



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 4392](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/4392)

To cite this version :

DASTE, Thomas. *Paramètres échographiques rénaux en fonction du stade de la maladie valvulaire dégénérative et du statut azotémique chez le chien*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2010, 75 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

PARAMÈTRES ECHOGRAPHIQUES RÉNAUX EN FONCTION DU STADE DE LA MALADIE VALVULAIRE DÉGÉNÉRATIVE ET DU STATUT AZOTÉMIQUE CHEZ LE CHIEN

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2010
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Thomas DASTE

Né, le 12 Novembre 1985 à BEZIERS (34)

Directeur de thèse : Mr. le Professeur Hervé LEFEBVRE

JURY

PRESIDENT :

M. Jacques POURRAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Hervé LEFEBVRE

M. Didier CONCORDET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

Mme Valérie CHETBOUL

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

| | | | |
|--------------|---------------|---------------|---------------------------|
| NEGRE | M. L. FALIU | M. J. CHANTAL | M. BODIN ROZAT DE MENDRES |
| | M. C. LABIE | M. JF. GUELFY | M. DORCHIES |
| | M. C. PAVAU | M. ECKHOUTTE | |
| | M. F. LESCURE | M. D.GRIESS | |
| | M. A. RICO | M. CABANIE | |
| | M. A. CAZIEUX | M. DARRE | |
| | Mme V. BURGAT | M. HENROTEAUX | |

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*

Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCE HORS CLASSE

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*

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

MAITRES 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*

Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*

Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*

M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*

Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*

M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*

M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*

Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*

M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*

M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*

M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*

Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*

M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*

Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*

M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*

M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES ET AGENTS CONTRACTUELS

M. **IRUBETAGOYENA Iban**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

M. **SOUBIES Sébastien**, *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*

Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*

Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*

M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*

Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

A notre Jury

A Monsieur le Professeur Pourrat, Président du jury, Professeur à la faculté de médecine de l'Université Paul Sabatier qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur Lefebvre de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse qui m'a largement aidé dans la réalisation de ce travail, pour sa disponibilité, sa méticulosité et sa gentillesse,

Mes sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Concordet de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse pour son aide dans l'élaboration de ce travail,

Mes sincères remerciements

A Madame le Professeur Chetboul de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort pour sa collaboration indispensable à l'élaboration de ces recherches, pour ses conseils avisés et l'intérêt porté à ce travail,

Mes remerciements les plus sincères

Aux Docteurs Vassiliki Gouni, Carolina Carlos Sempedrano et Serres pour leur précieuse collaboration à ce travail,

Mes sincères remerciements

Au Professeur Pouchelon, directeur de l'unité de cardiologie de l'Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort,

Mes sincères remerciements

A mes parents et à Morgane l'arracheuse de dents, pour leur soutien depuis toujours, c'est grâce à vous que j'en suis là ! Merci !

A mes grands parents, merci d'avoir toujours été là, de votre gentillesse, de votre soutien !

A toute ma famille, les tatas, les tontons, les cousins...parce que c'est aussi grâce à vous.

A Camille, merci pour tout le bonheur que tu m'apportes tous les jours, comme quoi les chopos de boom ça n'est pas que du flan !

A Mumu et Carter, pour tout ce qu'on a vécu et vaincu en prépa, pour tous ces réveillons à trois, cet amour du Guy et de Ghislain...

Au Cabaret :

A Chaton pour ton gout du no-limit, tes chopos mémorables, tes tympanes moult fois percés, pour tous ces bons moments passés en boum.

A Gueric, le champion, pour tes cascades en voiture, des histoires d'amours.

A Saint Sim', les pouilleux, le Guid', la Muss', la Viv', pour votre foyer toujours très accueillant, votre gout du rangement, vos méchouis, vos canards. Vous êtes vraiment des pinces !

A Claire et MB pour leur soirée Pumpy Crep'it up under the sea, leur Bujan.

A Bali pour ton flex, pour tes (bonnes) blagues, tous les bons moments passés sur l'école ! J'espère qu'un jour on pourra faire ta crémaillère, que tu pourras rentrer à l'intérieur de la Dune !

A Timothée pour les remerciements de ta thèse.

A toutes les pinces de la promo : Guillaume R, Julien, Canari, Bubble, Rhymbow, Rominou, Marcho, Sophie (bordel !), Miloute, Clem, Steph, Marivan, la mère Authié, Aude B, Pauline R...

A Miramar, Fixou, Julien, Martin, Zezette, pour leur bonne humeur permanente, leurs blagounettes, leurs déguisements.

Aux autres jeunes : Germain, Laz', Manon, Elise, Ed'la menace, Pierre.

A nos poulots : le petit Grégory, Bala, Françou, Raph, Ximoun, Nico H, Gwinette, Camille D, Hadrien vous avez été des poulots formidables, à vous de passer le relai !

A tous les vieux docteurs : Zorba, le Chef pour m'avoir enseigné l'esprit véto, l'art du TDLC, de la chasse à la blaste !

A Iban la ce-pin ! Même si t'es chiant j'ai passé de très bonnes années sous tes ordres. Tu feras un bon professeur...Merci d'avoir fait exprès de revenir capo à chaque partie de pêche !

A papa Jon, Patou, Alex F, Thomas V, Pauline, Claudie, Gus, Marc, Aurore, Charlotte, Peloché.

A mes plumes, la Huche pour ton « ouh », JM, Crado, Cariou et Walou pour votre blague fumeuse, Milou, Ronsard, Leni, Baptiste (the green cockroach).

A Yann le papa de la croquette pour m'avoir confié le chiot !

A Lolo, Aubry, Gaby, Steph avec qui j'ai traversé les années lycées. Merci à vous

Aux CC parce que vous aussi vous êtes des pinces : Thomas L, Julie Lopez, BEP, Valentina

A mes pinces de co-internes, Guillaume, Candice, Sandra, Vanessa, Estelle, Caroline, Fanny, Jacques

A Colette la maman de l'Amicale, la reine de la croquette, veillez bien sur les jeunes ils en ont bien besoin

A Lulu, tes petits cafés, tes potins nous manquent, putin de michtouille...

A Yann Lagadic, merci pour ces années passés sous tes ordres, pour ton déguisement de sardine, ton concours de pompes, ton amabilité avec les serveuses

A Ubble pour ton intelligence.

A Patrick Sébastien (et son sosie David Bastien), tu as été l'emblème de l'ENVT pendant ces 5 ans. Pourvu que ça dure...

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 13 |
| PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE | 15 |
| 1) Rappels sur la maladie valvulaire dégénérative | 16 |
| 2) Effet de l'insuffisance cardiaque sur la fonction rénale | 18 |
| 2.1) Données chez l'homme insuffisant cardiaque | 19 |
| 2.2) Données chez le chien atteint de maladie valvulaire dégénérative | 22 |
| 2.3) Mécanismes neurohumoraux ayant un effet sur la fonction rénale lors de maladie valvulaire dégénérative | 23 |
| 3) Indices de résistance rénaux | 31 |
| 3.1) Rappels sur la technique Doppler | 31 |
| 3.2) Mesure des indices de résistance | 32 |
| 3.3) Valeurs physiologiques des indices de résistance rénaux chez le chien | 33 |
| 3.4) Variation liée au site artériel de mesure et à la sédation | 34 |
| 3.5) Facteurs de variation physiologiques des indices de résistance | 35 |
| 3.6) Utilisation à visée diagnostique et pronostique des indices de résistance rénaux chez l'homme | 36 |
| 3.7) Intérêt clinique des indices de résistance rénaux chez le chien | 37 |
| PARTIE EXPERIMENTALE | 39 |
| 1) Hypothèse | 40 |
| 2) Objectifs de l'étude | 40 |
| 3) Matériels et méthodes | 40 |
| 4) Résultats | 45 |
| 5) Discussion | 57 |
| CONCLUSION | 63 |
| BIBLIOGRAPHIE | 69 |

Liste des abréviations

ALAT : alanine aminotransférase
Amitral : vitesse du flux transmitral en fin de diastole
ANP : peptide natriurétique de type A
ASAT : aspartate aminotransférase
BNP : peptide natriurétique de type B
BUN : blood urea nitrogen
Ca : calcium
CK : créatine kinase
CKC : Cavalier King Charles Spaniel
Cl : chlorures
CL : coupe longitudinale
CNP : peptide natriurétique de type C
CrCl : clairance de la créatinine
CT : coupe transversale
DFG : débit de filtration glomérulaire
DPR : débit plasmatique rénal
EDTA : acide éthylène diamine tetra acétique
EDV : volume du ventricule gauche en fin de diastole
EDVI : volume du ventricule gauche en fin de diastole indexé
EGSOR : surface de l'orifice de régurgitation mitrale
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
Emitral : vitesse du flux transmitral en début de diastole
ESV : volume du ventricule gauche en fin de systole
ESVI : volume du ventricule gauche en fin de systole indexé
FF : fraction de filtration
FR : fraction de raccourcissement
FREG : fraction de régurgitation
IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II
IC 95 : intervalle de confiance à 95%
IQR : intervalle interquartile
ISACHC : International Small Animal Cardiac Health Council
K : potassium
LA/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte
MVD : maladie valvulaire dégénérative
MVDM : maladie valvulaire dégénérative mitrale
Na : sodium

NA : noradrénaline

NYHA : New York Heart Association

PAL : phosphatases alcalines

PPVGd : épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en diastole

PPVGs : épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en systole

PT : protéines totales

RI : indice de résistance

SIMCOL/SAG : surface de la régurgitation / surface de l'atrium gauche

SIVd : épaisseur du septum interventriculaire en diastole

SIVs : épaisseur du septum interventriculaire en systole

SNS : système nerveux sympathique

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

SSAG : souffle systolique apexien gauche

VDd : diamètre du ventricule droit en diastole

VGd : diamètre du ventricule gauche en diastole

VGs : diamètre du ventricule gauche en systole

INTRODUCTION

La maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM) est la cardiopathie acquise la plus fréquente en médecine canine, anciennement dénommée dégénérescence valvulaire myxoïde (ou myxomateuse) ou encore endocardiose mitrale. Le développement de la MVDM a des répercussions hémodynamiques majeures et entraîne l'activation de systèmes neurohumoraux compensateurs (système nerveux sympathique (SNS), système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), peptides natriurétiques...) (Thrusfield *et coll.*, 1985; Kwart *et coll.*, 2000). L'activation chronique de ces mécanismes peut affecter la fonction rénale.

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme insuffisant cardiaque est variable selon les études, mais est évaluée en moyenne à 26.5% (McClellan *et coll.*, 2004). Le statut fonctionnel rénal chez le patient insuffisant cardiaque a une valeur pronostique importante, supérieure notamment aux paramètres cardiaques couramment utilisés comme la fraction d'éjection ventriculaire (Hillege *et coll.*, 2000).

Chez le chien, lors de MVDM symptomatique, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est diminué (Nicolle *et coll.*, 2007). La proportion de chiens azotémiques, c'est-à-dire ayant des concentrations plasmatiques de créatinine ou d'urée au dessus des valeurs de l'intervalle de référence, augmente avec le stade clinique de l'insuffisance cardiaque (Nicolle *et coll.*, 2007). Cet état azotémique a été décrit dans plusieurs autres études dans l'espèce canine (Atkins *et coll.*, 2002; Boswood *et coll.*, 2006; The Bench study group *et coll.*, 2004).

