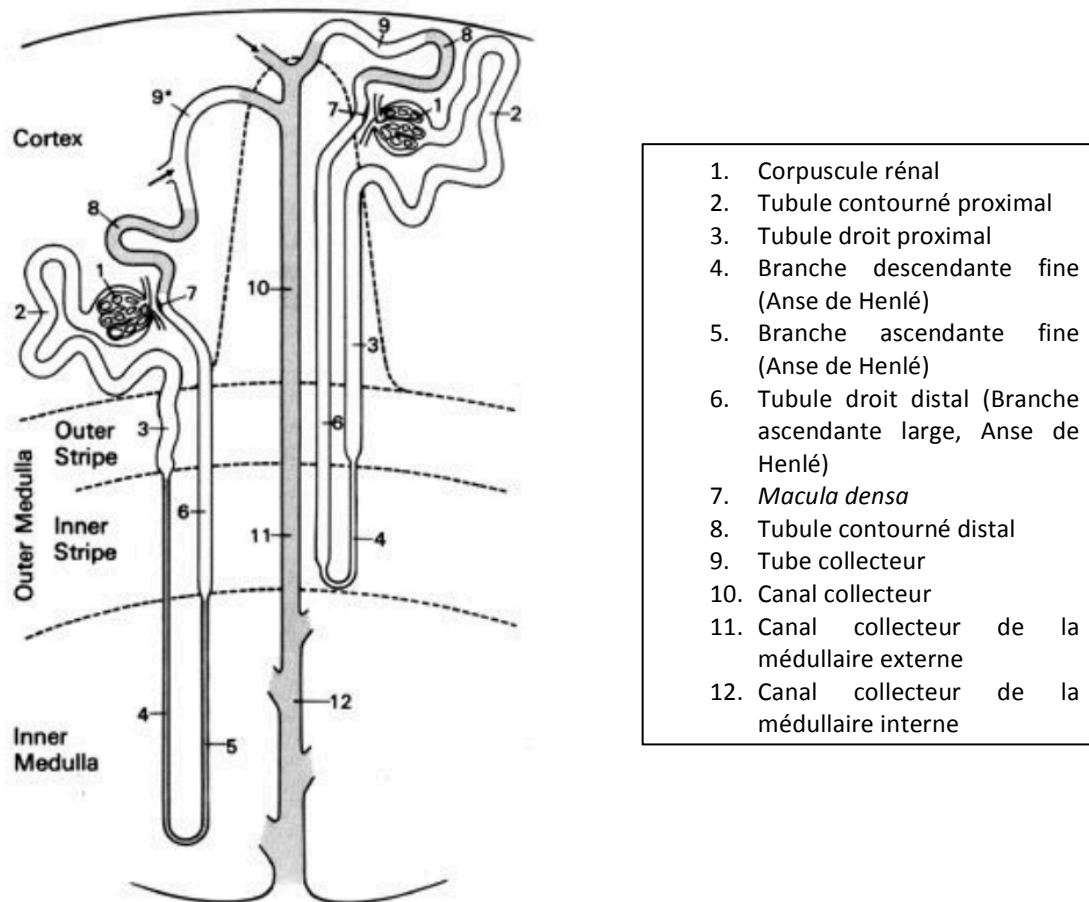
### **1. Physiologie rénale**

Chez le chien, les reins sont unilobés. Chaque rein est constitué d'un parenchyme rénal et entouré d'une capsule fibreuse.

Le parenchyme est composé d'une couche corticale et d'une couche médullaire, l'ensemble s'organisant autour d'un sinus rénal accueillant le bassinnet.

L'unité structurelle et fonctionnelle du rein est le néphron. Il est composé du corpuscule rénal (dit de Malpighi), du système tubulaire et est alimenté par une artériole afférente et une artériole efférente (cf. Figure 5).

Figure 5 : Anatomie du néphron



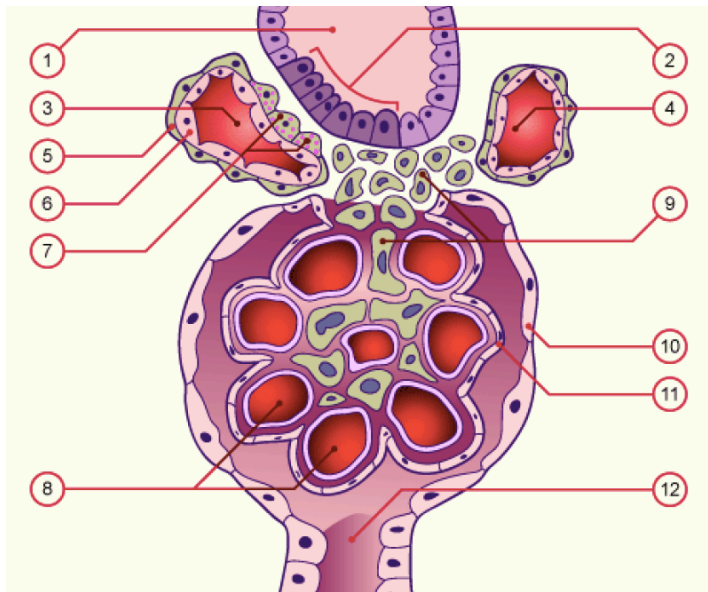
D'après (BRAUN, LEFEBVRE, 2008)

### 1) Filtration glomérulaire

Le corpuscule rénal est l'unité fonctionnelle de filtration du rein et comprend 3 éléments principaux (cf. Figure 6) :

- La capsule de Bowman est la structure épithéliale qui délimite un espace dit de Bowman au sein duquel s'accumule l'urine primitive suite à la filtration du sang.
- Les glomérules sont les éléments vasculaires du corpuscule. Le sang y pénètre par l'artériole afférente et en sort par l'artériole efférente.
- Le mésangium assure le support sur lequel repose le lacis de capillaires glomérulaires. Il s'agit d'un tissu interstitiel composé de cellules mésangiales et d'une matrice intercellulaire. Ces cellules mésangiales sont des fibroblastes spécialisés possédant des propriétés contractiles et macrophagiques.

Figure 6 : Schéma d'un corpuscule rénal



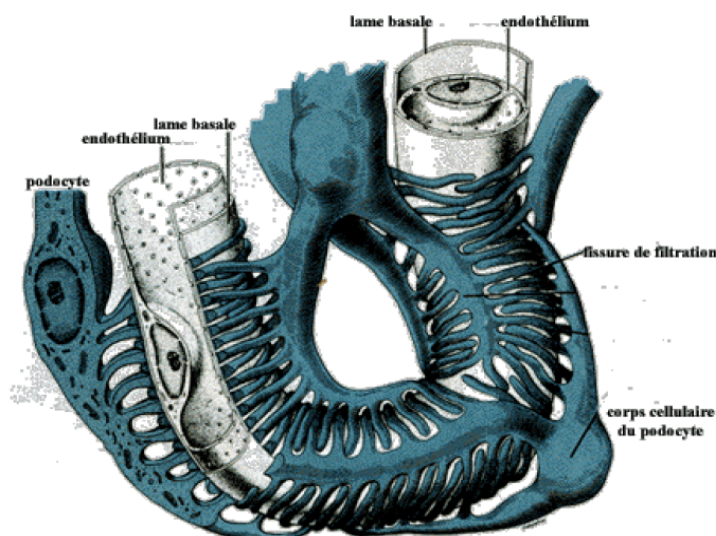
1. Tubule droit distal
2. *Macula densa*
3. Artériole afférente
4. Artériole efférente
5. Cellules musculaires de la paroi de l'artériole
6. Endothélium
7. Cellules juxtaglomérulaires
8. Capillaires glomérulaires
9. Cellules mésangiales
10. Capsule de Bowman-feuillet pariétal
11. Capsule de Bowman-feuillet viscéral
12. Tube contourné proximal

D'après (Université de Fribourg)

L'unité de filtration comprend le filtre glomérulaire, lui-même constitué de 3 éléments (cf. Figure 7) :

- L'endothélium fenestré des capillaires glomérulaires ; Les fenestrations augmentent la perméabilité comparée à des capillaires ordinaires.
- La membrane basale glomérulaire ; Épaisse et constituée d'une couche dense centrale (*lamina densa*) et de deux couches claires (les *lamina rara*).
- Les fentes de filtration ; Podocytes présentant de nombreux prolongements plus communément appelés pédicelles. Ces pédicelles entourent les capillaires glomérulaires, s'interconnectent avec les autres pédicelles provenant d'autres podocytes formant ainsi un réseau complexe de petits interstices autrement appelés fentes de filtration.

Figure 7 : Schéma d'un filtre glomérulaire



D'après (University of Colorado)



La filtration glomérulaire a pour finalité la production d'un ultrafiltrat (urine primitive) à partir du plasma. Il s'agit d'un mécanisme passif résultant d'un gradient entre les différentes pressions présentes au sein des différents compartiments. Tout d'abord, il y a la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire (notée  $P_{CG}$ ) qui est égale à environ 55 mmHg. Cette pression diminue en allant du pôle afférent vers le pôle efférent du capillaire et dépend de la pression artérielle rénale. Ensuite, il y a la pression hydrostatique dans l'espace de Bowman (notée  $P_t$ ) qui est égale à environ 20 mmHg. Cette pression résulte de la présence de l'urine primitive formée. Puis, il y a la pression oncotique dans le capillaire glomérulaire (notée  $\pi_{CG}$ ) qui est égale à environ 20 mmHg. Contrairement à  $P_{CG}$ , cette pression augmente en allant du pôle afférent vers le pôle efférent et dépend de la concentration plasmatique en protéines. Elle augmente donc progressivement en fonction de l'avancée du plasma dans le capillaire en raison du fait que l'eau se retrouve filtrée contrairement aux protéines, à l'exception de celles possédant un faible poids moléculaire. Enfin, il y a la pression oncotique dans l'espace de Bowman (notée  $\pi_t$ ) qui est négligeable car la concentration en protéines de l'ultrafiltrat glomérulaire est très faible.

*In fine*, le débit de filtration glomérulaire (DFG) pour un néphron donné est déterminé par l'équation suivante :

$$DFG_{\text{néphronique}} = K_f (P_{CG} - P_t - \pi_{CG}) \quad (\pi_t \text{ étant négligeable})$$

Où  $K_f$  est la constante d'ultrafiltration qui dépend de la surface de filtration et de la perméabilité du filtre glomérulaire (BRAUN, LEFEBVRE, 2008).

Le filtrat passe donc à travers le complexe de filtration constitué des 3 structures citées précédemment pour former un ultrafiltrat (ou urine primitive) dans l'espace de Bowman (FARQUHAR, 2006). Ce filtre est librement perméable à l'eau et aux solutés dissouts de petites tailles mais retient les molécules de hautes masses moléculaires dont certaines protéines. La taille moléculaire est l'un des principaux facteurs déterminant le passage dans l'ultrafiltrat. Alors que les fentes de filtration formées par les podocytes assurent la résistance au flux liquidiens, la membrane basale glomérulaire joue un rôle prépondérant dans la sélectivité du passage des molécules en fonction de leur taille (JARAD, et al., 2006). Par exemple, de petites molécules, telles que l'inuline (5 000 Daltons), passent librement à travers le filtre. Au fur et à mesure que leur taille augmente, le passage des molécules devient limité jusqu'à un blocage atteint pour un seuil se situant entre 60 000 et 70 000 Daltons. L'albumine, protéine plasmatique chargée négativement et de poids moléculaire égal à 69 000 Daltons, est par conséquent retenue et exclue du passage dans l'ultrafiltrat.

En outre, un autre facteur déterminant la filtration de certaines molécules concernerait leur charge ionique. Le filtre glomérulaire, constitué de ses 3 couches, est riche en glycoprotéines chargées négativement. Cela constituerait donc une barrière supplémentaire. Ces polyanions négatifs joueraient un rôle important dans le maintien de la perméabilité glomérulaire ainsi que dans la conformation des podocytes. Néanmoins, cette sélectivité de charge ne pourrait expliquer à elle seule le phénomène de répulsion électrostatique glomérulaire des éléments chargés négativement (RUSSO, et al., 2002). Malgré ce système de filtration complexe, une quantité mineure d'albumine et de petites protéines chargées négativement est retrouvée dans l'ultrafiltrat, principalement sous forme dégradée (VADEN, 2017).

*In fine*, la composition de l'ultrafiltrat est quasiment identique à celle du plasma excepté pour les protéines de poids moléculaires supérieures à celle de l'albumine soit 69 000 Daltons. L'ultrafiltrat forme donc l'urine primitive.

## **2) Fonction tubulaire**

Les tubules rénaux contrôlent l'équilibre des fluides corporels, l'excrétion de médicaments ou de toxiques, l'équilibre acide-base et la régulation des électrolytes. D'un point de vue quantitatif, la réabsorption des substances est plus importante que la sécrétion. Ces mécanismes de réabsorptions et de sécrétions s'adaptent en fonction des besoins afin de maintenir l'homéostasie de l'organisme face aux fluctuations journalières des apports en eau et en alimentation.

Les tubules rénaux sont décrits suivant leur fonction et leur localisation anatomique (*cf.* Figure 5).

Le tubule proximal est la première partie du système tubulaire rénal. Il s'agit de la portion la plus importante au regard de la réabsorption hydroélectrique. Le tubule proximal reçoit l'ultrafiltrat depuis l'espace de Bowman. Il réabsorbe entre 60 et 65% de cet ultrafiltrat et cette proportion reste constante malgré différentes variations de DFG. Cette forte réabsorption prévient une éventuelle saturation des portions distales du néphron en solutés. L'eau et les électrolytes y sont donc principalement réabsorbés. Le sodium ( $\text{Na}^+$ ) est le principal électrolyte dont l'absorption active permet en retour la réabsorption de nombreux autres électrolytes et petites molécules organiques. L'eau y est donc aussi réabsorbée massivement de manière passive par gradient osmotique. C'est également le lieu de réabsorption de la quasi-totalité du glucose, des acides aminés et des petites protéines. Le glucose et acides aminés sont recyclés vers la circulation générale alors que les petites protéines sont catabolisées par les cellules tubulaires. Cependant, la réabsorption du glucose est saturable au-delà d'une concentration plasmatique de glucose supérieure à 12 mmol/L chez le chien. Ainsi, une glucosurie peut apparaître dans un contexte d'hyperglycémie lorsque les transporteurs du glucose sont saturés. Le tubule proximal est également le lieu de réabsorption du bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) et des ions chlorures ( $\text{Cl}^-$ ). Enfin, il joue également un rôle d'excrétion active des ions hydrogènes ( $\text{H}^+$ ) et de certains anions et cations organiques (ROSE, 1994 ; 1\*).

Ensuite, l'anse de Henlé constitue la partie suivante. Elle est indispensable concernant les mécanismes de concentration-dilution de l'urine. Le chien et le chat possèdent des néphrons longs ayant des anses de Henlé très longues conférant ainsi une aptitude à la concentration des urines. L'anse de Henlé réabsorbe les ions potassium ( $\text{K}^+$ ), magnésium ( $\text{Mg}_2^+$ ) et chlorure de sodium ( $\text{NaCl}$ ). Sa principale fonction est de réabsorber près de 30% du chlorure de sodium filtré à l'encontre du gradient de concentration afin de générer un interstitium médullaire concentré et ainsi créer un ultrafiltrat hypo-osmolaire par rapport au plasma (ROSE, 1994 ; 2\*). De plus, l'anse de Henlé est impliquée dans la réabsorption d'eau au niveau de sa branche descendante et dans la sécrétion de l'urée au niveau de sa branche ascendante.

Enfin, le tubule contourné distal, le tube collecteur et le canal collecteur constituent la dernière partie du système tubulaire rénal. Ils sont responsables du dernier contrôle des concentrations en électrolytes, principalement le sodium, le potassium et le calcium.

Les mécanismes de réabsorption-sécrétion du sodium et du potassium au niveau du tubule contourné distal sont sous le contrôle hormonal de l'aldostérone.

Les portions tubulaires distales sont également responsables de l'équilibre acido-basique et d'une certaine fraction de la réabsorption en eau. Cette réabsorption d'eau qui est sous le contrôle respectif de l'hormone antidiurétique (ADH) ou de l'aldostérone ne concerne qu'un petit pourcentage de la quantité d'eau filtrée.

Néanmoins, cette fraction d'eau réabsorbée permet de produire une urine concentrée (ROSE, 1994 ; 3\*). Concernant les autres constituants de l'ultrafiltrat dans ces régions distales, la créatinine ne subit pas de réabsorption et est donc excrétée dans l'urine définitive. En revanche, l'urée est réabsorbée au niveau du tube collecteur. Cette réabsorption est proportionnellement d'autant plus élevée que le débit d'urine dans le tube collecteur est lent.

Au final, près de 99% de l'eau issue de l'ultrafiltrat glomérulaire est réabsorbée (KERL 1\*, 2017).

### **3) Fonction endocrine**

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone qui stimule l'érythropoïèse au niveau de la moelle osseuse. Elle est synthétisée par les fibroblastes interstitiels péritubulaires du cortex rénal et de la médullaire externe. Sa synthèse est stimulée par une baisse d'apport en oxygène par la circulation rénale. Lors d'insuffisance rénale chronique, la synthèse d'EPO peut être diminuée et conduire au développement d'une anémie.

L' $1\alpha,25$ -dihydroxycholécalférol, plus communément appelée calcitriol, est une hormone qui accroît l'absorption intestinale de calcium et de phosphate, renforce la résorption osseuse due à la parathormone (PTH) et rétrocontrôle négativement la production de PTH par les parathyroïdes. La vitamine D3 (cholécalférol) est issue de l'alimentation ou provient aussi de la transformation d'un précurseur dans la peau via l'action des rayons ultraviolets. Quelque soit son origine cutanée ou alimentaire, la vitamine D est métabolisée par le foie en 25-hydroxycholécalférol. Ce dernier composé est finalement transformé par le rein en  $1\alpha,25$ -dihydroxycholécalférol (calcitriol) qui est la forme active de la vitamine D. La synthèse de calcitriol est réalisée par les cellules tubulaires proximales. Sa synthèse est stimulée par l'hypocalcémie et la PTH. Cette synthèse peut être diminuée lors d'insuffisance rénale chronique et conduire au développement d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un mécanisme en cascade qui permet de maintenir le volume de liquide extracellulaire par l'homéostasie sodée. Le SRAA est constitué de plusieurs éléments que sont la rénine, l'angiotensine 1 et 2, et l'aldostérone. Ces différents éléments sont synthétisés de manière séquentielle via une cascade réactionnelle. Tout d'abord, la rénine est une enzyme produite par les cellules myoépithélioïdes de la musculature lisse de l'artériole au sein de l'appareil juxtaglomérulaire. Sa synthèse est stimulée lors d'une baisse de la perfusion rénale, lors d'une stimulation sympathique ou lors d'une diminution de la concentration en chlorures circulant au niveau de la *macula densa* dans la partie tubulaire distale.

La rénine permet la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine 1, elle-même transformée par l'enzyme de conversion pulmonaire en angiotensine 2. L'angiotensine 2 induit finalement la production et la sécrétion d'aldostérone. Les principaux effets de la rénine sont donc indirects. Ils résultent majoritairement de l'angiotensine 2 via ses actions de vasoconstrictions systémique et rénale, de réabsorption de sodium par le tubule distal et le canal collecteur, et de stimulation de la synthèse d'aldostérone.

*In fine*, ces effets vont générer une augmentation de la volémie associée à une élévation de la pression artérielle et donc un accroissement du débit sanguin rénal (BRAUN, LEFEBVRE, 2008).

## 2. Exploration fonctionnelle rénale

À l'heure actuelle, il n'existe aucun test capable à lui seul d'évaluer l'ensemble des fonctions rénales. Le rein possède une multitude de fonctions nécessitant une exploration fonctionnelle spécifique. Dans la pratique courante, l'évaluation du DFG est considéré comme le test le plus approprié afin d'évaluer le statut filtrationnel.

### 1) La clairance plasmatique

La détermination directe du débit de filtration glomérulaire (DFG) représente le gold standard pour évaluer les fonctions de filtration et d'excrétion rénales (PRESSLER, 2013 ; FINCH, 2014). La clairance plasmatique est la méthode la plus couramment utilisée sur le terrain afin d'évaluer le DFG car elle permet d'éviter la collecte difficile et fastidieuse des urines. Elle nécessite cependant des prélèvements sanguins répétés.

Le DFG est donc comparable à une clairance. Il correspond à un volume virtuel de plasma totalement épuré d'un marqueur approprié lors de la filtration glomérulaire. Il s'agit d'un débit généralement exprimé en ml/min/kg. Chez le chien, il est normalement compris entre 2 et 4 ml/min/kg.

Un marqueur approprié de la clairance plasmatique doit respecter un certain nombre de critères précis :

- Librement filtré par le glomérule ;
- Ne pas circuler en étant lié à une protéine plasmatique ;
- Ne pas être réabsorbé ou excrété par les tubules ;
- Ne pas altérer lui-même le DFG ;
- Ne pas être toxique pour le rein ;

(SYME, JEPSON, 2017)

Les principales molécules utilisées en tant que marqueur de clairance plasmatique sont l'inuline, l'iohexol, des molécules radio-marquées et la créatinine.

En pratique, la majorité de ces composés sont coûteux, difficile à doser, et de logistique, de sécurité ou de fiabilité discutables. Le test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène est l'un des plus appropriés. La créatinine est une molécule relativement bien supportée par l'organisme, facilement dosable en routine, peu coûteuse et respectant bien les critères relatifs à un bon marqueur de clairance (TRAYNOR et al., 2006).

Par ailleurs, il est à noter que la méthode de la clairance plasmatique par la créatinine exogène a été validée par l'étude de Watson et Lefebvre en 2002.

## **2) La créatinine**

La créatinine est le marqueur indirect de DFG le plus utilisé en médecine vétérinaire. Il s'agit d'une petite molécule de 113 Daltons, très hydrosoluble et qui est donc très souvent utilisée pour approcher la valeur du DFG.

Elle est le produit de la déshydratation de la créatine issue de l'alimentation ou de la déphosphorylation de la phosphocréatine dans le muscle.

À condition que la masse musculaire reste stable, la créatinine est produite à un taux constant sur la journée. Cependant, les concentrations en créatinine sont affectées par la masse maigre corporelle.

