

DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN SAIN ADULTE DE RACE POINTER

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 2007
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse*

par

Jérôme SEGUELA

Né le 14 mai 1982 à MURET (Haute Garonne)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

JURY

PRESIDENT :

M. Jacques POURRAT Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESSEURS :

M. Hervé LEFEBVRE Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Didier CONCORDET Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRES INVITES :

Mlle Catherine TRUMEL Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Philippe MIMOUNI Docteur Vétérinaire

M. Vincent BIOURGE Docteur Vétérinaire

LISTE RECAPITULATIVE DES ENSEIGNANTS

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	M.	A. MILON
Directeurs honoraires	M.	G. VAN HAVERBEKE
	M.	J. FERNEY
	M.	P. DESNOYERS
Professeurs honoraires	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAUX
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	D. GRIESS
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	J. CHANTAL
	M.	J.-F. GUELFY
	M.	M. ECKHOUTTE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BRAUN Jean-Pierre, <i>Physique et Chimie biologiques et médicales</i>
M.	CABANIE Paul, <i>Histologie, Anatomie pathologique</i>
M.	DARRE Roland, <i>Productions animales</i>
M.	DORCHIES Philippe, <i>Parasitologie et Maladies Parasitaires</i>
M.	EUZEBY Jean, <i>Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie</i>
M.	TOUTAIN Pierre-Louis, <i>Physiologie et Thérapeutique</i>

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

M.	AUTEFAGE André, <i>Pathologie chirurgicale</i>
M.	BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy, <i>Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie</i>
M.	CORPET Denis, <i>Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires</i>
M.	DELVERDIER Maxence, <i>Anatomie pathologique</i>
M.	ENJALBERT Francis, <i>Alimentation</i>
M.	FRANC Michel, <i>Parasitologie et Maladies Parasitaires</i>
M.	HENROTEAUX Marc, <i>Médecine des carnivores</i>
M.	MARTINEAU Guy-Pierre, <i>Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour</i>
M.	PETIT Claude, <i>Pharmacie et Toxicologie</i>
M.	REGNIER Alain, <i>Physiopathologie oculaire</i>
M.	SAUTET Jean, <i>Anatomie</i>
M.	SCHELCHER François, <i>Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour</i>

PROFESSEURS 2^e CLASSE

Mme	BENARD Geneviève, <i>Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale</i>
M.	BERTHELOT Xavier, <i>Pathologie de la Reproduction</i>
M.	CONCORDET Didier, <i>Mathématiques, Statistiques, Modélisation</i>
M.	DUCOS Alain, <i>Zootéchnie</i>
M.	DUCOS de LAHITTE Jacques, <i>Parasitologie et Maladies parasitaires</i>
M.	GUERRE Philippe, <i>Pharmacie et Toxicologie</i>
Mme	HAGEN-PICARD Nicole, <i>Pathologie de la Reproduction</i>
Mme	KOLF-CLAUW Martine, <i>Pharmacie -Toxicologie</i>
M.	LEFEBVRE Hervé, <i>Physiologie et Thérapeutique</i>
M.	LIGNEREUX Yves, <i>Anatomie</i>
M.	PICAVET Dominique, <i>Pathologie infectieuse</i>
Mlle.	TRUMEL Catherine, <i>Pathologie médicale des équidés et des carnivores domestiques</i>

INGENIEUR DE RECHERCHES

M.	TAMZALI Youssef, <i>Responsable Clinique équine</i>
----	-----------------------------------------------------

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme	MICHAUD Françoise, <i>Professeur d'Anglais</i>
M.	SEVERAC Benoît, <i>Professeur d'Anglais</i>

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M.	JOUGLAR Jean-Yves, <i>Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour</i>
----	--------------------------------------------------------------------------------------

MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mme BENNIS-BRET, Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCLAINVILLE –CAMUS, Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologie, Histologie*
Mme LETRON –RAYMOND, Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminant*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TROEGELER –MEYNADIER, Annabelle, *Alimentation*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

- M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
M. NOUVEL Laurent-Xavier, *Pathologie de la reproduction*
M. PADHILA MATHIAS Goncalo, *Maladies contagieuses*
M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VOLMER Romain, *Infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle BIBBAL Delphine, *H.I.D.A.O.A Sciences de l'Alimentation*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales*

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

A Monsieur le Professeur Jacques POURRAT

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Néphrologie et immunologie clinique

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

A NOTRE JURY DE THESE,

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Physiologie et Thérapeutique

Qui nous a accompagnés et guidés dans l'élaboration de ce travail,
Qu'il soit remercié pour sa disponibilité, ses conseils et le dynamisme dont il fait preuve,
Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.
Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Didier CONCORDET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Mathématiques, Statistiques, Modélisation

Qui a généreusement accepté de faire partie de notre jury de thèse.
Qu'il soit remercié pour son aide précieuse à la réalisation de ce projet.
Sincères remerciements.

A Mademoiselle le Professeur Catherine TRUMEL

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Biologie médicale et comparée

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse.
Qu'elle soit remerciée pour la bienveillance dont elle a fait preuve,
Qu'elle soit assurée de notre estime et de nos sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Philippe MIMOUNI

Praticien vétérinaire

Qui a généreusement participé à la réalisation de ce projet,
Qu'il soit remercié de sa précieuse collaboration expérimentale.
Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Vincent BIOURGE

Docteur Vétérinaire

Qui a contribué avec grand intérêt à la qualité de ce travail.
Sincères remerciements.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE A CE TRAVAIL,

Je tiens à remercier la société **ROYAL CANIN** qui a en grande partie financé cette étude et sans laquelle ce travail n'aurait pu voir le jour.

Je remercie également toutes les personnes qui ont participé à ce projet de toute l'aide qu'elles m'ont apportée lors de la réalisation de l'expérimentation.

Je tiens à remercier particulièrement **Philippe MURGIER, Yann QUEAU, Marlène SAUGERE, Julianne POMMIER, Audrey MICHELON, Jean-Pierre GAU et Patrice ROUBY** sans qui je n'aurais pas pu mener à terme cette étude.

Merci encore à **Gisèle COSTE et Claude GERMAIN** pour la préparation et la prise en charge des prélèvements.

Merci enfin aux éleveurs qui ont participé activement à cette étude.

A TOUTE MA FAMILLE,

A mes parents,

Trouvez dans ce travail ma profonde reconnaissance pour les sacrifices généreusement consentis,
Et avec tout l'amour que je vous porte, je vous dois tout et plus encore.
Merci

A Christine, ma sœur,

Unique et essentielle, que je chéris.
Merci pour ta présence à tous les moments.

A François-Xavier,

Toujours présent pour me conseiller,
Merci pour ton soutien et continuons ces discussions le soir autour d'un café ! J'adore !
Merci enfin pour ton aide dans la relecture de ce manuscrit !

A Matthieu, mon petit neveu,

Tu es adorable !

A CEUX QUI ONT COMPTE POUR MOI PENDANT MA SCOLARITE

A Hervé LEFEBVRE,

Pour tout ce que vous m'avez appris et donné envie d'apprendre,
Pour tout votre soutien et vos conseils,
Sincères remerciements pour la confiance que vous m'avez accordée depuis plus de trois ans.
Peut-être des projets communs dans quelques années en uro-néphrologie...

A Cathy,

Pour cette année passée à vos côtés lors du monitorat de Cancérologie, je me suis régalé,
Pour ma première publication en récompense du travail effectué,
Pour votre gentillesse et votre grande simplicité,
Sincères remerciements et j'espère à bientôt après mon retour d'Alfort.

Je tiens à vous exprimer mon admiration et vous remercier tous les deux pour m'avoir insufflé
la passion de la médecine et m'avoir appris la réalisation du travail bien fait.

A Philippe,

Merci pour votre implication et votre bonne humeur. En espérant collaborer ensemble...

AUX ENSEIGNANTS et INTERVENANTS DE L'ENVT

Merci à **Olivier DOSSIN** pour ses conseils et sa disponibilité.

Merci à **Cathy LAYSSOL-LAMOUR** pour sa gentillesse.

Merci à **Didier LANORE** pour mon année à ses côtés lors du monitorat de cancérologie.

A Fabrice mon ami,

Pour notre complicité, ta joie de vivre et toutes ces parties de rigolade !

A l'ensemble de mes complices véto depuis maintenant plusieurs années,

Emma, Nina, Alexis et Patrick,
Merci pour votre présence et votre bonne humeur depuis plus de sept ans,
Bonne route à tous !

A Christophe et Cathy,

Sincères amitiés.

A tous mes potes du « ping »,

Chris, Jean-Paul, Alain, Patrick et Manu,
Continuons ensemble et en avant l'Avenir Muretain TT !

A Lydia et Eva mes « grandes sœurs vétérinaires »,

Merci à toutes les deux, et peut être à dans quelques années...

A Delphine et Amélie,

La fine équipe de cancéro ! Vous êtes géniales !

A Julie, Pauline et Iban,

Pour mes deux mois passés en votre compagnie pendant ma T1- Pro. On a bien déliré !

Aux personnes que j'ai rencontrées à l'école et qui méritent de l'être,

Flunchy mon interne catalan, Simon B. mon carré ariégeois et Vivien P. mon bizuth périgourdin.
Thomas D., le Ô grand CC d'ophtalmo,
Guillaume M., Sophie B., Charlotte H., Romain B., Jon O., Julie P., Emilie P., ... mes copromos,
Stéphanie B., Marie Laure L., Sophie G., Babar, Jean Marie, ... les plus jeunes,
Pauline B., Roxanne C. et Sophie C. mes poulottes préférées.

A tous ceux qui comptent pour moi et qui mériteraient quelques mots de plus...

TABLES DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	18
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	19
1. PRESENTATION DU POINTER	19
<i>1.1. HISTORIQUE ET ORIGINES</i>	19
<i>1.2. IMPORTANCE ACTUELLE DE LA RACE</i>	19
<i>1.3. STANDARD DU POINTER</i>	19
1.3.1. Mensurations	19
1.3.2. Profil général	19
1.3.3. Morphologie céphalique	21
1.3.4. Robe	21
1.3.5. Allure générale et aptitudes	24
<i>1.4. PATHOLOGIES SPECIFIQUES</i>	24
2. DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ET CREATININE	28
<i>2.1. RAPPELS ANATOMIQUES</i>	28
<i>2.2. EXPLORATION DE LA FONCTION GLOMERULAIRE : UTILISATION DE LA CREATININE</i>	30
2.2.1. Métabolisme de la créatinine plasmatique chez le chien	30
2.2.2. Facteurs physiologiques de variation de la créatinine plasmatique	30
2.2.2.1.Facteurs biologiques	31
2.2.2.2.Facteurs pré-analytiques	32
2.2.3. Stockage et méthode de dosage de la créatinine	33
<i>2.3. CONCEPT DE CLAIRANCE</i>	35
<i>2.4. UTILISATION DE LA CREATININE COMME MARQUEUR DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE</i>	37

3. DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN SAIN : VALEURS OBSERVEES ET FACTEURS DE VARIATION	39
<i>3.1. VALEURS DE CLAIRANCE URINAIRE ET PLASMATIQUE DE LA CREATININE CHEZ LE CHIEN SAIN</i>	39
<i>3.2. FACTEURS DE VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE</i>	39
 ETUDE EXPERIMENTALE : DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE POINTER SAIN ADULTE	 46
 1. MATERIELS ET METHODES	 46
<i>1.1. RECRUTEMENT DES ANIMAUX : CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION</i>	46
<i>1.2. PLAN D'EXPERIENCE</i>	47
<i>1.3. ADMINISTRATION DE LA SOLUTION DE CREATININE</i>	48
<i>1.4. PRELEVEMENTS DE SANG</i>	48
<i>1.5. DOSAGES</i>	48
<i>1.6. ANALYSES PHARMACOCINETIQUES</i>	48
<i>1.7. ANALYSES STATISTIQUES</i>	50
1.7.1. Analyse statistique du débit de filtration glomérulaire et de la créatinine: normalité et intervalle de référence	50
1.7.2. Etablissement d'un modèle de régression linéaire : effet des covariables quantitatives sur le débit de filtration glomérulaire	50
1.7.3. Effet du sexe et de l'élevage (variables qualitatives) sur le débit de filtration glomérulaire	51
1.7.4. Stratégie limitée de prélèvements	51
 2. RESULTATS	 52

2.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION TESTEE	52
2.2. BILANS BIOLOGIQUES PLASMATIQUES	52
2.3. VALEURS DES VARIABLES PHARMACOCINETIQUES	55
2.4. INTERVALLES DE REFERENCE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ET DE LA CREATININEMIE PLASMATIQUE	55
2.5. EFFET DES COVARIABLES QUANTITATIVES SUR LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	57
2.6. EFFET DU SEXE ET DE L'ELEVAGE SUR LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	61
2.6.1. Effet du sexe sur le débit de filtration glomérulaire	61
2.6.2. Effet de l'élevage sur le débit de filtration glomérulaire	63
2.7. STRATEGIE LIMITEE DE PRELEVEMENTS	66
3. DISCUSSION	67
3.1. MISE EN ŒUVRE DU TEST DE LA CLAIRANCE PLASMATIQUE DE LA CREATININE EXOGENE ET INTERET DANS LA DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN	67
3.2. VALEURS DE REFERENCE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ET DE LA CREATININE PLASMATIQUE CHEZ LE CHIEN SAIN ADULTE DE RACE POINTER	68
3.3. ETUDE DES COVARIABLES EXPLICATIVES ET INTERET DANS LA MISE EN ŒUVRE D'UN MODELE DE PREDICTION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN DE RACE POINTER	69
3.4. STRATEGIES LIMITEES DE PRELEVEMENTS POUR L'ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN DE RACE POINTER	71
<u>CONCLUSION</u>	73
ANNEXES	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Nombre d'inscriptions provisoires des Pointers au Livre d'Origine Française entre 1989 et 2005.

Figure 2 : Photographie du profil général d'un Pointer mâle noir et blanc.

Figure 3 : Profil général du Pointer.

Figure 4 : Photographies de la morphologie céphalique du Pointer : Face et profil.

Figure 5 : Photographies de Pointers à l'arrêt en action de chasse.

Figure 6 : Coupe sagittale d'un rein.

Figure 7 : Filtre glomérulaire.

Figure 8 : Etapes réactionnelles du dosage de la créatinine par la méthode enzymatique.

Figure 9 : Représentation graphique de la cinétique plasmatique de la créatinine après un bolus intraveineux : l'aire sous la courbe (AUC) est représentée en pointillés, et est calculée par la somme des différents trapèzes entre chaque prélèvement (ex : AUC₆₀₋₁₂₀).

Figure 10 : Valeur moyenne de la clairance de l'inuline chez des chiots de race Berger allemand âgés de 0 à 60 jours.

Figure 11 : Approche non compartimentale : illustration de la règle des trapèzes pour calculer l'AUC.

Figure 12 : Profil de la concentration plasmatique de la créatinine en fonction du temps chez les 44 chiens sains de race Pointer, après administration (bolus intraveineux) d'une dose de 40 mg/kg de créatinine exogène.

Figure 13 : Représentation graphique du Débit de Filtration Glomérulaire prédit (DFG prédit) par le modèle 1 [DFG (mL/min/kg) = 9.874 - 2.012 Ca (mmol/L) - 0.018 Créatininémie (μmol/L)] par rapport au Débit de Filtration Glomérulaire réel (DFG réel).

Figure 14 : Profils moyens des concentrations plasmatiques de créatinine (moyenne ± SD en μmol/L) en fonction du temps (minutes) chez 24 femelles et 20 mâles adultes de race Pointer.

Figure 15 : Distribution du débit de filtration glomérulaire en fonction du sexe chez 44 chiens adultes sains de race Pointer (20 mâles et 24 femelles).

Figure 16 : Profils moyens des concentrations plasmatiques de créatinine (moyenne ± SD en μmol/L) en fonction du temps (minutes) chez les chiens de race Pointer issus de quatre élevages différents.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tares héréditaires décrites chez le Pointer.

Tableau 2: Données morphométriques du rein d'un chien.

Tableau 3 : Interférences analytiques pour le dosage de la créatinine par la réaction de Jaffé et la méthode enzymatique.

Tableau 4 : Exemples de valeurs de la clairance de la créatinine exogène chez le chien sain publiées dans la littérature.

Tableau 5 : Exemples de valeurs de la clairance de la créatinine endogène chez le chien sain publiées dans la littérature.

Tableau 6 : Critères d'inclusion et de non inclusion lors du recrutement de la population.

Tableau 7 : Minimum, maximum, médiane, moyenne, écart type et coefficient de variation de l'âge et du poids chez 44 chiens adultes de race Pointer en bonne santé.

Tableau 8 : Effectifs par élevage, moyenne \pm écart type (SD) du poids (kg) et de l'âge (années) en fonction du sexe chez 44 chiens adultes de race Pointer en bonne santé issus de quatre élevages différents.

Tableau 9 : Statistiques descriptives des variables biologiques plasmatiques (glucose, urée, créatinine et électrolytes) chez 44 chiens de race Pointer.

Tableau 10 : Statistiques descriptives des variables biologiques plasmatiques (protéines totales, enzymes, cholestérol et triglycérides) et de l'hématocrite chez 44 chiens de race Pointer.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques (débit de filtration glomérulaire, volume de distribution, temps moyen de résidence, temps de demi vie, pourcentage d'AUC extrapolée) de la créatinine exogène administrée par bolus intraveineux à la dose de 40 mg/kg chez 44 chiens adultes sains de race Pointer.

Tableau 12 : Effets de l'âge, du poids, de l'hématocrite et de covariables plasmatiques sur le débit de filtration glomérulaire : valeurs de « P » obtenues par ANOVA et valeur des coefficients de régression individuelle.

Tableau 13 : Modèles de régression multiples obtenus par ANOVA pour prédire le débit de filtration glomérulaire à partir de covariables biologiques chez 44 chiens sains adultes de race Pointer.

Tableau 14 : Valeur du débit de filtration glomérulaire (moyenne \pm écart type) en mL/min/kg en fonction de l'élevage et du sexe.

Tableau 15 : Données statistiques descriptives du débit de filtration glomérulaire (mL/min/kg) de chaque élevage de chiens de race Pointer ayant participé à l'étude.

Tableau 16 : Test multiple de comparaison de moyenne du débit de filtration glomérulaire : valeurs de P entre les 4 élevages testés.

Tableau 17 : Stratégie limitée de prélèvements : pourcentage d'erreur maximale sur l'estimation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction du temps, pour la combinaison la plus optimale de temps de prélèvements (pour un nombre de prélèvement fixé).

Tableau 18 : Stratégie limitée de prélèvements : pourcentage d'erreur maximale sur l'estimation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction du temps, pour la combinaison la plus mauvaise de temps de prélèvements (pour un nombre de prélèvement fixé).

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Bilans biochimiques plasmatiques (glucose, urée, créatinine, électrolytes, protéines totales, enzymes, cholestérol, triglycérides) et hématocrites des 44 chiens sains adultes de race Pointer.

Annexe 2 : Paramètres pharmacocinétiques (débit de filtration glomérulaire, volume de distribution, temps moyen de résidence, temps de demi-vie, et pourcentage d'AUC extrapolée) de la créatinine exogène administrée par bolus intraveineux à la dose de 40 mg/kg pour chacun des 44 chiens sains adultes de race Pointer.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut se définir comme une perte progressive et irréversible des fonctions excrétrices et endocrines du rein (Cotard, 1993).

L'IRC est une maladie relativement fréquente chez le chien en particulier âgé car 45% des chiens atteints ont plus de 10 ans (Polzin et coll., 1989). Elle est reconnue comme l'une des causes majeures de mortalité dans cette espèce. Une étude, réalisée en France sur 515 chiens (Moreau et coll., 2003), montre que les affections rénales représentent environ 8% de toutes les causes de mortalité.

Le diagnostic précoce de cette pathologie reste une difficulté majeure en pratique car les signes cliniques n'apparaissent que lorsque les deux tiers voire les trois quarts de la masse fonctionnelle rénale ont disparu et ceci de façon irréversible. L'évaluation de la fonction rénale se réalise entre autre par la détermination du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), qui est considéré comme le meilleur indicateur de la fonction rénale : lors d'IRC, le DFG diminue. Connaître le DFG permet de mettre en évidence un dysfonctionnement de la filtration rénale avant que les signes biologiques et cliniques ne se manifestent : la prise en charge du malade insuffisant rénal chronique peut ainsi se faire de façon plus précoce (notamment la prise en charge nutritionnelle ; récemment, il a été mis en évidence que la prescription d'un régime alimentaire permettait d'accroître la survie du chien insuffisant rénal (Jacob et coll., 2002)).

Le Professeur R.Triquet a défini le concept de race « comme un ensemble d'individus présentant des caractères communs qui les distinguent des autres représentants de leur espèce et qui sont génétiquement transmissibles » (Triquet, 1999). Ainsi, il est intéressant de savoir si la fonction rénale est dépendante de la race, comme cela a été montré pour d'autres fonctions physiologiques (notamment par les travaux de Zoran et coll. (1993) sur la fonction hépatique ou de Randell et coll. (2001) sur la perméabilité intestinale).

Une étude préliminaire réalisée sur 113 chiennes de 22 races différentes, en bonne santé et âgées de 6 mois à 14 ans montre qu'il existe un effet significatif du poids vif sur le DFG. Les différentes races représentant un échantillon large de poids (du Cavalier King Charles au Dogue de Bordeaux), le DFG pourrait dépendre de la race (Lefebvre et coll., 2004). L'hypothèse de l'influence de la race sur la fonction rénale est de nouveau posée par l'étude de Craig et coll. sur 317 chiens de 32 races selon laquelle la race a un effet significatif sur la créatinine plasmatique (Craig et coll., 2006).

Des néphropathies à prédisposition raciale existent chez le chien. Certaines de ces maladies congénitales sont connues pour être héréditaires chez plusieurs races : la dysplasie rénale chez le Lhasa Apso, la néphrite héréditaire chez le Bull Terrier, l'amyloïdose chez le Beagle entre autres (Polzin et coll., 1989; Greco, 2001; Valden, 2005).

Ce travail étudie plus particulièrement le chien de race Pointer, qui est, en terme de naissances, la quatrième race de chiens d'arrêt en France (SCC, 2006). L'objectif de cette étude est de mesurer le Débit de Filtration Glomérulaire chez le chien sain adulte de race Pointer, et d'établir des corrélations entre les variations du DFG et les variations de variables biologiques.

La race Pointer et la fonction de filtration glomérulaire seront envisagées dans une première partie, puis seront évoqués les différents facteurs de variations physiologiques du DFG. Enfin, dans une dernière partie expérimentale, l'étude sur la détermination du DFG chez le chien de race Pointer sera présentée.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. PRESENTATION DU POINTER

1.1. HISTORIQUE ET ORIGINES

Le Pointer est une race qui a été créée pour accompagner le chasseur et satisfaire ses exigences : depuis l'Antiquité, l'élevage de chiens est tenu en haute estime et il a pris une place de plus en plus importante avec le développement de la chasse à partir du Moyen Âge. A cette époque, les races élevées étaient nombreuses mais leurs distinctions se fondaient plus sur leurs différentes aptitudes plutôt que sur leurs différences morphologiques.

C'est à partir du XIII^{ème} siècle qu'on trouve l'existence de chiens d'arrêt devant une proie, dont la diffusion ne sera effective qu'à partir du XVI^{ème} siècle, époque où le fusil fait son apparition à la chasse. C'est vers la fin du XVIII^{ème} siècle que le terme de « Pointer » apparaît : il ne désigne pas une race mais fait allusion plutôt à un chien d'arrêt à poils ras, lourd et d'allure lente sur le continent où il est adapté aux terrains riches en gibier mais plus léger et rapide en Grande Bretagne. Selon les auteurs et les sources, les croisements qui ont permis la création de la race « Pointer » sont variés : des apports de sang Foxhound, Lévrier, Bulldog sont en prendre en considération. W. Arkwright, dans son livre *Le Pointer et ses prédécesseurs*, confirme une origine continentale du Pointer, en le faisant remonter au Braque de Navarre, chien espagnol, lourd, d'allure lente croisé avec le Braque italien, chien d'arrêt léger et rapide (Arkwright, 1983; Villa, 1993).

1.2. IMPORTANCE ACTUELLE DE LA RACE

Le Pointer appartient, selon la Société Centrale Canine (S.C.C) en France ou selon la Fédération Cynologique Internationale (F.C.I) au 7^{ème} groupe qui regroupe les chiens d'arrêt continentaux et les chiens d'arrêt des Iles Britanniques. Le Pointer est un chien d'arrêt britannique de moyenne race (Grandjean et coll., 2001; SCC, 2006). Le nombre d'inscriptions provisoires au Livre d'Origine Française (LOF), représenté sur la figure 1, diminue progressivement depuis une quinzaine d'années. Avec près de 1500 inscriptions provisoires au LOF en 2005, le Pointer est situé au quatrième rang des chiens d'arrêt du 7^o groupe, derrière l'Epagneul breton, le Setter anglais et le Braque allemand.

1.3. STANDARD DU POINTER

Les éléments rapportés ici sont la synthèse de différentes sources bibliographiques auxquelles le lecteur pourra se référer pour plus d'informations (Villa, 1993; Grandjean et coll., 2001; SCC, 2006; Pointer Club Français, 2006; Rousselet-Blanc et coll., 1988) et les termes employés sont ceux utilisés pour l'évaluation du standard du Pointer par le club de race.

1.3.1. Mensurations

Le Pointer pèse de 20 à 30 kg et mesure de 63 à 69 cm au garrot pour le mâle et 61 à 66 cm pour la femelle.

1.3.2. Profil général

Chien de type médioligne (c'est-à-dire dont les proportions sont moyennes), il est considéré comme le « pur-sang » des chiens d'arrêt, et cela se voit dans son profil général (Figure 2).