L'échographie Doppler des artères rénales est un moyen non invasif de calculer les paramètres fonctionnels que sont les indices de résistance (RI). Les RI sont le reflet de la résistance vasculaire rénale. L'effet de plusieurs affections organiques sur les RI a été démontré chez le chien : hépatopathie (Novellas *et coll.*, 2008), diabète sucré, hypercorticisme (Novellas *et coll.*, 2008), maladie rénale (Morrow *et coll.*, 1996; Rivers *et coll.*, 1997). Aucune étude ne s'est encore intéressée à l'effet de la MVDM sur les RI.

La première partie bibliographique est consacrée à un rappel anatomopathologique et pathophysiologique de la MVDM, ainsi qu'à ses effets sur la fonction rénale. Les RI rénaux et leurs utilisations cliniques sont également présentés.

La seconde partie expérimentale présente l'étude des variables échographiques rénales et notamment des RI chez 55 chiens atteints de MVDM afin d'étudier leurs variations en fonction du stade de la maladie cardiaque et du statut azotémique.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

1) Rappels sur la maladie valvulaire dégénérative

La MVDM touche entre 3.5% et 4.5% de la population canine tout format confondu (Buchanan, 1977; Thrusfield *et coll.*, 1985). Elle se caractérise par une dégénérescence myxoïde des valves atrioventriculaires entraînant un défaut de coaptation des feuillets valvulaires et une régurgitation systolique. Dans 62% des cas, les lésions touchent la valve mitrale seule, dans 32.5% des cas la valve tricuspide est atteinte conjointement, et dans 1.3% des cas la valve tricuspide est atteinte seule (Buchanan, 1977). Dans notre travail, seule la maladie valvulaire dégénérative touchant la valve mitrale sera étudiée.

Les races de petit format sont les plus affectées (14.4% des chiens de petite race - Cavalier King Charles Spaniel (CKC) exclus - sont atteints de MVDM) (Serfass *et coll.*, 2006).

Des prédispositions raciales ont été observées pour le CKC (Beardow *et coll.*, 1993; Chetboul *et coll.*, 2004; Malik *et coll.*, 1992; Olsen *et coll.*, 1999; Pedersen *et coll.*, 1999; Swensson *et coll.*, 1996), le Teckel (Olsen *et coll.*, 1999; Serfass *et coll.*, 2005), le Shi-tzu (Serfass *et coll.*, 2005), le Chihuahua (Thrusfield *et coll.*, 1985) et le Caniche (Beardow *et coll.*, 1993; Thrusfield *et coll.*, 1985).

La MVDM étant une maladie évolutive, son incidence augmente avec l'âge. Chez le CKC, plusieurs études ont montré une incidence inférieure à 10% chez les chiens de moins d'un an (Beardow *et coll.*, 1993; Chetboul *et coll.*, 2004; Malik *et coll.*, 1992), entre 13.6% (Serfass *et coll.*, 2006) et 50% (Beardow *et coll.*, 1993) chez les chiens âgés de 4 ans et égale à 100% dès 11 ans (Chetboul *et coll.*, 2004).

La MVDM peut rester asymptomatique pendant des années et même parfois à vie. Cependant, avec l'aggravation des lésions, des signes cliniques peuvent apparaître : une intolérance à l'effort, de la toux, de la dyspnée indiquant une insuffisance cardiaque congestive gauche, ou bien de l'ascite ou un épanchement pleural indiquant une insuffisance cardiaque congestive droite suite à une hypertension artérielle pulmonaire.

Des complications peuvent apparaître :

- rupture des cordages tendineux : elle est observée dans 16.8% des cas (tout stade confondu) : respectivement 1.9%, 20.8%, 35.5% et 69.6% des chiens en stade 1a, 1b, 2 et 3 de la classification de l'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) (International Small Animal Cardiac Heart Council, 1999) présentent une rupture de cordage visible à l'échographie (Serres *et coll.*, 2007),
- troubles du rythme : respectivement 0, 8, 7 et 60 % des chiens en stade I, II, III et IV de la classification adaptée de la New York Heart Association (NYHA)

présentent des troubles du rythme du type extrasystole ventriculaire ou fibrillation atriale (Amberger, 1995),

- hypertension artérielle pulmonaire (13.9% des chiens tout stade confondu, 70% des chiens en stade 3 de la classification ISACHC (Serres *et coll.*, 2006)),
- rupture de l'atrium gauche dans les cas de dilatation très importante (Sisson, 1999),
- insuffisance rénale (50% des chiens atteints de MVDM, tout stade confondu, sont azotémiques et respectivement 31%, 50%, 59% et 71% des chiens en stade I, II, III et IV de la classification NYHA) (Nicolle *et coll.*, 2007).

L'étiologie de la MVDM reste indéterminée chez le chien. Les prédispositions raciales et l'incidence différente selon les lignées permet de suspecter un support génétique (Olsen *et coll.*, 1999), même si aucun gène n'est actuellement clairement identifié.

2) Effet de l'insuffisance cardiaque sur la fonction rénale

La baisse de débit cardiaque lors de MVDM entraîne l'activation de systèmes neurohumoraux. Ces mécanismes compensateurs (SNS, SRAA, peptides natriurétiques...) (Redfield *et coll.*, 1993; Hillege *et coll.*, 2000) ont pour effet de maintenir le DFG. A terme, la baisse de débit cardiaque peut conduire à une insuffisance pré-rénale, puis à une insuffisance rénale.

L'ensemble de ces mécanismes est résumé dans la figure 1.

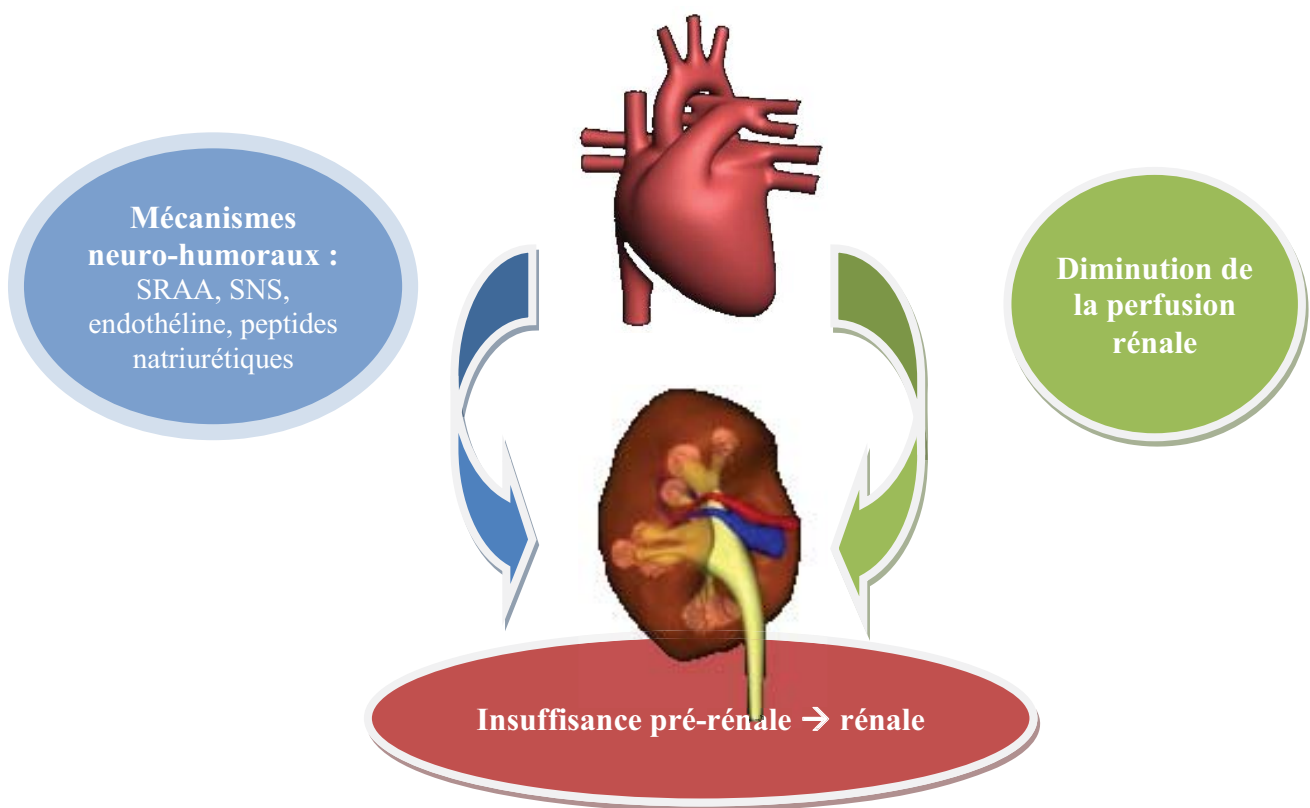


Figure 1 : Schéma simplifié des effets de la maladie valvulaire dégénérative sur la fonction rénale.

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

SNS : système nerveux sympathique

2.1) Données chez l'homme insuffisant cardiaque

2.1.1) Prévalence de l'insuffisance rénale chez l'homme insuffisant cardiaque

McClellan *et coll.* ont évalué la proportion de patients insuffisants rénaux chroniques (DFG < 60 mL/min/m²) à 60.4% parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et à 51.7% parmi les patients atteints d'infarctus du myocarde (McClellan *et coll.*, 2004).

Une corrélation négative ($r=-0.062$, $P=0.002$) entre la sévérité de l'insuffisance cardiaque et le DFG existe chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (stade III et IV de la classification NYHA) (Hillege *et coll.*, 2000).

Dries *et coll.* ont étudié les paramètres de la fonction rénale chez des patients atteints d'une altération de la fonction ventriculaire gauche asymptomatique et symptomatique. En considérant qu'une valeur de clairance de créatinine inférieure à 60 mL/min/1.73m² traduit une insuffisance rénale, 20.6% des patients asymptomatiques présentaient une insuffisance rénale contre 35.7% des patients symptomatiques. En revanche, la concentration plasmatique de créatinine et le rapport de la concentration plasmatique de l'urée sur celle de la créatinine étaient identiques entre les deux groupes (tableau 1) (Dries *et coll.*, 2000).

Tableau 1 : Paramètres de la fonction rénale chez des patients avec une altération de la fonction ventriculaire gauche asymptomatique et symptomatique, d'après Dries *et coll.*, 2000.

| | Altération de la fonction ventriculaire gauche asymptomatique | | Altération de la fonction ventriculaire gauche symptomatique | |
|---|--|-------------------------|---|-------------------------|
| | CrCl < 60 (n = 757) | CrCl > 60 (n = 2916) | CrCl < 60 (n = 772) | CrCl > 60 (n = 1389) |
| CrCl (mL/min/1.73m ²) | 51.4 ± 24.3 | 91.7 ± 24.2 | 50.0 ± 9.0 | 90.1 ± 24.6 |
| Créatinine (mg/dL) | 1.4 ± 0.3 | 1.1 ± 0.2 | 1.4 ± 0.3 | 1.1 ± 0.2 |
| BUN/créatinine | 140.1 ± 3.2 | 140.2 ± 2.8 | 139.4 ± 3.5 | 139.7 ± 3.1 |
| NYHA III/IV (%) | | | 38.8 | 29.9 |
| NYHA II (%) | 39 | 32.9 | 52.3 | 58.9 |
| NYHA I (%) | 61 | 67.1 | 8.9 | 11.2 |

BUN : Blood urea nitrogen (1mg/dl d'urée = 0.45 mg/dl BUN); CrCl : Clairance de la créatinine; NYHA : New York Heart Association

2.1.2) Valeur pronostique du statut rénal chez l'homme atteint d'insuffisance cardiaque

La présence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive est associée à un risque plus important de réadmission à l'hôpital pour événements cardiaques dans les 30 jours (risque relatif : 1.7, intervalle de confiance à 95% (IC 95) : [1.18-2.44]). De même, la présence d'une insuffisance rénale est associée à une mortalité plus élevée (risque relatif : 1.62, IC 95 : [1.15-2.30]) (McClellan *et coll.*, 2004).