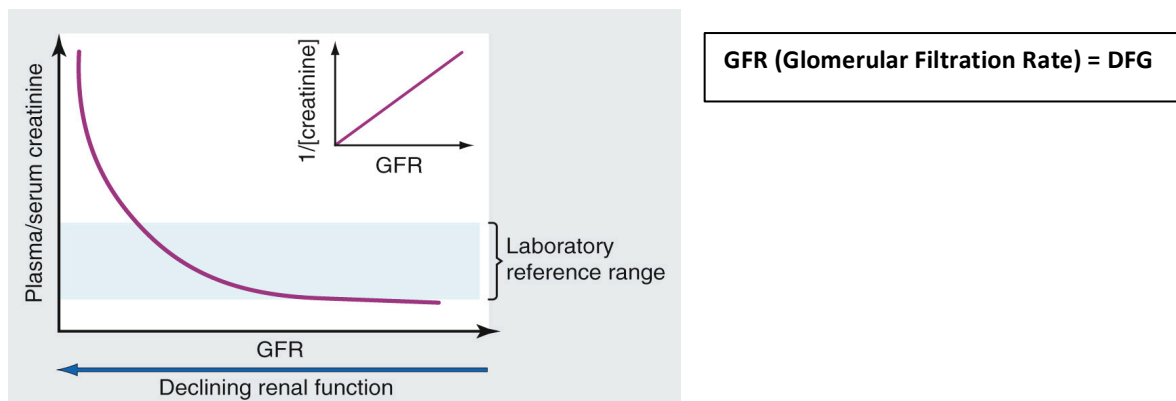
En conséquence, les jeunes animaux ou les animaux ayant une faible masse musculaire présenteront proportionnellement des concentrations plasmatiques en créatinine plus basses que les animaux adultes ou musculeux (HALL, et al., 2015). Les études tendent à montrer que la concentration plasmatique en créatinine augmente graduellement durant la première année de vie chez le chien et reste stable ou augmente très peu jusqu'à 8-10 ans (BRAUN et al., 2003). En raison de sa musculature, une exception demeure chez le Greyhound où la créatininémie est naturellement à des valeurs plus hautes que chez les autres races (FEEMAN et al., 2003).

Comme vu précédemment, la créatinine est un métabolite librement filtré à travers le glomérule. Elle n'est pas réabsorbée mais elle est très faiblement sécrétée au niveau des tubules chez le chien, en particulier chez le mâle. Néanmoins, cette sécrétion tubulaire rénale est significativement négligeable sur un point de vue clinique et ce même chez des patients ayant une atteinte rénale (O'CONNELL et al., 1962 ; WATSON et al., 2002).

La concentration plasmatique en créatinine est moins influencée par la prise de repas que l'urée. Cependant, certaines études montrent que l'impact de la prise alimentaire sur la créatininémie peut être varié. Il a été démontré que l'ingestion de viande crue ou cuisinée peut engendrer une élévation des concentrations en créatinine jusqu'à 12 heures post-prandial. À l'inverse, d'autres études montrent une diminution ou une concentration inchangée en phase post-prandiale chez les animaux ayant été nourris avec des croquettes (WATSON, CHURCH, 1980 ; WATSON et al., 1981). Au final, il est tout de même recommandé de faire réaliser un jeûne de 8-12 heures à l'animal avant de lui évaluer sa créatininémie tout en s'assurant qu'il soit normohydraté.

La relation entre le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) et la créatinine plasmatique est curviligne (cf. Figure 8). Elle augmente lorsque le DFG diminue. Il est estimé qu'il faut en moyenne 75% des néphrons atteints afin d'observer une augmentation significative de la créatininémie. Réciproquement, une diminution ou une augmentation de la créatininémie ne sera pas systématiquement équivalente à la même variation du DFG. Néanmoins, la concentration en créatinine plasmatique demeure efficace pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou la progression d'une maladie, sous condition de reproduire les mêmes conditions pré-analytiques (HOKAMP, NABITY, 2016).

Figure 8 : Relation curvilinéaire entre la créatinine et le DFG



D'après (SYME, JEPSON, 2017)

### 3) La Diméthylarginine Symétrique (SDMA)

Avec un poids moléculaire de 202 Daltons et de charge positive, la SDMA est un produit intermédiaire issu du métabolisme protéique intracellulaire. Elle est essentiellement excrétée par la filtration rénale, sans réabsorption tubulaire, ce qui en fait un excellent marqueur endogène de la fonction rénale (KIELSTEIN et al., 2006). D'après plusieurs études, la SDMA semble en effet bien corrélée avec la concentration plasmatique en créatinine ainsi qu'au DFG (JEPSON et al., 2008 ; PEDERSEN et al., 2006).

Ainsi, la mesure de la concentration plasmatique en SDMA semblerait plus sensible que la créatininémie pour détecter des diminutions de DFG. Il est communément admis qu'une concentration de SDMA supérieur à 14  $\mu\text{g}/\text{dl}$  permet de déceler une diminution d'au moins 30 à 50% du DFG (contre 75% avec la créatinine) avec une spécificité et une sensibilité correctes (NABITY et al., 2015). Mais une autre étude plus récente suggère qu'en élevant le seuil à 18  $\mu\text{g}/\text{dl}$  au lieu de 14  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , la spécificité de la SDMA est significativement améliorée sans compromettre sa sensibilité (MCKENNA et al., 2019). Il est également suggéré que les concentrations en SDMA sont moins influencées par la masse musculaire du corps que les concentrations en créatinine (PEDERSEN et al., 2006). Il en est de même pour la prise de repas qui ne semble pas non plus affecter ses concentrations (SYME, JEPSON, 2017).

À l'instar de la créatinine, la relation entre les concentrations plasmatiques en SDMA et le DFG est également une courbe inverse; Les mêmes précautions sont donc à prendre en compte pour l'interprétation des valeurs.

### 4) L'urée

Souvent utilisée en couple avec la créatinine, l'urée n'est pas stricto sensu un marqueur de filtration glomérulaire.

L'urée est produite à partir de l'ammoniac dérivé des acides aminés issus du cycle de l'ornithine réalisé au sein du foie. Les acides aminés utilisés pour la production d'urée peuvent provenir d'une source de protéine endogène ou exogène. L'urée est filtrée à travers le glomérule mais subit une réabsorption passive au niveau des tubules rénaux. Son degré de réabsorption augmente à mesure que le flux tubulaire diminue. C'est notamment le cas lors de contexte d'hypovolémie ou de déshydratation.

L'une des principales limites à l'utilisation de l'urée comme marqueur de la fonction rénale est que sa production et son excrétion ne sont pas constantes, et peuvent être influencées par de nombreux facteurs. De fait, il est largement recommandé de laisser l'animal à jeun pour un minimum de 8 à 12 heures avant d'évaluer les concentrations en urée afin d'éviter les effets liés aux apports protéiques lors des repas. Aussi, d'autres conditions associées à une augmentation du catabolisme protéique peuvent augmenter l'urée dans le sang. Il peut s'agir d'une fièvre, d'une brûlure, d'une infection ou d'un hyperthyroïdisme.

La présence d'une hémorragie dans la partie supérieure de l'appareil gastro-intestinal représente également une cause importante d'élévation de la concentration en urée dans le sang (PRAUSE, GRAUER, 1998).

Inversement, une diminution de la fonction hépatique, un shunt porto-systémique ou un régime hypo-protéiné peut participer à une baisse des concentrations en urée (SYME, JEPSON, 2017).

## **5) L'analyse d'urine**

L'analyse d'urine est un examen prépondérant dans l'évaluation de la fonction rénale. Elle permet dans un premier temps d'évaluer la fonction tubulaire des reins en détectant la capacité à concentrer les urines via la mesure de la densité urinaire et en donnant des indications sur d'éventuelles altérations du pH, sur la présence d'hématurie, de glucosurie et de protéinurie, ou sur la présence de certains types de cristaux/cellules à l'examen du culot urinaire. Elle apporte également des éléments plus généraux sur une potentielle infection/inflammation du tractus urinaire (ITU). Idéalement, une analyse d'urine devrait être réalisée sur un prélèvement frais, à température ambiante. Il est également nécessaire de prendre en compte la méthode de prélèvement utilisée lors de la collecte d'urine pour l'interprétation des résultats.

### **- La densité urinaire**

La capacité de concentration des urines est spécifique à chaque espèce. À titre d'exemple, le chat est capable de concentrer davantage ses urines que le chien. La majeure partie de l'eau est réabsorbée au niveau du tubule proximal, de l'anse de Henlé et de la partie proximal du tubule contourné distal. Le restant est réabsorbé au niveau de la partie distale du système tubulaire rénal majoritairement sous le contrôle de l'hormone antidiurétique (ADH). La densité urinaire est mesurée de préférence avec un réfractomètre manuel, les bandelettes n'étant pas un outil fiable pour sa mesure (DOSSIN 2003). Elle est définie comme le ratio entre le poids d'un volume de liquide par rapport au poids d'un même volume d'eau distillée. La densité est donc dépendante du nombre, de la taille et du poids des particules en solution dans l'urine (GEORGE, 2001).

Chez les sujets normohydratés, les valeurs de référence en densité urinaire chez le chien sont comprises entre 1.015 à 1.045.

Le terme isosthénurique est employé pour des densités comprises entre 1.008 et 1.015 et indique que l'urine a la même concentration en solutés que le plasma. Le terme hyposthénurie est employé pour des densités inférieure à 1.008 et indique un phénomène actif de dilution tubulaire. Enfin, le terme hypersthénurique est employé pour des densités supérieures à 1.015 et indique donc une urine concentrée.

Des facteurs endogènes peuvent influencer la densité urinaire. C'est notamment le cas lors de glucosurie ou de protéinurie. Il en résulte une légère surestimation de la densité où chaque gramme de glucose par décilitre augmente la densité de 0.004-0.005 et chaque gramme de protéine par décilitre augmente la densité de 0.003-0.005 (STOCKHAM, SCOTT, 2017). Enfin, l'administration d'autres substances exogènes telles que les colloïdes, le mannitol ou le iohexol sont également susceptibles d'augmenter la densité urinaire (SMART et al., 2009).

#### - Le pH urinaire

Le tubule distal est directement impliqué dans l'ajustement du pH urinaire au travers de la régulation de la sécrétion des ions hydrogènes (H<sup>+</sup>) (BROWN, 2011). Le pH urinaire chez les chiens et les chats peut être influencé par de nombreux facteurs externes et internes incluant l'alimentation, la médication et les désordres acido-basiques sous-jacents. Il peut être mesuré en routine sur bandelette urinaire via un réactif biochimique. Les valeurs physiologiques de pH chez le chien sont comprises entre 6 et 7,5. Cependant, certaines études ont montré que les bandelettes urinaires ont une précision de plus ou moins 0,5 par rapport à la vraie valeur de pH (JOHNSON, 2007).

#### - La glucosurie

En condition normale, la majeure partie du glucose est réabsorbée au niveau du tubule proximal et ne doit donc pas être identifiable dans les urines. La glucosurie est observable lorsque les capacités d'absorption tubulaires sont à leur seuil maximal, soit 180 mg/dl ou 10 mmol/l chez le chien. Dans la majorité des cas, la glucosurie est identifiée chez les individus présentant une hyperglycémie concomitante. Néanmoins, lorsque cela se produit en présence d'une euglycémie, il s'agit d'une atteinte de la fonction tubulaire rénale proximale. La glucosurie peut être détectée par l'usage de bandelette colorimétrique via la réaction enzymatique du glucose oxydase (SYME, JEPSON, 2017).

#### - La protéinurie

La protéinurie est le terme communément employé pour décrire la présence d'une quantité accrue de protéines dans les urines. Lorsque l'origine est rénale, c'est à dire en excluant les causes pré-rénales (*ie* protéines de Bence Jones) et post-rénales (*ie* ITU), la protéinurie permet d'explorer l'origine de l'atteinte. Dans un contexte physiologique normal, le filtre glomérulaire limite le passage de protéines possédant une masse moléculaire supérieure ou égal à 69 000 Daltons, soit l'équivalent de l'albumine. Quant aux petites protéines qui passent la filtration glomérulaire, elles sont normalement réabsorbées par endocytose via l'association à des récepteurs multiligands cubiline-mégaline présents sur l'épithélium et qui bordent le tubule contourné proximal. Ce mécanisme d'endocytose permet donc d'avoir une concentration de protéines naturellement basse dans les urines.



Ainsi, lorsqu'il y a une protéinurie, elle peut être due soit à une atteinte du filtre glomérulaire (protéinurie glomérulaire), soit à une diminution de la capacité du tubule proximal à réabsorber les protéines (protéinurie tubulaire) (SYME, JEPSON, 2017), soit également aux deux phénomènes. La taille et la quantité de protéines urinaires permettent de déterminer l'origine de l'atteinte lors d'une protéinurie. Ainsi, la présence en quantité importante de protéines urinaires de masses moléculaires élevées est fortement évocatrice d'une atteinte du filtre glomérulaire. À l'inverse, la présence de protéines urinaires de faibles poids moléculaires en quantité modérée est caractéristique d'une atteinte tubulaire (HOKAMP, NABITY, 2016).

➤ La bandelette urinaire

Il s'agit d'un examen de routine qui permet de mettre en évidence une potentielle protéinurie supérieure à 30 mg/dl. Le résultat est semi-quantitatif en fonction de la variation de couleur de la plage relative aux protéines. La méthode utilisée pour la collecte des urines n'influence pas le résultat. De même, le sang éventuellement présent dans les urines n'a que très peu d'effet (CANNON, 2016).

➤ Le ratio protéines sur créatinine urinaires : RPCU

Le ratio protéines sur créatinine urinaires est la méthode la plus couramment utilisée pour quantifier une protéinurie en médecine vétérinaire. Chez le chien, un RPCU inférieur à 0,2 est cohérent avec une absence de protéinurie. En revanche, un RPCU supérieur ou égal à 0,5 correspond à une concentration minimale en albumine urinaire de 30 mg/dl et est considéré comme un résultat anormal. De même, un RPCU supérieur à 2 est fortement évocateur d'une atteinte glomérulaire bien que d'autres causes sous-jacentes ne peuvent être exclues sans biopsies rénales (LEES et al., 2005 ; ICGSGD Subgroup et al., 2013).

Des études ont démontré qu'un RPCU réalisé à partir d'un prélèvement ponctuel reflétait correctement la quantification des protéines urinaires sur 24 heures. Cela permet donc chez les patients concernés de s'affranchir d'une collecte d'urine continue sur 24 heures (GRAUER, 1985). Concernant la méthode de prélèvement, de récentes études supportent le fait qu'il existe très peu de différence sur le résultat du RPCU obtenu à partir d'une miction spontanée, d'un taxis externe ou d'une cystocentèse (BEATRICE et al., 2010). Il semblerait également que les valeurs de RPCU obtenues en milieu hospitalier soient plus élevées qu'au domicile chez le chien (DUFFY et al., 2015). Enfin, une autre étude suggère que chez la plupart des individus, l'hématurie et la pyurie n'influencent que minoritairement les valeurs de RPCU (VADEN et al., 2004).

Enfin, une dernière étude réalisée sur des chiens atteints de néphropathie met en évidence 2 points intéressants. Tout d'abord, lorsque les valeurs de RPCU sont basses (autour de 0,5), un écart minimal de 80% est nécessaire entre les valeurs de RPCU pour conclure à une différence significative. Réciproquement, il faut un écart d'au moins 35% pour des valeurs de RPCU hautes (autour de 12). Aussi, pour un RPCU inférieur à 4, une seule mesure est suffisante afin d'évaluer correctement la protéinurie. En revanche, lorsqu'un RPCU est supérieur à 4, il faut au minimum 2 valeurs pour avoir une représentation significative de la protéinurie (NABITY et al., 2007).

### ➤ L'électrophorèse des protéines urinaires

La migration électrophorétique chez le chien permet la détermination de la masse moléculaire des protéines urinaires et ainsi d'affiner la localisation de la lésion rénale : glomérulaire, tubulaire ou mixte. Il existe actuellement 2 techniques utilisées en médecine vétérinaire, la migration électrophorétique sur gel de polycramide (SDS-PAGE) et la migration électrophorétique sur gel d'agarose (SDS-AGE).

Le principe repose sur la séparation des protéines urinaires en fonction de leur masse moléculaire après un traitement au tampon neutre (pH=7) contenant du dodécylsulfate de sodium (SDS). Cela permet de faire perdre la structure tridimensionnelle aux protéines. Les complexes SDS-protéines ainsi formés possèdent tous la même charge négative ainsi qu'une taille proportionnelle à la protéine d'origine. *In fine*, les différences de migration entre les protéines traitées au SDS se font uniquement en fonction de leur masse moléculaire.

Conjointement, un marqueur moléculaire de masse connue est soumis à la même migration afin de calibrer les masses moléculaires et de comparer les différentes migrations. La lecture des résultats se fait par révélation des bandes de protéines via l'utilisation de colorants intenses tel que le violet acide (RIBLEAU, 2015).

### - L'hématurie

Un nombre excessif d'hématies dans les urines correspond à une hématurie. Elle peut être soit microscopique et être détectée sur bandelette ou microscope, soit macroscopique et être visible à l'œil nu. Il existe de nombreuses causes potentielles pouvant générer une hématurie d'origine rénale. Cependant, les atteintes du bas appareil urinaire (ITU) ainsi que les atteintes systémiques (coagulopathie) sont les causes les plus communément identifiées et doivent être elles aussi différenciées des causes provenant d'une atteinte du tractus génital.

Dans un échantillon urinaire, les globules rouges peuvent être détectés à des valeurs très basses inférieures à 5 GR/CFG (globules rouges/champs à fort grossissement). Néanmoins, une augmentation du nombre de globules rouges peut être détectée sur des individus où l'urine a été collectée par cathétérisation ou par cystocentèse (>20 GR/CFG).

Occasionnellement, des cylindres de globules rouges peuvent être identifiés dans les urines orientant ainsi vers une hémorragie d'origine rénale (hématurie rénale idiopathique) (SYME, JEPSON, 2017).

### - La pyurie

La pyurie est un nombre excessif de globules blancs dans les urines. Elle a souvent pour cause une ITU ou une contamination bactérienne ascendante du rein évoluant vers une pyélonéphrite. Néanmoins, la simple présence d'un nombre élevé de globules blancs ne suffit pas à localiser l'atteinte dans le tractus urinaire bas ou haut. Seul la présence de cylindre de globules blancs observables au microscope permet de déterminer une atteinte d'origine rénale. Aussi, il en est de même pour les prélèvements réalisés directement au niveau du rein par pyélocentèse (SYME, JEPSON, 2017).

### - La bactériurie

En condition normale, il est considéré que l'urine contenue dans la vessie est un environnement stérile à l'inverse de l'urètre distale et du tractus génital censés être des secteurs contaminés par les bactéries. Cependant, il n'en est pas toujours ainsi et des bactériuries subcliniques peuvent survenir.

Les bactériuries subcliniques se réfèrent à l'identification de bactéries dans les urines via des cultures bactériennes positives issues d'un prélèvement par cystocentèse et en l'absence de signes évident d'infection du tractus urinaire (OLIN, BARTGES, 2006). La prévalence des bactériuries subcliniques sont basses chez le chien sain avec des valeurs comprises entre 2 et 9 % (WAN et al., 2014). En revanche, la prévalence peut monter jusqu'à 30 % chez les individus atteints de maladies intercurrentes telles que l'hyperthyroïdisme, le diabète sucré ou une maladie rénale chronique (MCGUIRE et al., 2002).

Une bactériurie est donc identifiée à partir d'un prélèvement urinaire réalisé le plus souvent par cystocentèse afin d'éviter toute contamination exogène. L'échantillon ainsi prélevé est ensuite mis en culture bactérienne et les résultats, de nature quantitative, sont exprimés en unité formant des colonies/ml d'urine (UFC/ml) (WEESE et al., 2011).

- Les cellules épithéliales

Les cellules squameuses et les cellules épithéliales transitionnelles peuvent être identifiées à l'examen d'un culot urinaire à partir d'un microscope. Un faible nombre de ces cellules peut être considéré comme normal. Ici aussi, la nature du prélèvement peut conditionner l'interprétation des résultats. À titre d'exemple, un nombre élevé de cellules squameuses peut être remarqué sur des prélèvements réalisés par cathétérisation urétrale ou par miction spontanée. Cela ne permet donc pas de conclure à une origine rénale en raison d'une forte suspicion de contamination d'origine urétrale ou vaginale. Les cellules épithéliales transitionnelles peuvent avoir elles aussi une origine rénale et ainsi refléter un dommage rénal. Cependant, une origine rénale ne peut être définitivement diagnostiquée qu'avec la présence de cellules épithéliales amassées en forme de cylindres et donc confirmer une atteinte tubulaire (SYME, JEPSON, 2017).

- La cristallurie

Dans un contexte de maladie rénale, la cristallurie peut fournir des informations concernant une éventuelle altération de la fonction tubulaire. Elle peut être observée par microscope à partir d'un culot urinaire. La présence de cristallurie dans les urines de chiens est dépendante du pH urinaire, de la température, de la durée entre le prélèvement et l'observation, et de la concentration en solutés.

*In vitro*, la formation de cristaux survient dans environ 30 % des échantillons urinaires, en particulier lors d'un stockage prolongé (24h > 6h). De plus, la réfrigération augmente à la fois le nombre et la taille des cristaux observés (ALBASAN et al., 2003).

- La cylindrurie

La cylindrurie peut être observée via l'analyse d'un culot urinaire par microscope. Elle apparaît comme un cylindre de structures étirées. Leur présence permet d'identifier une atteinte tubulaire en raison de leur formation dans la partie ascendante de l'anse de Henlé, le tubule distal et le canal collecteurs où le flux tubulaire est le plus ralenti. Les cylindres sont classifiés comme hyalins, granuleux, cireux, graisseux ou cellulaires (épithélial, globules blancs, globules rouges). Ils peuvent également contenir des cristaux ou des micro-organismes ainsi qu'un mélange de diverses origines (SYME, JEPSON, 2017).

## 6) Le ionogramme

Il s'agit d'une analyse biochimique couramment utilisée en médecine vétérinaire visant à déterminer les concentrations en électrolytes plasmatiques. Les électrolytes sont des solutés présents dans l'eau corporelle. Leurs principales fonctions sont la régulation de la pression osmotique et le maintien de l'homéostasie hydro-électrique via des échanges au niveau des membranes cellulaires. Le maintien de cette homéostasie est primordial à la survie de l'organisme.

Le sodium (Na), le potassium (K) et le chlore (Cl) sont les 3 principaux électrolytes plasmatiques.