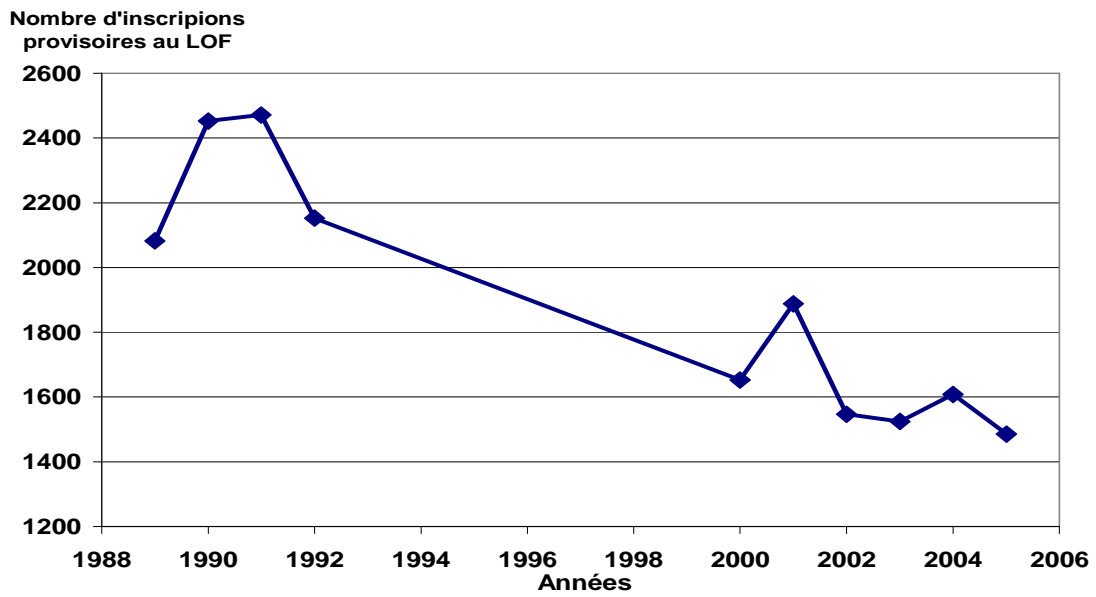


Figure 1 : Nombre d'inscriptions provisoires des Pointers au Livre d'Origine Française entre 1989 et 2005 (Villa, 1993 et SCC, 2006).



Figure 2 : Photographie du profil général d'un Pointer mâle noir et blanc (avec l'autorisation de P.MIMOUNI).

Son corps s'inscrit dans un carré (Figure 3) ; son cou est long, musclé et sans fanon. La longueur du cou est en principe égale aux 2/5 de la hauteur au garrot. Les épaules sont rapprochées et favorisent le galop. La poitrine ample est bien descendue au moins jusqu'à la pointe des coudes ; elle porte des côtes bien cintrées, larges et saillantes. Le tour de poitrine représente au moins 5/4 de sa hauteur au garrot. Le dos est rectiligne au garrot jusqu'aux reins courts, musclés et légèrement harpés vers la croupe longue.

Les antérieurs aux épaules longues et obliques et aux bras forts et musclés, portent des avant-bras droits et longs. Les postérieures ont les cuisses longues et musclées et les pointes des fesses légèrement saillantes.

Ses pieds avant ont une forme intermédiaire entre le rond et l'ovale ; ils sont recouverts d'un poil court et épais, et les coussinets sont secs et durs. Ses pieds arrière sont plus arrondis. La queue, portée longue, est attachée haut : elle est épaisse à sa base mais très fine à son extrémité. En action de chasse, elle oscille au rythme du galop et est portée horizontalement lors de l'arrêt.

1.3.3. Morphologie céphalique

Le profil céphalique du Pointer est caractéristique (Figure 4). Le crâne est large et plat. La cassure du chanfrein (ou stop) est très marquée : l'angle de cette cassure entre le front et le chanfrein est de 90-110°. Le chanfrein, long et rectiligne, remonte à son extrémité, lui donnant un profil concave. Les arcades sourcilières sont en général bien marquées. Le museau est carré avec des lèvres fines et tombantes à la commissure bien marquée. Les mâchoires sont fortes, parallèles et bien droites, recouvrant les dents.

Les oreilles sont attachées haut, collées à la tête et sont pointues à leur extrémité. Fines et plutôt minces, elles se terminent au niveau de la ligne inférieure de la gorge.

Les yeux sont ronds et légèrement saillants, de couleur noisette ou marron selon la couleur de la robe.

La truffe est proéminente et légèrement relevée, aux narines bien ouvertes. Sa couleur est fonction de la robe. La couleur marbrée est admise si elle est foncée, le noir est très recherché chez les sujets blancs et oranges.

1.3.4. Robe

Le poil est court, lisse, luisant et relativement fin. Il est parfaitement plat et droit, sans ride.

Les robes habituelles sont citron et blanc, orange et blanc, foie (marron) et blanc, noir et blanc. Les robes unicolores et tricolores sont également admises.

Pour un Pointer de 60 cm au garrot:
 AB = CD donc inscrit dans un carré

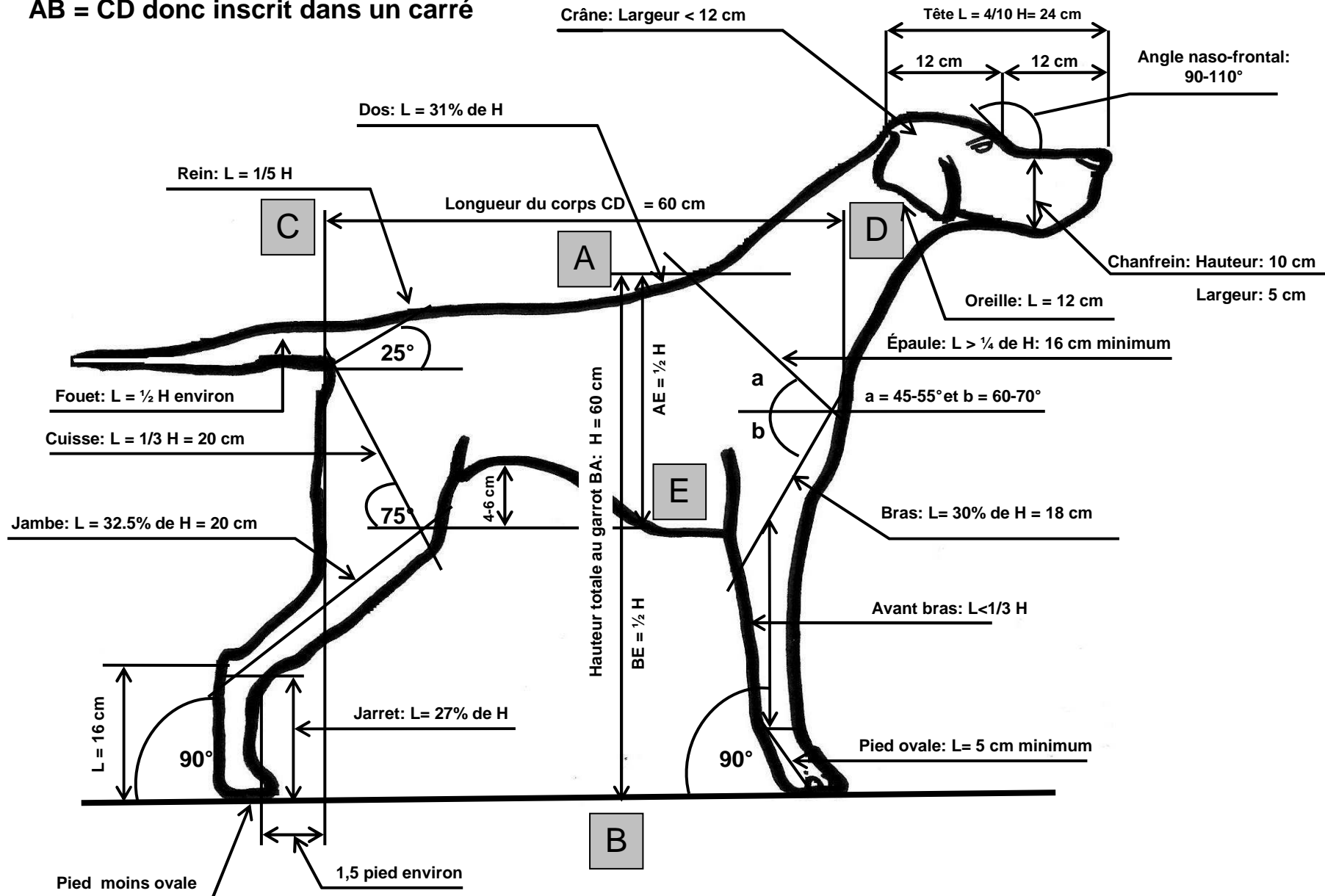


Figure 3: Profil général du Pointer (Pointer Club Français, 2006). Adapté de G.SOLARO.



Figure 4 : Photographies de la morphologie céphalique du Pointer : Face et profil (J.SEGUELA).



Figure 5 : Photographies de Pointers à l'arrêt en action de chasse (avec l'autorisation de P.MIMOUNI).

1.3.5. Allure générale et aptitudes

Le Pointer est un athlète agile, dont chaque partie du corps révèle le maximum de puissance uni au maximum de facilité de mouvement. De ses allures se dégage une impression à la fois de force, d'élégance, de distinction, de légèreté et de facilité.

Résistant, endurant, actif et rapide, ce chien possède deux grandes qualités : un odorat exceptionnel et une vitesse d'action. Il excelle en plaine qui est son terrain de prédilection : sa quête est énergique, avide, continue, de longue haleine. Lorsqu'il perçoit une émanation, il quitte brutalement sa quête pour remonter rapidement dans le vent et pour finir par un arrêt brusque et soudain, indiquant la présence d'un gibier : le chien, à ce moment, apparaît dressé, sculptural, le fouet raidi dans le prolongement de la ligne du dos, le cou tendu, la tête dans le prolongement et au-dessus de la ligne du dos, le chanfrein horizontal ou bien montant, les narines dilatées, les yeux fixés, les oreilles remontées au maximum, les muscles saillants, un membre antérieur souvent replié ou un membre postérieur tendu très en arrière. Il reste ainsi figé et l'arrêt ne sera rompu qu'au départ du gibier (Figure 5). Le Pointer est moins bon rapporteur : son travail se termine très souvent à l'arrêt.

Certains lui reprochent de chasser trop loin du chasseur (souvent à plus de 50 mètres), d'être dur et têtu, voire désobéissant, trop ferme à l'arrêt et de manquer ainsi d'efficacité. De nature nerveux et hypersensible, son dressage nécessite beaucoup de tact. Son éducation sera ferme mais avec patience et douceur. Dans l'ensemble, c'est un chien précoce qui se dresse facilement car il a une excellente mémoire.

1.4. PATHOLOGIES SPECIFIQUES

En tant que chiens d'arrêt, le Pointer peut présenter des pathologies liées à son activité dominante : la chasse.

Les insolations, les collapsus dus au froid, les chocs toxiques chez des chiens très fatigués et fortement parasités, les inflammations des coussinets : telles sont les affections non spécifiques les plus fréquemment rencontrées. En ce qui concerne les affections ostéo-articulaires, des entorses, des luxations, des fractures sont souvent décrites chez les chiens de sport (Grandjean et coll., 2001 et 2003; Pointer Club Français, 2006).

En outre, le Pointer peut présenter des pathologies d'origines génétiques : les tares présumées héréditaires sont résumées dans le tableau 1.

Les affections les plus souvent rencontrées sont les suivantes (Guitton, 1997; Pointer Club Français, 2006; Villa, 1993) :

- **L'ostéochondrose et l'ostéochondrite disséquante** de l'épaule sont une altération de l'ossification endochondrale. Des troubles vasculaires surviennent et engendrent un défaut de nutrition de la couche profonde du cartilage articulaire de la tête humérale, une nécrose cartilagineuse (stade « ostéochondrose ») et parfois une fissure du fragment nécrosé et sa libération dans l'articulation (stade « ostéochondrite disséquante »). Cette affection provoque en général des boiteries chroniques chez le chien en croissance. Le facteur déclenchant serait d'ordre traumatique. Il faut éliminer de la reproduction les lignées favorisées et éviter les causes favorisantes (suralimentation, traumatismes,...) (Fayolle, 2003 ; Ekman et Carlson, 1998).

Tableau 1: Tares héréditaires décrites chez le Pointer.

Localisation	Affection	Incidence	Déterminisme génétique	Conséquences pour le chien
Squelette	Ectromélie	Très rare	Autosomal récessif ?	Problèmes moteurs mais individu viable
	Ostéochondrose Ostéochondrite	Assez fréquente	Plurifactoriel	Arthrose
	Dysplasie coxo-fémorale	Très fréquente	Plurifactoriel	Arthrose
Muscles	Hernie Ombilicale	Fréquente	Polygénique	Bénin
Appareil digestif	Fissures labiales et palatines	Rare	Héréditaire - Mode non établi	Fissures labiales: bénin Fissures palatines: grave
Appareil Génital	Ectopie testiculaire	Forte	Facteurs héréditaires	Assez grave car complications tumorales
Peau et Phanères	Syndrome de mutilations des extrémités		Autosomal récessif	Très grave
	Entropion	Fréquent	Héréditaire - Mode non établi	Variable
Œil	Eversion du cartilage de la membrane nictitante		Héréditaire - Mode non établi	Variable
	Dystrophie de la cornée		Héréditaire - Mode non établi	Variable
	Cataracte congénitale	Peu fréquente	Congénital	Variable - Evolution lente
	Atrophie rétinienne progressive	Forte	Mode non établi	Très grave pour la vision
Système nerveux	Epilepsie		Mode non établi	Variable
	Surdité		Mode non établi	Variable

- **La dysplasie coxo-fémorale** est une affection congénitale caractérisée par un développement anormal de l'articulation coxo-fémorale : en effet l'hyperlaxité articulaire est à l'origine de remaniements cartilagineux, synoviaux et capsulaires. Les perturbations biomécaniques qui en résultent aboutissent à un remodelage osseux compromettant la congruence articulaire. Après un délai variable, un phénomène arthrosique se met en place (Chanoit et Genevois, 2003; Fries et Remedios, 1995). Dans la race Pointer, seuls les individus classés « A » lors de diagnostic radiographique précoce de dysplasie coxo-fémorale (mesure de l'angle de Norberg-Olsson, recherche de modifications arthrosiques, ...) pourront être titrés. Plus de 80 % des chiens radiographiés sont de classe « A ».
- **L'hernie ombilicale** est une affection congénitale résultant de la non fermeture de l'anneau ombilical après la parturition. Les organes abdominaux (notamment les anses intestinales) peuvent passer à travers la hernie et engendrer des phénomènes d'ischémie, de strangulation ou d'engouement à l'origine d'un choc algique, hypovolémique et septique. Le traitement est chirurgical et consiste à réduire et oblitérer l'anneau herniaire.
- **Les fissures labiales et palatines** sont une perte de substance affectant la lèvre supérieure qui est fendue unilatéralement ou bilatéralement et qui peut s'accompagner d'une fissure palatine médiane. Cette perte de substance mettant en communication les cavités orale, nasale et/ou le nasopharynx peut être congénitale ou acquise. Dans le premier cas, il s'agit d'un défaut de fusion des bourgeons nasaux et maxillaires entre le 25^{ème} et le 28^{ème} jour de gestation (origine génétique, hormonale, toxique, mécanique). Dans le second cas, les traumatismes et les affections dentaires sont les causes les plus fréquentes.
- **L'ectopie testiculaire** se caractérise par le fait qu'au moins un des testicules n'est pas en position chez un chiot âgé d'au moins 10 semaines. Elle peut être simple ou double ; on parle de cryptorchidie quand le testicule ectopique est abdominal.
- **Le syndrome de mutilations des extrémités (terme anglo-saxon : « Acral mutilation »)** est une neuropathie sensorielle rare et résulte d'un défaut de développement et d'une dégénérescence lente des neurones. Le syndrome apparaît chez les chiots âgés de 3 à 5 mois et se traduit par du léchage, des morsures, des ulcérations et une perte de sensibilité nociceptive au niveau des doigts pouvant finalement se terminer par une auto-amputation. Une diminution du nombre de cellules nerveuses dans les ganglions spinaux, une dégénération des fibres nerveuses (non) myélinisées ainsi que le défaut d'un médiateur nociceptif au niveau de certaines synapses pourraient expliquer cette affection (Cummings et coll., 1983 et 1984).
- **L'entropion** résulte d'une mauvaise position d'une ou des deux paupières dont le bord libre présente une inversion vers le globe oculaire. Il apparaît entre 1 et 6 mois et se manifeste cliniquement par de l'épiphora, du blépharospasme et des lésions secondaires de la cornée (ulcères, pigmentation). Le traitement est chirurgical (technique princeps de Hotz-Celsius). Chez le Pointer, l'entropion inférieur médial ou latéral est fréquent (Clerc, 1997).
- **L'éversion du cartilage de la membrane nictitante** résulte de l'enroulement vers l'extérieur du bord libre de la membrane nictitante. Elle est due à l'incurvation de la partie du cartilage qui fait la jonction entre les branches horizontale et verticale de ce

cartilage. Elle est souvent associée à un écoulement séro-muqueux et une rougeur conjonctivale. La résection chirurgicale du cartilage qui infléchit le bord libre est le traitement de choix (Clerc, 1997).

- **La cataracte** (opacification du cristallin avec perte de la vision), chez le Pointer, est le plus fréquemment une cataracte héréditaire (qui peut être associée à une atrophie rétinienne généralisée). Elle est habituellement bilatérale, mais d'apparition et d'évolution asymétrique et elle évolue plus ou moins rapidement vers la cataracte totale. Cliniquement, elle entraîne une leucocorie à l'origine d'une baisse de la vision pouvant évoluer jusqu'à la cécité de l'animal. Les chiens atteints seront retirés de la reproduction (Peiffer et coll., 1992).
- **L'atrophie rétinienne progressive** regroupe des affections héréditaires dues à des mutations génétiques qui sont responsables d'anomalies de la synthèse des protéines de la phototransduction et/ou des protéines de structure des photorécepteurs. Le résultat final est une dégénérescence des bâtonnets puis des cônes. Cliniquement, elle se traduit dans un premier temps par de l'héméralopie (perte de la vision nocturne), puis la rétine s'atrophie (tapis hyper-réfléchissant, disparition des vaisseaux rétiens). L'évolution vers la cécité est irrémédiable en 3 à 6 mois (Peiffer et coll., 1992).

Aucun dépistage des tares indiquées dans le tableau 1 n'est exigé dans la race Pointer. Néanmoins, pour pouvoir être titrés, les Pointers doivent être sujets à une radiographie officielle des hanches, à partir de 12 mois, et doivent être classés « A ».

2. DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ET CREATININE

2.1. RAPPELS ANATOMIQUES

Les reins du chien ont une forme de haricot et ont approximativement la même taille, représentant environ 0.3 à 0.5 % du poids corporel (Figure 6). Le rein droit est plus crânial que le rein gauche. Les reins sont entourés d'une capsule fibreuse, doublée d'une capsule adipeuse. Concernant la conformation intérieure, le rein est constitué du sinus rénal (logeant le bassinet et les principaux vaisseaux et nerfs de l'organe) et du parenchyme rénal, divisé en cortex rénal périphérique et médulla rénale (Barone, 1990 ; Burkitt, 1993).

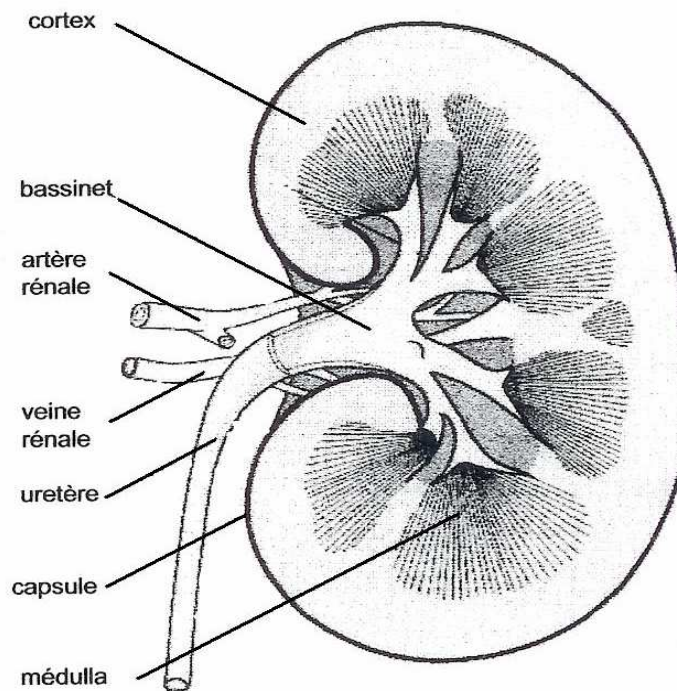


Figure 6 : Coupe sagittale d'un rein (d'après Burkitt et coll., 1993).

Les reins reçoivent 25 % du débit cardiaque par l'intermédiaire des artères rénales qui se subdivisent selon un type terminal (Osborne et Fletcher, 1995).

La partie fonctionnelle des reins est constituée par les néphrons (environ 500 000 par rein). Ces derniers sont constitués d'un glomérule rénal et des portions tubulaires (tubes contournés proximal et distal, anse de Henlé, et tubes collecteurs). La disposition des néphrons est telle que les glomérules et les tubes contournés sont situés plus ou moins profondément dans le cortex et que les tubes collecteurs et l'anse de Henlé sont agencés dans la médulla, de manière radiaire vers le bassinet.

Le glomérule, qui est l'organe de filtration, est irrigué par l'artériole afférente (provenant de l'artère rénale), et le sang repart par l'artériole efférente.

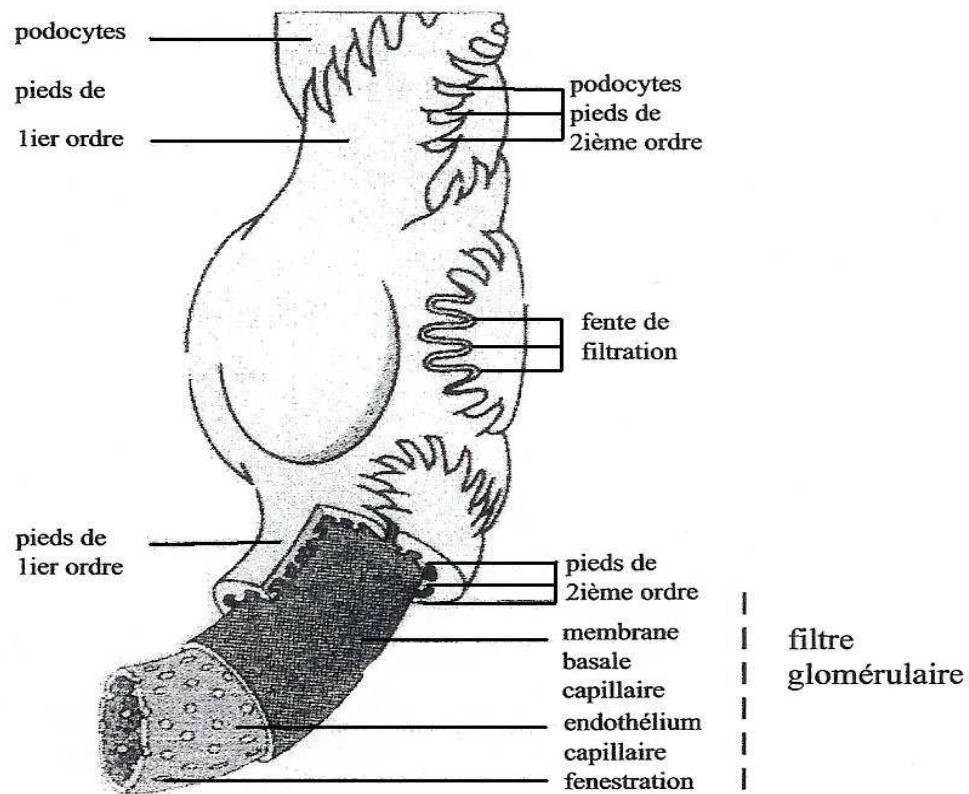


Figure 7 : Filtre glomérulaire (d'après Burkitt et coll., 1993).

Le filtre glomérulaire (Figure 7) est constitué de :

- l'endothélium vasculaire, doté de pores larges (50-100 nm) et nombreux ;
- la membrane basale, épaisse de 110 à 190 nm. Elle se comporte comme un gel hydraté de collagène, laminine, fibronectine et héparan sulfates : elle a donc un caractère fortement électronégatif ;
- et de l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman. Les podocytes forment des fentes de filtration larges de quelques centaines d'Angström (Renkin et Gilmore, 1973 ; Labaune, 1989 ; Braun et coll., 1996).

Selon des données morphométriques (Tableau 2), l'activité rénale est proportionnelle à la surface de filtration glomérulaire (Bradley et coll., 1961).

Tableau 2: Données morphométriques du rein d'un chien (Bradley et coll., 1961).

Nombre de glomérules ($\times 10^5$)	Diamètre du corpuscule (μm)	Diamètre du glomérule (μm)	Surface moyenne d'un glomérule (mm^2)
17.5	122-124	98-100	0.27-0.54

Les glomérules (ou corpuscule de Malpighi) élaborent l'urine primitive en réalisant l'ultrafiltration du plasma. La composition du filtrat glomérulaire, après la filtration est voisine de celle du plasma, à l'exception des protéines de haut poids moléculaire : eau, électrolytes, petites molécules, déchets variés. Il en résulte que les protéines de plus de 70

kDa de poids molaire ne sont pas filtrées. Les différentes couches du filtre étant fortement électronégatives, elles repoussent les protéines qui sont majoritairement des anions au pH du sang, voisin de 7.4 (Pitts, 1976). Les propriétés de la barrière épithéliale déterminent la composition du filtrat.

2.2. EXPLORATION DE LA FONCTION GLOMERULAIRE : UTILISATION DE LA CREATININE

2.2.1. Métabolisme de la créatinine plasmatique chez le chien

La créatinine est un produit de dégradation de la créatine. La créatine et la créatinine sont de petites molécules azotées issues de biosynthèses à partir d'acides aminés tels que la glycine, la méthionine et l'arginine. Chez les carnivores tels que le chien, l'apport alimentaire (produits carnés ou alimentation sèche du commerce) en créatine et en créatinine est important. Une étude réalisée par Harris et coll. (1997) montre que l'apport alimentaire en créatine et en créatinine varie en fonction de l'aliment et de son mode de préparation. De la viande de poulet ou de bœuf cru contient approximativement 30 mmol de créatine et 0.5 mmol de créatinine par kilogramme tandis que dans les aliments du commerce, les concentrations en créatine et en créatinine se situent entre 0.5 et 4 mmol par kilogramme. La cuisson prolongée de la viande engendre une dégradation progressive de la créatine en créatinine : cette dégradation devient significative après dix minutes de cuisson à chaleur humide (98°C dans de l'eau) et peut atteindre les 28 % après 60 minutes pour des blancs de poulet ou du bœuf cru.