Les patients insuffisants cardiaques en stade congestif ayant un DFG inférieur à 44 mL/min/m² ont un risque environ trois fois plus élevé de décéder que les patients ayant un DFG supérieur à 76 mL/min/m² (risque relatif 2.85, P<0.001) (Hillege *et coll.*, 2000).

Des valeurs faibles de DFG sont associées à un risque plus élevé de décéder dans les 3 ans (toute cause de décès confondue) : le taux de mortalité dans les 3 ans est de 19% pour les patients avec un DFG compris entre 15 et 59 mL/min/1.73 m², de 9.4% pour un DFG compris entre 60 et 89 mL/min/1.73m² et de 7.6 % pour un DFG compris entre 90 et 130 mL/min/m² (P<0.001) (Manjunath *et coll.*, 2003).

Le risque de mortalité dans l'année chez des patients insuffisants cardiaques (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45%) augmente lorsque le DFG chute : par rapport aux patients avec un DFG entre 50 et 60 mL/min/m², le risque est multiplié par 2.06 (IC 95 : [1.69-2.51]) pour ceux qui ont un DFG < 30 mL/min/1.73m², par 1.42 (IC 95 : [1.22-1.67]) pour ceux avec un DFG entre 30 et 40 mL/min/1.73m² et par 1.22 (IC 95 : [1.07-1.39]) pour ceux avec un DFG entre 40 et 50 mL/min/1.73m² (Shlipak *et coll.*, 2004). Hillege *et coll.* ont démontré des résultats similaires (figure 2) (Hillege *et coll.*, 2006).

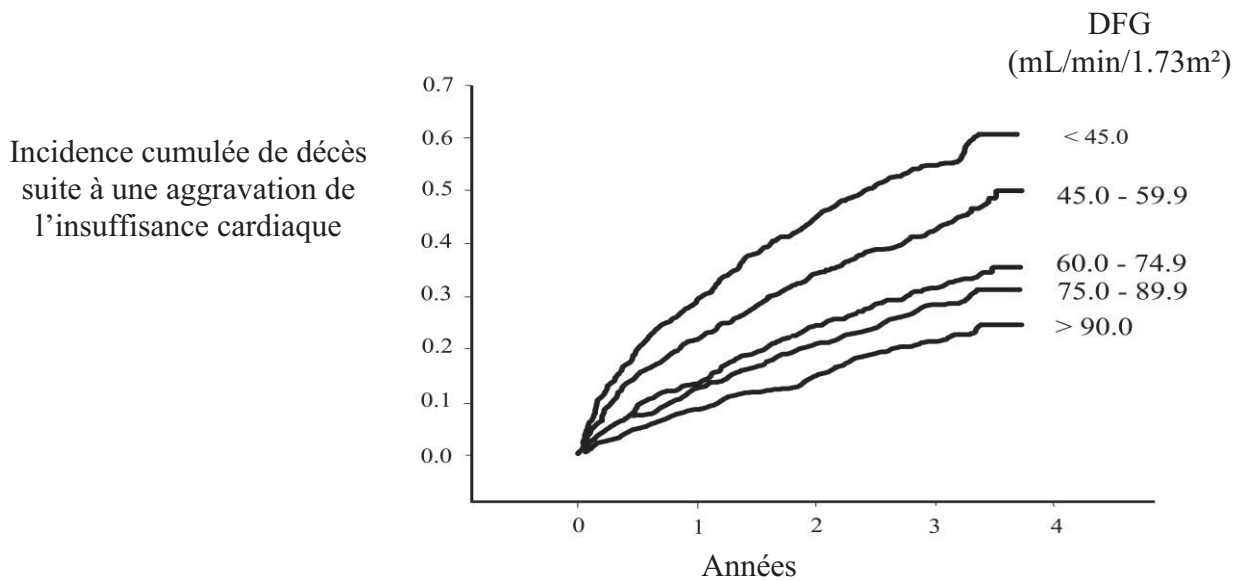


Figure 2 : Incidence cumulée des admissions à l'hôpital pour aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive ou des décès dus à une défaillance cardiovasculaire en fonction du débit de filtration glomérulaire (mL/min/1.73 m²) au cours du temps, d'après Hillege *et coll.*, 2006.

L'augmentation de la mortalité a également été démontrée avec des marqueurs indirects de la fonction rénale, comme la concentration plasmatique de créatinine. Le taux de mortalité dans l'année augmente avec la concentration plasmatique de créatinine : 9% pour les patients avec une concentration plasmatique de créatinine inférieure à 1.0 mg/dL, 11 % pour ceux avec une valeur comprise entre 1.0 et 1.5 mg/dL, 19 % pour ceux avec une valeur entre 1.5 et 2.0 mg/dL et 25% pour ceux avec une créatininémie supérieure à 2.5 mg/dL (Shlipak *et coll.*, 2004).

2.2) Données chez le chien atteint de maladie valvulaire dégénérative

Chez le chien cardiaque, un état azotémique est fréquemment rencontré (Atkins *et coll.*, 2002; Boswood *et coll.*, 2006; The Bench study group *et coll.*, 2004). Par exemple, 14 et 16% des chiens avec une insuffisance cardiaque congestive (MVD et myocardiopathie dilatée, n=87) avaient respectivement une valeur anormalement élevée de concentration plasmatique de créatinine et d'urée (créatinine >124 $\mu\text{mol/L}$, urée >16.7 mmol/L) (The Bench study group *et coll.*, 2004).

Atkins *et coll.* ont mené une étude comprenant un suivi des concentrations plasmatiques de créatinine et d'urée chez le chien atteint de MVDM en stade I ou II de la classification NYHA. Les chiens étaient divisés en deux groupes : le premier était traité avec de l'énalapril, le second avec un placebo. Une augmentation de la concentration plasmatique de la créatinine a été observée pendant la durée de l'étude (18 mois) chez 12/64 chiens traités avec l'énalapril et chez 17/68 chiens traités avec un placebo (Atkins *et coll.*, 2002). Une augmentation de la concentration plasmatique de l'urée a été observée chez 40/64 chiens du groupe énalapril et 37/68 chiens du groupe placebo. À la fin du suivi, la concentration plasmatique de l'urée, contrairement à celle de la créatinine, était significativement différente du début dans les deux groupes (P=0.043) (Atkins *et coll.*, 2002).

Nicolle *et coll.* ont étudié le statut azotémique chez 124 chiens atteints de MVDM (tableau 2). Le pourcentage de chiens azotémiques augmente avec le stade d'insuffisance cardiaque (classification NYHA) : 31% pour le stade I, 50% pour le stade II, 59% pour le stade III et 71% pour le stade IV (P=0.008) (Nicolle *et coll.*, 2007).

Le rapport de la concentration plasmatique de l'urée sur celle de la créatinine augmente aussi avec le stade : 54 ± 30 pour le stade I, 72 ± 25 pour le stade II, 68 ± 32 pour le stade III et 66 ± 33 pour le stade IV (P=0.023). Le DFG était plus faible chez les chiens du stade III-IV (1.7 ± 0.7 mL/min/kg) que chez les chiens du stade I-II (3.1 ± 0.8 mL/min/kg) (P<0.001) (Nicolle *et coll.*, 2007).

La fonction rénale est donc altérée lors de MVDM chez le chien, et ce d'autant plus que l'insuffisance cardiaque est sévère.

La concentration plasmatique de la créatinine est une variable pronostique chez les chiens atteints de MVDM. En effet, la valeur initiale de la concentration plasmatique de la créatinine est plus faible (86.0 ± 31.1 $\mu\text{mol/L}$) chez les chiens en vie après 6 mois que chez les chiens qui n'ont pas survécu (106.4 ± 34.5 $\mu\text{mol/L}$, P=0.041) (Serres *et coll.*, 2009).

Tableau 2 : Concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine, rapport urée sur créatinine chez 124 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative, d'après Nicolle *et coll.*, 2007.

| | Stade NYHA | | | | |
|---|------------------|-------------|--------------|---------------|--------------|
| | Total (n=124) | I (n=45) | II (n=18) | III (n=37) | IV (n=24) |
| Concentration plasmatique d'urée (mg/dL) | 72±61 | 67±84 | 69±33 | 73±47 | 80±45 |
| Concentration plasmatique de créatinine (mg/dL) | 1.1±0.6 | 1.2±0.7 | 0.9±0.2 | 1.1±0.5 | 1.3±0.6 |
| Rapport urée/créatinine plasmatique* | 63±31 | 54±30 | 72±25 | 68±32 | 66±33 |
| Pourcentage de chiens azotémiques (%)** | 50 | 31 | 50 | 59 | 71 |

* P=0.023; ** P=0.008

2.3) Mécanismes neurohumoraux ayant un effet sur la fonction rénale lors de maladie valvulaire dégénérative

Une des conséquences de la MVDM est l'insuffisance cardiaque gauche qui a des répercussions hémodynamiques. Plusieurs mécanismes compensateurs sont activés : le SNS, le SRAA, les peptides natriurétiques. La plupart de ces systèmes ont des répercussions sur l'hémodynamique rénale.

2.3.1) Système nerveux sympathique

Lors d'insuffisance cardiaque congestive chez l'homme, le SNS est activé de façon chronique (Braunwald *et coll.*, 2000). Il permet de maintenir la pression artérielle et la pression de perfusion des organes.

Ware *et coll.* ont mis en évidence une augmentation de la concentration plasmatique de noradrénaline (NA) chez les chiens atteints soit d'insuffisance mitrale (n=14, NA = 950.7 ± 117.5 pg/mL) soit de myocardiopathie dilatée (n=12, NA = 524.5 ± 117.5 pg/mL) par rapport aux valeurs mesurées chez des chiens témoins (n = 13, NA = 327.0 ± 112.9 pg/mL). La concentration plasmatique de NA augmente avec le stade de l'insuffisance cardiaque NYHA. En revanche, aucune différence n'est observée pour l'adrénaline. La NA pourrait donc jouer un rôle plus important que l'adrénaline dans les mécanismes physiopathologiques du développement de la MVD (Ware *et coll.*, 1990).

Redfield *et coll.* ont étudié les modifications hémodynamiques et les profils neuro-humoraux dans un modèle expérimental canin d'insuffisance cardiaque débutante (Redfield *et coll.*,

1993). La tachycardie induite expérimentalement entraîne en 10 jours une diminution du débit cardiaque de 38% et une chute de la pression artérielle moyenne de 9%. Ces modifications sont accompagnées d'une augmentation de la résistance vasculaire périphérique de 55% et d'une augmentation de la concentration plasmatique de NA de 382 ± 127 pg/mL à 690 ± 211 pg/mL ($P=0.046$). Aucune modification du DFG n'est notée malgré la baisse de pression artérielle. L'activité plasmatique de la rénine et la concentration plasmatique d'aldostérone n'ont pas été modifiées. L'activation du SNS interviendrait avant celle du SRAA au cours du développement de l'insuffisance cardiaque.