Le sodium et le chlore sont respectivement le principal cation et anion du fluide extracellulaire. Ces 2 électrolytes sont essentiels au maintien de l'osmolalité et de la tonicité plasmatique. Étant donné que leur concentration est parallèle, les cliniciens se focalisent davantage sur la natrémie afin d'évaluer l'équilibre hydrique.

- Le sodium (Na) est un cation majoritairement extracellulaire. En condition physiologique, les principaux apports en sodium sont alimentaires et hydriques, et son élimination est majoritairement rénale. La régulation de ses concentrations intra et extracellulaires repose essentiellement sur l'action de l'aldostérone qui intervient sur la réabsorption sodique au niveau rénal. Le sodium intervient donc dans le maintien de la pression sanguine ainsi que dans le fonctionnement nerveux et musculaire.
- Le chlore (Cl) est un anion essentiellement extracellulaire. En association avec le sodium, il intervient dans les flux hydriques entre les différents compartiments de l'organisme. De plus, le chlore est également impliqué dans la régulation acido-basique (ROSENBERG, 2017).
- Le potassium (K) est le principal cation intracellulaire de l'organisme. Il est primordial pour le maintien de nombreux processus physiologiques tels que les actions enzymatiques, les conduction nerveuses et musculaires, et plus largement le fonctionnement quotidien des cellules. La perméabilité membranaire et le ratio des concentrations intra et extracellulaires en potassium sont les principaux déterminants de la restauration du potentiel membranaire. Concernant sa répartition, 95% du potassium total corporel est contenu dans le milieu intracellulaire et 5% seulement dans le milieu extracellulaire. En condition physiologique, le potassium est absorbé au niveau du tube digestif (estomac et intestin grêle), distribué à travers tout l'organisme et est excrété majoritairement par le rein (90-95%) et en moindre mesure par le colon (5-10%). La principale régulation du potassium est effectuée par l'aldostérone qui détermine la quantité excrétée au niveau du tubule rénal. De plus, l'insuline est également connue pour accroître le passage du potassium extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Enfin, les changements de pH favorisent aussi les transferts de potassium entre les différents compartiments de l'organisme (DELLA MAGGIORE, 2017).

- Le magnésium (Mg) joue un rôle essentiel dans le processus de multiplication cellulaire. Il permet de stabiliser les réactions de phosphorylation, d'utiliser et de synthétiser le glucose, de supporter le transport des ions et de promouvoir la synthèse de macromolécules. L'étude des désordres liés au magnésium est difficile car 99% du magnésium est compris dans le milieu intracellulaire, ce qui ne laisse que 1% de disponible dans le milieu extracellulaire pour estimer la quantité globale corporelle. Concernant sa répartition au sein de l'organisme, 67% est stocké dans les os avec le calcium et le phosphore, 20% dans les muscles et 10% dans les autres tissus mous. Le magnésium extracellulaire se retrouve sous 3 principales formes : le magnésium ionisé (biologiquement actif) (55%), lié aux protéines (20-30%) et complexé (15-25%).

Actuellement, il n'existe aucun gold standard permettant de déterminer avec certitude un déficit ou un excès de magnésium dans l'organisme. L'homéostasie du magnésium dépend de l'interaction entre 3 fonctions d'organes clés : l'absorption intestinale, le stockage osseux et la filtration/excrétion rénale. Les reins exercent un contrôle prépondérant dans l'équilibre du magnésium via la filtration glomérulaire et la réabsorption dans l'anse ascendante de Henlé et le tubule contourné distal. Enfin, la majeure partie de l'absorption gastro-intestinale se déroule dans le colon (DELLA MAGGIORE, 2017).

- Le calcium (Ca) est l'élément le plus abondant dans l'organisme en raison de sa présence essentielle au sein des os formant le squelette. Il est également nécessaire lors de nombreux processus tels que la transmission de signaux entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire, la conduction nerveuse, la transmission neuromusculaire, la contraction musculaire, la coagulation sanguine, la sécrétion d'hormones et le métabolisme hépatique du glycogène. Le squelette agit comme un réservoir de calcium pour corriger toutes altérations de la calcémie. De plus, le calcium peut également être absorbé ou excrété au niveau des reins et des intestins. Les concentrations en calcium circulant sont contrôlées via un récepteur sensible (une protéine-G). Cette protéine-G est présente à la surface de cellules situées au niveau des glandes parathyroïdes, des reins, du cartilage et des os. Les concentrations en calcium plasmatique demeurent dans les valeurs physiologiques grâce à 4 principaux facteurs : la parathormone (PTH), les protéines parathormone-like (PTHrP), le calcitriol et la calcitonine. Le calcium extracellulaire est retrouvé sous 3 formes dans la circulation sanguine. Une forme ionisée physiologiquement active à hauteur de 50%, une forme chélatée associée au lactate, citrate ou bicarbonate à hauteur de 10% et une forme liée aux protéines de transport à hauteur de 40%. Le pourcentage de calcium présent sous différentes formes peut varier significativement en fonction des concentrations en albumine, de l'équilibre acido-basique ou de la présence de chélateurs (MELLANBY, 2017).

- Le phosphore (P) est essentiel pour le bon fonctionnement cellulaire et représente le principal anion intracellulaire. La majorité du phosphore compris dans l'organisme se retrouve dans les os. Bien que le phosphore soit présent à la fois sous forme organique et inorganique dans le plasma, c'est la forme inorganique qui est le plus souvent mesurée en clinique. La régulation physiologique du phosphore est corollaire à celle du calcium (MELLANBY, 2017).

- Les bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) représentent le principal tampon extracellulaire prévenant les larges fluctuations de pH. Il joue donc un rôle prépondérant dans le maintien de l'équilibre acido-basique. Les bicarbonates sont présents à des concentrations relativement importantes au sein de l'organisme. Ils sont générés par les cellules tubulaires rénales et participent à l'équation de l'acide carbonique en permettant la formation de  $\text{CO}_2$  qui peut facilement être éliminé via la respiration.

Équation de l'acide carbonique :  $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \Leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \Leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

Or, les changements de  $\text{CO}_2$  influencent grandement les concentrations en  $\text{H}^+$  et donc le pH. Si l'élimination du  $\text{CO}_2$  augmente lors d'une élévation de la fréquence respiratoire, alors l'acide carbonique ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) se dissocie en retour pour former plus de  $\text{CO}_2$ . En conséquence, les ions  $\text{H}^+$  et les bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) se combinent pour former davantage d'acide carbonique ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Ainsi, l'élimination du  $\text{CO}_2$  via la ventilation diminue efficacement les concentrations en ions  $\text{H}^+$  et augmente le pH. Inversement, si les concentrations en  $\text{CO}_2$  augmentent en raison d'une hypoventilation, le pH diminue.

*In fine*, le système tampon des bicarbonates est un système ouvert qui participe au maintien de l'équilibre acido-basique tant que le système respiratoire demeure fonctionnel. Dans cette étude, une approximation des concentrations en bicarbonates est réalisée via la mesure en  $\text{CO}_2$  total ( $\text{tCO}_2$ ) (KERL 2\*, 2017).

## **C. Influence d'un traitement corticoïdes à doses immunosuppressives sur la fonction rénale chez le chien sain *versus* souffrant d'une affection dysimmunitaire**

### **1. Le débit de filtration glomérulaire (DFG)**

Il a été démontré dans plusieurs études qu'un traitement à base de glucocorticoïdes entraîne une augmentation du débit de filtration glomérulaire chez les chiens sains (DAVIS et al. 1953 ; HALL et al. 1980 ; BAAS et al. 1984 ; KUBOTA et al. 2001 ; SMETS et al. 2012 ; TINKLENBERG et al. 2020), (*cf.* Tableau 3).

Tableau 3 : Pourcentage d'augmentation du DFG par rapport à la valeur de base (valeur témoin) publiés dans la littérature scientifique

Références	Taille de l'échantillon	Molécule utilisée	Dose	Durée (jours)	Valeurs de l'augmentation en % (moy +/- EC)
HALL et al., 1980	6	Méthylprednisolone	10 mg/kg SID	10	19 +/- 5 %
BAAS et al., 1984	8	Cortisol	8 mg/kg BID	26	23 +/- 9 %
KUBOTA et al., 2001	9	Dexaméthasone	0,5 mg/kg SID	7	14 +/- 2 %
TINKLENBERG et al., 2020	8	Prednisolone	0,5 mg/kg SID	5	20,5 +/- 60,2 %
			1 mg/kg SID	5	20,9 +/- 49,3 %
			2 mg/kg SID	5	23,1 +/- 30,48 %
			4 mg/kg SID	5	50,28 +/- 70,3 %

Moy : moyenne ; EC : écart-type

Les mécanismes liés à cette augmentation du DFG sont mal connus. Chez les mammifères, certaines études mettent en avant quelques facteurs tels que la pression sanguine dans les capillaires, la pression dans le tubule proximal, le coefficient de filtration et le débit plasmatique rénal (BRENNER, HUMES, 1977 ; OTT et al., 1976).

D'autres travaux identifient qu'un traitement à base de glucocorticoïdes chez le chien sain engendre une vasodilatation rénale d'origine indéterminée. L'une des explications repose sur l'action inhibitrice des corticoïdes sur la production de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, hormone ayant des propriétés vasoconstrictrice (KUBOTA et al., 2001). Une autre action des glucocorticoïdes porte également sur le contrôle de l'hémodynamisme rénal via une action vasodilatatrice sélective sur l'artériole afférente. Ce mécanisme, pour l'heure mal connu, reposerait sur une action stimulatrice des corticoïdes sur les oxydes nitriques, facteurs ayant des propriétés vasorelaxantes (DE MATTEO, MAY, 1997).

Une autre cause pouvant expliquer cette augmentation du DFG serait due à une augmentation de la pression artérielle menant à une élévation de la pression intraglomérulaire (SCHELLENBERG et al., 2008). Néanmoins, cette augmentation de la pression artérielle due aux corticoïdes n'est pas retrouvée dans toutes les études (TINKLENBERG et al. 2020) sachant qu'une hausse de la pression artérielle jusqu'à 150 mmHg n'est pas censée impacter le DFG grâce aux mécanismes d'autorégulation (LUBBERINK, VOORHOUT, 1989 ; NAVAR et al., 1982).

Il semblerait également que cette augmentation du DFG soit également liée à l'action des glucocorticoïdes sur les métabolismes glucidiques et protéiques. De fait, il a été établi qu'un excès de corticoïdes peut générer une hyperglycémie associée à une glucosurie ainsi qu'une augmentation des acides aminés circulant dans le plasma due au catabolisme des protéines (DAVID et al., 1970). Suite à l'observation de ce phénomène, des expérimentations ont montré qu'une augmentation des concentrations sanguines en glucose et en acides aminés provoque une élévation marquée du DFG et du flux sanguin rénal (PITTS, 1935 ; BROCHNER-MORTENSEN, 1973 ; MANNING, 1987 ; BAYLIS et al., 1990). Néanmoins, le mécanisme exact par lequel cette augmentation des concentrations en glucose et des acides aminés dans le sang engendre une élévation du DFG et du flux sanguin rénal reste obscur.

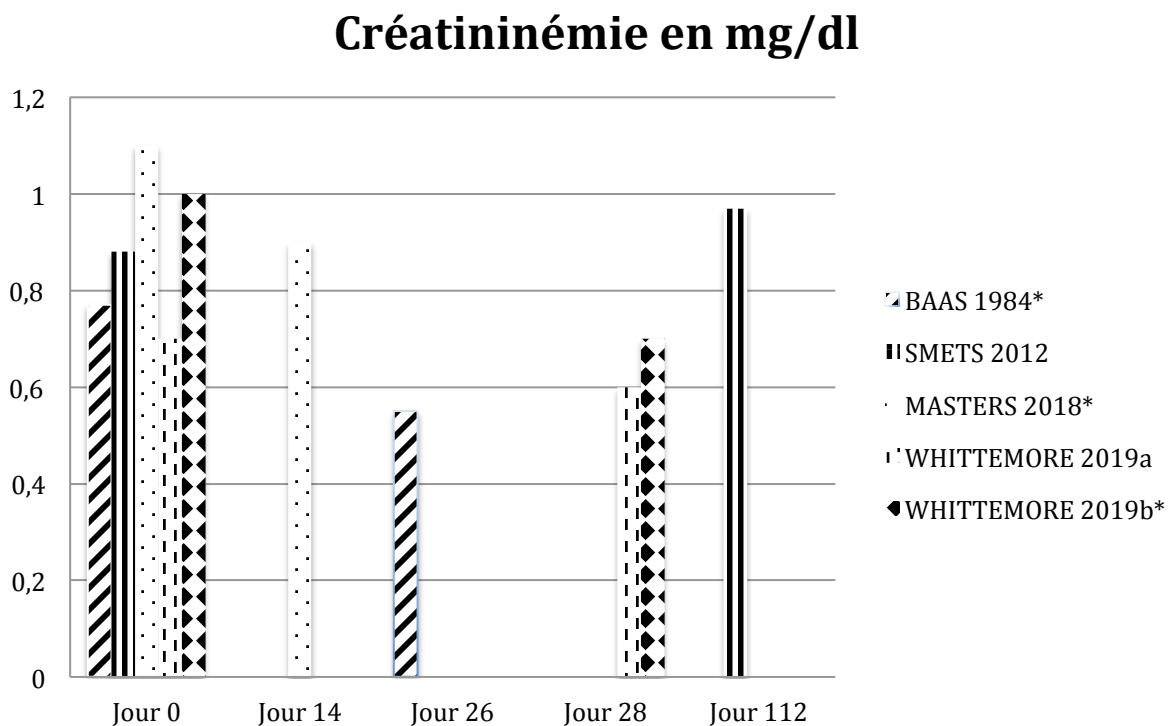
Enfin, les travaux de Smets en 2012 ont montré que l'augmentation de DFG notée lors d'un traitement aux glucocorticoïdes était réversible. En effet, les animaux de cette étude ont retrouvé leur valeur basale 8 semaines après l'arrêt du traitement.

À la connaissance de l'auteur, aucune recherche n'a encore montré les effets d'un traitement aux glucocorticoïdes sur le DFG chez le chien souffrant d'une affection dysimmunitaire.

## 2. La créatinine

D'après plusieurs études, un traitement aux glucocorticoïdes abaisse significativement les concentrations plasmatiques en créatinine chez le chien sain (BAAS et al. 1984 ; MASTERS et al. 2018 ; WHITTEMORE et al. 2019b). Néanmoins, d'autres recherches n'ont pas mis en évidence de modifications significatives suite à la prise de glucocorticoïdes (SMETS et al. 2012 ; WHITTEMORE et al. 2019a) (cf. Graphique 1).

**Graphique 1 : Valeurs de la concentration plasmatique en créatinine chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)**



Les valeurs sont exprimées en moyennes sauf pour Whittemore 2019a et Whittemore 2019b où il s'agit de médianes de série.

Jour 0 : valeurs des chiens non traités

Jour n : valeurs des chiens après 14, 26, 28 ou 112 jours de traitements

\* valeur significativement différente entre les chiens avant et après traitement

Cette baisse de la créatininémie reste en corrélation avec l'augmentation cortico-induite du DFG. De plus, la fonte musculaire entraînée par la prise de glucocorticoïdes peut également jouer un rôle prépondérant (MASTERS et al., 2018).



L'étude réalisée par Masters en 2018 a démontré un retour aux valeurs physiologiques de toutes les variables biochimiques 21 jours après arrêt du traitement aux glucocorticoïdes.

À la connaissance de l'auteur, aucune étude n'a encore montré les effets d'un traitement aux glucocorticoïdes sur la créatinine chez le chien atteint de maladie auto-immune.

### **3. La SDMA**

À la connaissance de l'auteur, aucune étude n'a encore montré les effets d'un traitement aux glucocorticoïdes sur la SDMA chez le chien sain ou malade.

### **4. L'urée**

D'après quelques études, les concentrations plasmatiques en urée chez le chien sain ne semblent pas être influencées par un traitement aux glucocorticoïdes (SMETS et al. 2012; MASTERS et al. 2018 ; WHITTEMORE et al. 2019a ; WHITTEMORE et al. 2019b).

### **5. La densité urinaire**

La prise de glucocorticoïdes entraîne une diminution de la densité urinaire chez le chien sain (WATERS et al., 1997 ; MASTERS et al., 2015) (*cf* Graphique 2). Les 2 études réalisées par Whittemore en 2019 n'ont pas donné de résultats significatifs.

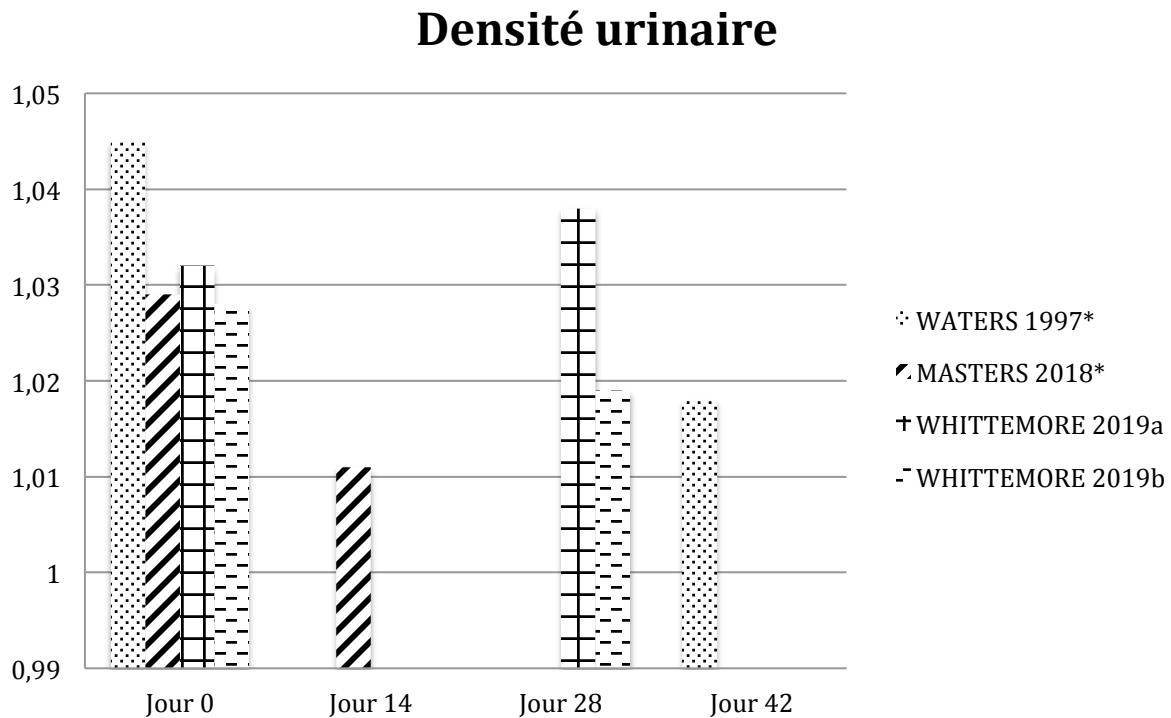
Il est actuellement reconnu que les glucocorticoïdes inhibent la synthèse, la sécrétion et l'action de l'hormone antidiurétique (= vasopressine = ADH). Or, cette hormone est l'agent principal de la régulation de l'excrétion d'eau au niveau du rein. En conséquence, la dérégulation de ce mécanisme entraîne un syndrome de polyuro-polydipsie associé à une diminution de la densité urinaire chez les chiens recevant une corticothérapie.

Cette baisse constatée de la densité urinaire est due en partie à une action inhibitrice des glucocorticoïdes sur la vasopressine (MASTERS et al., 2018). Plusieurs hypothèses entrent ainsi en jeu pour expliquer les mécanismes régulateurs.

Tout d'abord, les glucocorticoïdes peuvent avoir une action modulatrice sur la sensibilité des osmorécepteurs et contribuent donc à diminuer la réponse de l'ADH à un stimulus osmotique (BIEWENGA et al., 1991). Ils peuvent exercer une action inhibitrice directe sur la synthèse d'ADH et/ou sur sa libération au niveau de l'hypothalamus (PAPANEK, RAFF, 1994). Ils peuvent également jouer un rôle dans la résistance du rein à l'action de la vasopressine au niveau du système tubulaire distal (JOLETS et al., 1980).

Enfin, l'inhibition de l'ADH par les glucocorticoïdes réduit également la réabsorption d'urée, diminuant ainsi le gradient médullaire et limitant donc la capacité à concentrer les urines (BALTAR et al., 2016). Un autre mécanisme corolaire à ce dernier est donc la perte passive d'urée lors de flux urinaires élevés (BAAS et al., 1984).

**Graphique 2 : Valeurs de la densité urinaire chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)**



Les valeurs sont exprimées en moyennes sauf pour Whittemore 2019a et Whittemore 2019b où il s'agit de médianes de série.

Jour 0 : valeurs des chiens non traités

Jour n : valeurs des chiens après 14, 26, 28 ou 42 jours de traitements

\* valeur significativement différente entre les chiens avant et après traitement

## 6. Le pH urinaire

Une diminution du pH urinaire est constatée chez le chien sain suite à un traitement aux glucocorticoïdes. Cette diminution est probablement due à une augmentation de la sécrétion tubulaire en ion H<sup>+</sup> (MASTERS et al., 2018).