La créatine est synthétisée grâce à diverses transférases et transaminases dans le foie et le rein et est stockée principalement dans les muscles squelettiques (95 % de la créatine totale de l'organisme) et le cerveau. La créatine y est phosphorylée de façon réversible.

La créatinine plasmatique, quant à elle, résulte du catabolisme (déshydratation et déphosphorylation spontanées) de la créatine phosphate endogène : sa production représente quotidiennement 2 % du stock total de la créatine corporelle (Braun et coll., 2003). Il a été démontré expérimentalement que la production endogène de créatinine est plus faible chez des chiens ayant subi une réduction d'environ 60 % de leur masse rénale mais il n'existe pas de corrélation avec le poids de l'animal (Watson et coll., 2002).

Une fois la créatinine endogène produite (ou la créatinine exogène administrée), la molécule diffuse dans le secteur eau totale de l'organisme et son volume de distribution a été évalué entre 400-600 mL/kg chez des chiens en bonne santé (Watson et coll., 2003). Elle s'équilibre lentement (4 heures) avec le compartiment extracellulaire ; elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques.

La créatinine est librement filtrée par le glomérule rénal si bien que sa concentration dans le filtrat glomérulaire est la même que sa concentration plasmatique. La concentration urinaire de créatinine présente de fortes variations interindividuelles. Ces différences peuvent s'expliquer par les différences de régime alimentaire (en effet, un animal nourri avec un régime carné éliminera plus de créatinine qu'un chien alimenté avec un régime à faible teneur en protéines (Bartges, 1995)) et surtout par les variations de densité urinaire.

2.2.2. Facteurs physiologiques de variation de la créatinine plasmatique

Selon les sources, la limite supérieure de la créatinine plasmatique est de 250 $\mu\text{mol/L}$ chez le chien sain (Lefebvre et coll., 1998).

Plusieurs facteurs physiologiques de variation de la concentration plasmatique de la créatinine ont été étudiés et leur influence est très variable.

2.2.2.1.Facteurs biologiques

- Le sexe : Evans (1987 ; étude sur 16 chiens mâles de race Beagle et 16 femelles âgés de 8 à 11 mois) et Matsuzawa et coll. (1993 ; étude sur 1819 chiens de race Beagle mâles et 1756 femelles âgés de 6 à 9 mois) ont montré que le sexe n'influence pas les valeurs de la créatinine plasmatique : les valeurs établies par les premiers travaux citées sont de 64.3 ± 9.1 (SD) $\mu\text{mol/L}$ et de 61.9 ± 8.8 (SD) $\mu\text{mol/L}$ pour les seconds.

Le sexe n'influence pas la créatinine plasmatique et ce quelque soit l'âge chez 165 chiens « tout-venant » jeunes et adultes (Broulet et coll., 1986).

Par contre, selon l'étude de Craig et coll.(2006), effectuée sur 255 chiennes et 61 chiens à jeun, les mâles ont une créatinine plasmatique légèrement plus élevée que les femelles (88.4 ± 22.1 (SD) $\mu\text{mol/L}$ contre 79.6 ± 21.2 (SD) $\mu\text{mol/L}$).

- L'âge : chez le chiot (étude à partir de 25 chiens de race Beagle âgés de 2 semaines à 1 an), la créatininémie sérique augmente entre 2 semaines et 6 mois (de 35 ± 9 (SD) à 80 ± 9 (SD) $\mu\text{mol/L}$), puis reste stable entre 6 mois et 1 an (Wolford et coll., 1988). Cette augmentation progressive s'explique par l'augmentation progressive de la masse musculaire avec l'âge.

Une étude réalisée sur 50 chiens de race Beagle âgés de 3 à 14 ans (5 groupes, de 5 femelles et 5 mâles de race Beagle chacun, de 3, 6, 9, 12 et 14 ans) a montré une diminution significative ($P < 0.05$) de la créatininémie sérique avec l'âge, l'intervalle de valeurs passant de 71-97 $\mu\text{mol/L}$ chez les chiens âgés de 3 ans, à 40-80 $\mu\text{mol/L}$ pour les chiens âgés de 14 ans (Lowseth et coll., 1990).

Une diminution à partir de l'âge de 10 ans a été inversement signalée dans un étude sur 244 chiens de race Beagle âgés de 1 à 14 ans (la créatininémie passant de 78 ± 16 (SD) $\mu\text{mol/L}$ chez les chiens âgés de 1 an à 50 ± 22 (SD) $\mu\text{mol/L}$ chez les chiens âgés de 14 ans) (Fukuda et coll., 1989). Cette diminution pourrait s'expliquer en partie par une diminution de la production endogène de la créatinine due à la fonte musculaire chez le sujet âgé.

Une autre étude réalisée sur 40 chiens de race Berger allemand âgés de 0.5 à 13.5 ans et sur 15 chiens de race Beagle âgés de 4 à 9 ans n'a pas montré de différence significative dans les valeurs de la créatinine plasmatique entre les animaux âgés de 0.5 à 5 ans (82 ± 6 (SE) $\mu\text{mol/L}$) et ceux âgés de 6 à 13.5 ans (77 ± 6 (SE) $\mu\text{mol/L}$) (Strasser et coll., 1993).

- Le poids et la masse musculaire : Van den Brom et Biewenga (1981) ont montré, dans une étude sur 34 chiens sains pesant de 8 à 57 kg, que le coefficient de corrélation du modèle de régression linéaire entre la concentration plasmatique de la créatinine et le poids corporel de l'animal est faible ($r = 0.46$).

La créatininémie sérique est significativement plus élevée ($P < 0.01$) chez un groupe de 30 Greyhounds âgés en moyenne de 3.9 ans ($142 \mu\text{mol/L}$ en moyenne) par rapport à un groupe de 30 chiens non Greyhounds, de même âge et de même sexe ($91 \mu\text{mol/L}$ en moyenne). La différence de masse musculaire (qui contient en grande quantité les

précurseurs de la créatinine) entre les Lévrier (très musclés) et les autres races canines, pourrait expliquer en partie la variation observée (Feeman et coll., 2003 ; Drost et coll., 2006).

Selon les travaux de Craig et coll. (2006), la valeur de la créatinine plasmatique est statistiquement différente ($P < 0.001$) entre les chiens de grand format et les autres (les moyennes sont de 61.9 ± 10.6 (SD) $\mu\text{mol/L}$ pour les chiens inférieurs à 10 kg, de 75.1 ± 14.1 (SD) $\mu\text{mol/L}$ pour les chiens de 11 à 25 kg, de 89.3 ± 23 (SD) $\mu\text{mol/L}$ pour les chiens de 26 à 45 kg et de 105.2 ± 21.2 (SD) $\mu\text{mol/L}$ pour les chiens de plus de 45 kg).

La cachexie semble engendrer une baisse des valeurs de créatininémie (Ross, 1986)

2.2.2.2. Facteurs pré-analytiques

- L'alimentation : une première étude réalisée par Watson et Church (1980) sur des chiens nourris avec de la viande cuite, montre que les concentrations plasmatiques en créatinine augmentent d'environ 45 % une heure après l'ingestion et restent élevées pendant 8 à 12 heures après l'ingestion.

Une deuxième étude de Watson et Church (1981) a été réalisée sur 6 chiens de 5 races différentes chez lesquels ils ont observé les variations de la créatinine plasmatique après 3 repas différents : viande cuite, viande crue ou préparation d'un aliment humide à base de riz. Après l'ingestion de viande cuite, ils ont mis en évidence, 1 à 4 heures après le repas, une augmentation de 45 % de la créatininémie basale. Pour les deux autres repas (viande crue ou riz cuit), ils ont mis en évidence une diminution de 20 % de la créatinine plasmatique 4 à 16 heures après le repas.

L'augmentation de la créatininémie après l'ingestion de viande cuite s'explique par l'apport exogène : la cuisson dégrade la créatine en créatinine. Les raisons de la diminution après les repas de viande crue ou de riz ne sont pas connues : ce phénomène pourrait s'expliquer par une augmentation du DFG observée chez des chiens après l'ingestion de viande (O'Connor et Summerill, 1976). La diminution du volume d'eau plasmatique due à la lipidémie postprandiale pourrait être un facteur explicatif.

L'étude de Evans (1987) réalisée sur 32 chiens de race Beagle montre une augmentation moyenne de la créatinine de 14 à 19 %, 4 heures après l'ingestion seulement de 44 g d'un aliment sec du commerce (contenant 23 % de protéines) alors que Epstein et coll. (1984) montrent que sur 5 chiens nourris avec 3 régimes différents (contenant 20, 26 et 41 % de protéines par rapport au poids sec), la créatinine plasmatique post-prandiale reste stable : les fluctuations sont entre 8.8 et 26.5 $\mu\text{mol/L}$.

Ces études témoignent de la nécessité de réaliser de prélèvements sanguins chez des individus à jeun de façon à éviter l'effet de l'alimentation sur la créatinine plasmatique et donc les erreurs d'interprétation.

- Le site de prélèvement sanguin : d'après les travaux de Jensen et coll. (1994), à partir de prélèvements sanguins réalisés sur 25 chiens de 9 races différentes (de 11 à 45 kg) et âgés de 6 mois à 11 ans, une différence significative ($P < 0.01$) a été observée dans les concentrations sériques de créatinine selon que le prélèvement est réalisé à la veine jugulaire externe ou à la veine céphalique : la concentration dans la veine céphalique étant plus faible en général de 1 à 15 $\mu\text{mol/L}$. Néanmoins, la valeur médiane de la différence

entre la créatinine plasmatique entre les 2 sites est de 2.8 $\mu\text{mol/L}$, ce qui est négligeable devant l'intervalle de référence annoncé par l'auteur (40-130 $\mu\text{mol/L}$). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la veine jugulaire externe reçoit, par rapport à la veine céphalique, plus de sang veineux provenant des muscles squelettiques, la source primaire de la production de créatinine (Finco, 1989).

Une étude a montré que pour conclure à une différence biologiquement significative de la créatininémie entre deux valeurs consécutives, il faut que la différence (dite différence critique) entre ces valeurs soit au moins de 35 $\mu\text{mol/L}$ (Jensen et Aaes, 1993)

- Le degré d'hydratation : des tests de restriction hydrique pendant 72 heures, réalisés par Hardy et Osborne (1979) sur 20 chiens en bonne santé, n'ont montré aucune relation entre le degré d'hydratation et la créatininémie sérique. La variabilité interindividuelle est importante. Seule une chienne, ayant perdu 7 % de son poids initial, a présenté une créatininémie sérique légèrement élevée (141 $\mu\text{mol/L}$). Selon les auteurs, le degré de déshydratation doit être suffisamment sévère pour provoquer une diminution du volume sanguin et donc du débit de filtration glomérulaire pour engendrer une augmentation de la créatininémie : néanmoins aucune valeur seuil de déshydratation n'est donnée.
- L'effort physique : selon les auteurs, les avis divergent au sujet de l'influence de l'effort physique sur la créatinine plasmatique. Dans une étude, effectuée sur 6 chiens de race Beagle âgés de 2 à 3 ans, non entraînés et soumis à une course de 60 minutes à 9 km/h de moyenne, la créatinine plasmatique diminue significativement ($P < 0.05$) de 10 % (par rapport à la moyenne basale égale à 74.7 ± 7.33 (SD) $\mu\text{mol/L}$), 7 et 9 heures après la fin de l'exercice. Les raisons de cette diminution restent inconnues (Chanoit et coll., 2002).

Dans une autre étude, 5 Greyhounds, âgés de 18 à 26 mois et ayant réalisé un sprint sur 400 mètres pendant 25 à 27 secondes, présentent une augmentation significative de la créatinine plasmatique durant une heure après l'effort : la créatininémie basale est environ égale à 100 $\mu\text{mol/L}$, augmente aux alentours de 122 $\mu\text{mol/L}$ 15 à 40 secondes après l'exercice et se maintient à 110 $\mu\text{mol/L}$ pendant les 30 à 60 minutes suivantes (Rose et Bloomberg, 1989). Cette variation pourrait s'expliquer par une diminution de la clairance de la créatinine pendant et après l'exercice (Sadowski et coll., 1981).

Enfin, la créatinine plasmatique reste inchangée (56 ± 3 (SD) $\mu\text{mol/L}$) chez 18 chiens de traîneau, âgés de 2 à 6 ans, ayant réalisé un effort pendant environ 34 heures à une vitesse moyenne de 4.7 miles à l'heure soit 7.6 km/h (Hinchliff et coll., 1993).

L'effet de l'exercice est donc variable, mais très modeste, et n'est pas suffisant pour biaiser l'interprétation de la créatininémie basale.

2.2.3. Stockage et méthode de dosage de la créatinine

Il convient de noter tout d'abord que les valeurs de la créatinine plasmatique ou sérique sont semblables (Thoresen et coll., 1992).

La stabilité pré-analytique de la créatinine varie selon les conditions de stockage : sur sang total, la créatinine est stable pendant 24-36 heures à température ambiante et jusqu'à 4 jours à 4°C (Fontaine et coll., 1986). La créatinine plasmatique ou sérique est stable 3 jours à 20°C (la centrifugation du sang étant effectuée dans les 3 heures suivant le prélèvement). Une fois congelés, le plasma et le sérum ont une stabilité excellente : après 8 mois à -20°C, la diminution de la concentration en créatinine est seulement de 6.5 $\mu\text{mol/L}$ (Thoresen et coll., 1995).

La créatinine est stable dans le plasma après des cycles de congélation et de décongélation : une diminution maximale de 7.9 $\mu\text{mol/L}$ a été relevée entre la créatininémie dosée sur plasma frais et celle dosée sur un plasma (du même animal) ayant subi 3 cycles de congélation (-20°C) et de décongélation (20°C pendant 30 minutes) en 72 heures (Reynolds et coll., 2006).

En ce qui concerne le dosage de la créatinine, deux méthodes sont couramment utilisées :

- la méthode de Jaffé : elle est fondée sur la formation d'un chromogène par l'action d'ions picrate sur la créatinine à pH basique (NaOH, en général avec un excès d'acide picrique). Ce chromogène équimolaire est rouge orangé et présente un maximum d'absorption entre 485 et 520 nm. Cette méthode est moins chère mais peu spécifique et de nombreuses interférences avec d'autres substances amènent à des sur/sous-estimations de la valeur de la créatinine plasmatique (Tableau 3).
- la méthode enzymatique est plus spécifique. Le dosage est fondé sur l'utilisation de plusieurs enzymes (dont une créatinine amidohydrolase) amenant à la formation d'un colorant qui absorbe à une longueur d'onde de 670 nm. La séquence réactionnelle est indiquée dans la figure 8 :

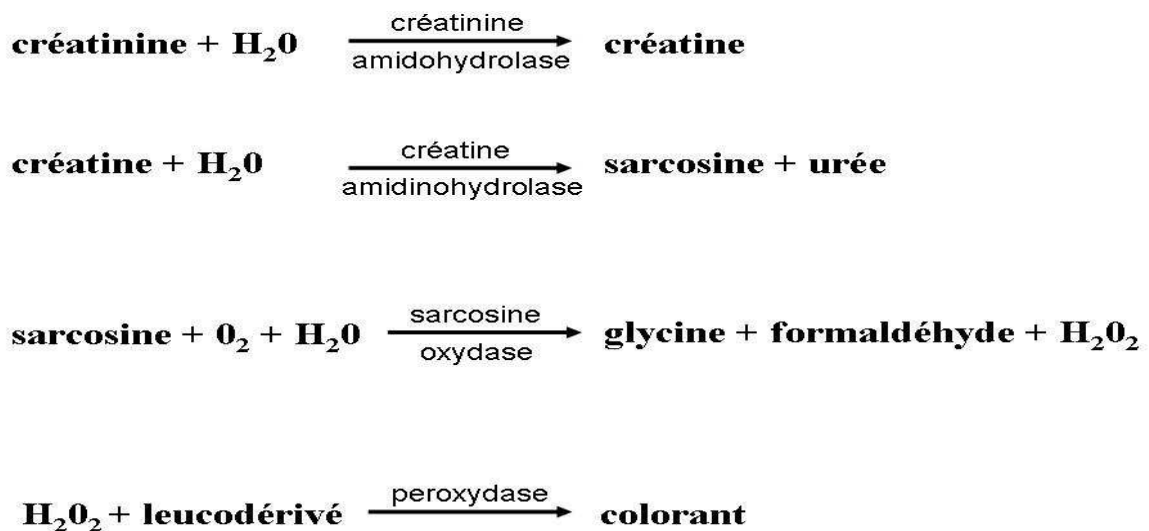


Figure 8 : Etapes réactionnelles du dosage de la créatinine par la méthode enzymatique.

Des interférences analytiques existent pour le dosage de la créatinine par la méthode de Jaffé et la méthode enzymatique chez le chien. Elles ont été mises en évidence par Jacobs et coll. (1991) qui ont réalisé des analyses sur 143 animaux de 4 espèces différentes (Tableau 3).

Tableau 3 : Interférences analytiques pour le dosage de la créatinine par la réaction de Jaffé et la méthode enzymatique (Jacobs et coll., 1991).

	Réaction de Jaffé	Réaction enzymatique
Acide acéto acétique : de 0 à 10 mmol/L	Sous-estimation de la créatininémie (pour 10 mmol/L d'acide, la diminution est de 20 %)	Pas d'influence sur la créatininémie
Corps cétoniques : de 0 à 0.1%	Surestimation de la créatininémie (pour 0.1 %, l'augmentation est de 20 %)	Pas d'influence sur la créatininémie
Bilirubine : de 0 à 1026 µmol/L	Sous-estimation la créatininémie (pour 1026 µmol/L, la diminution est de 50 %)	Sous-estimation de la créatininémie (à 200 µmol/L la diminution est de 25 %)
Glucose : de 0 à 22.2 mmol/L	Surestimation de la créatininémie (pour 22.2 mmol/L, l'augmentation est de 10 %)	Pas d'influence sur la créatininémie
Lipides : de 0 à 10 g/L	Sous-estimation de la créatininémie d'environ 25 %	Sous-estimation de la créatininémie d'environ 25 %
Céphalosporines : de 0 à 2000 mg/L	Surestimation de la créatininémie (pour 2000 mg/l de céfoxitine, l'augmentation de la créatininémie est de 300%)	Pas d'influence sur la créatininémie
Hémolyse	Pas d'influence sur la créatininémie sérique pour des valeurs d'hémoglobininémie comprises entre 0 et 2.5 g/L	Pas d'influence sur la créatininémie sérique pour des valeurs d'hémoglobininémie comprises entre 0 et 4 g/L

Afin de déterminer la concentration plasmatique de la créatinine, la méthode enzymatique est moins susceptible de présenter des interférences avec d'autres analytes par rapport à la réaction de Jaffé. Cependant avec les deux méthodes, une interférence avec la bilirubine et les lipides existe.

2.3. CONCEPT DE CLAIRANCE

La clairance plasmatique (notée Cl) se définit de la façon suivante (Labaune, 1989):

$$\text{Soit} \quad \begin{array}{l} \text{Vitesse d'élimination} = \text{Cl} \times \text{concentration} \\ \text{dX/dt} = \text{Cl} \times \text{C(t)} \end{array}$$

avec dX/dt la quantité de xénobiotique éliminée par unité de temps, Cl la clairance et $C(t)$ la concentration plasmatique du xénobiotique à l'instant t .

Après intégration de 0 à un instant t , l'équation suivante est obtenue :

$$(1) \quad \boxed{X \text{ éliminé } [0,t] = Cl \cdot X \cdot AUC [0,t]}$$

avec AUC (Area Under the Curve), l'aire sous la courbe du profil des concentrations plasmatiques du marqueur au cours du temps (Figure 9).

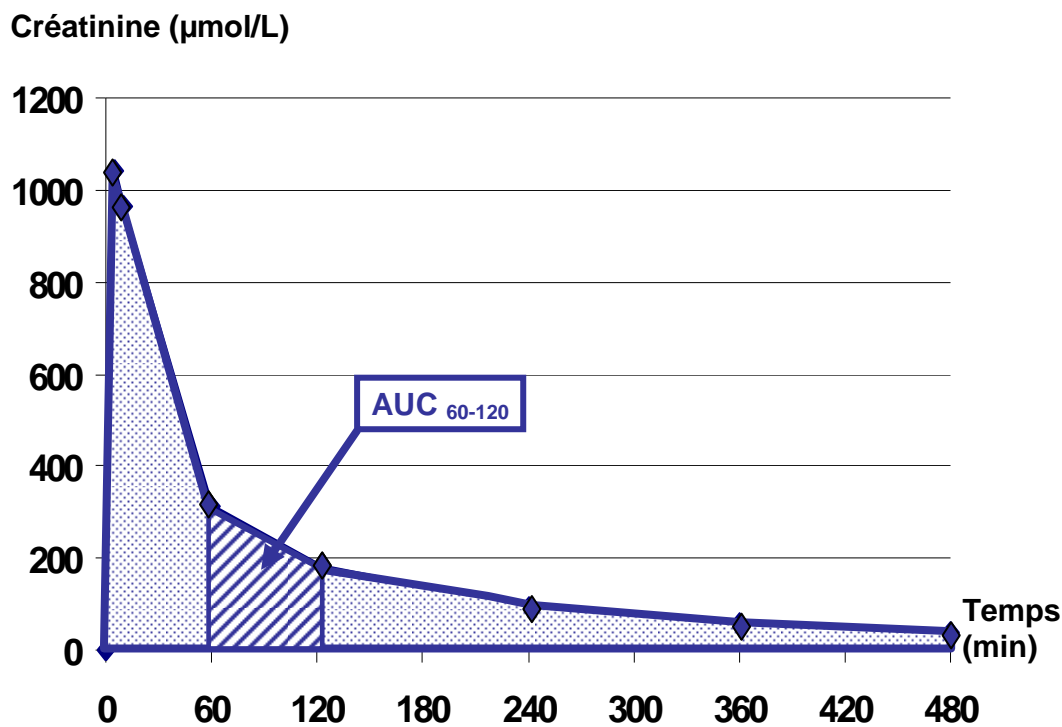


Figure 9 : Représentation graphique de la cinétique plasmatique de la créatinine après un bolus intraveineux : l'aire sous la courbe (AUC) est représentée en pointillés, et est calculée par la somme des différents trapèzes entre chaque prélèvement (ex : AUC₆₀₋₁₂₀). Le détail du calcul est précisé dans le paragraphe 1.6 de l'étude expérimentale.

Dans la formule (1), lorsque t tend vers l'infini (∞), et lorsque l'administration du marqueur X est faite par voie intraveineuse, la quantité X éliminée est égale à la dose administrée.

Par conséquent:

$$\text{Dose (IV)} = Cl \cdot X \cdot AUC [0 \rightarrow \infty]$$

La clairance se définit donc par la formule suivante :

$$(2) \quad \boxed{Cl = \text{Dose (IV)} / AUC \text{ totale}}$$

En outre, de par la disposition en parallèle des organes épurateurs, il découle une propriété importante des clairances qui est l'additivité.

Par conséquent :

$$(3) \quad \boxed{\text{Cl Totale} = \text{Cl rénale} + \text{Cl hépatique} + \text{Cl autres organes (Poumons, ...)}}$$

Dans le cas particulier de l'élimination rénale, trois types de mécanismes peuvent coexister pour excréter un xénobiotique : la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaires. Ainsi la clairance rénale peut s'écrire :

$$(4) \quad \boxed{\text{Cl rénale} = \text{Cl filtration} + \text{Cl sécrétion} - \text{Cl réabsorption}}$$

2.4. UTILISATION DE LA CREATININE COMME MARQUEUR DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

La créatinine est un indicateur du DFG car elle répond aux critères de Smith (Paillard, 1994; Schuster et coll., 1992; Watson et coll., 2002) :

- Elle est physiologiquement inerte.
- Ayant un faible poids molaire (1 mole de créatinine pèse 113 g) et n'étant pas liée aux protéines plasmatiques, elle est complètement filtrée par le glomérule rénal.
- Sa sécrétion et sa réabsorption tubulaires sont négligeables. Elle n'est ni synthétisée, ni catabolisée par les tubules rénaux.
- Sa cinétique est linéaire (quelque soit la dose administrée, la clairance est inchangée).

Dans le cas de la créatinine, la clairance rénale est égale à la clairance de filtration car elle n'est ni sécrétée, ni réabsorbée (équation (4)).

Or par définition :

$$\begin{aligned} \text{Soit} \quad \text{Cl filtration} &= \text{Vitesse d'élimination par filtration} / C(t) \\ \text{Cl filtration} &= \text{DFG} \times C_u / C(t) \end{aligned}$$

avec C_u : concentration de créatinine libre (unbound concentration)

Soit encore

$$(5) \quad \text{Cl filtration} = \text{DFG} \times f_u$$

Avec f_u la fraction libre de créatinine dans le plasma : elle est égale à 1 car la créatinine n'est pas liée aux protéines plasmatiques.

En outre, l'élimination de la créatinine étant exclusivement rénale, sa clairance totale est égale à sa clairance rénale (équation (3)), donc au DFG (équations (4) et (5)).

Avec l'utilisation de la créatinine, on peut donc accéder par le calcul à la clairance rénale :

$$(6) \quad \boxed{\text{Cl rénale} = \text{DFG} = \text{Dose (IV)} / \text{AUC totale} = \text{Clairance totale}}$$

Watson et coll. (2002) ont validé la méthode visant à déterminer le DFG chez le chien par la clairance plasmatique de la créatinine exogène. Lors de cette étude (menée sur 6 chiens mâles adultes de race Beagle et en bonne santé), les auteurs ont comparé la détermination du DFG par la clairance urinaire de l'inuline (considérée comme la méthode de référence aussi bien en néphrologie humaine que vétérinaire) avec la clairance plasmatique de la créatinine exogène. La créatinine (à la dose de 40, 80 ou 160 mg/kg) a été administrée et des prélèvements sanguins avant et 2, 5, 10, 20, 30 minutes et 1, 1.5, 2, 3, 5, 6, 10 et 24 heures après l'administration ont été réalisés (sur lesquels la créatinine plasmatique a été dosée). Aucune différence significative n'a été observée entre la clairance urinaire de l'inuline (2.9 ± 0.26 (SD) mL/min/kg) et la clairance plasmatique de la créatinine exogène (3.0 ± 0.31 (SD) mL/min/kg à la dose de 40 mg/kg, 2.9 ± 0.31 (SD) à 80 mg/kg et 3.0 ± 0.52 (SD) à 160 mg/kg).