2.3.2) Système rénine-angiotensine-aldostérone

a) Physiopathologie du système-rénine-angiotensine-aldostérone

La diminution du débit sanguin rénal, résultant de la chute du débit cardiaque, déclenche l'activation du SRAA (Richards *et coll.*, 1996). La rénine est principalement produite par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire du rein. Elle clive l'angiotensinogène pour donner l'angiotensine I. L'enzyme de conversion de l'angiotensine II transforme l'angiotensine I en angiotensine II vasoactive. La régulation du SRAA est complexe et multifactorielle. La figure 3 présente un schéma simplifié des principaux mécanismes de régulation du SRAA.

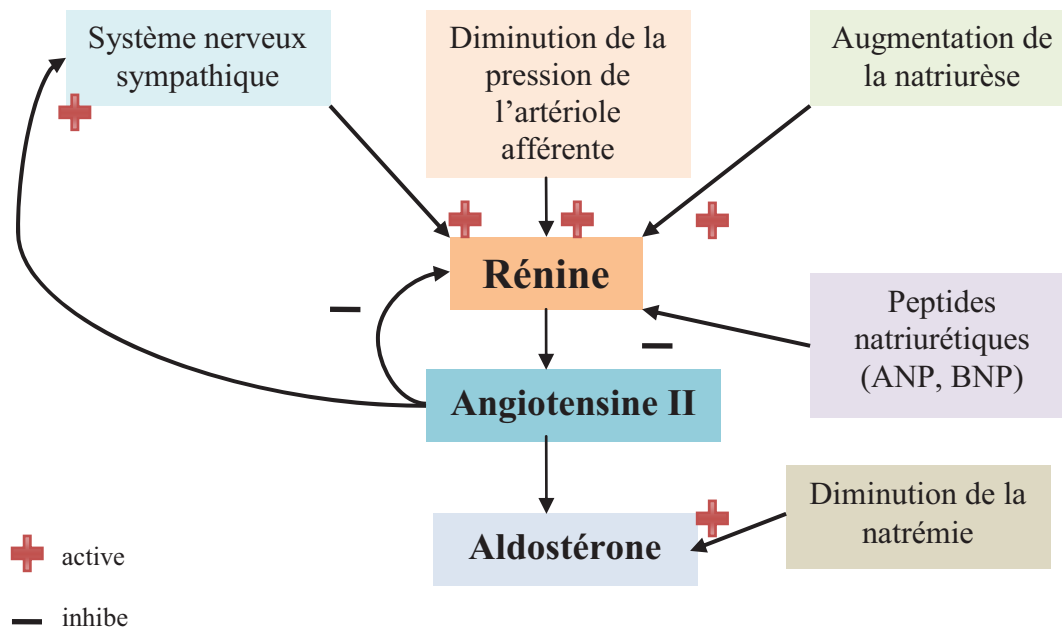


Figure 3 : Régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'angiotensine II exerce plusieurs effets sur la fonction rénale (Lefebvre *et coll.*, 2004; Sisson *et coll.*, 2004; Lohmeier *et coll.*, 2000) :

- une augmentation de la pression capillaire intra-glomérulaire par le biais d'une vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire et de l'artériole afférente; l'effet vasoconstricteur prédomine au niveau de l'artère efférente,
- une augmentation de la réabsorption de sodium par le tube contourné proximal,
- une libération d'aldostérone,
- la libération de prostaglandines PGI2 et PGE2.

L'activation du SRAA augmente la résistance vasculaire périphérique, et la rétention de sodium et d'eau. Cet effet est initialement bénéfique car il maintient la pression artérielle et la perfusion des organes (Hillege *et coll.*, 2000; Sisson, 2004). Néanmoins, au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance cardiaque, ces phénomènes deviennent délétères puisqu'ils augmentent à la fois la précharge et la postcharge alors que la fonction myocardique est défaillante.

Ces hormones ont également des effets trophiques sur le myocarde; l'aldostérone induit une fibrose myocardique (Weber *et coll.*, 1991). L'angiotensine II induit une nécrose des cellules du myocarde et stimule la fibrose réparatrice (Tan *et coll.*, 1991).

b) Implication du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la MVDM

Pedersen *et coll.* ont étudié l'activation précoce du SRAA (SRAA) chez le CKC. Ils ont comparé l'activation du SRAA chez 18 CKC atteints de MVDM au stade asymptomatique ou modérément symptomatique, et celle de CKC sains. L'activité plasmatique de la rénine et la concentration plasmatique d'aldostérone étaient plus élevées chez les chiens atteints de MVDM (respectivement 3.44 mg/mL; intervalle interquartile (IQR) : 2.59-8.66 mg/mL et 53 pg/mL, IQR : 33-138 pg/mL) que chez les chiens sains (respectivement, 2.51 mg/mL, IQR : 1.44-3.58 mg/mL et 27 pg/mL, IQR : 11.5-54 pg/mL, $P=0.03$ pour les deux). En revanche, aucune différence n'a pu être observée entre les chiens atteints asymptomatiques avec ou sans dilatation de l'atrium gauche. De même, il n'existait pas de corrélation entre l'activation du SRAA et le rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte (Pedersen *et coll.*, 1995).

Dans une autre étude (Luchner *et coll.*, 1996), les chiens, avec une insuffisance cardiaque induite expérimentalement, présentaient une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine de 759% ($P<0.01$), de la concentration plasmatique de l'aldostérone de 1055% ($P<0.03$) et de l'angiotensine II de 1021% ($P<0.03$) par rapport aux valeurs des témoins. L'excrétion urinaire de sodium était diminuée de 78% ($P<0.01$) par rapport aux chiens sains. Les concentrations tissulaires d'angiotensine II étaient augmentées dans le cortex rénal (+31%, $P<0.01$), la médulla rénale (+67%, $P<0.01$) ainsi que dans le ventricule gauche (+23%, $P<0.03$).

Lohmeier *et coll.* ont étudié l'influence de l'angiotensine II dans un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque précoce (pacing cardiaque à une fréquence de 240 battements par minutes pendant 14 jours). Après pacing, le DFG était identique chez les chiens témoins (65.2 ± 3.1 mL/min) et chez les chiens avec une concentration plasmatique d'angiotensine II physiologique (66.0 ± 6.4 mL/min), maintenue constante par une perfusion continue d'angiotensine II et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II. Aucune différence n'a été notée pour le débit plasmatique rénal et la fraction de filtration. Le SRAA semble avoir peu d'effets sur la fonction rénale dans les stades précoces d'insuffisance cardiaque (Lohmeier *et coll.*, 2000).

2.3.3) Peptides natriurétiques

Trois types de peptides natriurétiques ont été identifiés : le facteur atrial natriurétique (ou « atrial natriuretic peptide » ANP), le peptide natriurétique de type B (BNP pour « brain natriuretic peptide ») et le peptide natriurétique de type C (CNP). L'ANP et le BNP sont relargués par le cœur dans la circulation générale. Le CNP est surtout présent dans le système nerveux central. Ces peptides agissent *via* des récepteurs NPR-A pour l'ANP et le BNP, NPR-B pour le CNP. Un troisième type de récepteur, NPR-C, est responsable de la dégradation des peptides natriurétiques (Sisson, 2009).

Les peptides natriurétiques sont synthétisés dans le cœur, mais ont des effets cardiaques, vasculaires systémiques et rénaux.

a) Facteur atrial natriurétique

Le relargage du facteur atrial natriurétique (ANP) est lié à une augmentation de volume ou de pression dans l'atrium (Van Kimmenade et Januzzi, 2009). L'ANP provoque une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque chez le chien (Asano *et coll.*, 2001; Wada *et coll.*, 1994).

Chez l'homme, Hillege *et coll.* ont montré une corrélation ($r=-0.35$, $P<0.001$) entre les concentrations plasmatique d'ANP et le DFG dans les stades modérés à sévères d'insuffisance cardiaque (stades III et IV NYHA) (Hillege *et coll.*, 2000).

Les concentrations plasmatiques d'ANP sont supérieures (29.4 ± 1.88 pmol/L) chez les chiens présentant une régurgitation mitrale par comparaison avec celles observées chez les chiens sains (14.5 ± 0.62 pmol/L) ($P<0.001$) (Takemura *et coll.*, 1991).

Häggström *et coll.* ont mené une étude chez 83 CKC. Les concentrations plasmatiques d'ANP n'étaient augmentées qu'à partir du stade III ou IV (classification NYHA) ($P<0.001$). Elles étaient corrélées à la fréquence cardiaque ($r=0.47$, $P<0.01$), au rapport des dimensions de l'atrium gauche sur l'aorte ($r=0.65$, $P<0.001$) et au diamètre télédiastolique du ventricule gauche ($r=0.60$, $P<0.001$) (Häggström *et coll.*, 1994).

Riegger *et coll.* ont montré que l'administration intra-artérielle d'ANP (à des doses physiologiques et à des doses pharmacologiques) chez le chien sain ($n=6$) a pour conséquence d'augmenter le débit plasmatique rénal, le DFG et la fraction de filtration. Chez le chien atteint d'insuffisance cardiaque ($n=6$) induite expérimentalement par pacing, l'administration d'ANP n'a pas d'influence sur le débit plasmatique rénal, mais augmente le DFG (de 91 à 107 mL/min) et la fraction de filtration (de 37.5% à 47.5%) dans une moindre mesure que chez l'animal sain (augmentation du DFG de 113 mL/min à 146 mL/min et de la fraction de filtration de 25.8% à 63.4%) (Riegger *et coll.*, 1988) (tableau 3).

Tableau 3 : Paramètres rénaux suite à l'administration de peptide natriurétique de type A chez des 6 chiens, avant et après induction expérimentale par pacing d'une insuffisance cardiaque, d'après Riegger *et coll.*, 1998.

| Vitesse de perfusion | | Témoins | | | Insuffisants cardiaques | | |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------|---------------|-------------------------|---------|--|
| d'ANP ($\mu\text{g/kg/min}$) | DPR mL/min | DFG mL/min | FF % | DPR mL/min | DFG mL/min | FF % | |
| 0 | 401 | 113 | 25.8 | 237 | 91 | 37.5 | |
| 0.03 | 428 | 140 | 30.3 | 236 | 97 | 42.6 | |
| 0.1 | 439 | 146 | 63.4 | 212 | 107 | 47.5 | |

ANP : peptide natriurétique de type A; DPR : débit plasmatique rénal; DFG : débit de filtration glomérulaire; FF : fraction de filtration

b) Peptide natriurétique de type B

Le peptide natriurétique de type B (BNP) a des effets similaires à ceux de l'ANP (Yoshimura *et coll.*, 1991). Le BNP est produit et stocké principalement dans le ventricule et dans une moindre mesure dans l'atrium, sous forme de proBNP en réponse à un étirement pariétal (Daniels *et coll.*, 2007). Le proBNP est ensuite clivé en BNP actif et en une portion inactive le NT-proBNP. Le NT-proBNP est plus stable et donc plus facilement mesurable que le BNP (Schöber *et coll.*, 2005).