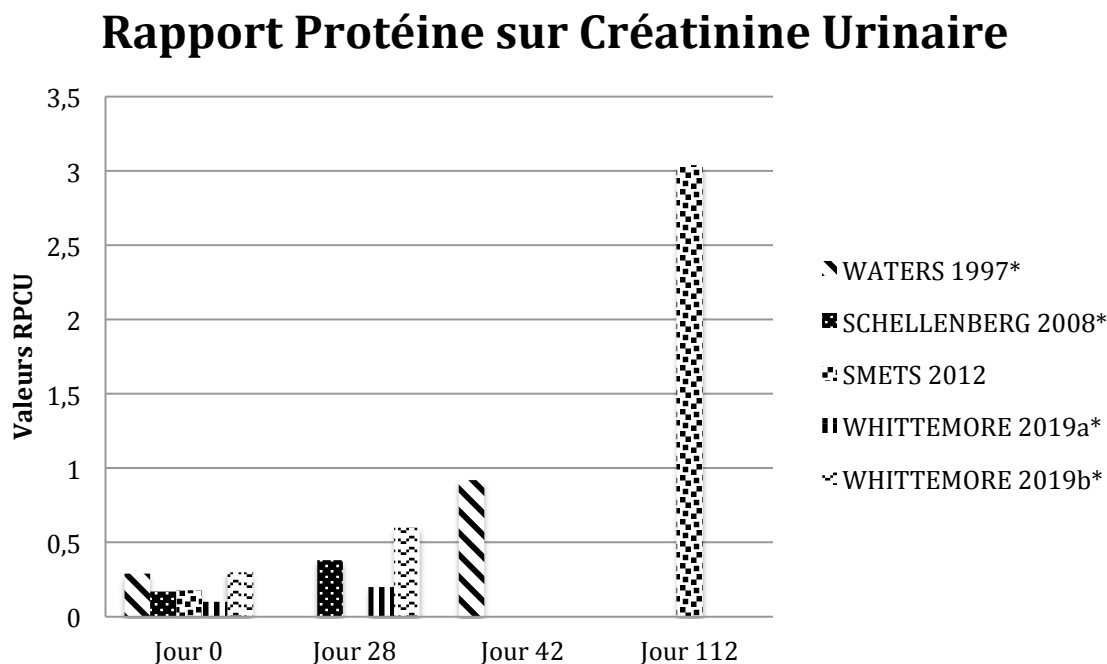
## 7. La glucosurie

Les études sont très contrastées concernant l'impact d'un traitement aux corticoïdes sur la glucosurie chez le chien sain. Un certain nombre d'entre elles démontre une augmentation de la quantité d'urine émise sans glucosurie (LEVITT, BADER, 1951 ; JOLLES et al., 1980). À l'inverse, une étude de David en 1970 fait état d'une augmentation de la glucosurie.

## 8. La protéinurie : Ratio Protéines sur Créatinine Urinaires

D'après la littérature scientifique, un traitement à base de glucocorticoïdes provoque une protéinurie via une augmentation du RPCU chez les chiens sains (WATERS et al., 1997 ; SCHELLENBERG et al., 2008 ; SMETS et al. 2012 ; WHITTEMORE et al., 2019a ; 2019b) (cf. Graphique 3).

Graphique 3 : Valeurs du RPCU chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)



Les valeurs sont exprimées en médianes de série sauf pour WALTERS 1997 où il s'agit de moyennes.

Jour 0 : valeurs des chiens non traités

Jour n : valeurs des chiens après 28, 42 ou 112 jours de traitements

\* valeur significativement différente entre les chiens avant et après traitement

Les expérimentations menées par Waters en 1997 et Schellenberg en 2008 ont permis de mettre en évidence une protéinurie marquée chez certains individus. Respectivement 7 chiens sur 9 et 2 chiens sur 6 ont présentés un RPCU supérieur au seuil de 0,5.

Une autre étape dans le diagnostic de la protéinurie est la qualification de l'atteinte. L'origine peut être glomérulaire, tubulaire ou mixte. Une atteinte de la fonction glomérulaire se traduit par le passage de protéines à haut poids moléculaire avec une protéinurie macromoléculaire (> 60 000 Daltons). Une atteinte de la fonction tubulaire est marquée par une incapacité à réabsorber les protéines normalement filtrées avec une protéinurie micromoléculaire (< 40 000 Daltons). La présence d'une protéinurie macro et micromoléculaire est caractéristique d'une atteinte à la fois glomérulaire et tubulaire. Afin de différencier ces atteintes, il convient donc de réaliser une électrophorèse des protéines urinaires (SCHULTZE, JENSEN, 1989). Les travaux de Waters en 1997 et Schellenberg en 2008 ont inclus cet examen au sein de leur protocole expérimental.

La présence d'albumine (69 000 Daltons) a été mise en évidence dans les 2 études et prouve donc que la protéinurie provoquée par un traitement aux glucocorticoïdes est potentiellement due à une atteinte glomérulaire. Néanmoins, les mécanismes par lesquels les glucocorticoïdes causent cette atteinte glomérulaire n'ont pas encore été trouvés. Plusieurs hypothèses ont été avancées. L'une d'elle fait état d'une augmentation par retard de clairance des complexes immuns (GERMUTH et al., 1968).

Une autre hypothèse concerne l'hypertension systémique cortico-induite et l'augmentation de la pression intraglomérulaire résultant d'altérations hémodynamiques tels que l'élévation du flux plasmatique rénal et du débit de filtration glomérulaire (WATER et al., 1997), (SCHELLENBERG et al., 2008).

Concernant la réversibilité de la protéinurie, les résultats diffèrent quelque peu d'une étude à l'autre. Dans l'expérimentation de Schellenberg en 2008, le RPCU retrouve à nouveau des valeurs physiologiques 1 mois après l'arrêt des traitements aux glucocorticoïdes. Les électrophorèses réalisées ont mis en évidence une baisse d'intensité de la bande correspondant à l'albumine dès 5 jours et un retour à la normale 28 jours après l'arrêt du traitement. En revanche, les travaux de Smets en 2012 mettent en avant une persistance des changements structuraux rénaux 56 jours après l'arrêt du traitement aux corticoïdes. Ces résultats sous entendent 2 possibilités. Soit les lésions rénales sont dépendantes de l'âge et non du traitement, et continuent donc leur progression physiologique avec le temps. Soit la récupération de la fonction glomérulaire est un processus long qui s'inscrit dans le temps ou alors que les lésions sont irréversibles.

Les maladies à médiation immune peuvent affecter directement le glomérule provoquant ainsi une protéinurie d'origine glomérulaire (CENTER et al., 1987). Comme vu précédemment, les glucocorticoïdes peuvent aussi promouvoir une protéinurie et des dommages glomérulaires.

En conséquence, les chiens traités avec des glucocorticoïdes pour lutter contre les maladies auto-immunes peuvent développer une protéinurie provenant d'une atteinte glomérulaire à médiation immune, d'une atteinte glomérulaire cortico-induite ou des deux (WATERS et al., 1997).

## **9. La bactériurie et la pyurie**

Selon plusieurs études, les chiens atteints de maladie auto-immune recevant des traitements aux glucocorticoïdes sur le long terme sont plus sujets à développer des ITU associant une bactériurie et une pyurie (IHRKE et al., 1985 ; TORRES et al., 2005). D'après Ihrke en 1985 et Torres en 2005, respectivement 39% et 18,1% des chiens sous corticothérapie ont développé des ITU. Dans la majeure partie des cas, il s'agit d'ITU subcliniques pour lesquelles aucun des propriétaires n'a constaté de signes cliniques.

La principale bactérie isolée lors des mises en culture au sein de ces 2 études est *Escherichia coli* non-hémolytique. Ce résultat est cohérent avec d'autres études dans lesquelles *E. coli* est le principal agent bactérien pathogène du tractus urinaire chez le chien.

## 10. Le ionogramme

D'après la littérature, une baisse significative de la kaliémie est constatée suite à un traitement aux glucocorticoïdes chez le chien sain (BAAS et al., 1984 ; WATERS et al., 1997 ; BALTAR et al., 2016) (*cf.* Graphique 4a). À l'inverse, les travaux de Lohmeier en 1982 ont mis en évidence une augmentation significative et inexplicable de la kaliémie suite à l'administration de cortisol à 2 mg/kg/j sur une période de 10 jours. Les concentrations plasmatiques en potassium sont retournées à leurs valeurs basales 4 jours après l'arrêt du traitement. Enfin, les études de Hall en 1980 et Masters en 2018 n'ont pas mis en évidence de changements significatifs de la kaliémie.

D'après Baltar en 2016, la réduction de la kaliémie lors d'un traitement à la méthylprednisolone ne semble pas dépendre de facteurs tels que l'âge ou le poids mais plutôt du sexe de l'animal. Les résultats laissent suggérer que les mâles récupèrent mieux ou du moins sont plus résistants au développement d'une hypokaliémie.

L'un des mécanismes pouvant expliquer cette hypokaliémie est lié à l'action de l'insuline. Les individus subissant une thérapie à base de glucocorticoïdes ont tendance à développer une résistance à l'insuline menant à l'installation d'une hyperglycémie et d'une hyperinsulinémie. Or, l'insuline augmente l'activité des pompes Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> stimulant l'entrée de potassium à l'intérieur des cellules et faisant ainsi diminuer la kaliémie. De plus, un autre mécanisme corolaire se met en place via l'action stimulatrice des glucocorticoïdes sur les récepteurs β-2. Les β-2 agonistes et les catécholamines sont capables eux aussi de stimuler les pompes Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (ARZEL-HEZODE et al., 2009).

En conséquence, ces stimulations de pompes Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> peuvent conduire à une hypokaliémie non pas via une augmentation de l'excrétion rénale mais plutôt du fait d'un changement des concentrations en potassium entre l'intra et l'extracellulaire (MANDAL, 2014). Cependant, ces mécanismes ne suffisent pas à expliquer à eux seuls cette hypokaliémie.

Cette diminution des concentrations plasmatiques en potassium peut être secondaire à l'effet minéralocorticoïdes des glucocorticoïdes (DE MORAIS, 1992). En effet, l'action minéralocorticoïde a pour conséquence l'excrétion de potassium, de calcium, d'hydrogène et de chlore d'une part, et la réabsorption de sodium d'autre part. La méthylprednisolone est certes connue pour avoir une très faible action minéralocorticoïde mais elle peut toutefois faire augmenter la rétention en sodium.

L'excès de sodium ainsi généré peut causer un déséquilibre menant à une augmentation de l'excrétion en potassium afin de restaurer la neutralité en électrolytes (DI BARTOLA, DE MORAIS, 2012).

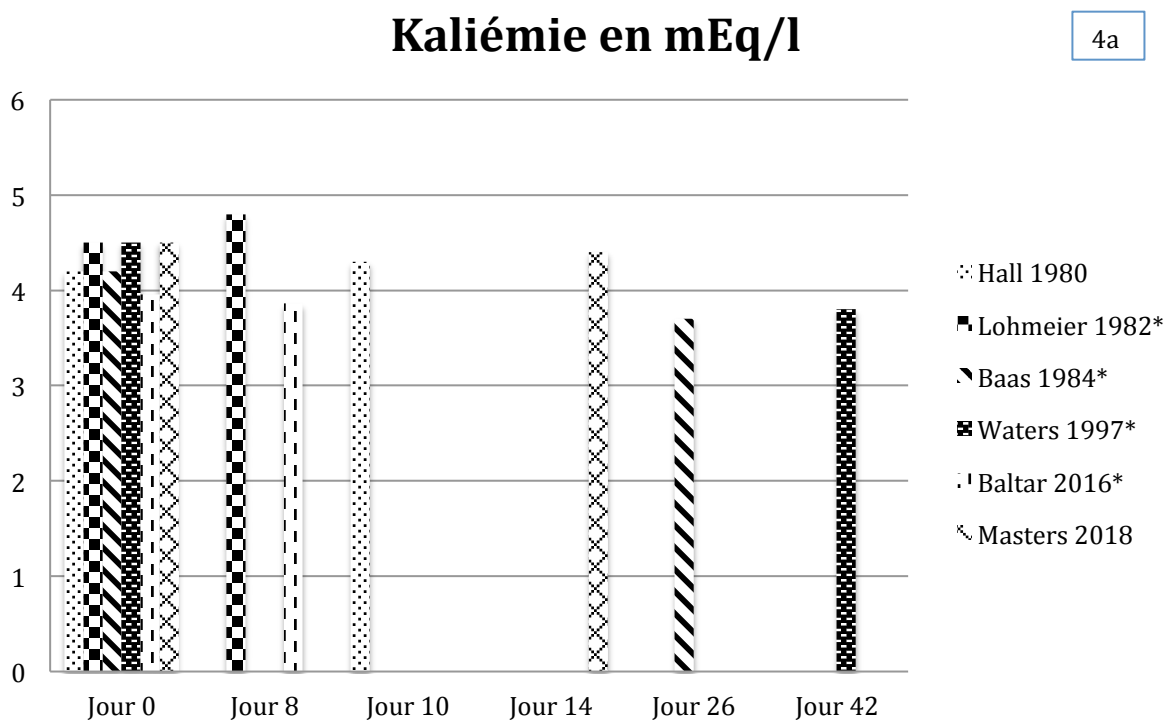
Malgré l'action minéralocorticoïde présumée des glucocorticoïdes, la majorité des études ne mettent pas en évidence de changement significatif de la concentration plasmatique en sodium chez le chien sain (HALL et al., 1980 ; LOHMEIER, KASTNER, 1982 ; MASTERS et al., 2018) (*cf.* Graphique 4b). À l'inverse, une étude de Baas en 1984 met en avant une baisse significative de la natrémie.

L'absence observée d'effet minéralocorticoïde des glucocorticoïdes dans ces études est probablement due au dosage et à la durée. Il semble en effet que des traitements à doses anti-inflammatoires sur de courtes périodes limitent l'effet aldostérone-like.

D'après certaines études, un traitement aux glucocorticoïdes semble également engendrer une baisse significative de la concentration plasmatique en chlore menant à une hypochlorémie chez la plupart des chiens sains (WATERS et al., 1997 ; MASTERS et al., 2018) (cf. Graphique 4c). Comme vu précédemment, cette hypochlorémie peut être secondaire à l'effet minéralocorticoïde des glucocorticoïdes (DE MORAIS, 1992). Malgré le faible pouvoir minéralocorticoïde de la prednisolone (FELDMAN, NELSON, 1987), les doses utilisées dans l'étude de Waters en 1997 peuvent avoir été assez élevées pour générer un effet aldostérone-like. Néanmoins, l'étude de Masters en 2018 met en avant un tout autre mécanisme pour expliquer cette hypochlorémie. En effet, les glucocorticoïdes peuvent être à l'origine d'une stimulation d'acides endogènes et d'une sécrétion tubulaire rénale d'ions hydrogènes accompagnés de chlore, participant ainsi à abaisser les valeurs de la chlorémie.

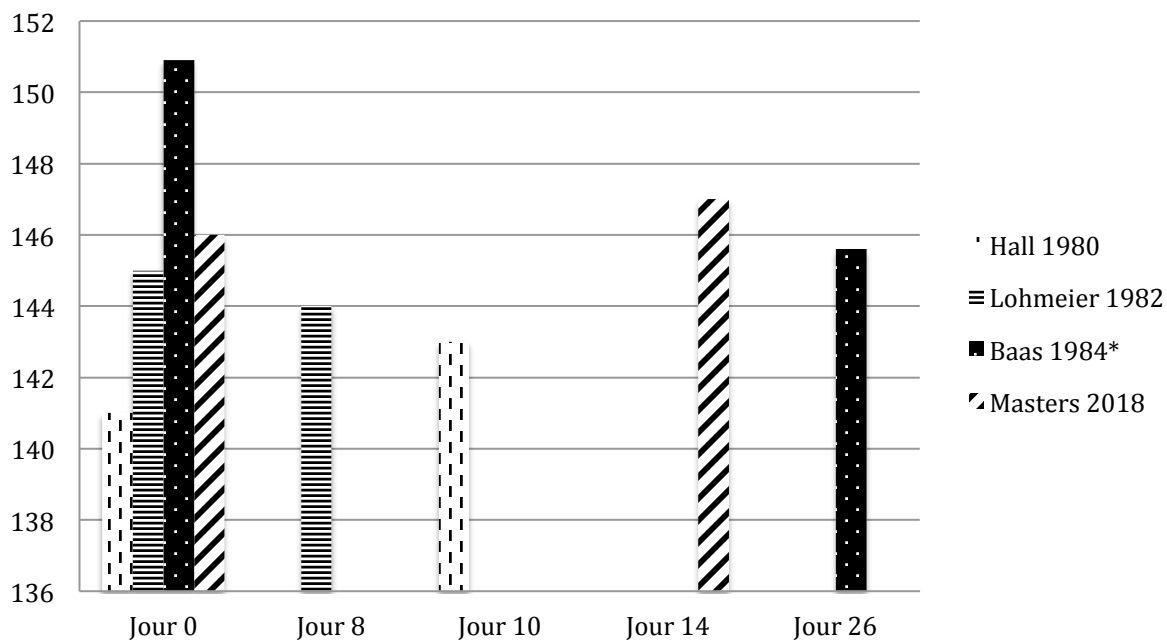
Concernant les autres variables du ionogramme, peu d'études s'intéressent au sujet. Les travaux de Masters en 2018 et Tinklenberg en 2020 sont les seules connues à ce jour par l'auteur. D'après leurs résultats, seul le magnésium présente une augmentation significative de ses concentrations plasmatiques suite à la l'administration de prednisolone. Les bicarbonates, le calcium et le phosphore ne présentent aucune modification significative.

Graphique 4 : Valeurs du ionogramme chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)



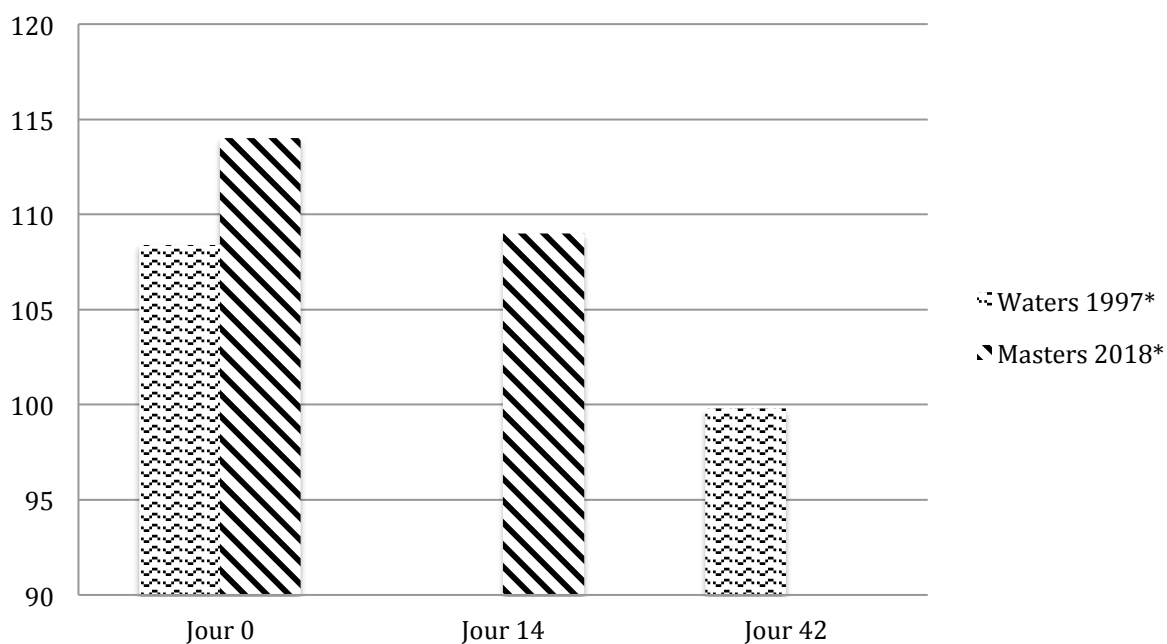
## Natrémie en mEq/l

4b



## Chlorémie en mEq/l

4c



Les valeurs sont exprimées en moyennes.

Jour 0 : valeurs des chiens non traités

Jour n : valeurs des chiens après 8, 10, 14, 26 ou 42 jours de traitements

\* valeur significativement différente entre les chiens avant et après traitement

## 11. La pression artérielle sanguine

Au regard du graphique 5, les études traitant de l'influence d'une corticothérapie sur la pression artérielle sanguine chez le chien sain présentent des résultats contrastés.

Certaines études objectivent une diminution significative de la pression artérielle moyenne (PAM) (Hall et al. 1980 ; Lohmeier, Kastner 1982) alors que d'autres obtiennent une augmentation significative (Kubota et al., 2001 ; Schellenberg et al., 2008). Selon une autre étude de Nakamoto sortie en 1992, une dose de 0,1 mg/kg/j de dexaméthasone n'entraîne pas ou peu de modification de la PAM. En revanche, cette même étude a mis en évidence qu'une dose de 0,5 mg/kg/j de dexaméthasone provoque une élévation significative de la PAM. Plus récemment, une publication de Lee en 2017 met en avant une augmentation non significative de la pression artérielle systolique (PAS). Un an plus tard, les travaux de Masters en 2018 montrent une élévation significative de la PAS après 1 semaine de corticothérapie bien que celle-ci ne soit pas retrouvée de manière significative après 2 semaines. Enfin, les travaux plus récents de Tinklenberg en 2020 ne présentent aucune variation significative de la pression artérielle sanguine et ce malgré 4 posologies différentes et successives de prednisolone (0,5, 1, 2 et 4 mg/kg/j).

L'utilisation de glucocorticoïdes peut générer une baisse de la pression artérielle via une diminution de la résistance vasculaire périphérique ou une augmentation du DFG et des pertes en sel et en eau (Davis et al. 1953 ; Hall et al. 1980).

De plus, leur action réductrice sur la sécrétion d'ACTH, hormone participant à l'augmentation de la pression artérielle, peut également contribuer à la diminution (Hall et al. 1980). Enfin, les glucocorticoïdes génèrent une translocation des fluides du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. Ainsi, lors de chronicité, ils seraient à l'origine d'une diminution progressive du volume sanguin total (Lohmeier, Kastner 1982).

Inversement, les glucocorticoïdes peuvent également être à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle. Il est couramment admis que l'utilisation de glucocorticoïdes à des doses élevées génère une activité minéralocorticoïde. Différents mécanismes explicatifs sont relatés dans la littérature scientifique. D'une part, les minéralocorticoïdes provoquent une rétention en sodium pouvant être à l'origine de l'élévation du volume circulant (DOTSCH et al., 2001). D'autre part, ils stimulent le système rénine-angiotensine et activent les systèmes vasoconstricteurs tout en inhibant les systèmes vasodilatateurs périphériques (SARUTA et al., 1986). Enfin, ils semblent promouvoir la sensibilité aux catécholamines endogènes (Martínez et al., 2005).

Aussi, l'étude de Nakamoto en 1992 émet l'hypothèse que l'utilisation de glucocorticoïdes à haute dose peut inhiber les systèmes kinine-kallikréine et prostaglandine, tous deux impliqués dans la régulation de la pression artérielle dans un contexte d'hypertension.