La clairance plasmatique de la créatinine exogène est donc une méthode valide pour la détermination du DFG chez le chien sain ; les auteurs ont montré en outre qu'elle est un bon indicateur du DFG chez le chien ayant un DFG diminué de 60 % (Watson et coll., 2002).

Cette méthode a été choisie pour notre étude expérimentale visant à déterminer le DFG chez le chien sain adulte de race Pointer.

3. DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN SAIN : VALEURS OBSERVEES ET FACTEURS DE VARIATION

3.1. VALEURS DE CLAIRANCE URINAIRE ET PLASMATIQUE DE LA CREATININE CHEZ LE CHIEN SAIN

Le DFG étant considéré comme le meilleur indicateur de la fonction rénale, la détermination de sa valeur chez un chien est un outil permettant un diagnostic plus précoce de l'insuffisance rénale par rapport aux indicateurs biologiques traditionnellement utilisés en routine (urémie, créatininémie, densité urinaire). Ainsi, de nombreux auteurs ont établi des valeurs de DFG physiologiques chez le chien sain en utilisant la créatinine comme marqueur (Tableaux 4 et 5).

Les valeurs de clairance varient énormément selon les études : la clairance de la créatinine exogène varie de 2.45 ± 0.56 (SD) mL/min/kg à 7.42 ± 2.22 (SD) mL/min/kg et celle de la créatinine endogène de 2.10 ± 0.86 (SD) mL/min/kg à 3.7 ± 0.77 (SD) mL/min/kg. La dispersion importante de ces résultats s'explique en partie par l'hétérogénéité des protocoles utilisés et des animaux testés et par conséquent, établir une valeur physiologique du DFG chez le chien est difficile.

D'autres données dans des recueils de médecine interne donnent des intervalles de clairance chez le chien sain. La clairance de la créatinine endogène varie entre 2 et 5 mL/min/kg pour DiBartola (2005), entre 2.8 et 3.7 mL/min/kg pour Grauer (2003), et entre 2 et 4 mL/min/kg pour Forrester (1997). La clairance de la créatinine exogène varie entre 3 et 5 mL/min/kg pour DiBartola (2005) et entre 3.5 et 4.5 mL/min/kg pour Grauer (2003).

3.2. FACTEURS DE VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

- Le sexe : Il n'y a pas de différence significative de la valeur de la clairance urinaire de la créatinine exogène entre 5 mâles croisés et 5 femelles croisées en bonne santé (Finco et coll., 1981).

Uechi et coll. (1994 et 1997) ne mettent pas non plus en évidence des valeurs significativement différentes de la clairance de la créatinine endogène lors de 2 études sur des chiens croisés: la première a été réalisée sur 11 mâles (2.5 ± 0.5 (SD) mL/min/kg) et sur 11 femelles (2.7 ± 0.7 (SD) mL/min/kg) et la seconde sur 7 mâles (2.5 ± 0.6 (SD) mL/min/kg) et 9 femelles (2.7 ± 0.7 (SD) mL/min/kg).

Tableau 4 : Exemples de valeurs de la clairance de la créatinine exogène chez le chien sain publiées dans la littérature.

Nombre de chiens	Doses Administrées	Protocoles	Valeurs (Moyenne ± SD)	Unités	Référence
10 chiens croisés: 5 M + 5 F, pesant entre 7.7 et 20.4 kg	une injection de créatinine à la dose de 100 mg/kg en SC	PU: 40 min après injection, 3 prélèvements à 15-20 minutes d'intervalle PS: Au début et la fin de chaque de chaque prélèvement urinaire	4.14 ± 0.53 4.08 ± 0.50 4.06 ± 0.52	mL/min/kg	Finco et coll., 1981
5 Beagles: 3 M + 2 F, pesant entre 9.3 et 13.5 kg	Bolus de 875 mg puis perfusion de 6.78 mg/min pendant 40 minutes en IV	PU: 3 fois à 20 minutes d'intervalle PS: Au début et à la fin de chaque de chaque prélèvement urinaire	3.64 ± 0.10*	mL/min/kg	Tabaru et coll., 1993
10 chiens (6 races et 4 croisés): 4 M + 6 F, âgés de 6 à 15 ans	Bolus de 50 mg/kg SC	PU: 50, 80 et 120 minutes après injection PS: au début et à la fin de chaque prélèvement urinaire	2.61 ± 0.54 2.45 ± 0.56	mL/min/kg	Hansen et coll., 1992
6 F Beagles, âgées de 9.5 à 17.5 mois	Perfusion d'une solution de créatinine (dose non précisée)	PU: 3 prélèvements à 10 minutes d'intervalle PS: Au début et la fin de chaque prélèvement urinaire	4.35 ± 0.26	mL/min/kg	Ewald, 1967
30 chiens (16 Beagles et 14 croisés): 22 F + 8 M, pesant entre 10 et 28 kg	Bolus de 88 mg/kg IV	PU: 30 minutes après injection, 3 prélèvements à 15-20 minutes d'intervalle PS: A la fin de chaque prélèvement urinaire	7.42 ± 2.22	mL/min/kg	Labato et Ross, 1991
4 chiens adultes croisés, pesant de 20 à 28 kg	Bolus de 55 mg/kg puis perfusion à la dose de 0.33 mg/kg/min	PU: 40 minutes après injection, 3 prélèvements à 20 minutes d'intervalle PS: 40, 60, 80 et 100 min après le bolus	2.42 ± 0.25	mL/min/kg	Finco et Cooper, 2000
113 femelles de race, âgées de 0.5 à 14 ans, pesant entre 5.2 et 62.1 kg	Bolus de 40 mg/kg IV	PS: Avant et 5, 10, 60, 120, 240, 360 et 480 minutes après l'injection	3.0 ± 0.68	mL/min/kg	Lefebvre et coll., 2004
6 Beagles adultes: 6 M	40 mg/kg IV 80 mg/kg IV 160 mg/kg IV	PS: Avant et 2, 5, 10, 30 minutes et 1, 1.5, 2, 3.5, 6, 10 et 24 heures après l'injection	3.0 ± 0.44 2.9 ± 0.31 3.0 ± 0.52	mL/min/kg	Watson et coll., 2002
8 chiens croisés: 4 F + 4 M, âgés de moins de 3 ans, pesant entre 10 et 25 kg		Protocole non précisé	3.78 ± 0.78	mL/min/kg	Greco et coll., 1994

Abbréviations: M: Mâle, F: Femelle, PU: Prélèvement d'urine, PS: Prise de Sang

***SE au lieu de SD**

Tableau 5 : Exemple de valeurs de la clairance de la créatinine endogène chez le chien sain publiées dans la littérature.

Nombre de chiens	Protocoles	Valeurs (Moyenne ± SD)	Unités	Référence
10 chiens croisés: 5 M + 5 F, pesant entre 7.7 et 20.4 kg	PU: 3 prélèvements à 15-20 minutes d'intervalle PS : au début et à la fin de chaque PU	2.96 ± 0.48 2.98 ± 0.41 2.97 ± 0.42	mL/min/kg	Finco et coll., 1981
33 Beagles: 15 M + 18 F, âgés de 13 à 22 mois et pesant entre 8 et 15 kg	PU: pendant 24h dans une cage métabolique PS : 12h après le début du PU	2.10 ± 0.86	mL/min/kg	Lulich et coll., 1991
36 Beagles F, âgées de 6 à 12 mois, pesant entre 7 et 11 kg	PU: pendant 24h dans une cage métabolique PS : 12h après le début du PU	3.7 ± 0.77	mL/min/kg	Bovée et Joyce, 1979
10 Beagles F, âgées de 6 à 9 ans	PU: pendant 24h dans une cage métabolique PS : au début et à la fin du PU	3.1 ± 0.72	mL/min/kg	Laroute et coll., 2005
6 Beagles: 3 M + 3 F, âgés de 27 semaines	PU: 6 prélèvements à 8 heures d'intervalle PS : 24h après le début du PU	2.49 ± 0.10	mL/min/kg	Lane et coll., 2000
31 chiens F, pendant 6 ans	Protocole non précisé	94 ± 36	mL/min/m ²	Russo et coll., 1952
5 Beagles: 3 M + 2 F, pesant entre 9.3 et 13.5 kg	PU: 3 prélèvements à 20 minutes d'intervalle PS : au début et à la fin de chaque PU	2.66 ± 0.14*	mL/min/kg	Tabaru et coll., 1993
10 chiens croisés, d'âge moyen 17 ± 17.8 mois, de poids moyen 23 ± 12.3 kg	PU: pendant 24h dans une cage métabolique PS : 12h après le début du PU	3.12 ± 0.85	mL/min/kg	Forsyth et coll., 2000
10 chiens croisés	PU: 3 prélèvements à 15-30 minutes d'intervalle PS : au début et à la fin de chaque PU	48.3 ± 9.3	mL/min/m ²	Feeney et coll., 1980
26 chiens mâles pesant entre 5.1 et 31.3 kg	PU: 1 prélèvement pendant 20 minutes PS : au début du PU	2.93 ± 0.96	mL/min/kg	Finco, 1971
16 chiens croisés: 7 M + 9 F pesant entre 7.5 et 13 kg	PU: 6 prélèvements à 4 heures d'intervalle PS : après le dernier PU	2.6 ± 0.7	mL/min/kg	Uechi et coll., 1997
22 chiens croisés: 11 M + 11 F pesant entre 7 et 13 kg	PU: 6 prélèvements à 4 heures d'intervalle PS : après le dernier PU	2.6 ± 0.6	mL/min/kg	Uechi et coll., 1994
5 chiens de races différentes	PU: pendant 24h dans une cage métabolique PS : au début et à la fin de chaque PU	3.49 ± 0.73	mL/min/kg	Krawiec et coll., 1986
6 Beagles adultes : 6 M	PU: pendant 24h dans une cage métabolique PS : 12h après le début du PU	3.3 ± 0.23	mL/min/kg	Watson et coll., 2002
12 chiens adultes	PU: pendant 24h dans une cage métabolique PS : protocole non précisé	2.61	mL/min/kg	Van den Brom et Biewenga, 1981

Abréviations: M:Mâle, F:Femelle, PU: Prélèvement d'urine, PS: Prise de Sang

***SE au lieu de SD**

- L'âge : L'effet de l'âge sur le DFG a surtout été documenté chez le chiot au cours de la croissance. D'après les travaux de Goldsmith et coll.(1986), le DFG augmente rapidement pendant les deux premières semaines de vie et reste stable entre la deuxième et la quatrième semaine. Ainsi, chez des jeunes Beagles, la clairance urinaire de l'inuline utilisée pour mesurer le DFG, a une valeur de 1.14 ± 1.40 (SD) mL/min à l'âge de 1 semaine. Cette valeur est multipliée par 16 à l'âge de 6 semaines : 18 ± 2.23 (SD) mL/min. Cela est probablement dû à la prise de poids pendant cette période.

La clairance de l'inuline est basse chez des Bergers allemands nouveau-nés (moyenne de 0.40 mL/min/kg à l'âge de 1 jour et 1.84 mL/min/kg à 13 jours) et augmente jusqu'à 3.3 ± 0.05 (SD) mL/min/kg et 3.8 ± 0.24 (SD) mL/min/kg à l'âge de 4 et 8 semaines. (Heller et Capek, 1965 ; Figure 10).

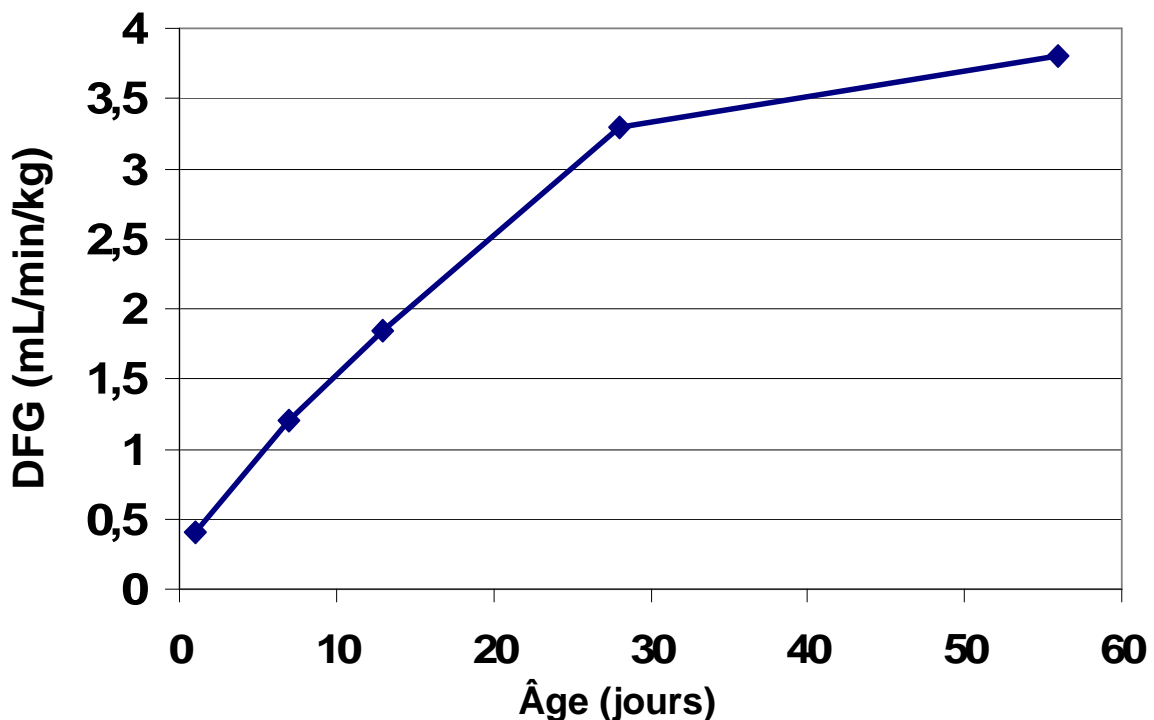


Figure 10 : Valeur moyenne de la clairance de l'inuline chez des chiots de race Berger allemand âgés de 0 à 60 jours : d'après Heller et Capek (1965) cité par Kruger et coll. (1995).

Lane et coll. (2000) ont étudié l'évolution de la valeur de la clairance endogène de la créatinine chez 6 chiens de race Beagle âgés de 9 à 27 semaines ; ils ont mis en évidence des valeurs significativement ($P < 0.001$) plus élevées pour la période de 9 à 15 semaines (4.05 ± 0.61 (SD) à 4.50 ± 0.53 (SD) mL/min/kg respectivement) par rapport à la période de 17 à 27 semaines (3.72 ± 0.38 (SD) à 2.49 ± 0.10 (SD) mL/min/kg respectivement).

Le DFG est plus élevé chez le chiot que chez l'adulte.

En effet, la clairance de la créatinine endogène est plus élevée ($P < 0.001$) chez 10 chiens de race Beagle âgés de 65 à 68 jours par rapport à 10 chiens de même race âgés de 6 à 9 ans (5.8 ± 1.26 (SD) mL/min/kg contre 3.1 ± 0.72 (SD) mL/min/kg) (Laroute et coll., 2005).

En outre, la clairance de la créatinine endogène est égale à 3.7 ± 0.77 (SD) mL/min/kg chez 36 chiens femelles de race Beagle âgées de 6 à 12 mois (Bovée et Joyce, 1979) et à 2.10 ± 0.86 (SD) mL/min/kg chez 33 Beagles adultes âgés de 13 à 22 mois (Lulich et coll., 1991).

L'effet de l'âge sur le DFG chez le chien adulte semble moins important.

Strasser et coll. (1993) ne mettent pas en évidence de différence significative de la clairance de l'inuline entre 31 chiens de race Beagle et Berger allemand âgés de 0.5 à 5 ans et entre 24 chiens, de même race, âgés de 6 à 13.5 ans (99.22 ± 3.63 mL/min contre $110,46 \pm 8,29$ ml/min).

D'après ces études, il semble donc exister des variations de DFG en fonction de l'âge : il y aurait une augmentation progressive du DFG (exprimé en mL/min/kg) jusqu'à 6-10 mois, puis une légère diminution pour atteindre vers 1-1.5 an la valeur du DFG chez l'adulte, qui resterait ensuite stable.

- Le poids vif et la surface corporelle: la détermination du DFG par la clairance plasmatique du ^{51}Cr chélaté à l'acide éthylène diamine tétra-acétique (^{51}Cr -EDTA) chez un groupe de 34 chiens pesant de 8 à 57 kg montre qu'il existe une corrélation positive étroite ($r = 0.90$) entre la clairance (C1) et le poids vif (PV), lorsque le chien pèse entre 10 et 50 kg. La clairance peut s'exprimer à partir du poids avec la fonction suivante : $C1 \text{ (mL/min)} = 10 + 2.5 \text{ PV (kg)}$. Néanmoins, cette équation n'est pas valable pour des poids inférieurs à 10 kg (Van den Brom et Biewenga, 1981). Dans cette même étude, la clairance de la créatinine endogène a été déterminée chez 12 chiens : un coefficient de corrélation égal à 0.75 a été calculé concernant la régression linéaire entre la clairance (C2) et le poids vif (PV) des chiens : $C2 \text{ (mL/min)} = -2 + 2.6 \text{ PV (kg)}$.

D'après l'étude de Haller et coll. (1998), la clairance de l'inuline (administrée par voie intraveineuse à la dose de 3000 mg/m² de surface corporelle, et exprimée en mL/min/kg), est une fonction décroissante du poids chez 52 chiens en bonne santé et pesant entre 4.2 et 66.5 kg.

L'étude préliminaire de Lefebvre et coll. (2004), réalisée sur 113 chiens en bonne santé, met en évidence un effet significatif ($P < 0.001$) du poids vif sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène (exprimée en mL/min/kg), les valeurs les plus élevées de clairance s'observant chez les chiens les plus légers.

Selon Ewald (1967), la variabilité de la clairance de la créatinine endogène de 6 chiennes Beagles est plus faible lorsqu'elle est exprimée en mL/min/m² de surface corporelle par rapport aux mL/min/kg (coefficient de variation de 4.2 % contre 6.0 %). La surface corporelle en m² (S) se calcule à partir du poids vif (PV) de l'animal :

- $S \text{ (m}^2\text{)} = [10.1 \times (\text{PV})^{2/3}] / 10^4$ (Haller et coll., 1998),
- ou $S \text{ (m}^2\text{)} = [11,2 \times (\text{PV})^{2/3}] / 100$ (Russo et coll., 1952).

Néanmoins, la correction du DFG par une unité de surface corporelle est controversée : Price et Frazier (1998) ont montré que les formules utilisées pour évaluer la surface corporelle ne sont pas fondées parce que les valeurs des différents coefficients et exposants sont incorrects ou parce qu'il manque, dans ces formules, un paramètre linéaire comme la longueur du corps.

D'après ces études, le DFG (exprimé en mL/min/kg) diminue lorsque le poids vif de l'animal augmente.

- Le degré d'hydratation : La clairance de la créatinine exogène (ou endogène) chez 5 chiens croisés (3 mâles et 2 femelles) pesant entre 9.3 et 13.5 kg est significativement modifiée par le degré d'hydratation. Une administration d'eau (30 mL/kg de poids vif) par voie orale engendre, 40 minutes après, une augmentation significative de 14 % (11 %) de la clairance de la créatinine exogène (endogène). Une déshydratation subclinique de 10.4 % en moyenne (par un traitement avec du furosémide et une restriction de l'abreuvement) entraîne une baisse de 23 % (19 %) de la clairance de la créatinine exogène (endogène) (Tabaru et coll., 1993). Il est donc important de vérifier le degré d'hydratation de l'animal avant toute évaluation du DFG.
- L'alimentation : l'effet de la composition du régime alimentaire ainsi que l'effet de la prise alimentaire sont envisagés successivement.

Hansen et coll. (1992) ont évalué la clairance plasmatique de la créatinine exogène chez un groupe de 10 chiens (4 mâles et 6 femelles, de race et croisés) après les avoir nourris pendant 8 semaines, avec un aliment contenant 31.4 % de protéines en matière sèche et après les avoir alimentés pendant la même durée avec un aliment n'en contenant que 16.1%. Une transition alimentaire de 7 à 10 jours a été réalisée entre les deux régimes. Aucune différence significative n'a pu être établie (clairance égale en moyenne à 2.61 ± 0.54 (SD) mL/min/kg pour le premier régime et à 2.45 ± 0.56 (SD) mL/min/kg pour le second).

Polzin et coll. (1991) ont aussi étudié l'influence d'une restriction des protéines alimentaires sur la clairance de la créatinine endogène (étude faite chez 6 chiens adultes de race Beagle, pesant entre 9.4 et 16.8 kg). Ils n'ont pas non plus montré de différence significative ($P=0.57$) entre 3 régimes apportant 0.6, 1.3 et 1.9 g de protéines par kg de poids vif par jour pendant 8 semaines.

La clairance de la créatinine endogène est significativement plus faible ($P=0.01$) lorsque des chiens de race Beagle (6 femelles âgées de 4.9 à 5.2 ans et pesant entre 9.68 et 11.23 ans) sont nourris, pendant 14 jours, avec un aliment contenant 10.4 % de protéines (caséine et méthionine) par rapport à un aliment en contenant 31.4 % (protéines de poulet : foie, œuf, viande) : la clairance moyenne est égale à 2.26 ± 0.21 (SD) mL/min/kg contre 2.89 ± 0.24 (SD) mL/min/kg (Bartges et coll., 1995).

Un régime hyposodé (0.02 mmol de Na^+ par gramme d'aliment) donné pendant 12 jours à 4 chiots de race Labrador semble engendrer une diminution de la clairance plasmatique de l'inuline [^{14}C]. Aucune valeur n'est donnée par les auteurs (Bagby et Fuchs, 1989).

O'Connor et Summerill (1976) ont montré que la clairance de la créatinine exogène, mesurée 17 heures après un repas de 10 g de viande par kilogramme de poids vif, chez 14 chiens adulte croisés, était environ augmentée de 40 % (soit 15 mL/min) par rapport à un groupe contrôle.

D'après Finco et Cooper (2000), la clairance de la créatinine endogène n'est pas affectée par la source de protéines. En effet, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'augmentation post-prandiale de la clairance de la créatinine endogène entre des chiens nourris avec des protéines animales (caséines) et des protéines végétales (protéines de soja) (étude faite sur 4 chiens adultes croisés, pesant entre 20 et 28 kg et recevant 4.16 ± 0.12 g de protéines par kilogramme de poids vif quotidiennement. Les prélèvements ont été réalisés 5 heures après le repas).

- Le rythme circadien : Uechi et coll. ont évalué la clairance de la créatinine endogène par intervalles de 4 heures pendant 24 heures et n'ont pas mis en évidence de variation circadienne significative chez 22 (Uechi et coll., 1994) et 16 chiens croisés (Uechi et coll., 1997).
- L'effort : Sadowski et coll. (1981) ont étudié la clairance de la créatinine exogène chez des chiennes croisées de 11 à 24 kg et soumises à des courses de 20 minutes à 1.1 m/s (marche), 2.6 m/s (effort modéré) et 3.6 m/s (effort intense). Ils ont mis en évidence une diminution non significative de la valeur de la clairance quand l'intensité de l'effort augmente. Dans tous les cas, 40 minutes après l'effort, la clairance revenait à sa valeur basale (47.4 ± 7.9 (SE) mL/min en moyenne).

Il ressort de cette étude bibliographique que la fonction glomérulaire, évaluée par la détermination du DFG, est influencée par de nombreux facteurs physiologiques. Parmi ces facteurs, la race n'a pas été étudiée mais il semblerait que la fonction rénale soit race dépendante (Lefebvre et coll., 2004 et Craig et coll., 2006) ; l'existence de néphropathies héréditaires renforce cette hypothèse. En outre, les travaux récents de Drost et coll. (2006) mettent en évidence une différence significative entre le DFG (évalué par la clairance plasmatique du technetium Tc 99m complexé à l'acide diéthylènetriaminepentaacétique) entre dix lévriers Greyhounds et dix chiens non lévriers (huit croisés, un Doberman Pinscher et un Golden Retriever) : 3.0 ± 0.1 (SD) mL/min/kg contre 2.5 ± 0.2 (SD) mL/g/min. Chez des Beagles sains, le DFG est estimé à 3.97 ± 0.72 (SD) mL/min/kg à l'aide de la même méthode (Kampa et coll., 2003). Néanmoins, aucune étude, à notre connaissance, n'a été menée concernant la détermination du DFG dans un effectif de plus de 40 chiens adultes d'une même race et en bonne santé ; de plus, la connaissance de la variabilité intra- raciale est aussi importante que celle de la variabilité inter-raciale.

Pour ces raisons, l'objectif de notre étude a été de déterminer la valeur du DFG chez 44 chiens adultes, en bonne santé et de race Pointer.

ETUDE EXPERIMENTALE : DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE POINTER SAIN ADULTE

L'objectif de cette étude a été de mesurer le DFG chez le chien adulte sain de race Pointer en utilisant le Test de la Clairance Plasmatique de la Créatinine Exogène (TCPCE) (Watson et coll., 2002). Il a été ainsi proposé un intervalle des valeurs usuelles du DFG et de la créatinine dans cette race. De plus, l'analyse d'autres paramètres pharmacocinétiques ainsi que l'étude des effets d'autres variables biologiques sur le DFG ont été réalisées.

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. RECRUTEMENT DES ANIMAUX : CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Des éleveurs de chiens de race Pointer ont été contactés par téléphone et une visite d'inclusion a été programmée : elle a permis de présenter l'étude à chaque participant, d'analyser la structure du chenil pour pouvoir organiser les manipulations ultérieures et de peser individuellement les chiens de façon à préparer les doses de créatinine à 40 mg/kg.

Au total, quarante quatre Pointers (appartenant à quatre élevages différents) âgés de plus de un an, en bonne santé et correctement vaccinés ont été utilisés pour cette étude. Plusieurs critères d'inclusion et de non inclusion ont été pris en compte pour recruter les animaux, et figurent dans le tableau 6.