Chez l'homme, les concentrations de NT-proBNP sont corrélées au stade NYHA ($P < 0.001$, $r = 0.537$) (Piechota *et coll.*, 2006).

Chez le CKC, les concentrations plasmatiques de NT-proBNP sont augmentées chez les chiens asymptomatiques présentant une régurgitation mitrale sévère (taille du jet $> 80\%$). Le NT-proBNP a une valeur prédictive sur la progression de la sévérité de la régurgitation (Tarnow *et coll.*, 2009).

Les concentrations plasmatiques de NT-proBNP sont augmentées chez les chiens atteints de MVDM asymptomatique ($n = 72$), toutes races confondues, par rapport à celles observées chez les chiens sains ($n = 22$, $p = 0.001$) (Chetboul *et coll.*, 2009). Les chiens du stade 1b de la classification ISACHC ($n = 19$) ont des concentrations plasmatiques de NT-proBNP plus élevées que les chiens du stade 1a ($n = 53$, $p < 0.001$) (Chetboul *et coll.*, 2009) (tableau 4).

Tableau 4 : Concentrations plasmatiques de NT-proBNP, de créatinine et d'urée chez 72 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative asymptomatique, d'après Chetboul *et coll.*, 2009.

| Variables plasmatiques | Groupe témoin n = 22 | Groupe atteint de MVDM asymptomatique | | |
|---|-------------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| | | MVDM total n = 72 | MVDM 1a n = 53 | MVDM 1b n = 19 |
| NT-proBNP (pmol/L) | 278 | 406* | 378** | 634#‡ |
| médiane (intervalle) | (68-515) | (175-2007) | (175-1101) | (284-2007) |
| Créatinine (µmol/L) moyenne ± écart type | 72±22 | 75±18 | 75±19 | 76±18 |
| Urée (mmol/L) moyenne ± écart type | 5.5±1.6 | 5.5±2.4 | 5.2±1.8 | 6.1±3.5 |
| Urée/créatinine moyenne ± écart type | 81±30 | 74±29 | 72±25 | 74±29 |

* P = 0.001 avec le groupe témoin; ** P<0.05 avec le groupe témoin; ‡ P<0.001 avec le groupe témoin; # P<0.001 avec le groupe 1a

Les concentrations plasmatiques de NT-proBNP sont augmentées chez les chiens atteints de MVDM de stade 3 ISACHC (2856 ± 2059 pmol/L) par rapport aux chiens de stade 2 (1335 ± 1096 pmol/L; $P<0.001$). Cette différence reste significative lorsque les concentrations plasmatiques de NT-proBNP sont indexées à celles de créatinine ou d'urée ($P=0.016$). Le NT-proBNP est la seule variable qui présente une différence entre les chiens toujours en vie après 6 mois et les chiens décédés à 6 mois ($P<0.05$) (Serres *et coll.*, 2009). Avec une limite fixée à 1500 pmol/L, la concentration de NT-proBNP prédit la survie à 6 mois avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 73% (Serres *et coll.*, 2009).

Les concentrations plasmatiques de NT-proBNP sont corrélées aux marqueurs échocardiographiques de sévérité de la MVDM (fraction de régurgitation, rapport des dimensions de l'atrium sur l'aorte, fraction de raccourcissement, volume du ventricule gauche en télédiastole indexé, $P<0.01$) (Chetboul *et coll.*, 2009; Serres *et coll.*, 2009).

Les concentrations plasmatiques de NT-proBNP augmentent chez le chien azotémique ($n=36$, 929 pmol/L; valeurs extrêmes=212-5658) par rapport à celles observées chez le chien sain ($n=39$, 118 pmol/L; valeurs extrêmes=2-673) ($P<0.049$) (Raffan *et coll.*, 2009).

2.3.4) Endothéline

L'endothéline est un neuropeptide sécrété par l'endothélium vasculaire qui a un effet vasoconstricteur très puissant. Il favorise la production de collagène par les myofibroblastes, possède une action inotrope positive, hypertrophiante pour le myocarde et favorise la prolifération des cellules musculaires lisses du système vasculaire. L'augmentation des concentrations plasmatiques de l'endothéline totale (ET1 et son précurseur big ET) n'a lieu que pour les stades III et IV (classification NYHA) (Wei *et coll.*, 1994).

Motte *et coll.* ont étudié les concentrations tissulaires cardiaques et rénales dans un modèle d'insuffisance cardiaque induite par pacing chez le chien. Les concentrations tissulaires d'endothéline ont augmenté dans le cœur et dans le rein après 5 semaines de pacing (Motte *et coll.*, 2003).

Chez le chien sain, l'administration intraveineuse d'endothéline à la dose de 2.5 ng/kg/min a pour conséquence une diminution du débit sanguin rénal (218 ± 22.3 mL/min avant l'administration, 182 ± 23 mL/min 20 minutes après l'administration, $P < 0.05$) et une diminution transitoire du DFG (42.6 ± 4.8 mL/min avant l'administration, 34.8 ± 5.3 mL/min après, $P < 0.05$) (Lerman *et coll.*, 1991).

3) Indices de résistance rénaux

La mesure des RI rénaux peut permettre d'apprécier les éventuels phénomènes de vasoconstriction ou de vasodilatation des artères rénales.

3.1) Rappels sur la technique Doppler

Quand un faisceau ultrasonique traverse un flux sanguin, la fréquence du signal revenant à l'émetteur peut être augmentée ou diminuée, en fonction de la direction et de la vitesse de ce flux par rapport à l'incidence du faisceau ultrasonique. Un mouvement vers la sonde élèvera la fréquence de retour, tandis qu'un mouvement s'en éloignant en diminuera la fréquence. L'amplitude du changement de fréquence est proportionnelle à la vitesse du flux sanguin ainsi qu'à l'angle entre le faisceau ultrasonique et le vaisseau analysé. Le Doppler permet donc de déterminer la vitesse et le sens d'un flux sanguin. La figure 4 représente schématiquement le principe de la technique Doppler.

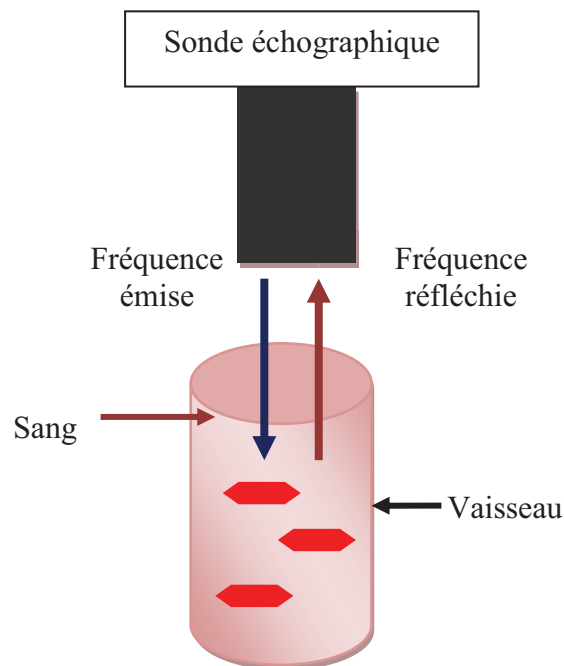


Figure 4 : Schéma simplifié du fonctionnement de la technique Doppler.

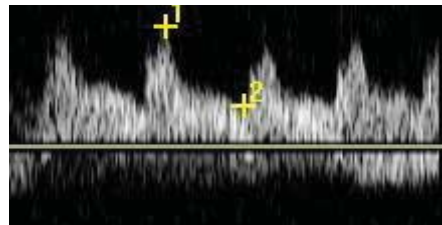
3.2) Mesure des indices de résistance rénaux

Les mesures des RI s'effectuent sur la coupe longitudinale à l'aide du Doppler couleur qui permet de repérer les vaisseaux (artères et veines) par le flux couleur qu'ils produisent à l'écran. Un enregistrement Doppler est réalisé sur l'artère rénale (à proximité immédiate de son origine sur l'aorte), une artère interlobaire (qui traverse la médullaire du sinus rénal au cortex) et une artère arquée (située à la jonction cortico-médullaire). L'analyse spectrale des flux Doppler permet la mesure de la vitesse systolique maximale et de la vitesse télédiastolique maximale (figure 5). Le rapport de ces vitesses permet le calcul d'un RI.

$$RI = 1 - (\text{vitesse télédiastolique} / \text{pic de vitesse systolique})$$

Le calcul de l'indice présente l'avantage par rapport à la mesure de la vitesse seule d'annuler la correction liée à l'angle entre le faisceau d'ultrasons et le flux dans le vaisseau. Les mesures se font sur une répétition de 3 à 5 spectres identiques. Les mesures doivent également être répétées de 3 à 5 fois (Nyland *et coll.*, 1993; Novellas *et coll.*, 2008).

Cet indice est l'image de la résistance de l'artère au flux sanguin. Lors d'une vasoconstriction par exemple, le flux sanguin diastolique est proportionnellement plus diminué que le flux systolique. Le RI est donc augmenté (Morrow *et coll.*, 1996).



1 : pic de vitesse systolique

2 : vitesse télédiastolique

Figure 5 : Mesure d'un indice de résistance d'une artère interlobaire.

3.3) Valeurs physiologiques des indices de résistance rénaux chez le chien

Le tableau 5 récapitule les valeurs de RI chez le chien sain publiées dans la littérature. Les valeurs chez le chien sain vigile varient entre 0.61 et 0.66. Cependant, le nombre de chiens est faible ($n < 30$) dans toutes ces études. Les différences observées entre les auteurs peuvent s'expliquer par les différences entre les méthodes de mesures (ex : sédation).

Tableau 5 : Valeurs des indices de résistances rénaux chez le chien sain.

| Référence | Valeurs de RI | Sédation | Population | Artère mesurée |
|---------------------------------|---|----------|------------|------------------------|
| Rivers <i>et coll.</i> , 1997 | Rein droit : 0.45 ± 0.06 Rein gauche : 0.44 ± 0.06 | Oui* | 30 chiens | Arquée |
| Nyland <i>et coll.</i> , 1993 | Rein droit : 0.62 ± 0.05 Rein gauche : 0.63 ± 0.05 | non | 18 chiens | Interlobaire ou arquée |
| Morrow <i>et coll.</i> , 1996 | 0.61 ± 0.06 | non | 14 chiens | Interlobaire ou arquée |
| Rivers <i>et coll.</i> , 1997 | Rein droit : 0.62 ± 0.05 Rein gauche : 0.63 ± 0.05 | non | 30 chiens | Arquée |
| Koma <i>et coll.</i> , 2006 | 0.66 ± 0.07 | non | 10 chiens | Interlobaire |
| Novellas <i>et coll.</i> , 2007 | 0.62 ± 0.06 | non | 12 chiens | Interlobaire ou arquée |
| Novellas <i>et coll.</i> , 2008 | 0.62 ± 0.04 | non | 27 chiens | Interlobaire ou arquée |

* sulfate d'atropine (0.045 mg/kg), acépromazine (0.045 mg/kg), diazépam (0.5 mg/kg) et kétamine (10 mg/kg) administrés par voie intra-veineuse

3.4) Variations liées au site artériel de mesure et à la sédation

3.4.1) Variations liées au site artériel de mesure

Keogan *et coll.* a montré chez l'homme adulte qu'il n'existait pas, pour le RI de l'artère interlobaire, de différence entre le rein droit et le rein gauche. Le lieu de la mesure (partie supérieure vs partie médiane vs partie inférieure du rein) n'avait aucun effet (Keogan *et coll.*, 1996).