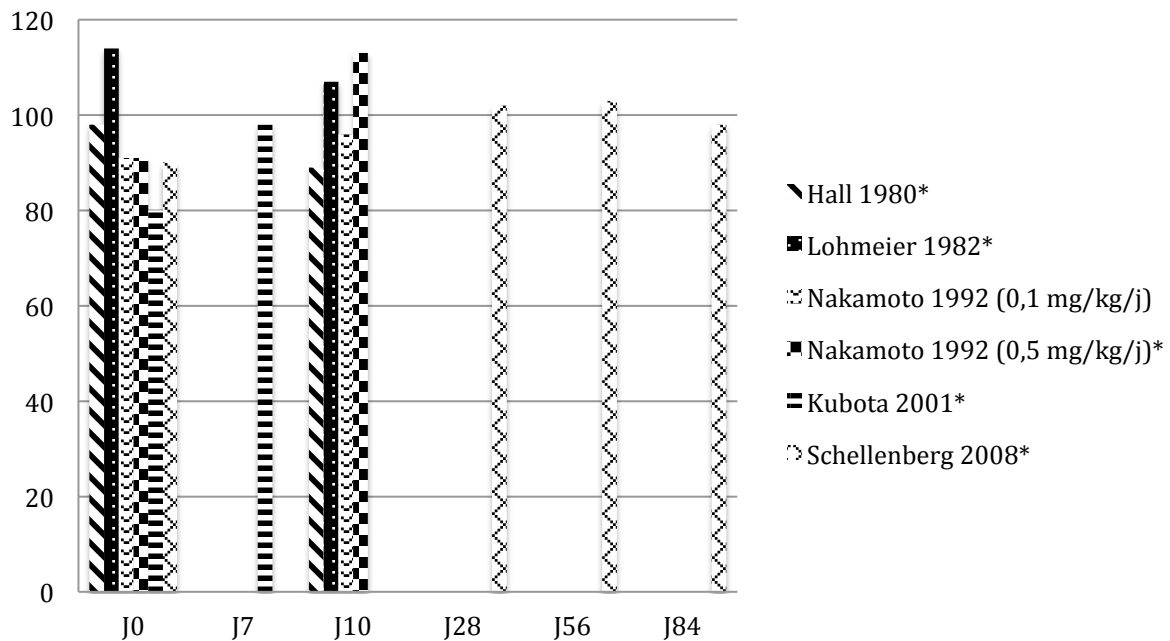
Une autre hypothèse pouvant expliquer cette augmentation de pression artérielle repose sur la prise de mesure de la PAS. En effet, il est possible qu'une mesure réalisée sur quelques minutes ne soit pas représentative de la pression sanguine moyenne au cours d'une journée. La mesure peut également être faussement élevée en raison du stress de l'animal en milieu hospitalier (Hall et al. 1980).



Enfin, quelques soient les modifications à la hausse ou à la baisse, la pression artérielle revient à sa valeur basale rapidement après l'arrêt du traitement. 10 jours après arrêt selon les travaux de Hall en 1980, et dès 5 jours après dans l'étude de Schellenberg en 2008.

**Graphique 5 : Valeurs des pressions artérielles moyennes chez le chien sain avant et après traitements aux glucocorticoïdes (d'après la littérature)**

## Pression artérielle moyenne en mmHg



Les valeurs sont exprimées en moyennes sauf pour Schellenberg 2008 où il s'agit de médianes de série.

Jour 0 : valeurs des chiens non traités

Jour n : valeurs des chiens après 7, 10, 28, 56 ou 84 jours de traitements

\* valeur significativement différente entre les chiens avant et après traitement

À la connaissance de l'auteur, aucune recherche n'a encore montré les effets d'un traitement aux glucocorticoïdes sur la pression artérielle chez le chien souffrant d'affection dysimmunitaire.

## **Deuxième partie : Étude expérimentale**

## A. Matériels et méthode

L'objectif de cette étude est de décrire l'impact d'un traitement corticoïde à dose immunosuppressive, à court et moyen termes, sur la fonction rénale et l'équilibre hydro-électrique chez le chien atteint de maladie à médiation immune.

À l'instar des études réalisées sur le chien sain, l'hypothèse principale est que ce traitement génère une hyperfiltration rénale associée à une protéinurie.

Cette étude a été réalisée avec le CHUVAC de l'École Nationale vétérinaire de Toulouse et a été validée par le comité d'éthique interne à l'ENVT.

### 1. Animaux

Les chiens éligibles dans cette étude prospective devaient présenter une maladie à médiation immune primaire et ne pas avoir reçu de traitements immunomodulateurs dans le mois précédent leur inclusion.

Chaque chien inclus a été identifié de la manière suivante : Dyscord + numéro d'inclusion. De plus, pour chacun d'entre eux, le propriétaire a signé un consentement éclairé.

#### 1) Critères d'inclusion

Pour pouvoir être inclus dans cette étude, les chiens devaient donc présenter une maladie auto-immune stable ne nécessitant pas de traitement d'urgence à base de corticoïdes (*ie* : Polyarthrite auto-immune ; Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) répondant aux corticoïdes ; Lupus canin ; Dermatite atopique canine ; Syndrome méningite artérite répondant aux corticoïdes ; Méningo-encéphalite granulomateuse, nécrotique ou d'origine inconnue ; Pemphigus complexe ; Anémie hémolytique ou thrombocytopénie à médiation immune stable).

Les chiens inclus étaient autorisés à recevoir les traitements suivants :

- Antiparasitaires internes et externes
- Antibiotiques (à l'exception des aminoglycosides)
- Antiémétiques, antiacides gastriques, protecteurs gastriques
- Médicaments permettant une gestion de la douleur (à l'exception des anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Traitement immunosuppresseur n'affectant pas la fonction rénale

## **2) Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants :

- Animal critique nécessitant un traitement immunosuppresseur ne permettant pas la réalisation initiale d'un débit de filtration glomérulaire
- Traitement avec des glucocorticoïdes ou autres molécules affectant la fonction rénale dans les 14 jours précédents
- Impossibilité de réaliser une collecte de sang ou d'urine suffisante ou adéquate
- Diagnostic d'une maladie concomitante pouvant affecter la fonction rénale pendant la période d'étude
- Âge inférieur à 1 an pour les petites races (<15 kg) ou 1,5 ans pour les races moyennes et géantes (>15 kg)
- Prise de nourriture dans les 8 heures précédant l'échantillonnage

## **2. Protocole**

L'étude a employé un modèle de mesures répétées, chaque chien étant son propre contrôle. Toutes les données ont été collectées en 4 phases numérotées de 1 à 4.

Phase 1 : À l'inclusion, pas de traitement (J<sub>0</sub>)

Phase 2 : Après 7 jours de traitement (J<sub>7</sub>)

Phase 3 : Après 30 jours de traitement (J<sub>30</sub>)

Phase 4 : Après 90 jours de traitement (J<sub>90</sub>)

À la suite de sa première phase, l'animal recevait un traitement immuno-modulateur par voie orale, deux fois par jour (Prednisolone 1,5 à 2 mg/kg BID).

Pour chaque phase de contrôle, le chien était admis à jeun le matin même aux hôpitaux de médecine. Il était ensuite logé en cage d'hospitalisation avec uniquement de l'eau à disposition jusqu'à sa sortie en fin de journée.

En fonction du contrôle clinique et biologique effectué 5 à 8 jours après le début du traitement, les doses étaient progressivement diminuées selon l'évaluation du clinicien. Des traitements de supports et des traitements symptomatiques étaient autorisés tant qu'ils n'étaient pas connus pour affecter la fonction rénale.

Le succès du traitement est défini comme un animal ne présentant plus de signes cliniques ou biologiques de sa maladie, alors qu'un échec du traitement correspond à une amélioration clinique ou biologique non suffisante. L'échec du traitement n'est pas considéré comme une raison suffisante d'exclusion d'un animal, d'autant que d'autres thérapies immunosuppressives peuvent être utilisées pour stabiliser la maladie de l'animal si besoin.

### 3. Variables d'intérêt

Le débit de filtration glomérulaire (DFG), déterminé par la méthode de la clairance de la créatinine exogène, la biochimie et l'analyse d'urine complète, incluant le ratio protéinurie sur créatininurie (RPCU) et l'électrophorèse des protéines urinaires, ont été obtenus avant et après 7, 30 et 90 jours de traitements.

#### 1) Variables quantitatives

##### a. Variables mesurées

##### ***La pression artérielle systolique***

Le matin même des jours d'expérience, la pression artérielle était mesurée au calme, après une acclimatation de l'individu à l'environnement clinique. La mesure de la pression était non invasive, avec un appareil de détection de flot par doppler (Model 811-B; ParksMedical Electronics). Cette mesure était standardisée : même opérateur, chien en décubitus sternal, brassard adapté sur le membre thoracique gauche. Il était effectué sept mesures sur chaque chien. En accord avec le consensus de l'ACVIM, les valeurs maximales et minimales étaient écartées et la moyenne faite sur les cinq valeurs restantes (*cf.* ANNEXE 1) (Acierno et al. 2018).

##### ***Analytes biochimiques plasmatiques***

Le plasma a été obtenu suite à la centrifugation dans l'heure du sang prélevé sur tube hépariné. Les analyses ont été effectuées par le laboratoire de l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse (Ortho Clinical Vitros 250 Chemistry System). Les variables qui ont été mesurées sont : l'urée (U), la créatinine (Cr), le sodium (Na), le potassium (K), le chlore (Cl), les bicarbonates (tCO<sub>2</sub>), le magnésium (Mg), le phosphore (P), le calcium total (tCa) et le calcium ionisé (iCa).

##### ***Analyses d'urine***

Les échantillons d'urines ont été collectés par cystocentèse échoguidée grâce à des aiguilles de 1 pouce et de diamètre 22G montées sur des seringues de 5 ml. Ils ont ensuite été transférés dans des tubes secs sans additif de 1,5mL.

Les analyses d'urines ont été effectuées immédiatement après les prélèvements. Une bandelette urinaire (Combur 10 Test<sup>®</sup>, COBAS, Roche Diagnostics Ltd, Rotkreuz, Switzerland, validated for dogs), une mesure de la densité au réfractomètre (Atago T2-SPR, Atago Co. Ltd., Tokyo, Japan) et une analyse du culot ont été effectués.

Le RPCU a été calculé grâce à un analyseur automatique en mesurant la protéinurie et la créatininurie respectivement par la méthode au rouge pyrogallol et la méthode cinétique de Jaffé.

## b. Variables calculées

### ***Le débit de filtration glomérulaire (DFG)***

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été déterminé par la méthode de la clairance de la créatinine exogène, préalablement validée chez le chien (Watson et al., 2002).

La veille de chaque manipulation, une solution de créatinine était préparée à base de créatinine anhydre et d'eau stérile pour préparation injectable. La dose prévue par chien était de 40mg/kg.

Après la pose d'un cathéter intraveineux sur une veine céphalique le jour des prélèvements, la solution de créatinine était injectée en bolus sur une minute. Le chronomètre était lancé puis le cathéter était ensuite retiré.

Au moins 0,3 ml de sang jugulaire ont été prélevés sur tube hépariné à 5, 10, 60, 120, 240, 360, 480 et 600 minutes après l'injection de créatinine, l'heure exacte de prélèvement étant notée à chaque fois. La concentration en créatinine plasmatique a été mesurée au Laboratoire de biologie médicale de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Ces mesures ont été traitées avec WinNonlin, un logiciel d'analyse de données adapté à la pharmacocinétique via une approche non compartimentée (Watson et al., 2002). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en créatinine en fonction du temps (AUC) a été déterminée par la méthode trapézoïdale.

### ***La clairance plasmatique, estimation du DFG***

$$\text{Clairance plasmatique} = \frac{D}{AUC}$$

avec D = la dose de marqueur

AUC = l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (Heiene, Moe, 1998).

### ***Le volume de distribution de la créatinine à l'équilibre (VSS)***

Volume de distribution de la créatinine à l'équilibre = ***Clairance plasmatique x MRT***  
(Heiene, Moe, 1998 ; Peters, 1992)

Des auteurs ont déjà montré que le VSS était assimilable au volume corporel total en eau (tBW) (H. P. Lefebvre et al., 2011).

### ***Le temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ )***

Temps de demi-vie =  ***$\ln 2 \times VSS / \text{Clairance plasmatique}$***   
(Heiene, Moe, 1998)

## **2) Variables qualitatives**

- a. Présence de bandes à électrophorèse des protéines urinaires

Après centrifugation (1500 tours par minutes pendant 5 minutes), le surnageant urinaire a été aliquoté et stocké à -80°C. Dans les 6 mois suivant les prélèvements, une électrophorèse des protéines urinaires a été effectuée sur gel d'agarose en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS-AGE).

Si nécessaire, une dilution à 1:1 ou 1:2 était réalisée si la valeur mesurée de protéinurie était respectivement supérieure à 1,5g/L et 2,0g/L.

Chaque gel contenait cinq puits, le cinquième étant rempli avec un mélange du fabricant (solution contenant du lysozyme à 14,3kDa, de la triose-phosphate isomérase à 26,6 kDa, de l'albumine bovine à 66 kDa et de l'immunoglobuline G humaine à 150 kDa) et servant de référentiel de masse moléculaire.

Après migration sur gel SDS-AGE, l'intensité de chaque bande était notée de 0 (absence de bande) à 2 (présence marquée d'une bande), par le même opérateur.

## **3) Analyses statistiques**

- a. Variables quantitatives

Les données ont été soumises à un test de Shapiro-Wilk afin d'évaluer la normalité de leur distribution.

Après les traitements à 7, 30 et 90 jours, l'effet des corticoïdes a été étudié indépendamment au moyen d'un modèle général linéaire, représenté par l'équation suivante :

Équation :

$$\Delta\text{Variable} = f(\text{constante} + a(\text{chien}) + b(\text{âge}) + c(\text{format du chien}) + d(\text{dose}) + e(\text{durée}))$$

Les variables indépendantes de cette équation ont été choisies afin de tenir compte des variations biologiques connues du DFG. Le format du chien correspond au format supposé du chien à l'âge adulte (Petit pour un chien de format racial < 10 kg ; Moyen pour un chien de format racial {10-25 kg} ; Grand pour un chien de format racial {25-45 kg} ; Géant pour un chien de format racial > 45 kg).

Pour l'équation, la dose correspond à la dose de prednisolone (en mg/kg/jour) reçu au moment de chaque réévaluation, et la durée est en jours à partir de la première administration de prednisolone.

Une régression logistique binaire a été utilisée afin de déterminer une probabilité de présence ou d'absence de bande correspondant à l'albumine, aux IgG ou à toute autre bande de faible ou haute masse moléculaire. Les mêmes variables indépendantes ont été considérées comme facteurs d'influence que ceux mentionnés ci-avant.

Les tests ont été effectués grâce aux logiciels SYSTAT V.13.1 et EXCEL. Les résultats ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

## B. Résultats

### 1. Animaux et traitements

Cette étude comprend 10 chiens dont 1 exclu *a posteriori* en raison d'un retrait en cours d'étude. Au final, 9 chiens présentés au CHUVAC de l'École Nationale vétérinaire de Toulouse entre Juillet 2019 et Décembre 2020 ont été inclus.

Sur les 9 chiens inclus, 5 individus présentaient une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), 2 individus présentaient une polyarthrite dysimmunitaire primaire non érosive, 1 individu présentait un syndrome méningite-artérite répondant aux corticoïdes (SRMA) et 1 individu présentait une panuvéite bilatérale dysimmunitaire. Le tableau 4 détaille les caractéristiques de chaque chien inclus.

Tableau 4 : Synthèse des chiens inclus dans l'étude à l'inclusion

Identification	Race	Sexe	Date de naissance	*Âge (année/mois)	*Poids (Kg)	Maladie auto-immune	*BCS (/9)	*MMS (/4)
Dyscord 1	Jack Russel Terrier	Mâle entier	01/04/2018	1 an et 3 mois	7,25	SRMA	4	2
Dyscord 2	Croisé Griffon	Mâle castré	01/02/2009	10 ans et 7 mois	36,8	MICI	4	1
Dyscord 3	Border Collie	Femelle stérilisée	17/02/2019	9 mois	14,8	Panuvéite bilatérale dysimmunitaire	4	1
Dyscord 4	Boston Terrier	Femelle stérilisée	07/07/2016	3 ans et 5 mois	4,9	MICI	4	2
Dyscord 5	Croisé Griffon	Mâle castré	01/07/2018	1 an et 6 mois	25	MICI	4	1
Dyscord 6	Berger Allemand	Mâle castré	21/07/2016	3 ans et 7 mois	31,9	MICI	3	3,5
Dyscord 7	Boxer	Femelle stérilisée	28/11/2015	4 ans et 4 mois	28,9	Polyarthrite auto-immune	4	2
Dyscord 9	Chihuahua	Femelle stérilisée	01/07/2009	11 ans et 3 mois	5,55	Polyarthrite auto-immune	4	2
Dyscord 10	Golden Retriever	Femelle stérilisée	27/04/2015	5 ans et 7 mois	32,4	MICI	5	2

\* : données à l'admission



Les doses de corticoïdes utilisées chez chaque chien inclus dans l'étude et pour chaque phase sont récapitulées dans le Tableau 5.

L'animal recevait un traitement immuno-modulateur par voie orale, deux fois par jour, avec une dose maximale moyenne égale à 2.8 mg/kg /j de prednisolone atteinte à J<sub>7</sub>.

Tableau 5 : Affection, traitement et posologie des chiens inclus

Nom	Affection	Phase	Posologie (mg/kg/j prednisolone)	Autre médication
Dyscord 1	SRMA	1	0	Non
		2	3	Non
		3	1,25	Non
		4	0,20	Non
Dyscord 2	MICI	1	0,00	Non
		2	2,80	Non
		3	1,20	Non
		4	1,20	Non
Dyscord 3	Panuvéite bilatérale dysimmunitaire	1	0,00	Non
		2	3,00	Maxidrol collyre (Dexaméthosone, néomycine, polymyxine)
		3	1,00	
		4		
Dyscord 4	MICI	1	0,00	Non
		2	3,00	Non
		3	2,00	Non
		4	1,00	Non
Dyscord 5	MICI	1	0,00	Non
		2	2,40	Non
		3	2,40	Non
		4	0,40	Non
Dyscord 6	MICI	1	0,00	Non
		2	3,00	Non
		3	1,00	Non
		4	0,60	Non

Nom	Affection	Phase	Posologie (mg/kg/j prednisolone)	Autre médication
Dyscord 7	Polyarthrite auto-immune	1	0,00	Non
		2	0,90	Non
		3	0,90	Non
		4	0,35	Non
Dyscord 9	Polyarthrite auto-immune	1	0,00	Non
		2	1,80	Non
		3	0,88	Non
		4	0,50	Non
Dyscord 10	MICI	1	0,00	Non
		2	2,00	Non
		3	0,68	Non
		4	0,15	Non

Il y a une absence de traitement et données collectées sur l'individu Dyscord 3 en phase 4 pour cause de confinement.

## 2. Valeurs à l'inclusion : Phase 1 (J<sub>0</sub>)

Pour toutes les variables étudiées, la présentation des données dépend de la distribution des résultats. En cas de répartition gaussienne (ie P-value > 0,05), la variable est présentée comme une moyenne  $\pm$  l'écart-type. En cas de répartition non gaussienne (ie P-value < 0,05), la variable est présentée comme une médiane avec l'intervalle comprenant la valeur minimale et maximale.

L'ensemble des statistiques descriptives à l'inclusion (Phase 1) est présenté dans les tableaux suivants :

### 1) Donnée clinique : La pression artérielle

La valeur moyenne de la PAS au sein de la population étudiée à l'inclusion est égale à 137,9  $\pm$  18,1 mmHg.

## 2) Données pharmacologiques

Le détail des résultats des variables pharmacologiques à l'inclusion est visible dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Données pharmacologiques à l'inclusion

	Débit de filtration glomérulaire (DFG) (ml/min/kg)	Temps de demi-vie (T ½)	Volume de distribution de la créatinine à l'équilibre (VSS)
Valeurs	2,9 ± 0,7	181,1 ± 51,8	604,3 ± 110,1

## 3) Données biochimiques

Le détail des résultats des variables biochimiques à l'inclusion est visible dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Données biochimiques à l'inclusion

	Urée (mmol/l)	Créatinine (µmol/l)	Sodium (Na) (mmol/l)	Potassium (K) (mmol/l)	Chlore (Cl) (mmol/l)	Bicarbonates (CO2 total) (mmol/l)	Magnésium (Mg) (mmol/l)	Phosphore (P) (mmol/l)	Calcium total (tCa) (mmol/l)	Calcium ionisé (iCa) (mmol/l)
Valeurs	4,1 [2,9-15,6]	71,2 ± 12,6	143,6 ± 4,4	4 ± 0,4	115,8 ± 9,1	22,2 ± 2,1	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,3	2,5 ± 0,2	1,2 ± 0,1

## 4) Données urinaires

Le détail des résultats des variables urinaires à l'inclusion est visible dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Données urinaires à l'inclusion

	Densité urinaire (USG)	pH	Créatinine urinaire (mg/l)	Protéine urinaire (mg/l)	Ratio protéine sur créatinine urinaire (RPCU)
Valeurs	1,037 ± 0,02	5,8 ± 0,7	1 765,4 ± 1 178	204 [29-5 347]	0,1 [0,1-3,2]

## 3. Évolution des valeurs en fonction des phases : 1 (J<sub>0</sub>), 2 (J<sub>7</sub>), 3 (J<sub>30</sub>) et 4 (J<sub>90</sub>)

Pour chaque variable, le « Delta » correspond à la différence entre deux phases : il s'agit de la phase concernée (2, 3 ou 4) par rapport à la phase 1 (correspondant aux valeurs de bases à l'inclusion). Ainsi, le Delta est positif en cas d'augmentation entre les valeurs mesurées aux phases 2, 3 et 4, et la valeur de base mesurée à la phase 1. Inversement, il est négatif en cas de diminution.