Tableau 6 : Critères d'inclusion et de non inclusion lors du recrutement de la population.

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
<p>Les chiens inclus devaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Etre de race Pointer, ◆ Avoir pour limite d'âge minimale 12 mois (âge d'admission à l'examen de confirmation pour les Pointers), ◆ Etre en bonne santé et être à jour de leurs vaccinations, ◆ Etre inscrits au LOF, ◆ Etre à jeun d'au moins 12H. <p>Les animaux stérilisés pouvaient être inclus dans le test.</p>	<p>Les chiens, ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ne pouvaient pas faire l'objet du test :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Chien malade ou ayant récemment subi une intervention chirurgicale, ◆ Chien n'étant pas normohydraté (pli de peau persistant, ...) ◆ Chien étant sous traitement antibiotique, ◆ Chien ayant réalisé un effort musculaire intense la veille du test, ◆ Chien dont l'âge est inférieur à 12 mois, ◆ Chienne gestante ou allaitante, ◆ Chien participant à une exposition canine 3-4 semaines après le test (pour un souci d'esthétique simplement dû à la tonte potentielle), ◆ Chien étant susceptible de pouvoir présenter une atteinte rénale infra clinique (ayant déjà fait un pyomètre, ayant reçu un traitement néphrotoxique – ex : gentamicine, ...- ayant eu une piroplasmose, ...)

1.2. PLAN D'EXPERIENCE

Au début de chaque test, les animaux ont eu un examen clinique complet et ont été pesés (précision de ± 0.1 kg).

Le poids a été déterminé à deux reprises : avant le test afin de préparer chaque dose individuelle, et le jour du test afin de connaître la valeur exacte de la dose administrée en mg/kg.

Pendant la durée de l'étude cinétique, les chiens étaient soit dans un chenil collectif, soit dans des cages individuelles.

L'alimentation a été retirée au plus tard la veille au soir de chaque étude. Pendant toute la durée du test, de l'eau à volonté était à la disposition des chiens. Les animaux sont restés à jeun pendant toute la durée du test et étaient nourris une fois que le dernier prélèvement sanguin (à 480 minutes) était réalisé.

Un recueil d'information concernant l'environnement de chaque animal, le type et la fréquence d'exercice, l'abreuvement et l'alimentation ainsi que les antécédents médicaux a été réalisé.

1.3. ADMINISTRATION DE LA SOLUTION DE CREATININE

La solution de créatinine a été préparée juste avant l'administration et laissée à température ambiante jusqu'à son administration. Pour chaque chien, une quantité de créatinine correspondant à une dose de 40 mg/kg a été pesée puis mise en solution avec de l'eau stérile pour obtenir une concentration finale de 80 mg/mL.

Toutes les administrations de créatinine ont été réalisées entre 8:00 et 10:00 *via* un cathéter intraveineux, posé sur la veine céphalique. La quantité totale de créatinine a été administrée à un patient donné en une seule fois. L'espace mort du cathéter a été rincé avec 2 mL de chlorure de sodium stérile à 0.9 % après l'injection de créatinine pour s'assurer que la totalité de la dose a été injectée. Le cathéter a ensuite été retiré.

1.4. PRELEVEMENTS DE SANG

Avant l'administration de la créatinine, un prélèvement sanguin (t0) de 5 mL sur héparinate de lithium a été réalisé à la veine jugulaire ou céphalique. Un microhématocrite a été réalisé également le jour du test avant l'administration de la solution de créatinine.

Ensuite des prélèvements sanguins de 1 à 2 mL ont été effectués à 5 (t5) et 10 minutes (t10), et à 1 (t60), 2 (t120), 4 (t240), 6 (t360) et 8 heures (t480) après l'administration de créatinine.

Les prélèvements ont été ensuite conservés à 4°C et ont été centrifugés, dans un délai inférieur à une heure, pendant 10 minutes à 3000 tours par minute. Deux aliquots de plasma de 0.2 à 0.4 mL chacun (eppendorfs) ont été congelés à -20°C jusqu'au dosage (réalisé dans les 6 semaines suivant le test).

1.5. DOSAGES

Plusieurs variables biologiques plasmatiques ont été dosées à partir du prélèvement t0 : glucose, urée, créatinine (créatininémie basale), cholestérol, triglycérides, sodium, potassium, chlorures, calcium, phosphore, protéines totales, ASAT (Aspartate Amino Transférase), ALAT (Alanine Amino Transférase), CK (Créatine Kinase) et PAL (Phosphatase Alcaline). Seule la créatinine a été dosée pour les prélèvements réalisés après l'administration de la créatinine exogène.

Les dosages de créatinine ont été faits au laboratoire de biochimie de l'ENVT à l'aide d'une méthode enzymatique en deux points, à une longueur d'onde de 670 nm. L'analyseur (Vitros 250 System Chemistry, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson and Johnson Company, Europe, Paris, France) fonctionnait avec des plaques CREA *Vitros* (Vitros Product Chemistry). Le volume nécessaire pour ce dosage était d'environ 10µL par analyte.

1.6. ANALYSES PHARMACOCINETIQUES

Avant de réaliser l'analyse pharmacocinétique, la créatinine plasmatique basale a été soustraite de chaque concentration mesurée pour ne prendre en compte que la créatinine exogène.

Les analyses pharmacocinétiques ont été réalisées en utilisant le logiciel WinNonLin (Version 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA). Les données ont pu être exploitées en

utilisant une approche non compartimentale consistant à calculer l'aire sous la courbe (AUC) par addition de l'aire de chaque trapèze définie par la courbe (Baggot, 1995; Labaune, 1989; Watson et coll., 2003) (Figure 11). L'aire de chaque trapèze est déterminée par la formule :

$$\text{Aire trapèze} = ([C_n + C_{n+1}]/2) \times (t_{n+1} - t_n)$$

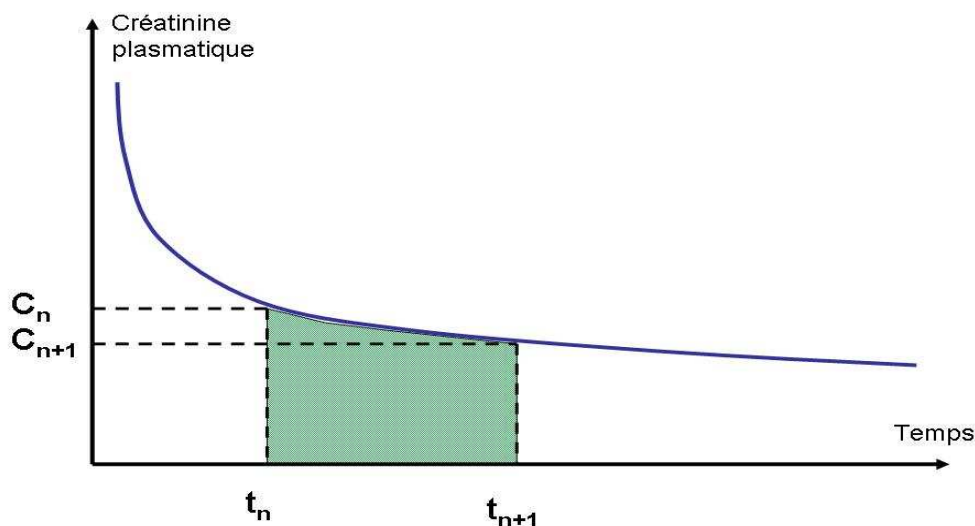


Figure 11: Approche non compartimentale : illustration de la règle des trapèzes pour calculer l'AUC.

L'AUC totale a été calculée en ajoutant à la somme des trapèzes l'AUC extrapolée entre le dernier prélèvement et l'infini, selon l'équation suivante :

$$\text{AUC} = \sum_{t=0}^{t_{\text{final}}} [(C_n + C_{n+1})/2] \times (t_{n+1} - t_n) + C_{\text{final}} / \lambda_{(z)} \text{ avec}$$

- C_n et C_{n+1} les concentrations observées à t_n et t_{n+1}
- C_{final} la dernière concentration observée à t_{final} (dernier temps de prélèvement)
- $\lambda_{(z)}$, la pente de la phase d'élimination qui a été déterminée grâce à la valeur des derniers points mesurés (ce nombre de points varie de 3 à 7)
- $C_{\text{final}} / \lambda_{(z)}$ correspond à l'aire sous la courbe qui est extrapolée (AUC extrapolée)

Cette exploitation pharmacocinétique a permis le calcul de la clairance ainsi que d'autres paramètres tels que le pourcentage d'AUC extrapolée par rapport à l'AUC totale, la demi vie d'élimination, le temps de résidence et le volume de distribution de la créatinine à l'équilibre.

1.7. ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel Systat (Systat version 8.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Le minimum, le maximum, la médiane, la moyenne, l'écart type et le coefficient de variation de chaque variable biologique et pharmacocinétique ont été calculés.

1.7.1. Analyse statistique du débit de filtration glomérulaire et de la créatinine: normalité et intervalle de référence

Le test non paramétrique de Kolmogorov-Smirnov a été effectué afin de vérifier ou d'infirmer l'hypothèse nulle selon laquelle la valeur du DFG (ou de la créatinine) suit une distribution normale.

Si la normalité de la distribution du DFG est vérifiée, il existe un intervalle de référence selon lequel :

$$P(m - 2 \text{ SD} < \text{DFG} < m + 2 \text{ SD}) = 0.95 (=1-\alpha \text{ avec } \alpha=5\%)$$

L'intervalle de confiance de la créatinine plasmatique moyenne s'exprime de la même façon :

$$P(m - 2 \text{ SD} < \text{Créatinine} < m + 2 \text{ SD}) = 0.95 (=1-\alpha \text{ avec } \alpha=5\%)$$

1.7.2. Etablissement d'un modèle de régression linéaire : effet des covariables quantitatives sur le débit de filtration glomérulaire

Une analyse de variance à un facteur (ANOVA pour « ANalysis Of Variance ») a été réalisée pour individualiser l'influence de différents paramètres (ou covariables) quantitatifs sur le DFG. L'ANOVA a donné une valeur de « P » que l'on a considérée significative quand elle était inférieure à 0.05 c'est-à-dire que l'on peut affirmer que les variations du DFG peuvent s'expliquer par les variations de la covariable considérée avec un risque de 5 % de se tromper.

Pour l'ensemble des analyses, la normalité des résidus ϵ_i , l'homoscédasticité ainsi que l'indépendance des résidus ϵ_i ont été admises.

Lorsqu'une ou des régressions existaient entre ces covariables et le DFG, elles ont été mises en évidence et quantifiées : un coefficient de régression individuelle a été calculé pour chaque variable traitée séparément.

Un modèle de régression linéaire multiple a ensuite été établi afin d'exprimer la valeur d'une variable aléatoire (Y) – ici le DFG- chez un sujet, en fonction de p variables X1, X2,..., Xp mesurées chez le même sujet (Xi sont appelées covariables) :

$$y_i = \mu + a_1 X_{1i} + \dots + a_p X_{pi} + \epsilon_i$$

avec μ la constante de l'équation de régression, a_1 le coefficient de régression multiple du facteur x_{1i} , ..., a_p le coefficient de régression multiple du facteur x_{pi} et ϵ_i le terme résiduel.

Avant d'intégrer des paramètres dans un modèle, l'absence de corrélation entre ces derniers doit être vérifiée (Test d'indépendance de Bartlett).

L'auteur a essayé de chercher un modèle présentant le meilleur compromis entre une valeur élevée de R^2 ajusté, un nombre minimal de facteurs (pour prendre en compte la faisabilité pratique) et des valeurs de $P < 0.05$ les plus faibles possibles.

R^2 ajusté est le coefficient de détermination ajusté : il correspond au pourcentage de dispersion expliqué par le modèle. Ainsi, plus R^2 ajusté est élevé, plus le modèle explique bien les variations de DFG.

1.7.3. Effet du sexe et de l'élevage (variables qualitatives) sur le débit de filtration glomérulaire

Afin de voir si le sexe ou l'élevage ont un effet sur le DFG, un test de Student et une ANOVA ont été réalisés respectivement. Un test multiple de comparaison de moyennes (avec ajustement de Bonferroni) a été effectué pour voir s'il existait des différences significatives entre les élevages.

1.7.4. Stratégie limitée de prélèvements

Une stratégie limitée de prélèvements a été envisagée de façon à réduire le nombre de prises de sang pour que le protocole puisse être utilisé en routine par le vétérinaire praticien voulant connaître le DFG d'un animal, sans être contraint de faire 7 prélèvements sur 8 heures. Les différentes combinaisons possibles ont été envisagées, et pour chacune d'entre elle, le pourcentage d'erreur maximale observé sur l'un des chiens de la population testée a été retenu.

Pour cela, dans un premier temps, les AUC ont été calculées pour chaque chien pour le protocole à 7 prélèvements (5, 10, 60, 120, 240, 360, 480 minutes après l'administration de la créatinine exogène) par la technique de trapèzes. (On notera « AUCo 1 » pour le chien n°1, ... « AUCo i » pour le chien n°i).

Dans un second temps, une « AUC estimée » a été déterminée pour chaque chien et pour toutes les combinaisons possibles de prélèvements, soit 5588 combinaisons.

Enfin, les rapports (AUC estimée/AUCo) ont été calculés pour chaque chien et pour chaque combinaison de prélèvements et le pourcentage d'erreur maximale a été déterminé : il correspond au degré de sous-estimation (signe moins) ou de surestimation de chaque combinaison par rapport au protocole comptant 7 points.

2. RESULTATS

Les résultats sont exprimés sous la forme moyenne \pm écart type ($m \pm SD$).

2.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION TESTEE

Tous les chiens ont pu être prélevés selon le protocole défini initialement et la tolérance du test a été très bonne. Aucun effet secondaire n'a été observé lors de l'administration de la solution de créatinine par voie intraveineuse.

Les résultats de l'analyse statistique, concernant le poids et l'âge des 44 chiens de race Pointer composant la population étudiée, sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

2.2. BILANS BIOLOGIQUES PLASMATIQUES

Le bilan biochimique récapitulatif de chaque animal se trouve en *Annexe 1*. L'exploitation statistique des bilans biochimiques plasmatiques (ainsi que de l'hématocrite) est résumée dans les tableaux 9 et 10.

Aucune anomalie concernant le bilan biochimique n'a été relevée si ce n'est des concentrations en ALAT pour un chien (180 U/L) et des concentrations en ASAT (154 U/L) pour un autre chien supérieures aux valeurs usuelles de l'espèce. Néanmoins, ces animaux n'ayant pas d'antécédent expliquant ces anomalies, ils ont été conservés dans l'étude. La concentration en protéines totales et la valeur de l'hématocrite ont confirmé l'état correct d'hydratation de chaque animal.

Tableau 7 : Minimum, maximum, médiane, moyenne, écart type et coefficient de variation de l'âge et du poids chez 44 chiens adultes de race Pointer en bonne santé.

	Âge (années)	Poids (kg)
Minimum	1.2	16.4
Maximum	11.1	25.7
Médiane	3.1	21.1
Moyenne	4.3	21.1
Ecart Type	2.9	2.5
CV %	67	12

Tableau 8 : Effectifs par élevage, moyenne \pm écart type (SD) du poids (kg) et de l'âge (années) en fonction du sexe chez 44 chiens adultes de race Pointer en bonne santé issus de quatre élevages différents.

Numéro de l'élevage		Effectifs	Âge (années) moyenne \pm SD	Poids (kg) moyenne \pm SD
1	Mâles	2	2.6 \pm 1.3	23.1 \pm 1.1
	Femelles	5	3.1 \pm 2.1	21.7 \pm 2.6
	Total	7	2.9 \pm 1.8	22.1 \pm 2.2
2	Mâles	8	5.0 \pm 3.3	21.2 \pm 1.7
	Femelles	9	6.3 \pm 3.0	20.0 \pm 1.7
	Total	17	5.7 \pm 3.1	20.5 \pm 1.8
3	Mâles	4	3.9 \pm 3.0	23.1 \pm 2.5
	Femelles	6	1.9 \pm 0.8	17.9 \pm 1.4
	Total	10	2.7 \pm 2.1	20.0 \pm 3.2
4	Mâles	6	3.9 \pm 2.5	23.5 \pm 2.2
	Femelles	4	5.4 \pm 3.5	20.9 \pm 1.7
	Total	10	4.5 \pm 2.9	22.5 \pm 2.3
TOTAL	Mâles	20	4.2 \pm 2.8	22.5 \pm 2.1
	Femelles	24	4.4 \pm 3.0	20.0 \pm 2.2
	Total	44	4.3 \pm 2.9	21.1 \pm 2.5

Tableau 9 : Statistiques descriptives des variables biologiques plasmatiques (glucose, urée, créatinine et électrolytes) chez 44 chiens de race Pointer.

	Glucose (mmol/L)	Urée (mmol/L)	Créatinine (μmol/L)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chlorures (mmol/L)	Calcium (mmol/L)	Phosphores (mmol/L)
Minimum	4.21	2.4	49.1	145	4.2	114	2.27	1.23
Maximum	6.38	8.1	91.8	158	5.7	131	2.8	1.98
Médiane	5.2	5	70.8	151	4.7	121	2.58	1.6
Moyenne	5.26	5.1	69.1	150	4.8	121	2.54	1.58
Ecart Type	0.48	1.3	12.3	3	0.3	4	0.15	0.18
CV %	9	26	18	2	7	4	6	11

Tableau 10 : Statistiques descriptives des variables biologiques plasmatiques (protéines totales, enzymes, cholestérol et triglycérides) et de l'hématocrite chez 44 chiens de race Pointer.

	Protéines Totales (g/L)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	CK (U/L)	PAL (U/L)	Cholestérol (g/L)	Triglycérides (g/L)	Hématocrite (%)
Minimum	54.9	24	28	47	43	3.15	0.21	31
Maximum	75.8	154	180	210	293	11.63	1.26	54
Médiane	62.9	33	43	80	80	4.59	0.47	44
Moyenne	63.3	37	48	91	93	5.03	0.5	44.2
Ecart Type	5.1	19	25	39	50	1.57	0.21	5
CV %	8	51	52	43	54	31	41	11

2.3. VALEURS DES VARIABLES PHARMACOCINETIQUES

La dose exacte de créatinine administrée a varié de 30.0 à 46.8 mg/kg (266 à 414 $\mu\text{mol/kg}$). Cette valeur exacte a été utilisée pour l'analyse pharmacocinétique (et non la dose nominale de 40 mg/kg).

Les profils plasmatiques de la créatinine en fonction du temps après administration de la créatinine exogène chez les 44 Pointers testés sont présentés sur la figure 12.

Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 11.

La totalité des résultats concernant les paramètres pharmacocinétiques se trouve en *Annexe 2*.

La clairance de la créatinine exogène, égale au DFG, a une valeur moyenne de 3.5 ± 0.6 mL/min/kg. Le volume de distribution a une moyenne de 610 ± 73 mL/kg. Le temps moyen de résidence et le temps de demi vie ont des valeurs moyennes respectives de 179 ± 39 min et 165 ± 33 min. Le pourcentage d'AUC extrapolée (qui correspond au pourcentage de l'AUC, calculée par la méthode des trapèzes, et qui a été extrapolée à l'infini) est en moyenne égal à 10.1 % : il est inférieur à 20 % pour 43 chiens (un chien présente une AUC extrapolée égale à 21.1 %).

2.4. INTERVALLES DE REFERENCE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ET DE LA CREATININEMIE PLASMATIQUE

La normalité de la distribution du DFG et de la créatinine étant vérifiée ($p=0.103$ et $p=0.592$ d'après le test non paramétrique de Kolmogorov-Smirnov), les intervalles de référence peuvent donc être déterminés à partir des formules évoquées au paragraphe 1.7.1:

$$P(2.3 < \text{DFG} < 4.7) = 0.95$$

et

$$P(45 < \text{Créatinine} < 94) = 0.95$$

Par conséquent on peut dire, avec un risque de 5% d'erreur, que l'intervalle de référence du DFG (de la créatinine plasmatique) chez un individu sain adulte de race Pointer se situe entre 2.3 mL/min/kg (45 $\mu\text{mol/L}$) et 4.7 mL/min/kg (94 $\mu\text{mol/L}$).

Créatinine plasmatique
($\mu\text{mol/L}$)

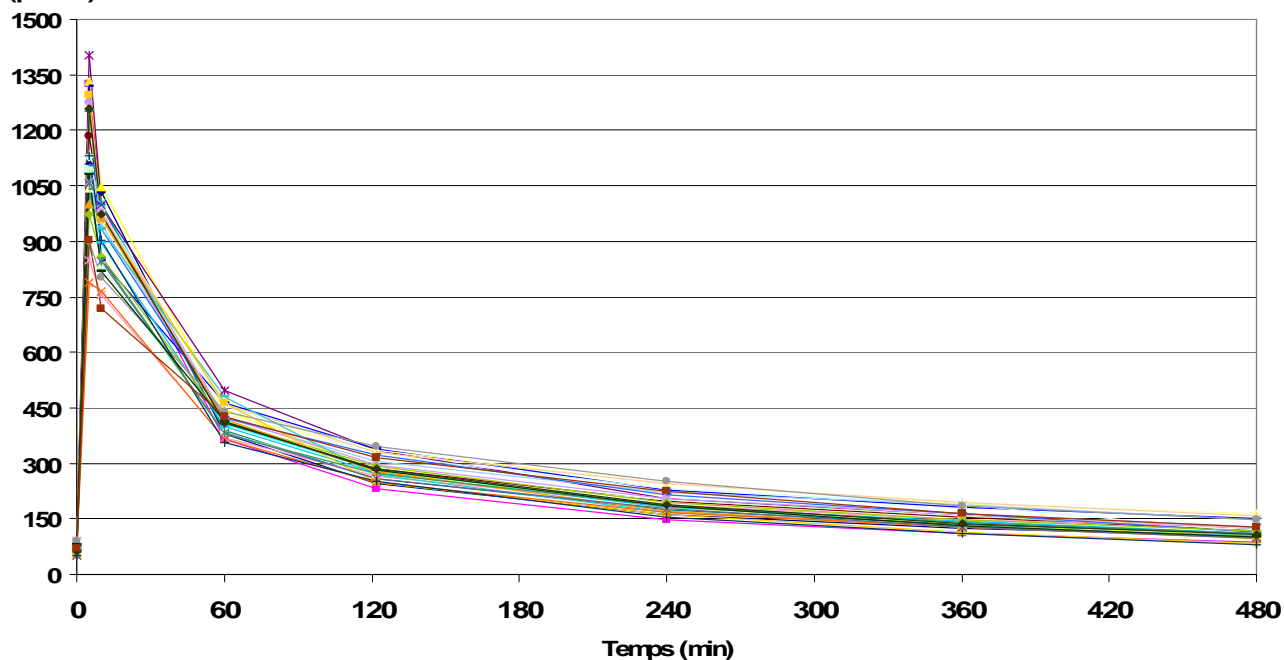


Figure 12 : Profil de la concentration plasmatique de la créatinine en fonction du temps chez les 44 chiens sains de race Pointer, après administration (bolus intraveineux) d'une dose de 40 mg/kg de créatinine exogène.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques (débit de filtration glomérulaire, volume de distribution, temps moyen de résidence, temps de demi vie, pourcentage d'AUC extrapolée) de la créatinine exogène administrée par bolus intraveineux à la dose de 40 mg/kg chez 44 chiens adultes sains de race Pointer.

	DFG (mL/min/kg)	Volume de distribution (mL/kg)	Temps Moyen de Résidence (min)	Temps de demi vie (min)	% AUC extrapolée
Minimum	2.5	475	119	100	3.6
Maximum	5.1	766	290	238	21.1
Médiane	3.4	596	178	164	10
Moyenne (m)	3.5	610	179	165	10.1
Ecart Type (SD)	0.6	73	39	33	3.9
Coefficient de Variation (%)	18	12	22	20	39

2.5. EFFET DES COVARIABLES QUANTITATIVES SUR LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Le tableau 12 récapitule les valeurs de « P » et les coefficients de régression individuelle pour chaque covariable quantitative. Parmi ces covariables, l'âge, la concentration plasmatique des phosphatases alcalines, des triglycérides, de la créatinine, des chlorures, ainsi que celle du calcium, sont significativement liés à la variable dépendante qu'est le DFG. Le DFG augmente quand les trois premières variables citées augmentent. A l'inverse, le DFG augmente lorsque les concentrations plasmatiques de la créatinine, des chlorures et du calcium diminuent.

Plusieurs modèles ont été étudiés et les plus performants (tableau 13) ont été sélectionnés (en tenant compte, comme cela a été indiqué au § 1.7.2, d'une valeur de R² élevée, un nombre restreint de facteurs (2 ou 3), des valeurs de p < 0.05) :

- Modèle 1 : $DFG = 9.874 - 2.012 \text{ Calcium} - 0.018 \text{ Créatinine}$
- Modèle 2 : $DFG = 8.451 + 0.070 \text{ Age} - 2.058 \text{ Calcium}$
- Modèle 3 : $DFG = 4.440 - 0.017 \text{ Créatinine} + 0.061 \text{ Age}$
- Modèle 4 : $DFG = 5.107 - 0.023 \text{ Créatinine}$
- Modèle 5 : $DFG = 2.123 - 0.025 \text{ Créatinine} + 0.65 \text{ Potassium}$

Avec le DFG exprimé en mL/min/kg, la créatinine en µmol/L, le calcium en mmol/L, le potassium en mmol/L et l'âge en années.

Parmi les modèles retenus, celui qui permet de prédire le mieux le DFG est le modèle 1 qui prend en compte la créatininémie et la calcémie comme paramètres.

$DFG \text{ (mL/min/kg)} = 9.874 - 2.012 \text{ Ca (mmol/L)} - 0.018 \text{ Créatininémie (}\mu\text{mol/L)}$

La relation entre le DFG prédit par le modèle et le DFG réel (calculé par le test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène) est représentée par la figure 13.

Tableau 12 : Effets de l'âge, du poids, de l'hématocrite et de covariables plasmatiques sur le débit de filtration glomérulaire : valeurs de « P » obtenues par ANOVA et valeur des coefficients de régression individuelle.