Une étude menée sur 27 chiens sains a montré qu'il n'y avait pas d'effet du lieu de mesure (partie craniale du rein, partie moyenne du rein, partie caudale du rein). Il n'y avait pas non plus de différence entre le rein droit et le rein gauche (Novellas *et coll.*, 2007). D'autres études ont confirmé l'absence de différence entre les reins droit et gauche (Rivers *et coll.*, 1997; Morrow *et coll.*, 1996; Novellas *et coll.*, 2008).

En revanche, l'obtention des valeurs des RI du rein droit se révèle plus difficile que pour le rein gauche, du fait de la position plus craniale du rein droit (Novellas *et coll.*, 2007).

3.4.2) Variations liées à l'anesthésie ou la sédation

Rivers *et coll.* ont étudié les RI de 30 chiens tranquilisés avec de l'atropine (0.045mg/kg), de l'acépromazine (0.045mg/kg), du diazépam (0.5mg/kg) et de la kétamine (10 mg/kg). Une diminution des RI ($P < 0.001$ pour les deux reins) a été notée chez les chiens sédatisés (RI = 0.45 ± 0.06 pour le rein droit et RI = 0.44 ± 0.05 pour le rein gauche, $n=30$) par rapport aux chiens témoins (RI = 0.62 ± 0.05 pour le rein droit et RI = 0.63 ± 0.05 pour le rein gauche, $n=18$) (Rivers *et coll.*, 1997).

De même, chez 15 Beagles, les indices étaient augmentés ($P < 0.01$) après une sédation avec une association de midazolam et de butorphanol (RI = 0.73 ± 0.03) par rapport aux RI avant sédation (RI = 0.63 ± 0.03) (Novellas *et coll.*, 2007).

Chez le chien ($n=20$), l'utilisation de médétomidine (à la dose de $750 \mu\text{g}/\text{m}^2$) n'avait pas d'influence sur le RI des artères rénales (Miño *et coll.*, 2008).

L'effet de la sédation ou de l'anesthésie chez le chien semble dépendre du protocole utilisé. A l'heure actuelle, aucun protocole n'a été correctement validé pour mesurer la valeur des RI chez le chien anesthésié. Il est donc préférable de faire cette mesure chez le chien vigile.

3.5) Facteurs de variation physiologiques des indices de résistance

3.5.1) Age

Les indices augmentent avec l'âge chez l'homme ($P < 0.0001$) (Keogan *et coll.*, 1996). Ces modifications des RI avec l'âge n'ont pas été observées chez le chien (Morrow *et coll.*, 1996). Chez l'enfant, les RI de l'artère interlobaire diminuent avec l'âge : $RI = 0.77 \pm 0.03$ chez les enfants entre 5 jours et 1 an, $RI = 0.59 \pm 0.03$ chez les patients entre 12 et 16 ans, $P < 0.0001$ (Sigirci *et coll.*, 2006).

3.5.2) Résistance vasculaire

Bude *et coll.* ont étudié l'influence de la compliabilité et de la résistance vasculaire sur les RI. La compliabilité est définie comme le changement de volume du vaisseau induit par un changement de pression de remplissage. Lorsque la résistance vasculaire est importante et entraîne une diminution de 80% du débit sanguin rénal par rapport à la valeur de base, la compliabilité étant « normale », le RI est de 0.72 alors qu'il est de 0.63 quand la compliabilité est plus faible. Bien que cette étude ait été menée *in vitro*, l'interprétation des RI ne doit pas prendre en compte uniquement la résistance vasculaire, mais également la compliabilité des vaisseaux (Bude *et coll.*, 1999).

3.5.3) Fréquence cardiaque

Chez l'homme, une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) entraîne une diminution du RI. Le RI est de 0.7 ± 0.06 pour une fréquence cardiaque de 70 battements par minute (bpm) et le RI est de 0.57 ± 0.06 quand la fréquence cardiaque est de 120 bpm (Motsbeck *et coll.*, 1990; Platt *et coll.*, 1992).

Néanmoins, chez le chien et le chat, aucun effet de la fréquence cardiaque sur les RI n'a été démontré (Novellas *et coll.*, 2007; Mitchell *et coll.*, 1998).

3.5.4) Sexe

Chez l'enfant comme chez l'adulte, il n'y a pas de différence entre les sexes (Sigirci *et coll.*, 2006; Heine *et coll.*, 2007).

Chez le chien, l'effet du sexe n'a pas été documenté.

3.6) Utilisation à visée diagnostique et pronostique des indices de résistance rénaux chez l'homme.

L'intérêt diagnostique et pronostique des RI rénaux a été étudié chez l'homme.

Les RI rénaux sont modifiés lors de néphropathie diabétique (Heine *et coll.*, 2007) ou de maladie du parenchyme rénal (Ghafoori et Shiva, 2007). Les patients atteints de maladie parenchymateuse rénale avaient un RI de 0.78 ± 0.19 contre 0.59 ± 0.08 pour les patients sains (Ghafoori et Shiva, 2007).

Chez l'homme insuffisant rénal, les RI des artères interlobaires augmentent avec le stade d'insuffisance rénale chronique ($P < 0.001$) (figure 6) (Heine *et coll.*, 2007).

Les RI rénaux permettent de discriminer, avec une valeur seuil de 0.7, les patients atteints d'obstruction urétérale des patients sains avec une bonne sensibilité (93%) et une très bonne spécificité (100%) (Platt *et coll.*, 1989).

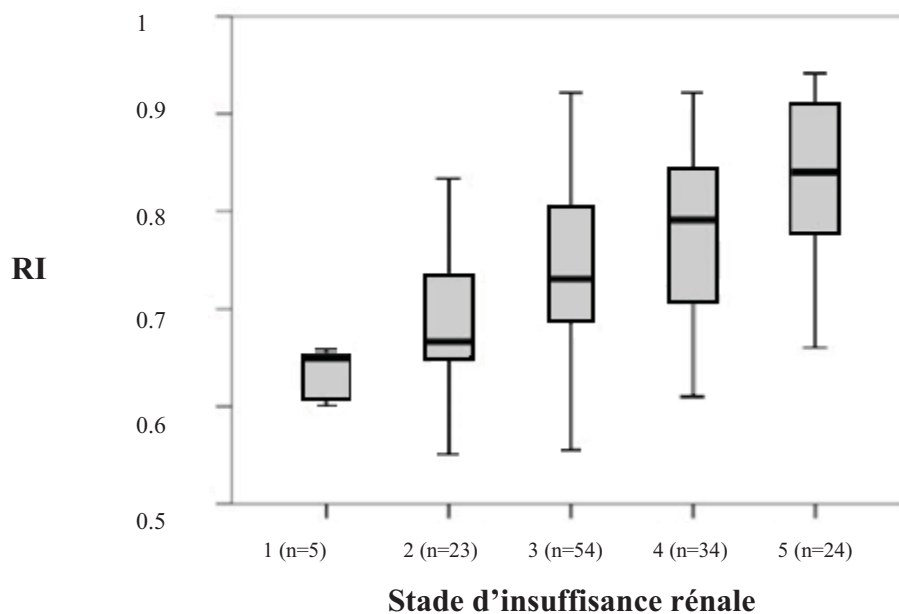


Figure 6 : Indices de résistance des artères interlobaires en fonction du stade de l'insuffisance rénale chronique chez 140 patients humains. Chaque boîte montre la médiane, les quartiles et les valeurs extrêmes pour chaque catégorie de patient, d'après Heine *et coll.*, 2007.

Chez les patients atteints de maladie parenchymateuse rénale, les RI augmentent avec les concentrations sériques de créatinine ($r=0.68$, $P<0.001$) (Ghafoori et Shiva, 2007). De même, lorsque les concentrations plasmatiques de créatinine diminuent au cours d'un traitement anti-hypertenseur, les RI chutent également (Petersen *et coll.*, 1997).

Platt a étudié l'intérêt diagnostique des RI dans le cas précis de l'insuffisance rénale aigue. Les RI étaient plus élevés chez les patients atteints de nécrose tubulo-interstitielle que chez les patients avec une insuffisance rénale pré-rénale ($P<0.01$). 69% des patients présentaient des modifications à l'examen Doppler contre 11% des patients en échographie conventionnelle. L'examen Doppler semble donc plus sensible que l'examen conventionnel (Platt, 1992).

Les RI apportent une information complémentaire de celle obtenue avec la concentration plasmatique de la créatinine. En effet, il a été montré, par exemple, que les patients atteints d'insuffisance rénale néphrotoxique ont des concentrations plasmatiques de créatinine légèrement inférieures aux patients atteints d'insuffisance rénale pré-rénale alors que les RI étaient nettement supérieurs pour les premiers (0.8 contre 0.67, $P<0.01$) (Platt *et coll.*, 1991).

Une seule étude s'est intéressée à l'étude des RI chez l'homme atteint d'une insuffisance cardiaque droite. Les RI étaient augmentés ($P<0.005$) chez les patient insuffisants cardiaques ($n=23$; $RI=0.83 \pm 0.08$) par rapport aux patients témoins ($n=23$; $RI=0.75 \pm 0.05$) (Eriksen *et coll.*, 2006).

3.7) Intérêt clinique des indices de résistance rénaux chez le chien

Les RI ont été étudiés chez 20 chiens présentant une hépatopathie (tumeur, hépatite toxique, cirrhose, cholangio-hépatite, hépatite suppurée ou idiopathique). Les RI étaient augmentés ($RI=0.70 \pm 0.06$, $P<0.05$) par rapport aux valeurs de référence (Novellas *et coll.*, 2008).

De même, chez 19 chiens atteints de diabète sucré ou d'hypercorticisme (12 atteints d'hypercorticisme, 3 de diabète sucré et 4 présentant les deux affections), une élévation du RI a été démontrée ($RI = 0.68 \pm 0.07$, $P<0.05$) (Novellas *et coll.*, 2008). Néanmoins, 35% des chiens atteints d'hépatopathie, et 53% des chiens atteints de diabète sucré ou d'hypercorticisme présentaient une hypertension artérielle; l'effet de l'hypertension artérielle seule sur les RI n'ayant pas été documenté, l'interprétation de ces résultats demeure délicate.

Morrow *et coll.* ont comparé les valeurs des RI avec les paramètres cliniques chez 81 chiens atteints d'une maladie rénale (Morrow *et coll.*, 1996). Le RI était augmenté chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aigue ($RI=0.72\pm0.08$, $P<0.05$, $n=16$), d'une insuffisance rénale chronique ($RI=0.65\pm0.09$, $P<0.05$, $n=48$) ou d'une dysplasie rénale congénitale

($RI=0.73\pm 0.06$, $P<0.05$, $n=12$) (Morrow *et coll.*, 1996), par rapport à ceux observés sur des reins sains ($RI=0.61\pm 0.06$, $n=24$).