## 1) Donnée clinique : La pression artérielle

L'évolution de la valeur moyenne de la PAS au cours de l'étude est visible dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Évolution des données cliniques

Périodes	Pression artérielle systolique (mmHg)	Delta ( $\Delta$ ) (JX - J0)	Variation (%) ((JX - J0)/J0)
Phase 1 J 0	137,9 $\pm$ 18,1	-	-
Phase 2 J 7	152 [120-220,8]	14,1	10,2
Phase 3 J 30	148,1 $\pm$ 19,4	10,2	7,4
Phase 4 J 90	145 $\pm$ 24	7,1	5,1

## 2) Données pharmacologiques

L'évolution des résultats des variables pharmacologiques au cours de l'étude est visible dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Évolution des données pharmacologiques

Périodes	Débit de filtration glomérulaire (ml/kg/min)	Temps de demi-vie (min)	Volume de distribution de la créatinine à l'équilibre (ml/kg)	Delta ( $\Delta$ ) (JX - J0)			Variation (%) ((JX - J0)/J0)		
				DFG	T ½	VSS	DFG	T ½	VSS
Phase 1 J 0	2,9 $\pm$ 0,7	181,1 $\pm$ 51,8	604,3 $\pm$ 110,1	-	-	-	-	-	-
Phase 2 J 7	3,3 $\pm$ 0,6	173 $\pm$ 46,5	633,2 $\pm$ 134,4	0,4	-8,1	28,9	13,8	-4,5	4,8
Phase 3 J 30	3,6 $\pm$ 0,7	138,5 $\pm$ 39,1	565,9 $\pm$ 131,6	0,7	-42,6	-38,4	24,1	-23,5	-6,4
Phase 4 J 90	3,1 $\pm$ 0,7	176,9 $\pm$ 35,4	616,4 $\pm$ 114,3	0,2	-4,2	16,9	6,9	-4,8	2,8

## 3) Données biochimiques

L'évolution des résultats des variables biochimiques au cours de l'étude est visible dans les Tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Tableau 11 : Évolution des données biochimiques

Périodes	Urée (mmol/l)	Créatinine ( $\mu$ mol/l)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chlore (mmol/l)	Delta ( $\Delta$ ) (JX - J0)					Variation (%) ((JX - J0)/J0)							
						U	Créa	Na	K	Cl	U	Créa	Na	K	Cl			
Phase 1 J 0	4,1 [2,9-15,6]	71,2 $\pm$ 12,6	143,6 $\pm$ 4,4	4 $\pm$ 0,4	115,8 $\pm$ 9,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phase 2 J 7	6,1 [4,3-14,3]	47,3 [39-104]	143,4 $\pm$ 2,1	4,4 $\pm$ 0,2	107,8 $\pm$ 2,8	2	-23,9	-0,2	0,4	-8	48,8	-33,6	-0,1	10	-6,9			
Phase 3 J 30	5,8 $\pm$ 2,3	40,7 $\pm$ 8,2	144,2 $\pm$ 1,9	4,3 $\pm$ 0,3	108,9 $\pm$ 4,4	1,7	-30,5	0,6	0,3	-6,9	41,5	-42,8	0,4	7,5	-6			
Phase 4 J 90	5,6 $\pm$ 2,5	63,2 $\pm$ 24,5	144 $\pm$ 2,3	4 $\pm$ 0,3	112,6 $\pm$ 2,8	1,5	-8	0,4	0	-3,2	36,6	-11,2	0,3	0	-2,8			

Tableau 12 : Évolution des données biochimiques

Périodes	Bicarbonates (mmol/l)	Magnésium (mmol/l)	Phosphore (mmol/l)	Calcium total (mmol/l)	Calcium ionisé (mmol/l)	Delta ( $\Delta$ ) (JX - J0)					Variation (%) ((JX - J0)/J0)				
						tCO2	Mg	P	tCa	iCa	tCO2	Mg	P	tCa	iCa
Phase 1 J 0	22,2 $\pm$ 2,1	0,8 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phase 2 J 7	25,4 $\pm$ 2,2	0,9 $\pm$ 0,1	1,5 [1,2-2,3]	2,5 $\pm$ 0,2	1,1 [1,1-1,3]	3,2	0,1	0,1	0	-0,1	14,4	12,5	7,1	0	-8,3
Phase 3 J 30	23,6 $\pm$ 1,6	0,8 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	1,4	0	0,1	0,1	0	6,3	0	7,1	4	0
Phase 4 J 90	23,3 $\pm$ 2,8	0,8 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	1,1	0	0	0,1	0	5	0	0	4	0

#### 4) Données urinaires

L'évolution des résultats des variables urinaires au cours de l'étude est visible dans le Tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 : Évolution des données urinaires

Périodes	Densité urinaire (USG)	pH	Créatinine urinaire (mg/l)	Protéine urinaire (mg/l)	Ratio protéine sur créatinine urinaire (RPCU)	Delta ( $\Delta$ ) (JX - J0)					Variation (%) ((JX - J0)/J0)				
						USG	pH	Créa U	Prot U	RPCU	USG	pH	Créa U	Prot U	RPCU
Phase 1 J 0	1,037 $\pm$ 0,017	5,8 $\pm$ 0,7	1765,4 $\pm$ 1178	204 [29-5347]	0,1 [0,1-3,2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phase 2 J 7	1,020 $\pm$ 0,009	6,8 $\pm$ 1,4	521,3 $\pm$ 324,6	104 [27-4510]	0,2 [0,1-4,1]	-0,017	1	-1244,1	-100	0,1	-1,6	17,2	-70,5	-49	100
Phase 3 J 30	1,019 $\pm$ 0,012	6,1 $\pm$ 0,7	513,9 $\pm$ 292,6	109 [26-2144]	0,3 [0,1-5,4]	-0,018	0,3	-1251,5	-95	0,2	-1,7	5,2	-70,9	-46,6	200
Phase 4 J 90	1,034 $\pm$ 0,019	6,4 $\pm$ 1,2	1550,3 $\pm$ 1112,3	125,5 [19-4922]	0,1 [0,1-1,7]	-0,003	0,6	-215,1	-78,5	0	-0,3	10,3	-12,2	-38,5	0

## 4. Influence des glucocorticoïdes

### 1) La dose

a. Donnée clinique : La pression artérielle

Chaque mg/kg de prednisolone est associé à une augmentation significative de la pression artérielle systolique de + 6,6 mmHg (P-value = 0,014).

b. Données pharmacologiques

Aucune variable pharmacologique n'est significativement affectée par la dose de prednisolone au cours de cette étude.

c. Données biochimiques

Chaque mg/kg de prednisolone est associé à une augmentation significative du potassium et des bicarbonates, et une diminution du chlore et du calcium ionisé.

Tableau 14 : Influence de la dose sur les données biochimiques

Variables	Modifications pour chaque mg/kg de prednisolone reçus	P-values
Potassium (mmol/l)	+ 0,11	0,017
Bicarbonates (mmol/l)	+ 1,18	0,002
Chlore (mmol/l)	- 3,22	0,0001
Calcium ionisé (mmol/l)	- 0,03	0,002

d. Données urinaires

Chaque mg/kg de prednisolone est associé à une diminution significative de la densité urinaire et de la créatinine urinaire.

Tableau 15 : Influence de la dose sur les données urinaires

Variables	Modifications pour chaque mg/kg de prednisolone reçus	P-values
Densité urinaire	- 0,007	0,012
Créatinine urinaire (mg/l)	- 368,4	0,016

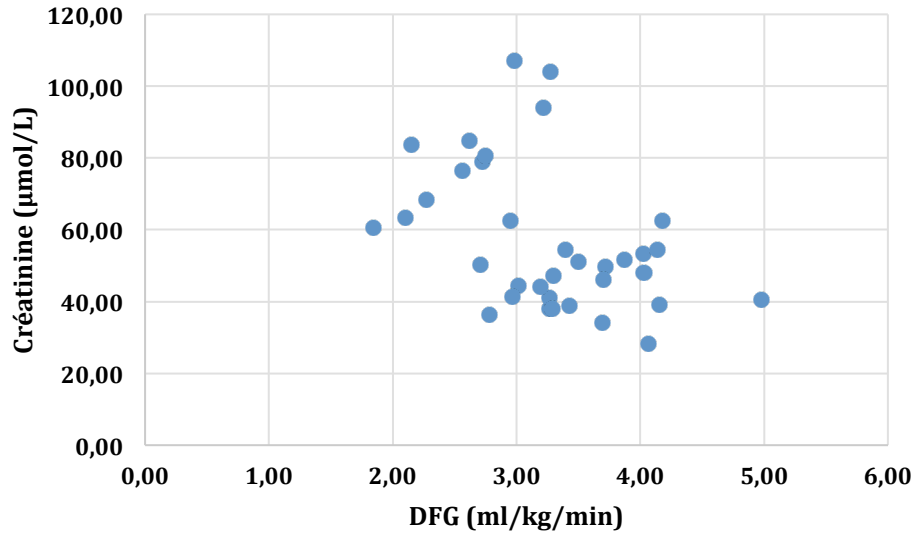
e. Électrophorèse des protéines urinaires

La présence ou l'absence de bandes, quelque soit leur masse moléculaire, à l'électrophorèse des protéines urinaires n'est pas significativement associée à la dose de glucocorticoïdes.

## 2) *Corrélation entre le DFG et la créatinine*

Le DFG et la créatinine sont significativement et modérément corrélés (P-value = 0,001 ; coefficient = -0,43) ainsi que présenté sur le Graphique 6 ci-dessous.

Graphique 6 : Corrélation entre le DFG et la créatinine



## **Troisième partie : Discussion**



La dose reçue de glucocorticoïdes au moment des évaluations est associée à des variations des marqueurs de la fonction rénale et de l'équilibre électrolytique qui doivent être connues et intégrées à la pratique clinique.

La prise de connaissance de ces variations présente un intérêt qui peut se révéler important pour le praticien, notamment lorsqu'elles entraînent une sortie des intervalles de références. Réciproquement, il est tout autant nécessaire de connaître les effets qui ne sont pas provoqués par une corticothérapie afin de ne pas y associer à tort une anomalie.

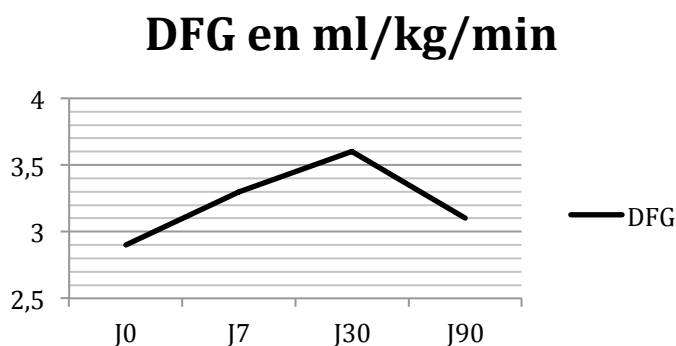
Tout d'abord, certains résultats de l'étude sont surprenants. Bien que non significatif, le peu d'impact de la corticothérapie sur les variables pharmacologiques reste inattendue par rapport aux données disponibles sur le chien sain.

Une première hypothèse pour expliquer cela est le faible nombre d'animaux inclus, d'autant plus que le DFG montre habituellement une tendance à l'augmentation en fonction de la dose reçue.

Comme évoqué ci-dessus, le débit de filtration glomérulaire n'a donc pas été significativement impacté par la prise de glucocorticoïdes. Néanmoins, une tendance semble se dégager au regard de la cinétique. Cette tendance est importante à considérer compte tenu du faible effectif de chiens inclus et des résultats obtenus après l'inclusion de davantage de chiens depuis l'arrêt de ce travail de thèse.

Contrairement aux études réalisées sur le chien sain, le débit de filtration glomérulaire présente une inflexion entre la phase 3 et 4, soit entre le 30<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> jours de corticothérapie à dose immunosuppressive (cf. Graphique 7). Il augmente bien de 24,1% sur le premier mois de traitement mais diminue de 17,2% sur les 2 derniers mois restants, revenant ainsi proche de ses valeurs basales. Au final, l'augmentation du DFG sur l'ensemble de la période expérimentale est de 6,9%. Cela correspond donc à une augmentation modérée de l'hyperfiltration rénale en comparaison avec les données collectées au sein de plusieurs études faites sur les chiens sains.

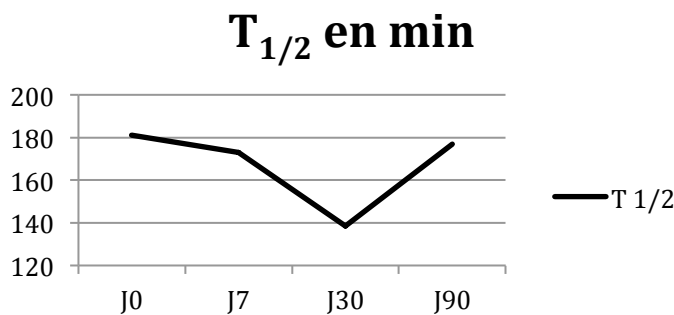
Graphique 7 : Évolution du DFG au cours des différentes phases de l'étude



L'augmentation initiale jusqu'à J<sub>30</sub> demeure en accord avec de nombreuses études réalisées sur des chiens sains (DAVIS et al. 1953 ; HALL et al. 1980 ; BAAS et al. 1984 ; KUBOTA et al. 2001 ; SMETS et al. 2012 ; TINKLENBERG et al. 2020).

Les travaux réalisés par Schellenberg en 2008 proposent qu'une augmentation de la pression artérielle puisse être la cause d'une élévation de la pression intraglomérulaire et par conséquent du DFG. Or dans notre étude, la pression artérielle est significativement augmentée par le traitement aux glucocorticoïdes et pourrait donc être à l'origine de cette hausse transitoire du DFG. Ce potentiel état d'hyperfiltration rénale transitoire se retrouve au travers des valeurs telle que le temps de demi-vie de la créatinine qui, bien que non significatif, est diminué après traitement. Cette diminution présente la même cinétique inversée que le DFG avec un même point d'inflexion à 30 jours de traitement (cf Graphique 8).

Graphique 8 : Évolution de  $T_{1/2}$  de la créatinine au cours des différentes phases de l'étude



La cinétique du DFG au cours de cette étude peut être le reflet d'une certaine forme d'acclimatation ou d'adaptation métabolique de l'organisme face aux corticothérapies chroniques. Suite à un traitement aux corticoïdes, une régulation à la baisse des récepteurs aux glucocorticoïdes a été démontrée *in vitro* et *in vivo* (SILVA et al., 1994 ; KNUTSSON et al., 1995). D'autres travaux mettent en évidence une augmentation de la dégradation des récepteurs aux glucocorticoïdes ainsi qu'une modulation de leur expression (DONG et al., 1988 ; BURNSTEIN et al., 1991). Une autre étude plus récente réalisée chez des humains atteints d'hyperadrénocorticisme remarque une diminution de l'affinité entre le cortisol et ses récepteurs. Ce phénomène peut expliquer une protection partielle des cellules face aux niveaux élevés de cortisolémie (HUIZENGA et al., 2000). *In fine*, au fil du temps, l'individu peut donc être capable de réguler les effets induits par les glucocorticoïdes afin de stabiliser son DFG à des valeurs basales après 3 mois de traitements.

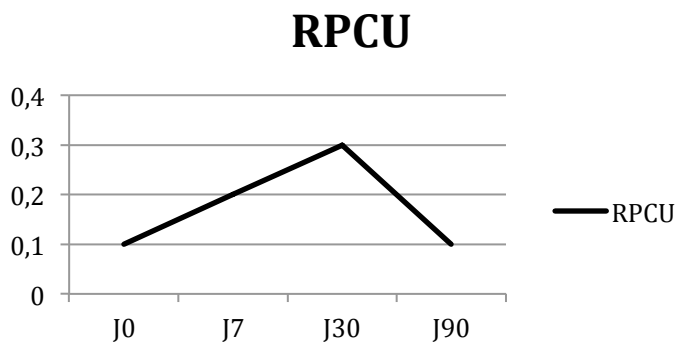
Une autre hypothèse pouvant expliquer le peu d'impact de la corticothérapie sur le DFG est que la population étudiée dans cette étude comporte des individus souffrant de maladie à médiation immune. De fait, les chiens souffrants de maladies chroniques dysimmunitaires peuvent ne plus posséder la capacité de mettre en place une hyperfiltration rénale cortico-induite sur le moyen – long terme. Il peut donc s'agir d'un manque de régulation de l'organisme. Or, il s'avère qu'au fil du temps, ces individus sont candidats au développement de glomérulonéphrites par formations ou dépôts de complexes immuns et peuvent ainsi avoir des lésions modifiant la structure glomérulaire (HRICIK D.E, 1998). De plus, l'augmentation du DFG et de la pression artérielle peut conduire, dans certaines circonstances, à un épaissement de la membrane basale glomérulaire générant une glomérulosclérose et un épuisement des néphrons (WATERS et al., 1997 ; SMETS et al., 2012).

Ces mécanismes aboutissent à une altération de la fonction rénale et à une incapacité du rein à adapter son DFG. Les lésions néphrotiques peuvent être irréversibles et potentiellement se traduire par une augmentation de la protéinurie.

Par ailleurs, le faible nombre d'animaux inclus et la proportion important de chien souffrant de MICI peuvent biaiser les résultats. En effet, il est possible que le syndrome inflammatoire systémique associé aux MICI ne soit pas aussi marqué que les autres types de maladies auto-immunes incluses. Le degré d'inflammation systémique peut interférer avec la perfusion rénale et donc avec le DFG.

Dans cette étude le rapport de la protéinurie sur la créatininurie n'a pas été significativement modifié par la corticothérapie. Néanmoins, le profil qui se dégage est similaire à la cinétique du DFG (cf. Graphique 9). Les valeurs restent sous le seuil des 0,5 pouvant ainsi traduire une absence de protéinurie marquée.

Graphique 9 : Évolution du RPCU au cours des différentes phases de l'étude



*In fine*, les résultats de cette étude relatifs au débit de filtration glomérulaire, au temps de demi-vie de la créatinine et au ratio de la protéinurie sur la créatininurie ne permettent pas de conclure avec certitude par manque de significativité.

Si ces résultats se confirment et mettent en avant qu'une corticothérapie à dose immunosuppressive est associée à une filtration rénale fluctuante, il sera alors intéressant de se pencher sur l'action des molécules ayant un métabolisme rénal. De fait, leur action risque d'être fortement impactée via l'altération de leur temps de résidence et par extension de leur durée d'action. Parmi ces molécules, il y a les médicaments dont la forme primitive ou les métabolites actifs sont filtrés par le glomérule de manière passive en fonction du débit de filtration glomérulaire. C'est pourquoi il a été démontré en médecine humaine que toutes modifications antérieures du DFG peut engendrer des variations sur le métabolisme de ces médicaments en altérant leur pharmacocinétique via leur clairance rénale (UDY et al., 2010 ; HOBBS et al., 2015 ; DHONT et al., 2020). Ainsi, une augmentation de la clairance rénale a pour conséquence un accroissement de leur élimination rénale et génère des concentrations plasmatiques sub-thérapeutiques. Cette hyperfiltration rénale peut donc avoir un impact sur les effets de ces médicaments, en particulier lors de traitements chroniques ou de perfusion continue. Il peut être pris comme exemple les pénicillines, antibiotiques de la famille des béta-lactamines dont l'action est de type temps-dépendant.

Concrètement, leur durée d'action à des concentrations plasmatiques supérieures à leur concentration minimale inhibitrice peut se retrouver altérée dans un contexte d'hyperfiltration rénale et peut donc à terme provoquer l'échec de l'antibiothérapie. Inversement, une diminution de la clairance rénale peut générer des concentrations plasmatiques trop élevées et également perturber l'action thérapeutique de certaines molécules.

Par conséquent, à l'instar de ce qui est réalisé en médecine humaine (FABRE et al., 2010), il peut être intéressant de proposer un protocole visant à estimer la filtration glomérulaire chez les individus mis sous corticothérapie à dose immunosuppressive afin d'adapter au mieux la posologie des médicaments à métabolisme rénal.

À l'instar du DFG, les résultats obtenus pour la créatinine ne sont pas significatifs. Néanmoins, la même cinétique inversée est remarquée entre la créatininémie et le DFG, avec une diminution totale de 11,2% sur toute la durée de l'étude. D'après certaines études, cette baisse des concentrations plasmatiques en créatinine peut donc être liée à une augmentation du DFG (BAAS et al., 1984 ; MASTERS et al., 2018). Dans cette étude, une corrélation significative mais modérée a été mise en évidence entre le DFG et la créatinine. Néanmoins, il est à noter que les valeurs de la créatinine restent dans les intervalles de référence de l'espèce.

En raison de problèmes de logistique, la SDMA n'a pas pu être intégrée à cette étude mais sera incorporée dans la poursuite de ces travaux. Par la suite, les résultats pourront ainsi potentiellement mettre en corrélation une modification des concentrations plasmatiques en SDMA et l'administration de corticoïdes. À la connaissance de l'auteur, cela pourra représenter une première sur des chiens souffrant de maladie auto-immune.

Comme évoqué précédemment, la pression artérielle systolique est significativement impactée par la prise de glucocorticoïdes. La PAS augmente donc en moyenne de 7,1% sur la durée de l'étude, sans pour autant franchir le seuil de l'hypertension. Ces résultats restent en accord avec les travaux effectués par Kubota en 2001 et par Schellenberg en 2008. Au regard des études mentionnées dans la première partie de ce travail, cette augmentation de la pression artérielle systolique peut donc être due à l'activité minéralocorticoïdes de la prednisolone qui est ici utilisée à forte dose afin d'avoir une action immunosuppressive (DOTSCH et al., 2001 ; SARUTA et al., 1986).

Un autre facteur non négligeable pouvant expliquer une élévation de la pression artérielle concerne les méthodes de mesures et le stress en milieu hospitalier. Or, dans cette étude, les mesures de PA ont toutes été réalisées par le même opérateur, en suivant le même protocole, dans un environnement calme et après une phase d'acclimatation de l'animal. Cette rigueur mise en place était essentielle afin de limiter les biais de mesure qui auraient pu être réalisés, conférant ainsi une certaine viabilité aux résultats collectés.

Au regard des analytes biochimiques, la kaliémie est significativement impactée par la corticothérapie. Néanmoins, cette augmentation n'est pas persistante sur toute la durée de l'étude. Avec une augmentation de 7,5% sur les 30 premiers jours et ce, sans entraîner d'hyperkaliémie, les résultats acquis durant cette période sont en accord avec ce qui avait déjà été observé (BAAS et al., 1984 ; WATERS et al., 1997 ; BALTAR et al., 2016). En revanche, les valeurs reviennent à leur niveau basal au bout de 3 mois.

En concordance avec les hypothèses précédemment évoquées, cette évolution peut traduire soit une acclimatation, soit un manque d'adaptation de l'organisme aux corticothérapies chroniques. Un suivi plus long dans le temps s'avère donc crucial pour appréhender ces hypothèses.