Covariables	Age	Poids	Gluc.	Urée	Créat	Na+	K+	Cl-	Calc.	Phosph.	PT	ASAT	ALAT	PAL	CK	Chol.	Trigl.	Ht
P	<u>0.006</u>	0.781	0.395	0.728	<u>0.003</u>	0.051	0.064	<u>0.000</u>	<u>0.000</u>	0.659	0.834	0.432	0.954	<u>0.001</u>	0.626	0.091	<u>0.028</u>	0.315
Coefficient	0.090	-0.011	0.178	0.026	-0.023	-0.063	0.554	-0.080	-2.311	-0.246	0.004	0.004	0.000	0.006	0.001	0.111	1.090	0.020

Gluc. = Glycémie, Na+ = Natrémie, K+ = Kaliémie, Cl- = Chlorémie, Phosph. = Phosphatémie, PT = Protéines Totales plasmatiques, ASAT = Aspartate Amino Transférase (concentration plasmatique), ALAT = Alanine Amino Transférase (concentration plasmatique), PAL = Phosphatases Alcalines (concentration plasmatique), CK = Créatine Kinase (concentration plasmatique), Chol. = Cholestérolémie, Trig. = Triglycéridémie, Ht = Hématocrite

Tableau 13 : Modèles de régression multiples obtenus par ANOVA pour prédire le débit de filtration glomérulaire à partir de covariables biologiques chez 44 chiens sains adultes de race Pointer.

	μ	$P(\mu)$	x_1	a_1	$P(x_1)$	x_2	a_2	$P(x_2)$	R^2 ajusté
Modèle 1	9.874	0.000	Calcium	-2.012	0.000	Créatinine	-0.018	0.008	0.376
Modèle 2	8.451	0.000	Age	0.070	0.014	Calcium	-2.058	0.000	0.361
Modèle 3	4.440	0.000	Créatinine	-0.017	0.033	Age	0.061	0.07	0.219
Modèle 4	5.107	0.000	Créatinine	-0.023	0.003				0.173
Modèle 5	2.123	0.105	Créatinine	-0.025	0.001	Potassium	0.65	0.016	0.266

μ : constante du modèle; a_1 et a_2 : coefficients de régression multiple des facteurs (covariables biologiques) x_1 et x_2 ; $P(\mu)$ (ou $P(x_i)$): valeur de P de la constante (ou du facteur i) obtenue par ANOVA: avec une valeur de $P < 0.05$ pour un facteur i, on peut dire avec un risque de 5% de se tromper que les variations du facteur i du modèle considéré permettent de prédire le DFG.; R^2 ajusté: coefficient de détermination ajusté.

DFG prédit (mL/min/kg)

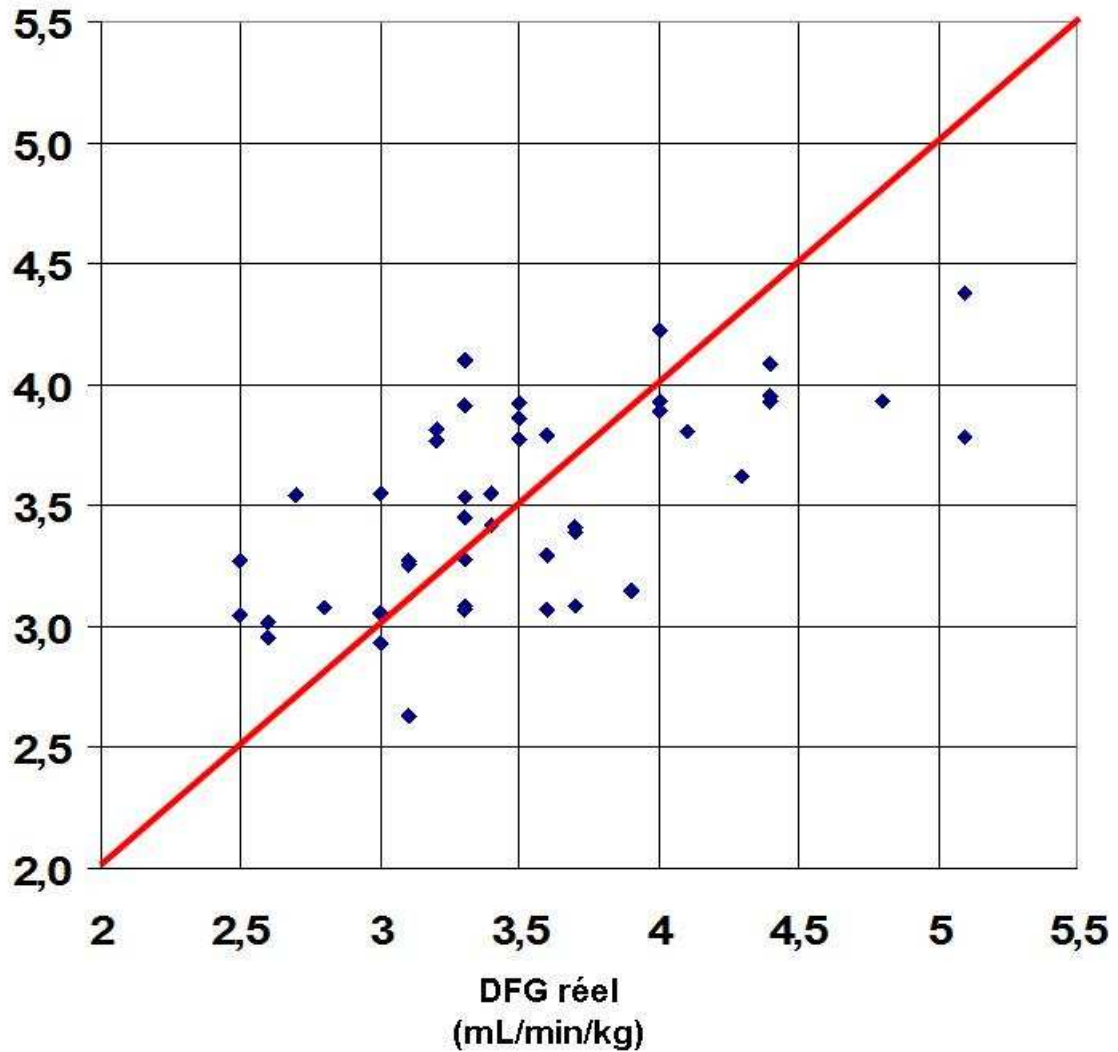


Figure 13 : Représentation graphique du Débit de Filtration Glomérulaire prédit (DFG prédit) par le modèle 1 [DFG (mL/min/kg) = 9.874 - 2.012 Ca (mmol/L) - 0.018 Créatininémie (μmol/L)] par rapport au Débit de Filtration Glomérulaire réel (DFG réel). La dispersion, autour de la droite DFG réel = DFG prédit, traduit les variations de valeur du DFG non expliquées par le modèle.

2.6. EFFET DU SEXE ET DE L'ELEVAGE SUR LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Les valeurs du DFG, en fonction du sexe et l'élevage, sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Valeur du débit de filtration glomérulaire (moyenne \pm écart type) en mL/min/kg en fonction de l'élevage et du sexe.

Numéro de l'élevage	Sexe	Effectifs	DFG (mL/min/kg)
1	Mâles	2	3.6 \pm 0.2
	Femelles	5	3.4 \pm 0.4
	Total	7	3.4 \pm 0.4
2	Mâles	8	3.9 \pm 0.6
	Femelles	9	3.7 \pm 0.9
	Total	17	3.8 \pm 0.7
3	Mâles	4	3.1 \pm 0.5
	Femelles	6	2.9 \pm 0.4
	Total	10	3.0 \pm 0.4
4	Mâles	6	3.6 \pm 0.5
	Femelles	4	3.9 \pm 0.5
	Total	10	3.7 \pm 0.5
TOTAL	Mâles	20	3.6 \pm 0.6
	Femelles	24	3.5 \pm 0.7
	Total	44	3.5 \pm 0.6

2.6.1. Effet du sexe sur le débit de filtration glomérulaire

Les profils des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction du temps sont représentés, pour les deux sexes, par la figure 14.

La distribution du DFG selon le sexe est représentée par la figure 15.

Le sexe de l'animal n'a aucun effet significatif sur la valeur du DFG (P=0.529).

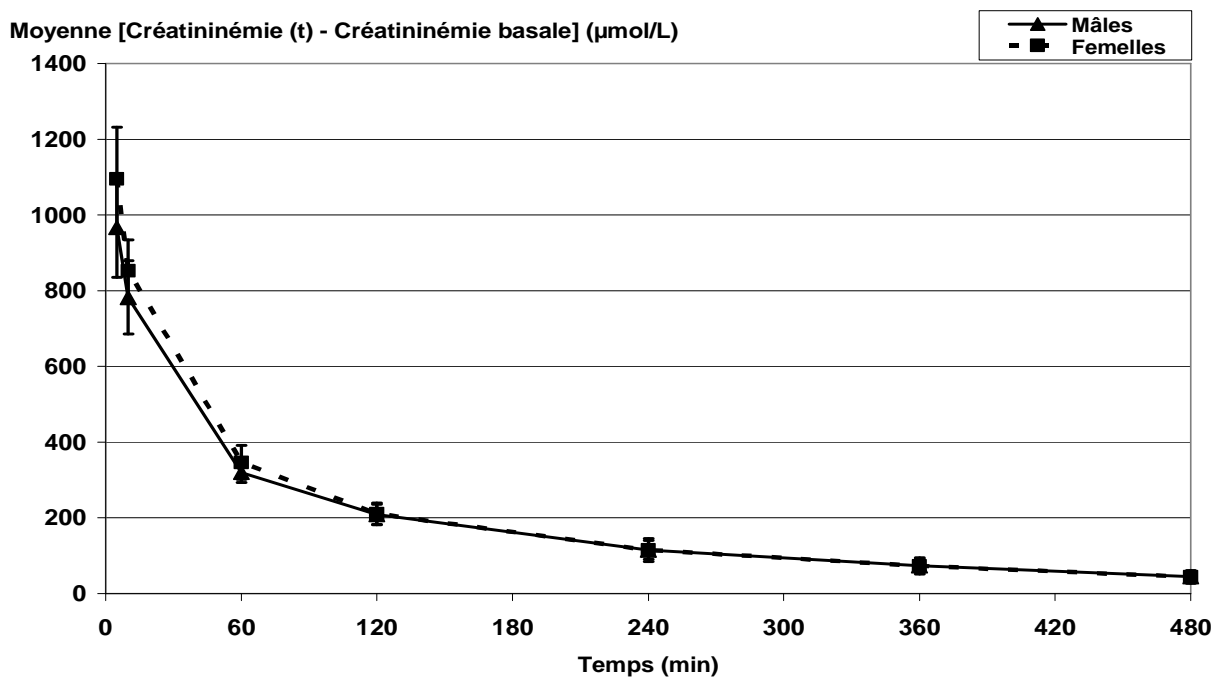


Figure 14 : Profils moyens des concentrations plasmatiques de créatinine (moyenne \pm SD en $\mu\text{mol/L}$) en fonction du temps (minutes) chez 24 femelles et 20 mâles adultes de race Pointer. La valeur de la concentration basale de la créatinine a été soustraite aux valeurs observées.

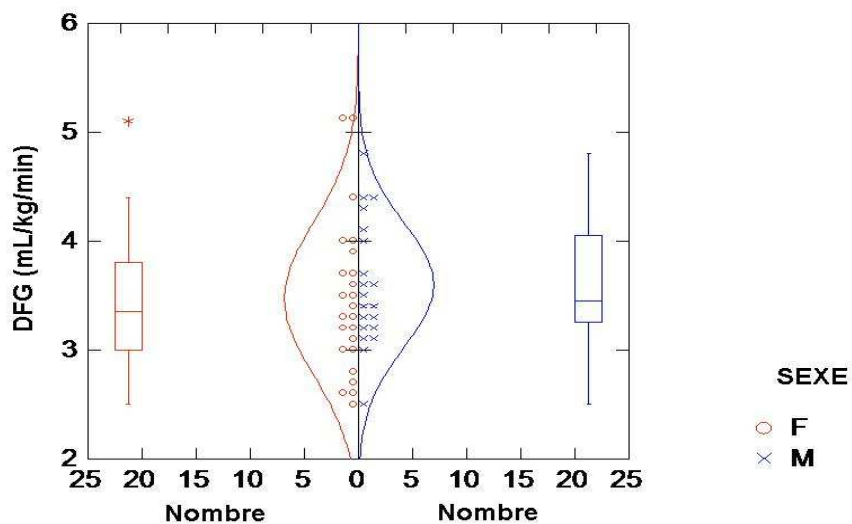


Figure 15 : Distribution du Débit de Filtration Glomérulaire en fonction du sexe chez 44 chiens adultes sains de race Pointer (20 mâles et 24 femelles).

2.6.2. Effet de l'élevage sur le débit de filtration glomérulaire

Les profils des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction du temps sont représentés, pour les 4 élevages étudiés, par la figure 16. Les données statistiques descriptives du DFG de chaque élevage sont présentées dans le tableau 15.

L'élevage a un effet significatif ($P=0.007$) sur la valeur du DFG. Afin d'approfondir cette observation, un test multiple de comparaison de moyennes a été réalisé (tableau 16).

A partir du tableau 15, il est à noter une différence significative entre les élevages n°2 et n°3 ainsi qu'entre les élevage n°3 et n°4. En effet, le DFG moyen de l'élevage n°3, avec une valeur de 3.0 mL/min/kg, est respectivement plus faible de 21 % et 19 % par rapport au DFG moyen des élevages n°2 et n°4.

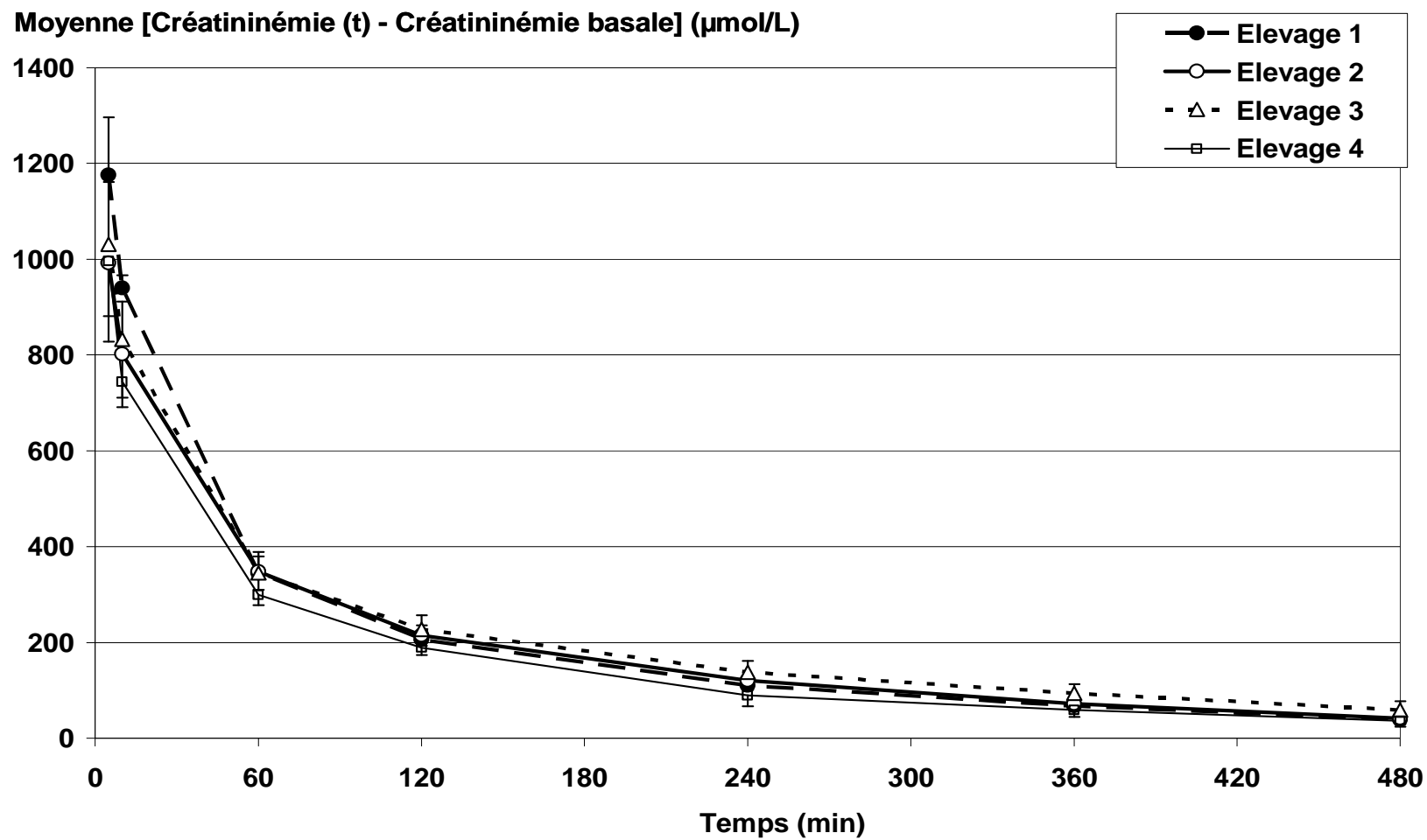


Figure 16 : Profils moyens des concentrations plasmatiques de créatinine (moyenne \pm SD en $\mu\text{mol/L}$) en fonction du temps (minutes) chez les chiens de race Pointer issus de quatre élevages différents. La valeur de la concentration basale de la créatinine a été soustraite aux valeurs observées.

Tableau 15 : Données statistiques descriptives du débit de filtration glomérulaire (mL/min/kg) de chaque élevage de chiens de race Pointer ayant participé à l'étude.

Elevage	1	2	3	4
Nombre de chiens	7	17	10	10
Minimum	2.8	2.7	2.5	3
Maximum	3.9	5.1	3.6	4.4
Moyenne	3.4	3.8	3.0	3.7
Ecart Type (SD)	0.36	0.72	0.42	0.52
Coefficient de variation (%)	11	19	14	14

Tableau 16 : Test multiple de comparaison de moyenne du débit de filtration glomérulaire : valeurs de P entre les 4 élevages testés.

N° d'élevage	1	2	3	4
1	1.000			
2	1.000	1.000		
3	0.612	<u>0.006</u>	1.000	
4	1.000	1.000	<u>0.034</u>	1.000

2.7. STRATEGIE LIMITEE DE PRELEVEMENTS

Après avoir utilisé la méthode de calculs décrite dans le § 1.7.4, le pourcentage d'erreur maximale sur l'estimation de l'AUC des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction du temps, chez un chien parmi les 44 testés et pour la combinaison la plus optimale de temps de prélèvements (de 1 à 7 prélèvements) est présenté dans le tableau 17.

Tableau 17 : Stratégie limitée de prélèvements : pourcentage d'erreur maximale sur l'estimation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction du temps, pour la combinaison la plus optimale de temps de prélèvements (pour un nombre de prélèvement fixé).

Les prélèvements sélectionnés sont représentés en grisé.

Temps de prélèvements sanguin (en minutes après l'administration de créatinine)								
Nombre de prélèvements	5	10	60	120	240	360	480	% erreur maximale observé chez un chien
1								-74.1
2								-16.6
3								14.6
4								-7.9
5								5.3
6								-5.3
7								0.0

Le tableau 18 récapitule inversement, pour la combinaison la plus mauvaise, le pourcentage d'erreur maximale.

Tableau 18 : Stratégie limitée de prélèvements : pourcentage d'erreur maximale sur l'estimation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction du temps, pour la combinaison la plus mauvaise de temps de prélèvements (pour un nombre de prélèvement fixé).

Les prélèvements sélectionnés sont représentés en grisé.

Temps de prélèvements sanguin (en minutes après l'administration de créatinine)								
Nombre de prélèvements	5	10	60	120	240	360	480	% erreur maximale
1								-95.9
2								308.4
3								217.6
4								128.8
5								70.6
6								19.6
7								0.0

Les erreurs les plus importantes sont réalisées lorsque les premiers et les derniers prélèvements sont très éloignés dans le temps.

3. DISCUSSION

Il convient de noter tout d'abord l'importance de cette étude en termes d'effectif car aucune étude dans la littérature, tous domaines confondus, n'a été réalisée sur 44 chiens de race Pointer. Les effectifs les plus importants relevés par l'auteur sont de 18 (Arnold et coll., 1991) et de 30 chiens de race Pointer (Middelbos et coll., 2006).

La discussion va s'articuler autour de quatre éléments majeurs:

- la mise en œuvre du Test de la Clairance Plasmatiche de la Créatinine Exogène (TCPCE) ainsi que son intérêt dans la détermination du DFG chez le chien,
- les résultats concernant les valeurs du DFG et de la créatininémie chez le chien de race Pointer,
- l'étude des covariables explicatives,
- ainsi que les stratégies limitées de prélèvements.

3.1. MISE EN ŒUVRE DU TEST DE LA CLAIRANCE PLASMATIQUE DE LA CREATININE EXOGENE ET INTERET DANS LA DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN

Ce travail a confirmé la faisabilité pratique du TCPCE : en effet, aucune difficulté n'a été rencontrée durant les journées de test, les chiens supportant très bien la répétition des prélèvements. La créatinine exogène a été très bien tolérée par les animaux bien que les concentrations plasmatiques de créatinine aient atteint plus de 1400 $\mu\text{mol/L}$ chez quelques uns lors des prélèvements à 5 minutes après l'administration. Cela confirme les données publiées chez le chien de race Beagle par Watson et coll. (2002).

Lors de cette étude, la mise en œuvre du TCPCE respectait une standardisation indispensable à l'interprétation des résultats. En effet, les chiens étaient tous de la race Pointer et appartenaient à des éleveurs (et non à des propriétaires) : par conséquent les chiens d'un même élevage vivaient dans des conditions similaires et contrôlées. Il convenait cependant de respecter certaines précautions (les chiens devaient être normohydratés, à jeun depuis au moins 12 heures, au repos physique depuis au moins 24 heures) afin d'éviter des erreurs pré-analytiques.

Quatre élevages ont été inclus dans cette étude afin de donner une idée de la variabilité des paramètres biologiques (créatinine plasmatiche et DFG en particulier) au sein de la race Pointer.

Pour son aspect analytique, cette étude a nécessité 352 dosages sanguins (détermination de la concentration plasmatique de la créatinine au cours des journées de test) afin d'évaluer le DFG chez les 44 chiens. Pour l'ensemble des prélèvements, le même traitement pré-analytique a été réalisé (conservation à 4°C pendant environ 10 heures sur le terrain, centrifugation et congélation à -20°C afin d'assurer la stabilité de la créatinine) et les dosages biochimiques ont tous été réalisés avec le même analyseur, par les mêmes personnes et dans les mêmes conditions. L'examen visuel du plasma n'a montré aucun signe de bilirubinémie (plasma orangé), d'hémolyse ou de contenu lipidique pouvant interférer avec la réaction enzymatique lors du dosage. Il y a donc eu aussi une standardisation analytique de ce test pour cette étude.

L'exploitation pharmacocinétique des résultats, elle aussi standardisée car réalisée avec un même logiciel d'exploitation informatique, a utilisé l'approche non compartimentale qui permet une estimation correcte de la valeur du DFG chez le chien (Watson et coll., 2002). En effet, le pourcentage d'AUC extrapolée a été égal en moyenne à 10.1 % : il était inférieure à

20 % pour 43 des 44 chiens testés. Idéalement, l'aire extrapolée ne doit pas dépasser 20 % de l'AUC totale, qui est le critère habituellement utilisé en pharmacocinétique (Watson et coll., 2002). Pour satisfaire ce critère, le dernier prélèvement sanguin ne doit pas être réalisé trop tôt afin d'éviter une extrapolation trop importante de l'AUC, une sous estimation de cette AUC extrapolée et par conséquent une surestimation de la clairance. Il est donc logique que les études de Miyamoto (1998) et de Labato et Ross (1991), qui ont réalisé les derniers prélèvements 240 minutes après le bolus de créatinine, présentent des valeurs élevées d'AUC extrapolée (40% pour Miyamoto) et des valeurs de clairances très importantes par rapport aux autres données de la littérature (7.42 ± 2.22 (SD) mL/min/kg pour Labato et Ross).

Le TCPCE est donc un test dont la mise en œuvre est facile : le respect des méthodes pré-analytiques et analytiques est très important de façon à pouvoir comparer les résultats obtenus avec ceux présentés dans cette étude.

3.2. VALEURS DE REFERENCE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE ET DE LA CREATININE PLASMATIQUE CHEZ LE CHIEN SAIN ADULTE DE RACE POINTER

Cette étude a permis d'établir les intervalles de référence de la créatinine plasmatique (45-94 $\mu\text{mol/L}$) et du DFG (2.3-4.7 mL/min/kg) chez le chien sain adulte de race Pointer. Ainsi, un chien de race Pointer présentant une créatinine plasmatique supérieure à 94 $\mu\text{mol/L}$ est susceptible d'être insuffisant rénal et nécessite des examens complémentaires comme la détermination du DFG par le TCPCE. De la même manière, on peut affirmer qu'un chien de race Pointer ayant une valeur de DFG inférieure à 2.3 mL/min/kg, présente une baisse de la fonction rénale avec un risque de se tromper de 5%. Cette première observation montre qu'au sein d'une race l'intervalle de référence est plus étroit que celui de l'ensemble de la population canine : en effet les données bibliographiques donne des valeurs du DFG par la clairance plasmatique de la créatinine exogène variant de 2.45 ± 0.56 mL/min/kg (Hansen et coll., 1992) à 7.42 ± 2.22 mL/min/kg (Labato et Ross, 1991). Grauer (2003) a établi un intervalle de valeurs de DFG chez le chien sain (par la clairance de la créatinine exogène) entre 3.5 et 4.5 mL/min/kg. Ainsi, un chien de race Pointer avec un DFG égal à 2.5 mL/min/kg serait insuffisant rénal selon ces valeurs alors que sa fonction rénale est tout à fait normale. Cela met donc en évidence la nécessité de déterminer le DFG pour chaque race, par la clairance plasmatique de la créatinine exogène, afin de ne pas commettre des erreurs diagnostiques.

A titre de comparaison, chez le chien de race Beagle, la valeur du DFG (évaluée par le TCPCE) varie de 2.1 à 3.9 mL/min/kg (Watson et col, 2002), mais l'intervalle de référence n'a pas été défini dans cette race, la population testée étant trop faible.