Dans une autre étude, en considérant un intervalle de référence pour les RI entre 0.52 et 0.73, 3 chiens sur 4 atteints de nécrose tubulaire aiguë et 5 chiens sur 10 atteints de glomérulonéphrite avaient des indices augmentés. De même, 9 chats sur 10 atteints de maladie rénale non obstructive contre 2 chats sur 5 atteints de maladie rénale obstructive présentaient une augmentation des RI (Rivers *et coll.*, 1997).

Les chiens atteints de maladie rénale ($n = 50$, insuffisance rénale chronique, hydronéphrose, calcul, tumeur ou abcès rénal) avaient des valeurs de RI supérieures ($RI = 0.71 \pm 0.08$, $P<0.001$) à celles des chiens témoins ($RI = 0.62 \pm 0.04$, $n = 27$) (Novellas *et coll.*, 2010).

PARTIE EXPERIMENTALE

1) Hypothèse

Notre hypothèse de travail était que l'hémodynamique rénale était affectée par l'insuffisance cardiaque. La mesure des RI étant un reflet de l'hémodynamique rénale, l'hypothèse était que les RI étaient modifiés lorsque l'insuffisance cardiaque progressait et étaient associés à une aggravation de l'azotémie (c'est à dire une élévation au dessus de la limite supérieure de l'intervalle de référence de l'urémie et/ou de la créatininémie). La relation entre les RI et le NT-proBNP a été également étudiée dans ce travail.

2) Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre étude ont été :

- d'évaluer l'effet du stade d'insuffisance cardiaque sur les RI des artères rénales, interlobaires et arquées de chiens atteints de maladie valvulaire chronique,
- d'évaluer l'effet de l'azotémie sur les RI,
- en cas d'effet du stade sur les RI, d'étudier les relations entre les RI et les autres variables étudiées présentant des variations également significative entre les stades.

3) Matériels et méthodes

3.1) Sélection des animaux

Les chiens inclus dans cette étude étaient tous issus de la consultation de l'Unité de Cardiologie d'Alfort. Cette étude a été réalisée de façon prospective.

Les animaux étaient atteints de maladie valvulaire chronique à différents stades de la classification de l'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) (stades 1, 2 et 3). Tous les animaux étaient à jeun depuis au moins 12 heures. Le diagnostic de maladie valvulaire chronique avait été établi par examen échocardiographique réalisé par des opérateurs validés (François Serre, Valérie Chetboul, Vassiliki Gouni, Carolina Carlos Sempedrano, Unité de Cardiologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort).

Les critères d'exclusion étaient les autres maladies cardiaques, les néoplasies, l'insuffisance rénale aiguë, et les chiens traités avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques. Par ailleurs, un bilan biochimique complet a été réalisé afin de détecter d'autres affections éventuelles à un stade subclinique.

Lors de l'examen clinique de chaque chien, les informations suivantes ont été notées : la race, l'âge, le poids, le sexe ainsi que les signes cliniques : les signes fonctionnels (comme la toux, la dyspnée, les syncopes, l'ascite, la fatigabilité) ou les signes physiques (comme la présence s'un souffle, d'une arythmie). Le type de traitement en cours et les doses utilisées ont été notés. D'autres informations (électrocardiogramme, mesures de pression artérielle par la méthode Doppler) ont été collectées.

3.2) Plan de l'étude

Pour chaque chien, un examen échocardiographique, un examen échographique rénal et un prélèvement sanguin ont été réalisés successivement dans la même journée.

La phase animale s'est déroulée à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Les phases analytique et statistique ont été réalisées à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

3.3) Echocardiographie

L'examen échocardiographique a été réalisé à l'aide d'un Vingmed system 5 (General Electric Medical System, Waukesha, WI, USA) équipé d'une sonde de fréquence 2.2-3.5 MHz, sous un monitoring ECG. Le chien vigile a été maintenu en position debout par une contention douce. Du gel couplant a été appliqué. Les opérateurs étaient entraînés et avaient une répétabilité connue (coefficient de variation < 15%) (Chetboul *et coll.*, 2004). Les opérateurs ont travaillé en aveugle : il n'avait pas connaissance des résultats biochimiques plasmatiques et des valeurs de RI.

Les diamètres diastoliques et systoliques du ventricule gauche (VGd, VGs), l'épaisseur du septum interventriculaire en diastole et en systole (SIVd, SIVs), de la paroi postérieure du ventricule gauche en diastole (PPVGd) et en systole (PPVGs) et de la paroi du ventricule droit en systole (PVDS) ont été mesurés en utilisant la coupe temps-mouvement trans-ventriculaire. La fraction de raccourcissement (FR) a ensuite été calculée.

Les mesures de l'aorte (Ao) et de l'atrium gauche (LA) ont été réalisées sur une coupe 2D petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite, au moment de la télédiastole comme décrit et validé par l'équipe de l'unité de cardiologie d'Alfort (Chetboul *et coll.*, 2004).

Toutes les mesures ont été faites directement sur l'image figée du moniteur.

La vitesse du flux transmitral en début (Emitral) de diastole a été mesurée à l'aide du Doppler pulsé.

Les volumes du ventricule gauche en fin de diastole (EDV) et en fin de systole (ESV) ont été obtenus à l'aide d'une méthode planimétrique (méthode de Simpson) sur la coupe 4 cavités obtenue par voie parasternale gauche (Serres *et coll.*, 2008). Ces volumes ont été indexés à la surface corporelle calculée à partir du poids. Ces volumes indexés sont appelés respectivement EDVI et ESVI et ont été utilisés pour calculer la fraction d'éjection du ventricule gauche : $LVEF = 100 \times (EDVI - ESVI) / EDVI$.

Lorsqu'un reflux tricuspide était présent, le pic de vitesse systolique était mesuré à l'aide du Doppler continu et la pression artérielle pulmonaire systolique était calculée par application de l'équation de Bernoulli.

La surface colorimétrique de l'insuffisance mitrale a été mesurée par méthode du "color mapping" en utilisant une coupe grand axe 4 cavités par voie parasternale droite ou gauche comme décrit et validé l'équipe de l'unité de cardiologie d'Alfort (Gouni *et coll.*, 2007), puis le rapport surface colorimétrique de l'insuffisance mitrale/surface atriale gauche (SIMCOL/SAG) a été calculé. La surface de l'orifice régurgitant (EQSOR) et la fraction de régurgitation (définie comme le rapport entre le volume régurgité / volume régurgité+volume d'éjection aortique) ont été calculées par la méthode PISA (proximal isovelocity surface area) comme décrit et validé (Gouni *et coll.*, 2007).

L'indice de sphéricité ventriculaire gauche (SPHERYDIA) : est défini comme le rapport entre la longueur télédiastolique du ventricule gauche et le diamètre télédiastolique de ce dernier calculé en mode temps-mouvement (sur la coupe temps-mouvement transventriculaire) (Serres *et coll.*, 2008).

3.4) Echographie rénale

Les échographies conventionnelles et écho-Doppler ont été réalisées par des opérateurs entraînés (F. Serres, C. Layssol-Lamour) en utilisant le même échographe (Logic 5 Expert – Scill Healthcare, General Electric Medical System, Fairfield, Connecticut, USA) et une sonde électronique linéaire de fréquence 7.5 MHz. Les chiens n'ont subi aucune sédation et n'ont pas été tondus pour l'examen. Les animaux ont été maintenus en décubitus latéral droit pour l'examen du rein gauche et en décubitus latéral gauche pour le rein droit. Du gel couplant a été appliqué généreusement sur les flancs à l'emplacement supposé des reins.

Pour l'analyse morphométrique, une coupe longitudinale (au niveau du sinus rénal), puis une coupe transversale (rotation de la sonde de 90° par rapport à la coupe précédente) ont été réalisées. La coupe longitudinale a permis la mesure de la longueur et de la hauteur du rein et la coupe transversale, celle de la largeur et de la hauteur (hauteur-trans).

Les mesures des RI ont été faites sur la coupe longitudinale à l'aide du Doppler couleur qui permet de repérer les vaisseaux (artères et veines) par le flux couleur qu'ils produisent à l'écran. Un enregistrement Doppler a été ainsi réalisé sur l'artère rénale (à proximité immédiate de son origine sur l'aorte), une artère interlobaire (qui traverse la médullaire du sinus rénal au cortex) et une artère arquée (située à la jonction cortico-médullaire). La mesure s'est effectuée lorsque 3 à 5 spectres de forme identique se suivaient. Ainsi, pour chaque rein, sept paramètres ont été mesurés à trois reprises (longueur du rein en coupe longitudinale, largeur du rein en coupe transversale, hauteur du rein en coupe transversale et en coupe longitudinale, RI de l'artère rénale, de l'artère interlobaire et de l'artère arquée); la moyenne de chaque paramètre a été calculée. Le coefficient de variation pour la mesure des RI de l'artère interlobaire était inférieur à 15% (Layssol-Lamour *et coll.*, 2007).

3.5) Prélèvement sanguin et dosages plasmatiques

L'animal était à jeun depuis au moins 12 heures. Un prélèvement sanguin de 5 mL sur tube hépariné et un de 2 mL sur tube EDTA ont été réalisés le matin de l'examen échocardiographique et échographique rénal. Les tubes héparinés ont été centrifugés (3000 g, 10 minutes) dans l'heure suivant le prélèvement, le plasma a été récupéré et aliquoté en deux fractions (~1.5 mL/fraction) et congelé à -20°C. Les tubes ont été expédiés sous couvert du froid (carboglace) à l'ENVT. Ils ont ensuite été analysés au laboratoire de biologie médicale de l'ENVT. L'analyseur était un appareil Vitros 250 (Vitros 250 chemistry system, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA).

Les concentrations plasmatiques des analytes suivants ont été mesurées : glucose, urée, créatinine, potassium (K), sodium (Na), chlorures (Cl), calcium (Ca), protéines totales (PT), phosphates, triglycérides, cholestérol. En outre, les activités plasmatiques des enzymes suivantes ont été mesurées : aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), créatine kinase (CK). Ces analyses ont servi à détecter la présence éventuelle d'autres anomalies. La limite supérieure de l'intervalle de référence était de 133 $\mu\text{mol/L}$ pour la concentration plasmatique de la créatinine et de 10.9 mmol/L pour celle de l'urée. Les chiens étaient considérés comme azotémiques si la valeur de la concentration plasmatique de la créatinine et/ou de l'urée était supérieure à la limite supérieure de l'intervalle de référence.

Les tubes EDTA ont été centrifugés à 4°C dans l'heure suivant leur récolte, puis le plasma a ensuite été stocké à -70°C, puis envoyé au laboratoire Biomedica Gruppe (Divischgasse 4, A-1210 Vienne, Autriche), dans la glace pour doser le NT-proBNP. La méthode de dosage a

consisté en une technique ELISA sandwich, validée chez le chien (VETSIGN Canine CardioSCREEN NT-proBNP. Guildhay Lt) (Boswood *et coll.*, 2008; Zieba *et coll.*, 2008).

3.6) Analyses statistiques

Un logiciel statistique (Systat, version 12.00.08, SPSS Inc, Chicago, I11, USA) a été utilisé. Les résultats sont exprimés sous la forme de moyenne \pm écart-type.

Une analyse de variance a été réalisée pour évaluer l'effet du groupe (ISACHC 1, 2 et 3) et du statut azotémique ou non sur chaque variable testée.

La proportion de chiens azotémiques dans chaque groupe a été testée à l'aide d'un test du Chi².