La concentration en bicarbonates, qui est ici estimée via les concentrations en CO<sub>2</sub> total, est également affectée. Elle augmente de 5% sur la durée de l'étude avec un pic à J<sub>7</sub> au moment où la dose reçue est maximale, faisant sortir les valeurs en dehors de l'intervalle de référence et générant ainsi une légère alcalose métabolique. À l'inverse et conjointement, la chlorémie est significativement impactée par la dose de glucocorticoïde reçue. Il y a une baisse de 2,8% sur la durée de l'étude avec également un pic à J<sub>7</sub> au moment où la posologie est maximale. Les concentrations plasmatiques en chlore sortent aussi des intervalles de références de manière suffisante pour entraîner une légère hypochlorémie.

Cette hypochlorémie modérée a déjà été documentée chez les chiens au travers de plusieurs études. De fait, il a été démontré que l'augmentation des pertes rénales suite à un traitement à base de stéroïdes était un facteur favorisant (CORRIGAN et al., 2010). Or, dans notre étude, les chiens ont déclenché une polyurie-polydipsie (PUPD) suite à la prise du traitement corticoïde. Il s'agit d'un effet indésirable couramment rapporté dans les recherches traitant du même sujet. De manière significative, la densité urinaire a baissé tout au long de l'étude avec ici aussi une diminution accrue au moment de la dose maximale reçue. Comme vu dans la première partie de ce travail, cette PUPD peut être expliquée par l'action inhibitrice des glucocorticoïdes sur la vasopressine (MASTERS et al., 2018) et sur la baisse de la réabsorption de l'urée (BALTAR et al., 2016). De plus, comme vu dans l'étude de Masters réalisée en 2018, la corticothérapie mise en place dans cette étude peut être à l'origine d'une stimulation de la sécrétion tubulaire rénale en ions H<sup>+</sup> s'accompagnant de perte en chlore. Ainsi, cette sécrétion tubulaire rénale associée à cette PUPD qui se retrouve au travers d'une densité urinaire significativement diminuée, ont pu générer des pertes rénales accrues provoquant une légère hypochlorémie. *In fine*, lorsque les concentrations plasmatiques en chlore ont chuté en raison d'une augmentation des pertes rénales, l'absorption en bicarbonates s'est retrouvée proportionnellement augmentée, provoquant une légère alcalose métabolique.

Les concentrations plasmatiques en calcium ionisé sont significativement modifiées par la dose de glucocorticoïdes. Néanmoins, cette altération est à nuancer en fonction de la durée. À l'instar des autres variables, il est noté une diminution significative de 8,3% du calcium ionisé à J<sub>7</sub>, soit au moment de la dose maximale reçue. Cette déplétion provoque une calcémie située dans les valeurs basses de l'intervalle de référence mais sans pour autant générer d'hypocalcémie. Par la suite, le niveau de calcium ionisé remonte à J<sub>30</sub> pour retrouver ses valeurs basales et rester stable jusqu'à la fin de l'étude.

Cette baisse transitoire de la calcémie peut s'expliquer par l'action minéralocorticoïdes des corticoïdes qui peut être observée lors de fortes doses et se traduisant par une diminution de l'absorption rénale en calcium. Il a été observé chez les individus atteints d'hyperadrénocorticisme que le cortisol peut activer le canal sodique épithélial via des liaisons avec les récepteurs aux minéralocorticoïdes.

Cette action provoque une dépolarisation de la membrane cellulaire à l'origine d'une inhibition de toute entrée ou sortie de calcium via les échangeurs  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  ainsi que la pompe  $\text{Ca}^{2+}$   $\text{ATP}_{\text{ase}}$  au niveau des cellules tubulaires distales. Par conséquent, la réabsorption du calcium est donc diminuée générant ainsi une élévation de son excrétion urinaire. Néanmoins, malgré un accroissement de la calciurie, les concentrations plasmatiques en calcium ionisé demeurent généralement dans les valeurs physiologiques chez les chiens atteints d'hyperadrénocorticisme (RAMSEY et al., 2005).

Bien que significatives, les modifications remarquées sur le ionogramme restent minimales sur l'ensemble de l'étude. Hormis une sortie d'intervalles de référence pour le chlore et les bicarbonates à  $J_7$ , l'ensemble des variables reste dans les valeurs physiologiques à la fin de l'étude après 3 mois de corticothérapie. Au final, ces modifications ne semblent pas réellement présenter de risques d'influencer les interprétations et les décisions cliniques. Toutefois, une attention plus particulière pourra être portée par le clinicien en charge du traitement durant la période où l'animal reçoit la posologie maximale afin d'éviter toute dégradation clinique délétère.

Enfin, le degré de corrélation retrouvé dans cette étude entre le DFG (mesuré par la clairance de la créatinine exogène) et la créatininémie reste modéré et moindre en comparaison avec les données obtenues chez le chien sain. En effet, une étude similaire réalisée chez le chien sain (données personnelles) avait mis en avant un coefficient de corrélation  $> 0,8$ . Il est possible que l'impact de la corticothérapie sur la fonction rénale de chiens spontanément atteints d'affections dysimmunitaires soit plus aléatoire et que la fonte musculaire constatée (voir travail de thèse affilié par MASQUÉFA Louis, ENVT 2021) soit plus à même d'impacter la créatininémie indépendamment du DFG. Dans ces conditions, la créatininémie pourrait ne pas être un marqueur fiable de la fonction rénale car trop fortement influencée par la fonte musculaire. L'intégration des résultats de la SDMA pourrait ainsi permettre un meilleur suivi du DFG chez ces animaux.

Comme évoqué précédemment, l'une des principales limites de cette étude réside dans la taille de l'échantillon. Le faible nombre de chiens inclus est à l'origine d'un manque de significativité des résultats liés aux variables pharmacologiques tels que le DFG et autres marqueurs de la fonction rénale. Cependant, la poursuite de ce travail sur une période plus conséquente associée à un nombre d'animaux inclus plus importants permettrait probablement de consolider les résultats.

Par ailleurs, la pandémie liée au Covid 19 a ralenti les inclusions et a perturbé le planning d'envoi pour les analyses complémentaires.

Une autre limite concerne la thérapie immunosuppressive au delà de 7 jours. Passé ce délai, le traitement devient non standardisé car non standardisable en raison de l'adaptation des posologies au cas par cas en fonction des réponses cliniques propres à chaque individu.

Enfin, une limite supplémentaire est due aux différents types de maladies incluses. Ainsi qu'évoqué plus haut, une MICI est potentiellement moins associée à une inflammation systémique qu'une polyarthrite ou une SRMA. D'après les résultats obtenus par la poursuite de cette étude, il s'avère que les chiens atteints de MICI ont en moyenne une augmentation du DFG plus importante que les autres.

Les chiens présentant une maladie dysimmunitaire autre qu'une MICI sont donc plus susceptibles de ne pas développer d'hyperfiltration possiblement en raison d'une dysfonction rénale sous-jacente. Le suivi de la fonction rénale des chiens atteints spécifiquement de ce type d'affection dysimmunitaire semble ainsi plus pertinent.





# Conclusion

Ces travaux mettent en avant des modifications non significatives des marqueurs de la fonction rénale au moment de l'arrêt pour ce travail de thèse mais qui demeurent intéressantes au regard de la continuité de l'étude. Une baisse des concentrations plasmatiques en créatinine est enregistrée sur la durée de l'étude (3 mois) et pourrait être corrélée avec une augmentation de la filtration rénale. Néanmoins, les résultats ne permettent pas non plus d'objectiver de manière significative les modifications liées au débit de filtration glomérulaire. Il semble toutefois que la tendance soit à une altération de ce dernier soulignant une hyperfiltration rénale modérée possiblement liée à la nature de l'affection dysimmunitaire. L'inflexion notée après un mois de traitement permet d'envisager 2 hypothèses expliquant le retour à des valeurs basales. La première est que l'organisme montre une certaine forme d'adaptation métabolique face à une corticothérapie chronique. La deuxième hypothèse suggère une certaine difficulté des reins à moduler leur filtration face aux modifications cortico-induites. En raison d'un contexte de maladie auto-immune chronique, la population utilisée dans cette étude est plus susceptible de présenter des atteintes glomérulaires de type glomérulonéphrite pouvant justifier une altération de la fonction rénale. Cependant, les résultats liés au RPCU ne sont pas significatifs et ne permettent pas de conclure à une potentielle atteinte glomérulaire. C'est pourquoi un allongement du temps d'étude et une augmentation du nombre d'animaux inclus s'avèrent nécessaire pour dégager une cinétique et des résultats plus significatifs.

De plus, le faible degré de corrélation entre le DFG et la créatininémie laisse supposer que les concentrations plasmatiques en créatinine sont plus susceptibles d'être impactées par la fonte musculaire cortico-induite que par l'augmentation du DFG. Ainsi, dans un contexte de la maladie dysimmunitaire, la créatininémie pourrait ne pas être un marqueur adéquat de la fonction rénale car trop fortement influencée par la fonte musculaire. L'ajout des résultats de la SDMA dans la poursuite de cette étude pourrait donc permettre d'avoir un suivi du DFG plus fiable chez ces animaux.

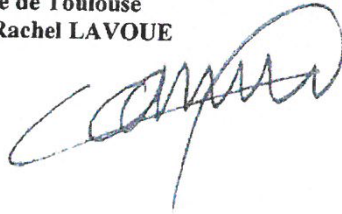
Concernant les marqueurs électrolytiques, il est remarqué une hypochlorémie associée à une discrète alcalose métabolique, significativement associées à la prise de glucocorticoïdes à J<sub>7</sub>, lorsque la dose reçue par les individus est maximale. Toutefois, ces analytes reviennent dans les intervalles de référence au terme de l'étude. Ces résultats relèvent cependant d'une importance primordiale pour le clinicien, en particulier lors de la mise en place d'une corticothérapie à dose immunosuppressive. Dans les premiers temps, il sera donc essentiel de prendre en compte les modifications biochimiques cortico-induites vis-à-vis des valeurs basales. De plus, il sera judicieux pour le praticien de prendre en compte les potentielles altérations pharmacocinétiques sur d'éventuels traitements concomitants à métabolisme rénal. *In fine*, l'emploi de glucocorticoïdes étant très fréquent en médecine vétérinaire, il sera important de maîtriser ces notions à la fois pour la démarche diagnostique et thérapeutique.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, Rachel LAVOUE, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **LABRIFFE Matthieu** intitulée « **Effets à court et moyen terme d'une corticothérapie à doses immunosuppressives sur la fonction rénale et l'équilibre électrolytique de chiens atteints de maladies auto-immunes : étude expérimentale prospective sur 9 cas** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

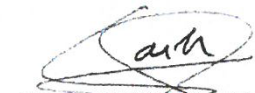
**Fait à Toulouse, le 13/07/2021**  
**Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale**  
**Vétérinaire de Toulouse**  
**Docteure Rachel LAVOUE**



**Vu :**  
**Le Directeur de l'Ecole Nationale**  
**Vétérinaire de Toulouse**  
**M. Pierre SANS**




**Vu :**  
**Le Président du jury**  
**Professeur Laurent SAILLER**



Service de Médecine Interne  
Professeur Laurent SAILLER  
Hôpital Purpan - TSA 40031  
31059 TOULOUSE Cedex 9

HOSPITALISATION : 05 61 77 96 77  
SECRETARIAT : 05 61 77 96 78

**Vu et autorisation de l'impression :**  
**Le Président de l'Université Paul**  
**Sabatier**  
**Monsieur Jean-Marc BROTO**  
**Par délégation, le Doyen de la faculté de**  
**Médecine de Toulouse-Rangueil**  
**Monsieur Elie SERRANO**



M. LABRIFFE Matthieu  
a été admis sur concours en : 2016  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 06/07/2020  
a validé son année d'approfondissement le: 01/07/2021  
n'ont plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



# Références

- ACIERNO M.J., BROWN S., COLEMAN A.E, et al., 2018. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. In : Journal of Veterinary Internal Medicine. novembre 2018. Vol. 32, n° 6, pp. 1803–1822. DOI 10.1111/jvim.15331.
- ALBASAN H., LULICH J.P., OSBORNE C.A., et al., 2003. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. J Am Vet Med Assoc. 222:176-179 2003 PMID : 12555980.
- ARCHER T., EICHSTADT FORSYTHE L., 2018. Prednisolone. In : Plumb’s Veterinary Drug Handbook. 9th edition. Donald C. Plumb. John Wiley and Sons, Inc. p. 979-983.
- ARZEL-HEZODE M., MCGOEY S., STERNBERG D. et al., 2009. Glucocorticoids may trigger attacks in several types of periodic paralysis. Neuromuscul Disord 19:217–219.
- BAAS J.J.M., SCHAEFFER F. et JOLLES J.A., 1984. The influence of Cortisol excess on kidney function in the dog. In : Veterinary Quarterly. janvier 1984. Vol. 6, n° 1, pp. 17–21. DOI 10.1080/01652176.1984.9693901.
- BALTAR M., COSTA A., CARREIRA L.M., 2016. A Pilot Study Exploring the Plasma Potassium Variation in Dogs Undergoing Steroid Therapy and Its Clinical Importance. Top Companion Anim Med. 2016 Jun;31(2):73-77. doi: 10.1053/j.tcam.2016.03.002. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27968757.
- BARNES P.J., 2011, Glucocorticosteroids: current and future directions. Br J Pharmacol. 163:29-43 2011 PMID : 21198556.
- BAYLIS C., HANDA R.K., SORKIN M., 1990. Glucocorticoids and control of glomerular filtration rate. Semin Nephrol 10: 320–329.
- BEATRICE L., NIZI F., CALLEGARI D., et al., 2010. Comparison of urine protein-to-creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis versus free catch in dogs. J Am Vet Med Assoc. 236:1221-1224 2010 PMID : 20513201.
- BERNE R.M., LEVY M.N., 1988. Physiology. 2nd ed. St. Louis : Mosby. ISBN 978-0-8016-1697-6. QP34.5 .P496 1988.
- BIEWENGA W.J., RIJNBEEK A., MOL J.A., 1991. Osmoregulation of systemic vasopressin release during long-term glucocorticoid excess: A study in dogs with hyperadrenocorticism. European Journal of Endocrinology, 124(5), 583–588. Doi : 10.1530/acta.0.1240583
- BLOIS S.L., MATHEWS K., 2017. Anti-inflammatory Therapy. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. Textbook of veterinary internal medicine, 8th ed., Vol. 1, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 695-700.

BOSTON S.E., MOENS N.M.M., KRUTH S.A., et al., 2003 : Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 64 : 1369-1375 2003 PMID : 14620772.

BRAUN J.P., LEFEBVRE H.P., 2008 : Kidney function and damage. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, editors. *Clinical biochemistry of domestic animals.* 6th edition. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 485-528.

BRAUN J.P., LEFEBVRE H.P., WATSON A.D.J., 2003. Creatinine in the dog: A review. *Vet Clin Pathol.* 32:162-179 2003 PMID : 14655101.

BROCHNER-MORTENSEN J., 1973. The glomerular filtration rate during moderate hyperglycemia in normal man. *Acta Med Scand* 194 : 31, 1973.

BRENNER B.M. et HUMES H.D., 1977. Mechanics of glomerular ultrafiltration (rev.). *New Engl. J. Med.* 1977; 297; 148-54.

BROWN S.A., 2011. Physiology of the kidneys. JW Bartges D Polzin *Nephrology and urology of small animals.* 2011 Blackwell Malaysia 10-17.

BURNSTEIN K.L., BELLINGHAM D.L., JEWELL C.M. et al., 1991. Autoregulation of glucocorticoid receptor gene expression. *Steroids* 1991 ; 56 : 52–58.

CANNON M., (2016). Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. In *Practice*, 38 (Suppl 3), 2–9. Doi : 10.1136/inp.i4914.

CENTER S.A., SMITH C.A., WILKINSON E. et al., 1987. Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in the dog : 41 cases (1975- 1985). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190 : 81-90.

CORRIGAN A.M., BEHREND E.N., MARTIN L.G., et al., 2010. Effect of glucocorticoid administration on serum aldosterone concentration in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2010 Jun; 71(6) : 649-54. Doi : 10.2460/ajvr.71.6.649. PMID : 20513180.

COUTINHO A.E. et CHAPMAN K.E., 2011 : The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 335 : 2-13 2011 PMID : 20398732.

CUNNINGHAM J.G. et KLEIN B.G., 2007. *Textbook of veterinary physiology.* 4th ed. St. Louis, MO : Saunders, an imprint of Elsevier Inc. ISBN 978-1-4160-3610-4. SF768 .T49 2007.

DAVID D.S., GRIECO M.H., CUSHMAN P.Jr., 1970. Adrenal glucocorticoids after twenty years : a review of their clinically relevant consequences. *J Chron Dis* 22 : 631, 1970

DAVIS J.O., HOWELL D.S., BROWN J. et al., 1953. Comparative effect of ACTH, cortisone and DCA on renal function, electrolyte excretion and water exchange in normal dogs. In : *Endocrinology*. mars 1953. Vol. 52, n° 3, pp. 245–255. DOI : 10.1210/endo-52-3-245.

DELLA MAGGIORE A.M., 2017. Potassium, Magnesium. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th ed., Vol. 1, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 270-275.

DE MATTEO R. et MAY C.N., 1997. Glucocorticoid-induced renal vasodilatation is mediated by a direct renal action involving nitric oxide. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 273(6), R1972–R1979. Doi : 10.1152/ajpregu.1997.273.6.r1972.

DE MORAIS H.S.A., 1992. A nontraditional approach to acid-base disorders. In : DiBartola SP, ed. *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. Philadelphia, PA : WB Saunders; 1992 : 297-318.

DHONT E., VAN DER HEGGEN T., DE JAEGER A., et al., 2020. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? In : *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2020. Vol. 35, n° 1, pp. 25-39. DOI : 10.1007/s00467-018-4120-2.

DI BARTOLA S.P. et DE MORAIS H.A., 2012. Disorders of potassium : hypokalemia and hyperkalemia. In : DiBartola SP, editor. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 2nd ed. Missouri : Elsevier; 2012.p.92–114.

DONG Y., POELLINGER L., GUSTAFSSON J.A. et al., 1988. Regulation of glucocorticoid receptor expression : Evidence for transcriptional and posttranslational mechanisms. *Mol Endocrinol* 1988 ; 2 : 1256–1264.

DOSSIN O., GERMAIN C., BRAUN J.P., 2003. Comparison of the techniques of evaluation of urine dilution/concentration in the dog. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 50 : 322-325 2003 PMID : 12887626.

DOTSCH J., DORR H.G., STALLA G.K., et al., 2001 : Effect of glucocorticoid excess on the cortisol/cortisone ratio. *Steroids* 2001; p. 817–820.

DUFFY M.E., SPECHT A., HILL R.C., 2015. Comparison between urine protein : creatinine ratios of samples obtained from dogs in home and hospital settings. *J Vet Intern Med*. 19 (4) : 1029-1035 2015.

ERCOLINI A.M., MILLER S.D., 2009. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 155:1-15 2009 PMID : 19076824.

FABRE E.E., RAYNAUD-SIMON A., GOLMARD J.L., et al., 2010. Intérêts et limites de l'estimation du débit de filtration glomérulaire avec des formules qui utilisent la créatinine ou la cystatine C dans une population âgée dénutrie. In : *Bio tribune magazine*. 1 juillet 2010. Vol. 35, n° 1, pp. 26-30. DOI 10.1007/s11834-010-0014-8.

FARQUHAR M.G., 2006. The glomerular basement membrane: not gone, just forgotten. *J Clin Invest.* 116 : 2090-2093 2006 PMID : 16886057.

FEEMAN W.E., COUTO C.G., GRAY T.L., 2003. Serum creatinine concentrations in retired racing Greyhounds. *Vet Clin Pathol.* 32 : 40-42 2003 PMID : 12655489.

FELDMAN E.C., NELSON R.W., REUSCH C.E., et al., 2015 : *Canine and feline endocrinology and reproduction*, ed 4, St Louis, Saunders.

FELDMAN E.C. et NELSON R.W., 1987. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia, PA. WB Saunders; 1987 : 137- 194.

FINCH N., 2014 : Measurement of glomerular filtration rate in cats : methods and advantages over routine markers of renal function. *J Feline Med Surg.* 16 : 736-748 2014 PMID : 25146661.

FLINT S.K., ABRAMS-OGG A.C.G., KRUTH S.A., et al., 2011 : Independent and combined effects of prednisone and acetylsalicylic acid on thromboelastography variables in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 72 : 1325-1332 2011 PDIM : 21962274.

GARDEN O., 2010 : Immune-mediated diseases and therapies. ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. *Textbook of veterinary internal medicine*. 7th ed. 2010. St Louis : Elsevier p. 728-742.

GEORGE J.W., 2001. The usefulness and limitations of hand-held refractometers in veterinary laboratory medicine: an historical and technical review. *Vet Clin Pathol.* 30 : 201-210 2001 PMID : 12024303.

GERMUTH F.G., VALDES A.J., SENTERFIT L.B. et al., 1968. A unique influence of cortisone on the transit of specific macromolecules across vascular walls in immune complex disease. In : *The Johns Hopkins Medical Journal*. mars 1968. Vol. 122, n° 3, pp. 137–153.

GERSHWIN L. J., 2018. Current and Newly Emerging Autoimmune Diseases. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 48(2), 323–338. Doi : 10.1016/j.cvsm.2017.10.010.

GOY-THOLLOT I. et ARPAILLANGE C., 2000. Anatomie et physiologie des glandes surrénales. In : 2000. Vol. 31, p. 63–64.

GRAUER G.E., THOMAS C.B., EICKER S.W., 1985. Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein to creatinine ratio as an estimate. *Am J Vet Res.* 46 : 2116-2119 1985 PMID : 4062015.

HALL J.A., YERRAMILLI M., OBARE E., et al., 2015. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 29:808-814 2015 PMID : 25913398.

HALL J.E., MORSE C.L., SMITH M.J., et al., 1980. Control of arterial pressure and renal function during glucocorticoid excess in dogs. In : Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). avril 1980. Vol. 2, n° 2, pp. 139–148. DOI 10.1161/01.hyp.2.2.139.

HARRISON M.H., 1985. Effects on thermal stress and exercise on blood volume in humans. In : Physiological Reviews. Janvier 1985. Vol. 65, n° 1, p. 149–209. DOI : 10.1152/physrev.1985.65.1.149.

HEIENE R. et MOE L., 1998. Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Décembre 1998. Vol. 12, n° 6, p. 401-414. DOI : 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02143.x.

HESS R.S., 2017. Hypoadrenocorticism. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. Textbook of veterinary internal medicine, 8th ed., Vol. 2, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 1825-1833.

HOBBS A.L.V., SHEA K.M., ROBERTS K.M. et al., 2015. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. In : *Pharmacotherapy*. novembre 2015. Vol. 35, n° 11, pp. 1063-1075. DOI : 10.1002/phar.1653.