La valeur des coefficients de variation pour la créatininémie et pour le DFG étant faible (18 % dans les deux cas), il existe une faible variabilité intra-race : les chien de race Pointer ont une fonction rénale semblable entre eux.

Au sein de cette race, le sexe n'a aucune influence sur le DFG, comme l'ont montré Finco et coll. (1981) et Uechi et coll. (1994, 1997).

L'intervalle de poids étant faible au sein du groupe de chiens de race Pointer étudié (Poids = 21.5 ± 2.5 kg), aucun effet significatif du poids sur le DFG n'a été noté. Néanmoins, le coefficient de régression entre le poids et le DFG est négatif. Ce résultat est conforme à l'étude préliminaire de Lefebvre et coll. (2004) selon laquelle la clairance plasmatique de la créatinine exogène diminue quand le poids augmente. Il aurait été intéressant d'étudier la masse de tissu maigre (par des marqueurs adaptés comme le deutérium) de chaque animal afin

de s'affranchir du tissu adipeux et de voir s'il existait une relation entre le poids maigre et le DFG.

La valeur du DFG est différente selon les élevages. Néanmoins, de nombreux facteurs de confusion peuvent entrer en compte : l'alimentation, le nombre de repas, le type et la fréquence d'effort (activité de chasse plus ou moins intense), les conditions environnementales, la proportion de mâles et femelles dans chaque élevage, l'âge moyen des chiens de l'élevage, les lignées génétiques différentes, les différences de bilans biochimiques.

En ce qui concerne l'alimentation, les chiens des élevages n°1, 2, 3 et 4 recevaient des aliments secs contenant respectivement 25%, 23 %, 26 % (ou 32 % lors de compétition) et 26 % de protéines de matière sèche. Ces variations de teneur protéique n'expliquent pas, à elles seules, la valeur significativement plus basse du DFG chez les chiens de l'élevage n°3 par rapport aux élevages n°2 et n°4. La teneur en sodium était également similaire et variait de 0.28 % (élevage n°2) à 0.4 % (élevage n°3) de matière sèche.

L'analyse de la composition générale des aliments n'a donc pas montré de différence majeure entre les élevages.

Par conséquent, l'effet « élevage » existe mais son estimation est difficile et présente peu d'intérêt en pratique car le vétérinaire praticien ne va pas être confronté à des chiens venant des élevages étudiés : il s'agit le plus souvent de diagnostiquer précocement une IRC chez un animal en tant qu'individu et non pas en tant que membre d'un élevage. En outre, l'amplitude de la différence de DFG entre ces élevages (estimée au maximum à 21 % entre les élevages n°2 et n°3) est du même ordre de grandeur que la variabilité intra-raciale : elle est faible

3.3. ETUDE DES COVARIABLES EXPLICATIVES ET INTERET DANS LA MISE EN ŒUVRE D'UN MODELE DE PREDICTION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN DE RACE POINTER

Cette étude n'a pas pour but d'établir des relations de cause à effet entre les variations de paramètres biologiques et la variation du DFG. Il s'agit avant tout d'une étude observationnelle et non mécanistique. Plusieurs covariables explicatives ont été successivement étudiées et ce travail a montré qu'il existait une relation étroite entre le DFG et certaines covariables quantitatives, cette relation pouvant être positive (âge, PAL, triglycéridémie) ou négative (créatininémie, chlorémie et calcémie).

Sur des chiens de race Pointer âgés de 1.2 à 11.1 ans, il est intéressant de noter que lorsque l'animal vieillit, son DFG augmente très légèrement (coefficient de régression égal à 0.009): la confusion qui est souvent faite entre « chien âgé » et « chien insuffisant rénal » est donc non fondée. En effet, ce n'est pas parce qu'un chien de race Pointer vieillit qu'inéluctablement, il va présenter un déficit fonctionnel rénal (c'est pour cela que pour le recrutement des animaux, aucune limite d'âge maximale n'a été retenue car aucune étude ne montre la prédisposition des chiens âgés à déclarer une IRC). Par contre, l'IRC étant une maladie d'évolution lente et progressive, il est plus probable de la rencontrer chez un animal âgé que chez un chiot ou un jeune adulte. Ces résultats sont conformes à l'étude de Strasser et coll. (1993) qui n'a pas montré de différence significative de DFG chez des animaux âgés de 0.5 à 13.5 ans.

La concentration plasmatique des PAL est significativement liée au DFG et augmente quand le DFG augmente. Les phosphatases alcalines sont des enzymes présentes dans le foie (mais aussi, en moindre importance, dans la muqueuse intestinale de l'intestin grêle, les os, les reins, le placenta, la rate), liées aux membranes de l'épithélium du canal biliaire et sont

surtout utilisées comme marqueurs d'hépatopathie avec cholestase intra ou extra hépatique (Bush, 1991).

Chez le chien de race Pointer, aucune anomalie majeure des enzymes hépatiques, évoquant une hépatopathie sévère n'a été mise en évidence dans les bilans biochimiques plasmatiques pouvant évoquer un éventuel syndrome hépatorénal comme il en existe en médecine humaine : aucun mécanisme ne peut expliquer cette observation.

Chez l'homme par contre, le syndrome hépatorénal est bien connu : il se définit comme une insuffisance rénale progressive chez des individus (habituellement alcooliques) présentant une cirrhose hépatique sévère ainsi qu'une ascite mais chez qui, aucune cause primaire d'insuffisance rénale n'a pu être décrite. La physiopathologie de ce syndrome est complexe : généralement, l'hépatopathie primaire sévère engendre d'importantes modifications cardiovasculaires par l'intermédiaire de nombreux mécanismes (encéphalopathie hépatique, endotoxémie, augmentation de la pression abdominale, augmentation de la synthèse de catécholamines, stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone), et aboutit à une vasoconstriction de la circulation rénale (*via* des prostaglandines), une ischémie rénale et une diminution progressive du DFG (Levy, 1992). Ainsi lors de syndrome hépatorénal chez l'homme, la corrélation est négative: la concentration en PAL augmente (cholestase due à la cirrhose) et le DFG diminue.

La triglycéridémie plasmatique est aussi corrélée positivement au DFG (mais pas la cholestérolémie). Aucune donnée en médecine vétérinaire n'a étudié le lien entre le DFG et l'état lipidémique chez les patients sains. Néanmoins des études sur le métabolisme lipidique et la fonction rénale ont été réalisées chez l'homme. Il a été montré que chez la majorité des patients insuffisants rénaux (donc ayant une diminution de leur DFG), une altération du métabolisme lipidique existe engendrant une accumulation de lipides dans les cellules mésangiales et favorisant le développement de glomérulosclérose (Massry et Akmal, 1989 ; Maroni et Mitch, 1992 ; Attman et coll., 1993). Chez l'homme insuffisant rénal, la corrélation est donc, à l'inverse du chien sain, négative.

En outre, un syndrome néphrotique est décrit chez l'homme et l'animal : l'évolution idiopathique d'une atteinte lésionnelle glomérulaire primaire engendrerait d'abord des pertes protéiques urinaires puis une hypoprotéïnémie et une diminution de la pression oncotique ; cette dernière stimulerait les synthèses hépatiques en lipides et en lipoprotéines et provoquerait un état hyperlipidémique (Rosenberg et Hostetter, 1992 ; Grauer 2003). Cependant, chez l'homme, le syndrome néphrotique n'est pas accompagné d'une diminution du DFG (Skorecki et coll., 1986; Glassock et coll., 1986).

Aucune hyperlipidémie n'a été mise en évidence chez les 44 chiens testés (examen macroscopique du plasma, concentrations plasmatiques du cholestérol et des triglycérides). Cette corrélation positive est donc difficile à expliquer chez le chien sain.

La créatinine plasmatique diminue quand le DFG augmente chez le chien de race Pointer. Ce résultat est conforme au métabolisme de cette molécule : en effet, lorsque le DFG augmente, l'élimination de la créatinine augmente et par conséquent sa concentration plasmatique diminue. A l'inverse, chez le chien insuffisant rénal, le DFG chute et la créatinine plasmatique augmente.

La calcémie est corrélée négativement au DFG chez le Pointer adulte. Dans le plasma, 60 % du calcium total est ionisé ou complexé et est filtré par le glomérule rénal. Une diminution de la filtration glomérulaire du calcium a été mise en évidence chez des rats recevant une perfusion de chlorures de calcium (Harris et coll., 1977): elle résulte d'une chute de la valeur du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire (Kf). Un mécanisme physiopathologique a été évoqué : l'hypercalcémie, en présence d'hormone parathyroïdienne (PTH), entraînerait des modifications de l'état de contractions des cellules mésangiales, ce qui altérerait la surface

capillaire glomérulaire, et dans un second temps, diminuerait la valeur de Kf (Sutton et Dirks, 1986).

Une étude réalisée en médecine humaine évoque les effets des antagonistes du calcium sur l'hémodynamique rénale. L'utilisation prophylactique d'un antagoniste du calcium (nitrendipine), chez des patients recevant des agents de contraste radiographique, diminue la baisse du DFG (Neumayer et coll., 1993).

Une augmentation de la calcémie pourrait donc représenter un facteur causal de la diminution du DFG chez le chien de race Pointer dans les conditions physiologiques.

Ces observations successives ont permis d'établir plusieurs modèles de régression linéaire permettant de prédire la valeur du DFG chez le chien de race Pointer à partir d'autre(s) variable(s) biologique(s) facilement accessible(s) en routine.

Différentes attitudes peuvent être adoptées :

- Soit le vétérinaire utilise le modèle le plus performant : celui-ci (modèle n°1: $DFG \text{ (mL/min/kg)} = 9.874 - 2.012 \text{ Calcium (mmol/L)} - 0.018 \text{ Créatinine } (\mu\text{mol/L})$) nécessite de connaître la créatininémie et la calcémie plasmatiques. Ces deux paramètres sont aisément dosables en routine (bien que la calcémie ne soit pas dosée en première intention lors de suspicion d'IRC) et permettent d'estimer le DFG. Néanmoins, ce modèle n'explique seulement que 37.6 % de la dispersion du DFG : cela amène à relativiser fortement sa performance à prédire le DFG.
- Soit, il emploie un deuxième modèle, de performance comparable au précédent, mais ne nécessitant de connaître qu'un seul paramètre plasmatique (la calcémie plasmatique) et l'âge (donnée facilement accessible) : la dispersion des valeurs du DFG prédites par ce modèle est de 36.1 %.
- Soit il utilise des modèles moins performants mais nécessitant une donnée simple à avoir (l'âge de chien) et/ou des paramètres biologiques accessibles en routine et que le vétérinaire dose en première intention lorsqu'il suspecte une diminution de la fonction rénale (créatininémie, kaliémie). Ces modèles (n° 3 à n°5) présentent des dispersions variant de 17.3 % à 26.6 %. Il convient toutefois de remarquer que le seul fait de connaître la créatinine plasmatique (modèle n°4) ne permet pas d'avoir une estimation précise de la fonction rénale : en effet, près de 83 % de la dispersion du DFG prédit par ce modèle ne sont pas expliqués.

Ces modèles peuvent donc être utiles pour le vétérinaire praticien qui peut accéder à une première valeur du DFG sans avoir besoin d'hospitaliser l'animal pour lui faire plusieurs prélèvements. Cependant ces valeurs doivent être interprétées avec précaution : en effet la performance de ces tests n'est que relative et si un doute persiste pour le vétérinaire, il doit poursuivre l'exploration d'une insuffisance rénale chronique débutante avec le TCPCE.

3.4. STRATEGIES LIMITEES DE PRELEVEMENTS POUR L'ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHIEN DE RACE POINTER

Le TCPCE est un test transposable en pratique quotidienne, permettant au clinicien d'accéder facilement à la valeur du DFG d'un chien sans prélever de l'urine et sans manipuler de substance radioactive. Des prélèvements sanguins de faible volume (1 mL) sont nécessaires et

le dosage de la créatinine est réalisé par la plupart des laboratoires, ainsi que par les analyseurs de clinique vétérinaire.

Plusieurs stratégies limitées de prélèvements ont été envisagées. L'intérêt de connaître les performances de ces stratégies est majeur : en effet, le vétérinaire doit savoir quel est le pourcentage d'erreur maximale commis en fonction du nombre de prélèvements (qu'il va chercher à diminuer afin que le protocole soit moins contraignant) et du moment auquel ils sont réalisés.

L'hospitalisation de l'animal reste nécessaire : en effet, les combinaisons optimales, même avec 2 ou 3 prélèvements, nécessitent de réaliser un dernier prélèvement à 360 ou 480 minutes après l'administration de créatinine afin de minimiser le pourcentage de l'AUC extrapolée (voir ci-dessus).

Selon les combinaisons, le DFG peut être surévalué ou sous-évalué. Si les combinaisons sont mal choisies, le pourcentage d'erreur maximale peut être très important et l'évaluation du DFG peut être fortement biaisée : par conséquent les temps de prélèvements indiqués doivent être respectés afin d'évaluer le DFG chez le chien de race Pointer. Il convient aussi de ne pas extrapoler les stratégies limitées de prélèvements établies chez le chien de race Beagle (Watson et coll., 2003) au chien de race Pointer car elles sont différentes.

Il est intéressant de remarquer qu'avec seulement deux prélèvements réalisés à 60 et 480 minutes après l'administration de la créatinine exogène, le DFG n'est sous-estimé au maximum que de 16.6 %.

CONCLUSION

Cette étude a permis de déterminer l'intervalle de référence du DFG chez le Pointer sain adulte en bonne santé ; le test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène permet d'accéder aisément à la valeur du DFG, et est un outil important en pratique quotidienne pour le vétérinaire. A partir de l'intervalle de référence évalué par cette étude (2.3-4.7 mL/min/kg), le praticien peut réaliser un diagnostic précoce de l'IRC chez le Pointer. Ainsi un Pointer peut être considéré comme insuffisant rénal dès lors que son DFG est inférieur à 2.3 mL/min/kg. Toutefois, réaliser plusieurs évaluations du DFG au cours de la vie d'un Pointer permettrait, même si les valeurs restent dans l'intervalle de référence, de mettre en évidence une diminution même légère de ce DFG et de mettre en place un traitement afin de ralentir la progression de l'IRC.

Une prédiction du DFG chez le chien de race Pointer peut être désormais réalisée à partir de covariables biologiques facilement accessibles : l'âge ainsi que la créatininémie, la kaliémie et la calcémie plasmatiques.

Des stratégies limitées de prélèvements ont enfin été définies afin d'augmenter la performances du test pour déterminer le DFG chez le chien de race Pointer.

Des perspectives de recherche nécessitent d'être menées afin de préciser certaines observations et de compléter cette étude :

- la compréhension des relations de causes à effets entre certaines variables explicatives (Concentrations plasmatiques en Phosphatases Alcalines, Triglycérides et Calcium) et le DFG pourrait permettre éventuellement de mettre en évidence de nouveaux mécanismes physio(patho)logiques dans le domaine de la néphrologie ;
- il serait intéressant de réaliser une étude semblable afin d'évaluer le DFG chez des chiens (de race Pointer ou pas) âgés de moins de 1 an et de plus de 11 ans afin de mettre en évidence d'éventuelles variations liées à l'âge ;
- la réalisation du TCPCE pendant des périodes à risques (par exemple lors de déshydratation après des périodes de chasse) permettrait d'estimer les valeurs de DFG et de les comparer aux valeurs déjà obtenues.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

M. SEGUELA Jérôme

a été admis(e) sur concours en : 2002

a obtenu son certificat de fin de scolarité le :

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Hervé LEFEBVRE, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

M. SEGUELA Jérôme


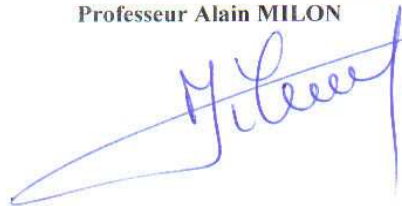
intitulée :

« Détermination du débit de filtration glomérulaire chez le chien sain adulte de race pointer»

Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Hervé LEFEBVRE



Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Jacques POURRAT



Vu le : - 5 JUIN 2007
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTÉREAU



ANNEXES

Annexe 1 : Bilans biochimiques plasmatiques (glucose, urée, créatinine, électrolytes, protéines totales, enzymes, cholestérol, triglycérides) et hématocrites des 44 chiens sains adultes de race Pointer.

N° du chien	N° de l'élevage	Glucose	Urée	Créatinine	Sodium	Potassium	Chlorures	Calcium	Phosphores	Protéines Totales	ASAT	ALAT	CK	PAL	Cholestérol	Triglycérides	Hématocrite
		mmol/L	mmol/L	µmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	g/l	U/L	U/L	U/L	U/L	g/L	g/L	%
1	1	4.98	3.7	69.7	153	5.1	122	2.59	1.4	63.6	35	180	76	77	3.72	0.46	52
2	1	5.09	2.7	59.8	152	4.7	122	2.69	1.55	69.5	154	46	90	83	4.78	0.43	46
3	1	5.66	2.4	73.2	152	5	122	2.72	1.6	68.4	30	47	53	53	5.14	0.46	46
4	1	5.2	3.2	73	151	5.2	122	2.69	1.56	62.9	42	60	107	116	3.42	0.39	52
5	1	5.3	5.1	71.5	152	4.4	125	2.74	1.4	69.1	31	59	95	57	5.45	0.26	43
6	1	5.9	3.4	84.4	147	5.1	119	2.39	1.37	59.3	29	50	90	43	4.37	0.33	43
7	1	6.14	3.6	67.4	150	5.4	123	2.36	1.46	63.5	56	101	171	55	5.69	0.67	47
8	2	5.15	5.4	58.5	147	4.6	119	2.62	1.72	65.9	26	34	76	66	6.27	0.63	47.6
9	2	5.03	5.7	60	150	4.9	120	2.61	1.67	75.8	30	42	52	97	5.88	0.48	35.1
10	2	5.26	4	51.2	148	4.6	119	2.5	1.59	62.9	29	28	187	84	4.37	0.72	47.7
11	2	5.44	4.5	49.7	150	4.3	116	2.57	1.7	73.7	37	34	51	126	3.76	0.49	43.1
12	2	4.34	4.4	70.3	147	4.6	119	2.48	1.49	67.9	33	44	53	95	4.89	0.53	35.6
13	2	5.31	6	49.5	149	4.5	123	2.58	1.77	67.1	33	35	69	54	4.56	0.3	44.7
14	2	4.21	7	89.8	150	4.6	120	2.58	1.63	64	32	37	47	74	5.1	0.43	43.2
15	2	4.73	4.1	50.7	148	4.6	118	2.49	1.33	65	31	54	92	168	5.3	0.48	38.5
16	2	5.09	4.7	65.2	149	4.8	123	2.61	1.23	68.9	35	34	55	98	3.48	0.54	43.9
17	2	4.77	4.8	86.8	152	4.6	121	2.6	1.74	57.3	32	29	50	47	3.53	0.7	42.6
18	2	4.72	4.9	64.9	151	4.6	123	2.63	1.67	73	27	32	64	69	4.61	0.56	41.5
19	2	5.04	5.3	71.2	151	4.7	123	2.64	1.54	66.1	39	41	92	58	4.38	0.43	45.1

N° du chien	N° de l'élevage	Glucose	Urée	Créatinine	Sodium	Potassium	Chlorures	Calcium	Phosphores	Protéines Totales	ASAT	ALAT	CK	PAL	Cholestérol	Triglycérides	Hématocrite
		mmol/L	mmol/L	µmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	g/l	U/L	U/L	U/L	U/L	g/L	g/L	%
20	2	5.45	8.1	55.5	153	5	121	2.46	1.62	60.8	30	31	94	112	4.98	0.63	42
21	2	5.05	7.2	61.2	150	5	121	2.48	1.76	59.4	49	43	149	293	6.15	0.59	41
22	2	4.94	5.6	53.7	150	4.7	118	2.55	1.45	61.5	32	31	130	197	7.19	0.65	51.1
23	2	5.73	4.5	51.6	151	4.9	118	2.27	1.63	61.7	41	39	75	131	4.16	0.51	43.6
24	2	4.87	7.7	53	153	4.5	118	2.48	1.63	59.9	44	33	116	99	4.48	0.6	50
25	3	4.77	6	78.2	154	4.8	126	2.74	1.74	57.7	24	36	78	70	5.18	0.59	43.7
26	3	4.68	4.8	69.5	152	4.4	127	2.66	1.55	57.9	43	31	210	65	4.88	0.42	38.4
27	3	4.79	4.9	76.6	153	4.6	129	2.71	1.79	58.9	34	31	68	118	4.07	0.49	31
28	3	4.91	5.1	81.9	153	4.5	128	2.65	1.82	54.9	35	45	98	61	3.45	0.36	42.8
29	3	5.07	5.4	74.1	151	4.6	128	2.62	1.61	56.5	33	58	58	87	4.38	0.36	34.8
30	3	5.49	5.3	79.6	157	4.4	131	2.74	1.98	60.1	28	38	118	118	4.25	0.52	44.4
31	3	5.3	5.4	89.5	158	4.7	128	2.8	1.58	68.7	30	59	50	70	4.26	0.41	44.6
32	3	5.2	4	81.8	153	4.6	127	2.56	1.74	57.5	39	50	121	54	3.15	0.21	44.6
33	3	5.13	5.7	82.5	154	4.2	128	2.67	1.93	56.1	40	35	93	69	3.85	0.39	39.7
34	3	5.65	4.4	74.9	154	4.3	126	2.6	1.66	59.5	38	57	172	49	4.27	0.27	40
35	4	6.38	5.9	77.6	145	5	116	2.28	1.8	62.9	34	39	65	114	8.68	0.69	49.2
36	4	5.89	4.4	60.2	147	4.9	117	2.48	1.45	69.4	33	54	57	51	5.78	0.53	44
37	4	5.73	2.7	49.1	145	4.8	117	2.44	1.58	68.1	30	47	121	235	11.63	1.17	39.7
38	4	6.35	4.7	76.6	146	4.6	117	2.35	1.43	60.6	29	46	62	103	4.54	0.35	48.5
39	4	5.51	6.3	64.9	145	5.1	118	2.29	1.29	58.7	34	39	107	66	5.56	0.33	44.7
40	4	5.25	5.8	58.1	147	5.3	117	2.29	1.7	64.3	41	52	69	101	7.31	1.26	44.1
41	4	5.12	4.8	80.4	152	4.9	119	2.67	1.3	66.1	33	66	82	49	3.78	0.39	54.4
42	4	5.36	6	77	150	5.4	117	2.3	1.36	60.4	33	50	74	103	5.07	0.33	51.5
43	4	5.5	5.7	75.5	149	5.1	114	2.28	1.56	62.5	33	33	53	70	4.52	0.31	52.2
44	4	5.85	7.8	91.8	147	5.7	118	2.33	1.23	56.3	36	72	92	89	6.9	0.37	42.6

Annexe 2 : Paramètres pharmacocinétiques (débit de filtration glomérulaire, volume de distribution, temps moyen de résidence, temps de demi-vie, et pourcentage d'AUC extrapolée) de la créatinine exogène administrée par bolus intraveineux à la dose de 40 mg/kg pour chacun des 44 chiens sains adultes de race Pointer.

N° du chien	N° de l'élevage	DFG	Volume de distribution	Temps Moyen de résidence	Temps de 1/2 vie	% AUC extrapolée
		mL/min/kg	L/kg	min	min	%
1	1	3,7	0,614	164	163	9,2
2	1	3,7	0,522	141	144	6,7
3	1	3,3	0,514	154	148	7,5
4	1	3,9	0,549	142	130	5,7
5	1	2,8	0,509	182	163	10,2
6	1	3,4	0,575	170	155	7,9
7	1	3,3	0,625	188	190	11,3
8	2	3	0,525	176	178	9,9
9	2	2,7	0,567	213	187	13,2
10	2	3,5	0,491	142	138	6,1
11	2	3,2	0,571	178	165	9,7
12	2	4,3	0,691	162	137	7,1
13	2	3,6	0,659	184	160	9,8
14	2	3,3	0,669	205	159	11,2
15	2	4,4	0,629	143	130	5,7
16	2	3,3	0,622	187	165	10,3
17	2	3,7	0,475	129	108	3,6
18	2	3,4	0,576	168	156	8,7
19	2	3,3	0,711	214	169	12,4
20	2	4,8	0,579	119	132	5,2
21	2	5,1	0,676	133	187	11,4
22	2	3,5	0,707	204	162	9,8
23	2	5,1	0,7	137	232	16,9
24	2	4	0,615	154	131	9,5
25	3	2,6	0,613	236	197	15,7
26	3	3,1	0,547	178	165	10,0
27	3	2,5	0,583	233	200	15,1
28	3	3,6	0,701	195	176	11,3
29	3	2,5	0,737	290	236	21,1
30	3	3	0,690	230	203	14,9
31	3	3,1	0,576	188	164	10,8
32	3	3,1	0,569	183	169	10,3
33	3	2,6	0,644	246	208	16,5
34	3	3,6	0,595	166	138	6,9
35	4	4	0,579	145	140	6,2
36	4	4,1	0,532	131	113	4,4
37	4	4,4	0,586	134	139	5,8
38	4	3,2	0,718	226	212	15,2
39	4	3,3	0,766	233	238	15,5
40	4	4	0,505	127	119	4,6
41	4	3	0,596	200	199	12,6
42	4	3,5	0,669	190	165	10,5
43	4	4,4	0,588	134	100	6,1
44	4	3,3	0,685	208	190	13,0

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] ATTMAN, P.O., SAMUELSSON, O., ALAUPOVIC, P.
Lipoprotein metabolism and renal failure.
Am J Kidney Dis, 1993, **21**, 573-592.
- [2] ARKWRIGHT, W.
Le Pointer et ses prédécesseurs.
Bordeaux : Editions de l'Orée. 1983, 272 p
- [3] ARNOLD, E.K., LOVELL, R.A., BEASLEY, V.R. et coll.
2, 4-D toxicosis: An attempt to produce 2, 4-D toxicosis in dogs on treated grass plots.
Vet Hum Toxicol, 1991, **33**, 457-461.
- [4] BAGBY, S.P., FUCHS, E.
Chronic CEI alters effect of low Na⁺ diet in normal and coarcted pups. I.BP, renin, and GFR.
Am J Physiol, 1989, **256**, R523-530.
- [5] BAGGOT, J.D.
Pharmacokinetics: disposition and fate of drugs in the body.
In: RICHARD ADAMS, H.
Veterinary and Pharmacology and Therapeutics, 7th edition.
Ames, Iowa: Iowa state University Press, 1995. 18-52.
- [6] BARONE, R.
Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4 : Splanchnologie II : Appareil urogénital Foetus et ses annexes Péritoine et topographie abdominale. 2^{ème} Edition.
Paris : Editions Vigot, 1990. Première partie, Chap. I, Appareil urinaire, 7-87.
- [7] BARTGES, J.W., OSBORNE, C.A., FELICE, L.F., et coll.
Diet effect on activity product ratios of uric acid; sodium urate, and ammonium urate in urine formed by healthy Beagles.
Am J Vet Res, 1995, **56**, 329-332.
- [8] BARTGES, J.W., OSBORNE, C.A., FELICE, L.F., et coll.
Influence of four diets containing approximately 11% protein (dry weight) on uric acid, sodium urate, and ammonium urate urine activity product ratios of healthy Beagles.
Am J Vet Res, 1995, **56**, 60-65.
- [9] BOVEE K.C., JOYCE, T.
Clinical evaluation of glomerular function : 24-hour creatinine clearance in dogs.
J Am Vet Med Assoc, 1979, **174**, 488-490.
- [10] BRADLEY, S.E., LAVAGH, J.M., WHEELER, O., et coll.
Correlation of structure and function in the handling of glucose by the nephrons of the canine kidney.
J Clin. Invest, 1961, **40**, 1113-1131
- [11] BRAUN, JP., COTARD, JP., DELVERDIER, M., et coll.
De A à Z : Exploration biologique des affections rénales.
Paris : Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie, 1996. 84 p.