HOKAMP J.A. et NABITY M.B., 2016. Renal biomarkers in domestic species. In : *Veterinary Clinical Pathology*. Mars 2016. Vol. 45, n° 1, p. 28–56. DOI : 10.1111/vcp.12333.

HRICIK D.E., CHUNG-PARK M., SEDOR J.R., 1998. *Glomerulonephritis*. *New England Journal of Medicine*, 339(13), 888–899. Doi : 10.1056/nejm199809243391306

HUANG H.P., YANG H.L., LIANG S.L., et al., 1999 : Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 35 : 200-207 1999 PMID : 10333257.

HUIZENGA N.A., DE HERDER W.W., KOPER J.W. et al., 2000. Decreased ligand affinity rather than glucocorticoid receptor down-regulation in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2000 ; 142 : 472–476.

ICGSGD Subgroup, LITTMAN M.P., DAMINET S., et al. 2013. Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease. *J Vet Intern Med*. 27:S19-S26 2013 PMID : 24635376.

IHRKE P.J., NORTON A.L., LING G.V. et al., 1985. Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1985;186:43–46.

JARAD G., et al., 2006. Proteinuria precedes podocyte abnormalities in Lamb2<sup>-/-</sup> mice, implicating the glomerular basement membrane as an albumin barrier. *J Clin Invest*. 116 : 2272-2279 2006. PMID : 16886065.

JEPSON R.E., SYME H.M., VALLANCE C., et al., 2008. Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, l-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. *J Vet Intern Med.* 22:317-324 2008 PMID : 18371026.

JOHNSON K.Y., LULICH J.P., OSBORNE C.A., 2007. Evaluation of the reproducibility and accuracy of pH-determining devices used to measure urine pH in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 230 : 364-369 2007 PMID : 17269867.

JOLES J.A., RIJNBERK A., VAN DEN BROM W.E. et al., 1980. Studies on the mechanism of polyuria induced by cortisol excess in the dog. *Veterinary Quarterly*, 2(4), 199–205. Doi : 10.1080/01652176.1980.9693781.

KENNEDY L.J., BARNES A., OLLIER W.E., et al., 2006. Association of a common DLA class II haplotype with canine primary immune-mediated hemolytic anemia. *Tissue Antigens.* 68 : 502-506 2006 PMID : 17176441.

KERL M.E., 2017 ; 1\*. Renal Tubular Disease. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th ed., Vol. 2, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 1972-1977.

KERL M.E., 2017 ; 2\*. Acid-Base, Oximetry, and Blood Gas Analysis. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th ed., Vol. 1, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 531-535.

KIELSTEIN J.T., SALPETER S.R., BODE-BOEGER S.M., et al., 2006. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. In : *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 septembre 2006. Vol. 21, n° 9, p. 2446–2451. DOI : 10.1093/ndt/gfl292.

KNUTSSON U., STIERNA P., MARCUS C. et al., 1995. Effects of intranasal glucocorticoids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. *J Endocrinol* 1995 ; 144 : 301–310.

KUBOTA E., HAYASHI K., MATSUDA H., et al., 2001. Role of intrarenal angiotensin II in glucocorticoid-induced renal vasodilation. In : *Clinical and Experimental Nephrology*. 1 septembre 2001. Vol. 5, n° 3, pp. 186-192. DOI : 10.1007/s101570170009.

LEE S.K., PARK S., CHEON B., et al., 2017. Body weight, blood pressure, and systemic changes following low-dosage prednisolone administration in dogs. *Am J Vet Res.* 2017 Sep; 78(9) : 1091-1097. Doi : 10.2460/ajvr.78.9.1091. PMID : 28836849.

LEES G.E., BROWN S.A., ELLIOTT J., et al., 2005. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med.* 19 : 377-385 2005 PMID : 15954557.



LEFEBVRE H.P., BARGUES I. et BIOURGE J., 2011. Volume of Distribution of Creatinine : an Indicator of Body Water Content in Dogs. In : Research Abstract Program of the 2011 ACVIM Forum. Denver, Colorado, 15 juin 2011.

LEVITT M.F. et BADER M.E., 1951. Effect of cortisone and ACTH on fluid and electrolyte distribution in man. In : The American Journal of Medicine. décembre 1951. Vol. 11, n° 6, pp. 715–723. DOI : 10.1016/0002-9343(51)90022-8.

LOHMEIER T.E. et KASTNER P.R., 1982. Chronic effects of ACTH and cortisol excess on arterial pressure in normotensive and hypertensive dogs. In : Hypertension. septembre 1982. Vol. 4, n° 5, pp. 652–661. DOI : 10.1161/01.HYP.4.5.652.a.

LUBBERINK A.A. et VOORHOUT G., 1989. Diagnosis and treatment of canine Cushing's syndrome. In : Tijdschrift Voor Diergeneeskunde. avril 1989. Vol. 114 Suppl 1, pp. 37S-39S.

MANDAL A.K., 2014. Hypokalemia : prevention and treatment. In : Mandal AK, Prakash J, editors. Textbook of Nephrology. 3rd ed. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.p.46–61

MANNING R.D., 1987. Renal hemodynamic, fluid volume, and arterial pressure changes during hyperproteinemia. In : The American Journal of Physiology. mars 1987. Vol. 252, n° 3 Pt 2, pp. F403-411. DOI : 10.1152/ajprenal.1987.252.3.F403.

MARTINEZ N.I., PANCIERA D.L., ABBOT J.A., et al., 2005. Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism. Res Vet Sci 2005; 78 : 25–31.

MASTERS A.K., BERGER D.J., WARE W.A. et al., 2018. Effects of 66 short-term anti-inflammatory glucocorticoid treatment on clinicopathologic, echocardiographic, and hemodynamic variables in systemically healthy dogs. In : American Journal of Veterinary Research. avril 2018. Vol. 79, n° 4, pp. 411–423. DOI : 10.2460/ajvr.79.4.411.

MCGUIRE N.C., SCHULMAN R., RIDGWAY M.D., et al., 2002. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. J Am Anim Hosp Assoc. 38 : 541-544 2002 PMID : 12428885.

MCKENNA M., PELLIGAND L., ELLIOT J., et al., 2019. Relationship between serum iohexol clearance, serum SDMA concentration, and serum creatinine concentration in non-azotemic dogs. J Vet Intern Med. 2020 Jan; 34(1) : 186-194. Doi : 10.1111/jvim.15659. Epub 2019 Nov 14.

MELLANBY R.J., 2017. Calcium, Phosphorus. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. Textbook of veterinary internal medicine, 8th ed., Vol. 1, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 275-279.

MOSSMAN T.R., CHERWINKI H., BOND M.W., 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 136 : 2348 1986 PMID : 2419430.

NABITY M.B., LEES G.E., BOGGESS M.M., et al., 2015. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2015. Vol. 29, n° 4, p. 1036-1044. DOI : 10.1111/jvim.12835.

NABITY M.B., BOGGESS M.M., KASHTAN C.E., et al., 2007. Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med.* 21 : 425-430 2007 PMID : 17552446.

NAKAMOTO H., SUZUKI H., KAGEYAMA Y., et al., 1992. Depressor systems contribute to hypertension induced by glucocorticoid excess in dogs. *J Hypertens.* 1992 Jun; 10(6) : 561-9. Doi : 10.1097/00004872-199206000-00009. PMID : 1320077.

NAKAMURA R.K., TOMPKINS E., BIANCO D., 2012 : Therapeutic options for immune-mediated thrombocytopenia. *J Vet Emerg Crit Care.* 22 : 59-72 2012.

NAVAR L.G., BELL P.D. , BURKE T.J., 1982. Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation. In : *Kidney International. Supplement.* août 1982. Vol. 12, pp. S157-164.

O'CONNELL J.M.B., ROMEO J.A., MUDGE G.H., 1962. Renal tubular secretion of creatinine in the dog. *Am J Physiol.* 203 : 985-990 1962.

O'GARRA A., VIEIRA P., 2004. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med.* 10 : 801-805 2004 PMID : 15286781.

OLIN S.J., BARTGES J.W., 2006. Urinary tract infections : treatment/comparative therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 45 : 721-746 2015 PMID : 25824394.

OTT C.E., MARCHAND G.R., DIAZ-BUXO J.A. et al., 1976. Determinants of glomerular filtration rate in the dog. *Am. J. Phvsioi.*, 1976; 231 : 235-9.

PAPANEK P.E., RAFF H., 1994. Chronic physiological increases in cortisol inhibit the vasopressin response to hypertonicity in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1994 Nov; 267 (5 Pt 2) : R1342-9. Doi : 10.1152/ajpregu.1994.267.5.R1342. PMID : 7977863.

PEDERSEN L.G., TARNOW I., OLSEN L.H., et al., 2006. Body size, but neither age nor asymptomatic mitral regurgitation, influences plasma concentrations of dimethylarginines in dogs. *Res Vet Sci.* 80 : 336-342 2006 PMID : 16182327.

PERREZ-ALENZA D. et MELIAN C., 2017. Hyperadrenocorticism in dogs. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th ed., Vol. 2, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 1795-1811.

PETERS A. M., 1992. Expressing glomerular filtration rate in terms of extracellular fluid volume. In : *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 1992. Vol. 7, n° 3, p. 205–210. DOI : 10.1093/oxfordjournals.ndt.a092106.

PITTS R.F., 1935. The effect of protein and amino acid metabolism of the urea and xylose clearance. *J Nutr* 9 : 657.

PLUMB D.C., 2018. Glucocorticoid Agents, General Information. In : *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 9th edition. Donald C. Plumb. John Wiley and Sons, Inc. p. 544.

PRAUSE L.C. et G.F. GRAUER, 1998. Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: a literature review and retrospective study. *Vet Clin Pathol*. 27 : 107-111 1998 PMID : 12075537.

PRESSLER B.M., 2013. Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 43 (6) : 1193-1208 2013 PMID : 24144085.

RAMSEY I.K., TEBB A., HARRIS E., EVANS H., et al., 2005. Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract*. 2005 Nov; 46(11):531-6. Doi : 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00282.x. PMID : 16300114.

REUSCH C.E., 2015. Glucocorticoid therapy. In : *Canine and Feline Endocrinologie*. 4th ed. St. Louis : Elsevier Saunders ; 2015 : p. 555-577.

RIBLEAU P., 2015. Electrophorèse des protéines urinaires à partir d'un spécimen conservé sur papier absorbant. Thèse vétérinaire, École nationale vétérinaire de Toulouse.

ROHRER C.R., HILL R.C., FISCHER A., et al., 1999 : Gastric hemorrhage in dogs given high doses of methylprednisolone sodium succinate. *Am J Vet Res*. 60 : 977-981 1999 PMID : 10451208.

ROSE B.D., 1994 ; 1\*. Proximal tubule. *BD Rose Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. ed 4 1994 McGraw-Hill New York 66

ROSE B.D., 1994 ; 2\*. Loop of Henle and the countercurrent mechanism. *BD Rose Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. ed 4 1994 McGraw-Hill New York 104

ROSE B.D., 1994 ; 3\*. Functions of the distal nephron. *BD Rose Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. ed 4 1994 McGraw-Hill New York 132

ROSENBERG D., 2017. Sodium, Chloride. In : *ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. Textbook of veterinary internal medicine, 8th ed., Vol. 1*, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 265-270.

RUSSO L.M., et al., 2002. Renal handling of albumin : a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis*. 39 : 899-919 2002 PMID : 11979334.

SARUTA T., SUZUKI H., HANDA M., et al., 1986. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62 : 275–279.

SCHNEIDER S.M., CIANCIOLO R.E., NABITY M.B., et al., 2013 : Prevalence of immune-complex glomerulonephritides in dogs biopsies for suspected glomerular disease : 501 cases (2007-2012). *J Vet Intern Med.*27:S67-S75 2013 ; PMID : 24635383.

SCHELLENBERG S., METTLER M., GENTILINI F. et al., 2008. The effects of hydrocortisone on systemic arterial blood pressure and urinary protein excretion in dogs. *J Vet Intern Med* 22 : 273–281.

SCHULTZE A.E. et JENSEN R.K., 1989. Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis of Canine Urinary Proteins for the Analysis and Differentiation of Tubular and Glomerular Diseases. In : *Veterinary Clinical Pathology*. décembre 1989. Vol. 18, n° 4, pp. 93–97. DOI : 10.1111/j.1939-165X.1989.tb00527.x.

SILVA C.M., POWELL-OLIVER F.E., JEWELL C.M. et al., 1994. Regulation of the human glucocorticoid receptor by long-term and chronic treatment with glucocorticoid. *Steroids* 1994 ; 59 : 436–442.

SMART L., HOPPER K., ALDRICH J., et al., 2009. The effect of hetastarch (670/0.75) on urine specific gravity and osmolality in the dog. *J Vet Intern Med.* 23 : 388-391 2009 PMID : 19192143.

SMETS P.M.Y., LEFEBVRE H.P., ARESU L., et al., 2012. Renal function and morphology in aged Beagle dogs before and after hydrocortisone administration. In : *PloS One*. 2012. Vol. 7, n° 2, pp. e31702. DOI : 10.1371/journal.pone.0031702.

SOUVEREIN P.C., BERARD A., VAN STAA T.P., et al., 2004 : Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90 p.859–865.

STAHN C. et BUTTGEREIT F., 2008. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. In : *Nature Clinical Practice Rheumatology*. Octobre 2008. Vol. 4, n° 10, p. 525–533. DOI : 10.1038/ncprheum0898.

STOCKHAM S.L., SCOTT M.A., 2017. Urinary system. *SL Stockham MA Scott Fundamentals of veterinary clinical pathology*. ed 2 2008 Wiley Blackwell Ames, IA 415-494

SYME H.M. et JEPSON R., 2017. Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th ed., Vol. 2, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 1905-1918.

THACKER E.L., 2010 : Immunomodulators, immunostimulants, and immunotherapies in small animal veterinary medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 40 : 473-483 2010 PMID : 20471530.

TINKLENBERG R.L., MURPHY S.D., MOCHEL J.P. et al., 2020. Evaluation of dose-response effects of short-term oral prednisone administration on clinicopathologic and hemodynamic variables in healthy dogs. In : American Journal of Veterinary Research. avril 2020. Vol. 81, n° 4, pp. 317–325. DOI : 10.2460/ajvr.81.4.317.

TODD M. A., 2017. Immunosuppressive Therapy. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. Textbook of veterinary internal medicine, 8th ed., Vol. 1, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 700-704.

TORRES S.M.F., DIAZ S.F., NOGUEIRA S.A., et al., 2005 : Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. J Am Vet Med Assoc. 227 : 239-243 2005 PMID : 16047659.

TRAYNOR J., MACTIER R., GEDDES C.C. et al., 2006. How to measure renal function in clinical practice. In : BMJ. 5 octobre 2006. Vol. 333, n° 7571, p. 733–737. DOI : 10.1136/bmj.38975.390370.7C.

UDY A.A., ROBERTS J.A., BOOTS R.J., et al., 2010. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. In : *Clinical Pharmacokinetics*. 2010. Vol. 49, n° 1, pp. 1-16. DOI : 10.2165/11318140-000000000-00000.

VADEN S.L., 2017. Glomerular Diseases. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. et CÔTÉ E., eds. Textbook of veterinary internal medicine, 8th ed., Vol. 2, St. Louis : Elsevier ; 2017 : p. 1959-1972.

VADEN S.L., PRESSLER B.M., LAPPIN M.R., et al., 2004. Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. Vet Clin Pathol. 33 : 14-19 2004 PMID : 15048621.

WAN S.Y., HARTMANN F.A., JOOSS M.K., et al., 2014. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. J Am Vet Med Assoc. 245 : 106-112 2014 PMID : 24941394.

WATERS C.B., ADAMS L.G., SCOTT-MONCRIEFF J.C., et al., 1997. Effects of glucocorticoid therapy on urine protein-to-creatinine ratios and renal morphology in dogs. In : Journal of Veterinary Internal Medicine. Juin 1997. Vol. 11, n° 3, p. 172–177. DOI : 10.1111/j.1939-1676.1997.tb00086.x.

WATSON A.D.J., LEFEBVRE H.P., CONCORDET D., et al., 2002. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. In : Journal of Veterinary Internal Medicine. Février 2002. Vol. 16, n° 1, p. 22–33. DOI : 10.1892/0891-6640(2002)016<0022:peccti>2.3.co;2.

WATSON A.D., CHURCH D.B., 1980. Postprandial increase in plasma creatinine concentration in dogs fed cooked meat. Aust Vet J. 56 : 463 1980

WATSON A.D., CHURCH D.B., FAIRBURN A.J., 1981. Postprandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs. *Am J Vet Res.* 42 : 1878-1880 1981 PMID : 7337284.

WEESE J.S., BLONDEAU J.M., BOOTHE D., et al., 2011. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Vet Med Int.* 2011 : 9 2011.

WHITLEY N.T., DAY M.J., 2011 : Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract.* 52 : 70-85 2011 PDIM : 21265846

WHITTEMORE J.C., MOONEY A.P., PRICE J.M. et al., 2019a. Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from administration of clopidogrel, prednisone, or combination in healthy dogs: A double-blind randomized trial. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine.* Novembre 2019. Vol. 33, n° 6, p. 2618–2627. DOI : 10.1111/jvim.15630.

WHITTEMORE J.C., MOONEY A.P., PRICE J.M. et al., 2019b. Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from aspirin, prednisone, or combination treatment in healthy research dogs: A double-blind randomized trial. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine.* Septembre 2019. Vol. 33, n° 5, p. 1977–1987. DOI : 10.1111/jvim.15577.

WILBE M., JOKINEN P., TRUVE K., et al., 2010. Genome-wide association mapping identified multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Genet.* 42 : 250-255 2010 PMID : 20101241.

WILLIAMS R.H. et WILSON, J.D., 1998. The adrenal cortex. In : *Williams textbook of endocrinology.* Philadelphia : Saunders. ISBN 978-0-7216-6152-0.

# Annexes

## ANNEXE 1 : FEUILLE DE MESURE DE PRESSION ARTERIELLE

Animal :

Côté droit  Côté gauche

Assis

Couché :  Décubitus droit  Décubitus gauche

Tonte :  Oui  Non

Mesure du membre (cm) :

Brassard :

Mesures de 7 PA successives :

1=

2=

3=

4=

5=

6=

7=

Moyenne (en excluant les extrêmes) :

Stress :  Oui  Non







**Effets à court et moyen terme d'une corticothérapie à doses immunosuppressives sur la fonction rénale et l'équilibre électrolytique de chiens atteints de maladies auto-immunes : étude expérimentale prospective longitudinale sur 9 cas**

Les maladies à médiations immunes, connues pour être un facteur de risque des glomérulopathies et d'altération de la fonction rénale, sont couramment traitées à l'aide d'une corticothérapie. Il a été préalablement démontré qu'une dose immunosuppressive de prednisolone provoque une hyperfiltration rénale et une protéinurie chez le chien sain. L'objectif de cette étude a été de documenter l'évolution de la fonction rénale chez les chiens atteints de maladie à médiation immune avant et pendant un traitement à base de glucocorticoïdes.

Les chiens présentant une maladie à médiation immune primaire et n'ayant pas reçu de corticoïdes dans le mois précédant étaient éligibles pour cette étude expérimentale prospective longitudinale. La pression artérielle systolique, le débit de filtration glomérulaire (DFG), basé sur le calcul de la clairance de la créatinine exogène, les analyses biochimiques sanguines ainsi qu'une analyse urinaire complète, incluant le rapport protéines sur créatinine urinaire (RPCU) et l'électrophorèse des protéines urinaires, ont été obtenus avant et après 7, 30 et 90 jours de traitement immunosuppresseur. Un modèle général linéaire a été utilisé afin d'évaluer l'impact du traitement sur les différentes variables.

Neuf chiens présentant une maladie à médiation immune primaire ont été inclus dans cette étude. La dose maximale de prednisolone a été atteinte à J<sub>7</sub> pour une valeur moyenne de 2,8 mg/kg/jour. L'effet de la dose est significativement corrélé avec une augmentation de la pression artérielle systolique, du potassium, des bicarbonates et une diminution du chlore, du calcium ionisé et de la densité urinaire. Une absence d'effet significatif est notée sur les autres variables en particulier sur le DFG, la créatinine et le RPCU.

La dose de glucocorticoïdes est associée à des variations de l'équilibre électrolytique qui doivent être connues et intégrées à la pratique clinique. Le nombre d'animaux inclus et la durée courte de suivi ne permettent pas de conclure avec certitude concernant les variations liées aux marqueurs de la fonction rénale. La poursuite de ce travail est nécessaire pour consolider les résultats.

**Mots clés** : Glucocorticoïdes, Chien, Maladie Auto-immune, Traitement, Immunosuppresseur, Rein, Débit de Filtration Glomérulaire

**Effects of an immune-suppressive treatment with prednisolone on renal function and electrolytic status in dogs suffering from immune-mediated diseases: prospective longitudinal study on 9 cases**

Immune mediated diseases (IMD) are a known as a risk factor for glomerular diseases and are usually treated with glucocorticoids. Immunosuppressive dosages of prednisolone have been associated with renal hyperfiltration and proteinuria in healthy dogs. The aim of this prospective study was to provide new insights on renal function evolution in dogs affected by IMD and treated with prednisolone.

Dogs presenting with a primary IMD, which did not received glucocorticoids within the previous month, were eligible. Systolic blood pressure, glomerular filtration rate (GFR) using exogenous creatinine clearance, biochemistry and complete urinalysis, including urine protein-to-creatinine ratio (UPC) and protein electrophoresis, were obtained before and after 7, 30 and 90 days of treatment. A general linear model was used to evaluate the effects of steroids on the studied variables.

Nine dogs with primary IMD were included in this study. The maximal dose of prednisolone was reached at day 7 with an average value of 2,8 mg/kg/day. Daily dosage was correlated with significant increases in systolic arterial pressure, potassium, bicarbonates and decreases in chlorides, ionized calcium and urine specific gravity. A lack of significant effects was notified concerning other variables such as GFR, creatinine and UPC.

Daily dose to prednisolone is associated with variation of electrolytic status, which should be taken into account for an adequate follow-up of such dogs. The limited number of included dogs and the short period of follow-up prevent any further conclusion regarding some renal biomarkers. Additional data are warranted to support these results.

**Key Words** : Glucocorticoids, Dog, Immune-Mediated Diseases, Immune Suppressive Treatment, Kidney, Glomerular Filtration Rate