- [12] BRAUN, J.P., LEFEBVRE, H., WATSON, D.
Creatinine in the dog: a review.
Vet Clin Pathol, 2003, **32**, 162-179.
- [13] BROULET, V., FAYOLLE, P., BRAUN, J.P. et coll.
Influence du sexe et de l'âge sur les valeurs usuelles de l'hématologie et de la biologie sérique de chiens « tout-venant ».
Prat Med Chir Anim Comp, 1986, **21**, 221-225.
- [14] BUSK, B.M.
Interpretation of laboratory results for small animal clinicians.
Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991. 520 p.
- [15] BURKITT, H.G., YOUNG, B., HEATH, J.W.
L'appareil urinaire.
In: BURKITT, H.G., YOUNG, B., HEATH, J.W.
Histologie fonctionnelle Wheather, 3ème Edition.
Paris : Arnette, 1993. 283-290.
- [16] CHANOIT, G., CONCORDET, D., LEFEBVRE, H. et coll.
Exercise does not induce major changes in plasma muscles enzymes, creatinine, glucose and total proteins concentrations in untrained Beagles dogs.
J Vet Med A, 2002, **49**, 222-224.
- [17] CHANOIT, G., GENEVOIS, J.P.
Pathogénie et diagnostic de la dysplasie coxofémorale.
Le Point Vétérinaire, 2003, **34**, 8-15.
- [18] CLERC, B.
Ophtalmologie Vétérinaire.
Paris : Editions du Point Vétérinaire, 1997. 191-238.
- [19] COTARD, JP.
Insuffisance rénale chronique.
In: COTARD, JP.
Néphrologie et urologie du chien et du chat.
Paris : CNVSPA, 1993. 120-157.
- [20] CRAIG, A.J., SEGUELA, J., QUEAU, Y., et coll.
Redefining the reference interval for plasma creatinine in dogs : effect of age, gender, body weight and breed.
24nd annual ACVIM 2006 forum.
J Vet Intern Med, 2006, 740 (Abstract).
- [21] CUMMINGS, J.F., DE LAHUNTA, A., BRAUND, K.G. et coll.
Hereditary sensory neuropathy. Nociceptive loss and acral mutilation in pointer dogs: canine hereditary sensory neuropathy.
Am J Pathol, 1983, **112**, 136-138.
- [22] CUMMINGS, J.F., DE LAHUNTA, A., SIMPSON, S.T., et coll.
Reduced substance P-like immunoreactivity in hereditary sensory neuropathy of pointer dogs.
Acta Neuropathol, 1984, **63**, 33-40.

- [23] DIBARTOLA S.P.
Renal diseases: Clinic approach and laboratory evaluation.
In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C.
Textbook on Veterinary Internal Medicine, 6th Edition
Philadelphia: WB Saunders Company, 2005. 1716-1730.
- [24] DROST W.D., COUTO, C.G., FISCHETTI, A.J., et coll.
Comparison of glomerular filtration rate between greyhounds and non-greyhounds dogs.
J Vet Intern Med, 2006, **20**, 544-546.
- [25] EKMAN, S., CARLSON, C.S.
The pathophysiology of osteochondrosis.
Vet Clin N Amer Smal Anim Pract, 1998, **28**, 17-32.
- [26] EPSTEIN, M.E., BARSANTI, J.A., FINCO, D.R., et coll.
Postprandial changes in plasma urea nitrogen and plasma creatinine concentrations in dogs fed commercial diets.
J Am Anim Hosp Assoc, 1984, **20**, 779-782.
- [27] EVANS, G.O.
Postprandial changes in canine plasma creatinine.
J Small Anim Pract, 1987, **28**, 311-315.
- [28] EWALD, B.H.
Renal function tests in normal beagle dogs.
Am J Vet Res, 1967, **28**, 741-749.
- [29] FAYOLLE, P.
Physiopathologie des ostéochondroses et ostéochondrites.
Le Point Vétérinaire, 2003, **34**, 42-46.
- [30] FEEMAN, W.E., COUTO, C.G., GRAY, T.L.
Serum creatinine concentrations in retired racing Greyhounds.
Vet Clin Pathol, 2003, **32**, 40-42.
- [31] FEENEY, D.A., OSBORNE, C.A., JESSEN, C.R.
Effect of multiple excretory urograms on glomerular filtration of formal dogs: a preliminary report.
Am J Vet Res, 1980, **41**, 960-963.
- [32] FINCO, D.R.
Simultaneous determination of phenolsulfonphtalein excretion and endogenous creatinine clearance in the normal dogs.
J Am Vet Med Assoc, 1971, **159**, 336-340.
- [33] FINCO, D.R.
Kidney Function.
In: FINCO, D.R.
Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 4th Edition
San Diego: Ed J.J Kaneko Academic Press, 1989. 496-542.

- [34] FINCO, D.R., COOPER, T.L.
Soy protein increases glomerular filtration rate in dogs with normal or reduced renal function.
J Nutr, 2000, **130**, 745-748.
- [35] FINCO, D.R., COULTER, D.B., BARSANTI, J.A.
Simple, accurate method for clinical estimation of glomerular filtration rate in the dog.
Am J Vet Res, 1981, **42**, 1874-1877.
- [36] FINCO, D.R., TABARU, H., BROWN, S.A. et coll.
Endogenous creatinine clearance measurement of glomerular filtration rate in dogs.
Am J Vet Res, 1993, **54**, 1575-1578.
- [37] FONTAINE, M., HAMELIN, N., PARADIS, M.
Stabilité des paramètres sanguins en fonction du temps, des conditions d'entreposage et du transport chez le chien.
Méd Vet Québec, 1986, **16**, 157-164.
- [38] FORESSTER, S.D.
Diseases of the Kidney and Ureter.
In: LEIB, S.M., MONROE, W.B.
Practical Small Animal Internal Medicine.
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997. 283-331.
- [39] FORSYTH, S.F., GUILFORD, W.G., PFEIFFER, D.U.
Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery.
J Small Anim Pract, 2000, **41**, 547-550.
- [40] FUKUDA, S., KAWASHIMA, N., IIDA, H. et coll.
Age dependency of hematological values and concentrations of serum biochemical constituents in normal beagles from 1 to 14 years of age.
Jpn J Vet Sci, 1989, **51**, 636-641.
- [41] FRIES, C.L., REMEDIOS, A.M.
The pathogenesis and diagnosis of canine hip dysplasia: a review.
Can Vet J, 1995, **36**, 494-502.
- [42] GLASSOCK, R.J., ADLER, S.G., WAED, H.J., et coll.
Primary glomerular disease.
In: BRENNER, B.M., RECTOR, F.C.
The Kidney, 3rd Edition.
Philadelphia: W.B. Saunders Company 1986. vol I, 929-1013.
- [43] GOLDSMITH, D.I., JODORDKOVSKY, R.A., SHERWINTER, J., et coll.
Glomerular capillary permeability in developing canines.
Am J Physiol, 1986, **251**, F528-F531.
- [44] GRANDJEAN, D., VAISSAIRE, J., VAISSAIRE, J.P., et coll.
Encyclopédie du chien ROYAL CANIN
Paris : Aniwa Publishing, 2001. 656 p.

- [45] GRANDJEAN, D., PIERSON, P., CACCIANI, F., et coll.
Guide Pratique de l'élevage canin ROYAL CANIN.
Paris : Aniwa Publishing, 2003. 347 p.
- [46] GRAUER, G.F.
Glomerulonephropathies.
In: NELSON, R.W., COUTO, G.C.
Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition.
Saint Louis : Mosby, 2003. 600-607.
- [47] GRAUER, G.F.
Renal Failure.
In: NELSON, R.W., COUTO, G.C.
Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition.
Saint Louis: Mosby, 2003. 608-630.
- [48] GRECO, D.S.
Congenital and inherited renal diseases of small animals.
In: DAVIDSON, A.P.
Vet Clin North America: Small Animal Practice
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. 396.
- [49] GRECO, D.S., LEES, G.E., DZENDEL, G.S., et coll.
Effect of dietary sodium intake on glomerular filtration rate in partially nephrectomized dogs.
Am J Vet Res, 1994, **55**, 152-159.
- [50] GUITTON, C.
Notion et limites de race.
Séminaire : Appréciation zootechnique du chien.
Société Francophone de Cynotechnie.
Toulouse, ENVV. 28-29 Novembre 1997.
Toulouse, 1997, 220 p.
- [51] HALLER, M., MULLER, W., BINDER, H. et coll.
Single-injection inulin clearance – a simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs.
Res Vet Sci, 1998, **64**, 151-156.
- [52] HANSEN, B., DIBARTOLA, S.P., CHEW, D.J. et coll.
Clinical and metabolic findings in dogs with chronic renal failure fed two diets.
Am J Vet Res, 1992, **53**, 326-334.
- [53] HARDY, R.M., OSBORNE, C.A.
Water deprivation in the dog: maximal normal values.
J Am Vet Med Assoc, 1979, **174**, 479-483.
- [54] HARRIS, C.A., SUTTON, R.A.L., DIRKS, J.H.
Effects of hypercalcemia on calcium and phosphate ultrafilterability and tubular reabsorption in the rat.
Am J Physiol, 1977, **233**, F201

- [55] HARRIS, R.C., LOWE, J.A., WARNES, K., et coll.
The concentration of creatinine in meat, offal and commercial dog food.
Res Vet Sci, 1997, **62**, 58-62.
- [56] HEIENE, R., MOE, L.
Pharmacokinetic aspect of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review.
J Vet Intern Med, 1998, **12**, 401-414.
- [57] HELLER, J., CAPEK, K.
Changes in body water compartments and inulin and PAH clearance in the dog during postnatal development.
Physiol Bohemoslov 1965, **14**, 443.
- [58] HINCHCLIFF, K.W., OLSON, L., CRUSBERG, C. et coll.
Serum biochemical changes in dogs competing in a long distance sled-race.
J Am Vet Med Assoc, 1993, **202**, 401-405.
- [59] JACOB, F., OSBORNE, C.A., KIRK, C.A., et coll.
Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs.
J Am Vet Med Assoc, 2002, **220**, 1163-1170.
- [60] JACOBS, R.M., LUMSDEN, J.H., TAYLOR, J.A. et coll.
Effects of interferences on the Kinetic Jaffe Reaction and an Enzymatic Colorimetric Test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses.
Can J Vet Res, 1991, **55**, 150-154.
- [61] JENSEN, A.L., AAES, H.
Critical differences of clinical chemical parameters in blood from dogs.
Res Vet Sci, 1993, **54**, 10-14
- [62] JENSEN, A.L., WENK, A., KOCH, J.
Comparison of results of haematological and clinical chemical analyses of blood samples obtained from the cephalic and external jugular veins in dogs.
Res Vet Sci, 1994, **56**, 24-29.
- [63] KAMPA, N., BOSTROM, I., LORD, P., et coll.
Day-to-day variability in glomerular filtration rate in normal dogs by scintigraphic technique.
J Vet Med A, 2003, **50**, 37-41.
- [64] KRAWIEC, D.R., BADERTSCHER, R.R., TWARDOCK, A.R. et coll.
Evaluation of ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid nuclear imaging for quantitative determination of the glomerular filtration rate of dogs.
Am J Vet Res, 1986, **47**, 2175-2179.
- [65] KRUGER, J.M., OSBORNE, C.A., LULICH, J.P. et al.
The urinary system.
In: HOSKINS, J.D.
Veterinary Pediatrics Dogs and Cats from birth to 6 months, 2nd Edition.
London: W.B. Saunders Company, 1995. 399-426

- [66] LABATO, M.A., ROSS, L.A.
Plasma disappearance of creatinine as a renal function test in the dog.
Res Vet Sci, 1991, **50**, 253-258.
- [67] LABAUNE, J.P.
Pharmacocinétique : Principes Fondamentaux 2^{ème} édition.
Paris : Masson, 1989. 192 p
- [68] LANE, I.F., SHAW, D.H., BURTON, S.A. et coll.
Quantitative urinalysis in healthy beagle puppies from 9 to 27 weeks of age.
Am J Vet Res, 2000, **61**, 577-581.
- [69] LAROUTE, V., CHETBOUL, V., ROCHE, L. et coll.
Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs.
Res Vet Sci, 2005, **79**, 161-167.
- [70] LEFEBVRE, H.P., JEUNESSE, E., CONCORDET, D., et coll.
Assessment of glomerular filtration rate using plasma exogenous creatinine clearance test: preliminary results in a healthy canine population.
22nd annual ACVIM 2004 forum
J Vet Intern Med, 2004 (May-June), 415 (114) (Abstract).
- [71] LEFEBVRE, H., WATSON, D., TOUTAIN, P.L., et coll.
Absence de validation technique et biologique de la créatininémie du chien : une des difficultés de l'interprétation.
Rev Med Vet, 1998, **149**, 7-14.
- [72] LEVY, M.
Hepatorenal syndrom.
In: SELDIN, D.W., GIEBISCH, G.
The Kidney: Physiology and pathophysiology, 2nd Edition.
New York: Raven Press, 1992. vol 3, 3305-3326.
- [73] LOWSETH, L.A., GILLETT, N.A., GERLACH, R.F.
The effects of aging on haematology and serum chemistry values in the beagle dog.
Vet Clin Pat, 1990, **19**, 13-19.
- [74] LULICH, J.P., OSBORNE, C.A., POLZIN, D.J., et coll.
Urine metabolite values in fed and nonfed clinically normal Beagles.
Am J Vet Res, 1991, **52**, 1573-1578.
- [75] MARONI, B.J., MITCH, W.E.
Nutritional therapy in renal failure.
In: SELDIN, D.W., GIEBISCH, G.
The Kidney: Physiology and Pathophysiology, Second Edition.
New York: Raven Press, 1992. vol 3, 3471-3502.
- [76] MASSRY, S.G., AKMAL, M.
Lipid abnormalities, renal failure, and parathyroid hormone.
Am J Med, 1989, **87**, 42N-44N.

- [77] MATSUZAWA, T., NOMURA, M., UNNO, T.
Clinical pathology reference ranges of laboratory animals.
J Vet Med Sci, 1993, **55**, 351-362.
- [78] MIDDELBOSS, I.S., KARR-LILIENTHAL, L.K., FOLADOR, J. et coll.
Effects of dietary supplementation of DL-methionine or 2-hydroxy-4(methylthio)-butanoic acid on food intake, nutrient digestibility, nitrogen balance, and urinary and blood metabolites in healthy, growing dogs.
Arch Anim Nutr, 2006, **60**, 301-316.
- [79] MIYAMOTO, K.
Evaluation of single injection method of inulin and creatinine as a renal function test in normal cats.
J Vet Med Sci, 1998, **60**, 327-332.
- [80] MOREAU, D., CATHELAIN, P., LACHERETZ, A.
Comparative study of causes of death and life expectancy in carnivores pets (II).
Rev Med Vet, 2003, **154**, 127-132.
- [81] NEUMAYER, H.H., GELLERT, J., LUFT, F.C.
Calcium antagonists and renal protection.
Ren Fail, 1993, **15**, 353-358.
- [82] O'CONNOR, W.J., SUMMERILL, R.A.
The effect of a meal of meat on glomerular filtration rates in dogs at normal urine flows.
J Physiol, 1976, **256**, 81-91.
- [83] OSBORNE, C.A., FLETCHER, T.F.
Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation.
In: OSBORNE, C.A., FINCO, D.R.
Canine and Feline Nephrology and Urology.
Baltimore : Lea & Febiger Book, III, Williams & Wilkins, 1995. 3-28.
- [84] PAILLARD, M.
Explorations fonctionnelles rénales.
In : Encyclopédie médico-chirurgicale.
Paris: Editions Techniques, 1994. 1-4
- [85] PEIFFER, R.L.Jr., COOK, C.S., COTTRELL, B. et coll.
Ophtalmologie du chien et du chat.
Paris: Masson, 1992. 276 p.
- [86] PITTS R.F.
Physiologie du rein et du milieu intérieur.
Paris: Masson, 1976. 264 p
- [87] POLZIN, D.J., OSBORNE, C.A., LULICH, J.P.
Effects of dietary protein / phosphate restriction in normal dogs and dogs with chronic renal failure.
J Small Anim Pract, 1991, **32**, 289-295.

- [88] POLZIN, D.J., OSBORNE, C., O'BRIEN, T.
Diseases of the kidney and ureters.
In: ETTINGER, S.J.
Textbook of Veterinary Internal Medicine, 3rd Edition.
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989. 1962-2046.
- [89] PRICE, G.G., FRAZIER, D.L.
Use of Body Surface Area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formule.
J Vet Intern Med, 1998, **12**, 267-271.
- [90] PRICE, G.G., FRAZIER, D.L.
Use of Body Surface Area to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: II. Limitations imposed by pharmacokinetic factors.
J Vet Intern Med, 1998, **12**, 272-278.
- [91] RANDELL, S.C., HILL, R.C., SCOTT, K.C. et coll.
Intestinal permeability testing using lactulose and rhamnose: a comparison between clinically normal cats and dogs and between dogs of different breeds.
Res Vet Sci, 2001, **71**, 45-49.
- [92] RENKIN, E.M., GILMORE, J.P.,
Glomerular Filtration.
In: ORLOFF, J., BERLINGER, R.W.
Handbook of Physiology section 8: Renal Physiology.
Washington: American Physiological Society, 1973. 185-248.
- [93] REYNOLDS, B., TAILLADE, B., MEDAILLE, C., et coll.
Effect of repeated freeze-thaw cycles on routine plasma biochemical constituents in canine plasma.
Vet Clin Pat, 2006, **35**, 339-340.
- [94] ROSE, R.J., BLOOMBERG, M.S.
Responses to sprint exercise in the greyhounds on haematology, serum biochemistry and muscle metabolites.
Res Vet Sci, 1989, **47**, 212-218.
- [95] ROSENBERG, M.E., HOSTETTER, T.H.
Proteinuria.
In: SELDIN, D.W., GIEBISCH, G.
The Kidney: physiology and pathophysiology, 2nd Edition.
New York : Raven Press, 1992. vol 3, 3039-3061.
- [96] ROSS, L.A.
Assessment of renal function in the dog and the cat.
In: KIRK, R.W.
Current Veterinary Therapy IX Small Animal Practice.
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986. 1103-1108.
- [97] ROUSSELET-BLANC, P., CHARON, O., CONDORET, A. et coll.
Le Chien.
Paris: Larousse, 1988. 380 p.

- [98] RUSSO, H.F., CIMINERA, J.L., GASS, S.R., et coll.
Statistical analysis of renal clearance by the dog.
Proc Soc Exp Biol Med, 1952, **80**, 736-740.
- [99] SADOWSKI, J., GELLERT, R., KURKUS, J., et coll.
Denervated and intact kidney responses to exercise in the dog.
J Appl Physiol, 1981, **51**, 1618-1624.
- [100] SCHUSTER, V.L., SELDIN, D.W.
Renal clearance.
In: SELDIN, D.W., GIEBISCH, G.
The Kidney: physiology and pathophysiology, 2nd Edition.
New York: Raven Press, 1992. vol 1, 943-977.
- [101] Site officiel du Pointer Club Français (Page consultée le 15 Juillet 2006). Adresse
URL : <http://www.pointerclub-net>
- [102] SKORECKI, K.L., NADLER, S.P., BADR, K.F., et coll.
Renal and systemic manifestations of glomerular disease.
In: BRENNER, B.M., RECTOR, F.C.
The Kidney, 3rd Edition.
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986. vol I, 892-928.
- [103] Société Centrale Canine (Page consultée le 30 Juin 2006). Site de la SCC. Adresse
URL : <http://www.scc.asso.fr>
- [104] SUTTON, R.A.L., DIRKS, J.H.
Calcium and Magnesium: Renal handling and disorders of metabolism.
In: BRENNER, B.M., RECTOR, F.C.
The Kidney, 3rd Edition.
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986. vol I, 551-618.
- [105] STRASSER, A., NIEDERMULLER, H., HOFHECKER, G. et coll.
The effect of aging on laboratory values in dogs.
J Vet Med A, 1993, **40**, 720-730.
- [106] TABARU, H., FINCO, D.R., BROWN, S.A., et coll.
Influence of hydration state on renal functions of dogs.
Am J Vet Res, 1993, **54**, 1758-1764.
- [107] THORESEN, S.I., HAVRE, G.N., MORBERG, H., et coll.
Effects of storage time on chemistry results from canine whole blood, serum and heparinized plasma.
Vet Clin Pathol, 1992, **21**, 88-94.
- [108] THORESEN, S.I., TVERDAL, A., HAVRE, G., et coll.
Effects of storage time and freezing temperature on clinical chemical parameters from canine serum and heparinized plasma.
Vet Clin Pathol, 1995, **24**, 129-133.
- [109] TRIQUET, R.
Dictionnaire encyclopédique des termes canins. 2^{ème} Edition.
Paris : Editions Maradi, 1999. 672 p.

- [110] UECHI, M., TERUI, H., NAKAYAMA, T., et coll.
Circadian variation of urinary enzymes in the dog.
J Vet Med Sci, 1994, **56**, 849-854.
- [111] UECHI, M., UECHI, H., NAKAYAMA, T., et coll.
The variation in excretory urinary glycyl-prolyl dipeptidyl aminopeptidase in dogs.
Res Vet Sci, 1997, **63**, 97-99.
- [112] VALDEN, S.L.
Glomerular disease
In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C.
Textbook on Veterinary Internal Medicine, 6th Edition
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005. 1786-1800
- [113] VAN DER BROM, W.E., BIENWEGA, W.J.
Assessment of glomerular filtration rate in normal dogs: analysis of the 51Cr-EDTA clearance and its relation to several endogenous parameters of glomerular filtration rate.
Res Vet Sci, 1981, **30**, 152-157.
- [114] VILLA, M.
Le Pointer.
Paris : Editions de Vecchi S.A., 1993. 210 p.
- [115] WATSON, A.D.J, CHURCH, D.B.
Postprandial increase in plasma creatinine concentrations in dogs fed in cooked meat.
Aust Vet J, 1980, **56**, 463.
- [116] WATSON, A.D.J, CHURCH, D.B., FAIRBURN, A.J.
Postprandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs.
Am J Vet Res, 1981, **42**, 1878-1880.
- [117] WATSON, D., LEFEBVRE, H., CONCORDET, D., et coll.
Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy.
J Vet Inter Med, 2002, **16**, 22-33.
- [118] WATSON, D., LEFEBVRE, H., GERMAN, A., et coll.
Diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique. Focus Hors série.
Paris : Aniwa Publishing, 2003. 56 p.
- [119] WOLFORD, S.T., SCHROER, R.A., GOHS, F.X.
Effect of age on serum chemistry profile, electrophoresis and thyroid hormones in beagles dogs two weeks to one year of age.
Vet Clin Pat, 1988, **17**, 35-42.
- [120] ZORAN, D.L., RIEDESEL, D.H., DYER, D.C.
Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds.
Am J Vet Res, 1993, **54**, 755-760.

Toulouse, 2007

NOM : SEGUELA

PRENOM : JEROME

TITRE : Détermination du débit de filtration glomérulaire chez le chien sain adulte de race Pointer.

RESUME :

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le meilleur indicateur de la fonction rénale chez le chien : connaître sa valeur permet de diagnostiquer précocement un dysfonctionnement de la filtration glomérulaire notamment lors d'insuffisance rénale chronique. Comme d'autres fonctions physiologiques, la filtration rénale semble dépendre de la race.

Après une étude bibliographique sur la race Pointer et sur la fonction glomérulaire du chien, l'auteur a déterminé un intervalle de référence du DFG chez 44 chiens adultes de race Pointer en bonne santé par la mesure de la clairance plasmatique de la créatinine exogène. Il a ensuite envisagé les effets de plusieurs covariables quantitatives et qualitatives sur le DFG, établi un modèle de prédiction du DFG et évalué des stratégies limitées de prélèvements pour simplifier le protocole expérimental.

MOTS-CLES : Chien, Filtration glomérulaire, Pointer, Race, Rein

ENGLISH TITLE: Assessment of the glomerular filtration rate in the healthy adult English Pointer dog.

ABSTRACT:

The glomerular filtration rate (GFR) is the best indicator of the renal function: its assessment allows early diagnosis of renal dysfunction, especially in chronic kidney disease. As demonstrated for other physiological functions, it was recently hypothesized that GFR may depend on canine breed.

English Pointer breed and glomerular filtration are presented in the first part of this manuscript. The reference interval of the GFR in 44 healthy adult English Pointers was determined by the plasma clearance of exogenous creatinine. The effects of several qualitative and quantitative parameters on the GFR are studied, a prediction model of the GFR is established and limited samples strategies are evaluated to simplify the experimental protocol.

KEY WORDS: Dog, Glomerular filtration, Pointer, Breed, Kidney