L'effet de toutes les variables sur les RI des artères interlobaires droites et gauches a été testé à l'aide d'un modèle général linéaire (exemple : $RI = \mu + \text{coefficient} \times \text{Variable} + \varepsilon$, μ étant la valeur moyenne, ε étant la résiduelle).

Pour toutes les variables présentant des variations significatives en fonction du stade de la MVDM, leurs effets sur les RI des artères interlobaires droite et gauche ont été testées deux à deux (exemple : $RI = \mu + \text{coefficient } a \times \text{Variable } 1 + \text{coefficient } b \times \text{Variable } 2 + \varepsilon$, μ étant la valeur moyenne, ε étant la résiduelle), puis de façon itérative en ajoutant une troisième variable au modèle afin de déterminer un modèle le plus approprié possible.

Une valeur de P inférieure à 0.05 a été considérée comme significative pour chaque test statistique.

4) Résultats

4.1) Effet du stade de l'insuffisance cardiaque

4.1.1) Caractéristiques de la population

La population était composée de 55 chiens appartenant à différentes races de petits formats, les plus représentées étant le CKC (n=15), le Caniche (n=9), le Yorkshire terrier (n=4), le Beagle (n=4), le Bichon (n=3) et le Teckel (n=3). 28 chiens présentaient une MVDM de stade 1 de la classification ISACHC, 19 de stade 2, et 8 chiens de stade 3. Les chiens du stade 1 étaient plus jeunes (9.4 ± 3.6 ans) que ceux du stade 2 (11.9 ± 3.6 ans, $P=0.05$) et du stade 3 (13.8 ± 1.0 ans, $P=0.007$). En revanche, il n'y avait pas de différence de poids significative entre les stades.

Les autres caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques des 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative.

| Variable | Unité | Total | Stade ISACHC | | | P |
|------------------------|----------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | |
| Nombre | - | 55 | 28 | 19 | 8 | |
| Age | année | 10.9±3.7 | 9.4±3.6^a | 11.9±3.6^b | 13.8±1.0^b | 0.003 |
| Poids | kg | 9.7±4.3 | 10.9±5.0 | 8.6±2.6 | 8.2±4.2 | 0.101 |
| Fréquence cardiaque | bpm | 129±29 | 120±18 | 138±33 | 139±40 | 0.060 |
| Dose furosémide | mg/kg/j | 0.74±1.6 | 0.0±0.2^a | 0.8±1.6^a | 3.0±2.3^b | <0.001 |
| PAS | mmHg | 145±18 | 150±16 | 140±17 | 137±19 | 0.056 |

bpm : battements par minute; ISACHC: International Small Animal Cardiac Health Council; PAS : pression artérielle systolique

a, b, c : lorsque les exposants sont différents, la différence entre les groupes est significative ($P<0.05$)

Parmi les chiens de stade 1, 12/28 (43%) étaient traités avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IECA), 2/28 (7%) chiens recevaient de la spironolactone, un seul était traité avec du furosémide; parmi les chiens en stade 2, 15/19 (79%) étaient traités avec des IECA, 9/19 (47%) avec de la spironolactone, 6/19 (32%) avec du furosémide, et un seul (5%) avec du pimobendane; enfin, chez les chiens en stade 3, 7/8 (88%) étaient traités par des IECA et de la spironolactone, et tous recevaient du furosémide.

12/55 chiens recevaient d'autres traitements : théophylline (n=4), fenspiride (n=1), levothyrox (n=1), diosmectine (n=1), prednisone (n=1), mononitrate d'isosorbide (n=1), trinitrine (n=1), amiodarone (n=1), citrate de trométamol (n=1), diurétique thiazidique (n=1) et diltiazem (n=1). 2/55 recevaient une combinaison de deux de ces traitements.

Les chiens du stade 3 recevaient une dose plus élevée ($P < 0.001$) de furosémide (3.0 ± 2.3 mg/kg/j) que les chiens des autres groupes (1 mg/kg/j, pour le chien du stade 1; 0.8 ± 1.6 mg/kg/j, pour le stade 2).

La fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

4.1.2) Variables échocardiographiques

Les variables échocardiographiques qui ont présenté des différences significatives entre les groupes ont été le rapport LA/Ao ($P < 0.001$), la fraction de raccourcissement ($P = 0.004$), la vitesse maximale de l'onde proto-diastolique mitrale (Emitral) ($P = 0.004$), le rapport de la surface maximale de régurgitation sur la surface de l'atrium gauche (SIMCOL/SAG) ($P = 0.005$), la surface de l'orifice régurgitant (EQSOR) ($P = 0.003$) le volume d'éjection aortique ($P = 0.012$), la fraction de régurgitation ($P < 0.001$), la pression artérielle pulmonaire systolique ($P = 0.004$) et le volume ventriculaire gauche télédiastolique indexé ($P = 0.001$). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 7.

Tableau 7 : Comparaison des variables échocardiographiques en fonction du stade ISACHC dans une population de 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. Les variables présentant une différence significative entre les stades sont présentées en gras.

| Variable | Unité | Total | Stade ISACHC | | | P |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | |
| LA/Ao | - | 1.48±0.65 | 1.07±0.28^a | 1.76±0.69^b | 2.27±0.29^c | <0.001 |
| SIVd | mm | 7.0±1.5 | 7.2±1.7 | 6.8±1.2 | 6.9±1.4 | 0.633 |
| VGd | mm | 34.7±6.8 | 33.3±6.5 | 35.4±6.9 | 37.8±7.1 | 0.229 |
| PPVGd | mm | 7.2±1.5 | 7.5±1.8 | 7.0±1.2 | 6.5±1.0 | 0.251 |
| SIVs | mm | 11.7±2.1 | 11.5±2.1 | 11.5±1.9 | 13.2±2.0 | 0.110 |
| VGs | mm | 19.1±4.7 | 19.4±4.4 | 19.1±4.4 | 18.2±6.7 | 0.816 |
| PPVGs | mm | 11.9±2.4 | 12.1±2.9 | 11.4±1.8 | 12.3±2.0 | 0.569 |
| Fraction de raccourcissement | % | 44.9±8.5 | 41.9±7.6^a | 46.0±7.5^{ab} | 52.6±9.7^b | 0.004 |
| VDd | mm | 5.1±3.5 | 5.5±3.1 | 4.4±2.4 | 5.8±6.2 | 0.503 |
| PVDs | mm | 4.8±1.8 | 5.1±2.3 | 4.6±1.4 | 4.5±0.80 | 0.579 |
| Emitral | m/s | 1.15±0.46 | 0.95±0.36^a | 1.3±0.47^b | 1.6±0.36^b | <0.001 |
| SIMCOL/SAG | - | 0.81±0.23 | 0.71±0.26^a | 0.89±0.15^b | 0.94±0.11^b | 0.005 |
| EQSOR | cm² | 0.09±0.07 | 0.06±0.04^a | 0.11±0.08^b | 0.15±0.09^b | 0.003 |
| Vmax Aorte | m/s | 1.3±0.26 | 1.2±0.30 | 1.2±0.19 | 1.3±0.30 | 0.789 |
| Volume d'éjection aortique | mL | 16.1±8.1 | 19.2±9.6^a | 13.0±4.2^b | 12.5±5.1^{ab} | 0.012 |
| Fraction de régurgitation | % | 35.3±16.1 | 27.3±12.3^a | 41.4±16.1^b | 49.1±13.4^b | <0.001 |
| PAPS | mmHg | 49.4±28.9 | 39.5±18.6^a | 51.3±32.3^{ab} | 77.0±31.9^b | 0.004 |
| Volume télésystolique indexé | cm ³ /m ² | 18.7±8.9 | 18.4±8.5 | 17.0±9.5 | 23.8±7.9 | 0.190 |
| Volume télédiastolique indexé | cm³/m² | 65.3±21.3 | 58.1±18.5^a | 65.8±20.7^a | 89.5±14.7^b | 0.001 |
| Fraction d'éjection (méthode Simpson) | % | 71.1±9.8 | 68.4±9.6 | 74.0±9.9 | 73.3±8.9 | 0.122 |
| Index de sphéricité | - | 1.3±0.2 | 1.4±0.2 | 1.3±0.2 | 1.3±0.2 | 0.267 |

Emitral : vitesse de l'onde protodiastolique mitrale; EQSOR : surface de l'orifice régurgitant; FR : fraction de raccourcissement; LA/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique; PPVGd : épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en diastole; PPVGs : épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en systole; SIMCOL/SAG : surface maximale de régurgitation / surface de l'atrium gauche; PVDs : épaisseur de la paroi du ventricule droit en systole; SIVd : épaisseur du septum interventriculaire en diastole; SIVs : épaisseur du septum interventriculaire en systole; VDd : diamètre du ventricule droit en diastole; VGd : diamètre du ventricule gauche en diastole; Vmax Aorte : vitesse maximale du flux aortique systolique; VGs : diamètre du ventricule gauche en systole
a, b, c : lorsque les exposants sont différents, la différence entre les groupes est significative (P < 0.05)

4.1.3) Paramètres échographiques rénaux

Les valeurs des RI n'ont pas été obtenues chez certains animaux ne supportant pas la contention. Les valeurs de RI de l'artère rénale droite n'ont été obtenues que sur 30/55 chiens. Les valeurs manquaient pour 13/28 chiens du stade 1, 9/19 du stade 2 et 3/8 du stade 3. Les valeurs de RI de l'artère interlobaire droite n'ont été obtenues que sur 36/55 chiens. Les valeurs manquaient pour 9/28 chiens du stade 1, 6/19 du stade 2 et 4/8 du stade 3. Les valeurs du RI de l'artère arquée droite n'ont été obtenues que sur 29/55 chiens. Les valeurs manquaient pour 12/28 chiens du stade 1, 9/19 du stade 2 et 5/9 du stade 3.

Les valeurs du RI de l'artère rénale gauche n'ont été obtenues que sur 45/55 chiens. Les valeurs manquaient pour 4/28 chiens du stade 1, 2/19/ du stade 2 et 4/9 du stade 3. Les valeurs de RI de l'artère interlobaire gauche ont été obtenues sur 52/55 chiens. Les valeurs manquaient pour 1/28 chiens du stade 1 et 2/8 du stade 3. Les valeurs du RI de l'artère arquée gauche n'ont été obtenues que sur 46/55 chiens. Les valeurs manquaient pour 2/28 chiens du stade 1, 3/19 du stade 2 et 4/9 du stade 3.

Le RI des artères interlobaires du rein droit des chiens du stade 3 était significativement plus élevé (0.77 ± 0.06 ; $P=0.004$) que celui des chiens en stade 1 (0.64 ± 0.05). Le RI des artères interlobaires du rein gauche était différent ($P < 0.001$) entre chaque stade et présentait une augmentation avec la sévérité de la maladie valvulaire (0.62 ± 0.05 en stade 1, 0.67 ± 0.08 en stade 2 et 0.76 ± 0.08 en stade 3). Le RI des artères rénales et arquées ainsi que les dimensions des reins n'étaient pas différents entre les groupes. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8 : Comparaison des variables échographiques rénales en fonction du stade ISACHC dans une population de 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. Les variables présentant une différence significative entre les stades sont présentées en gras.

| Rein | Variable | Unité | Total | Stade ISACHC | | | P |
|--------|------------------------------------|-------|------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------|
| | | | | 1 | 2 | 3 | |
| Droit | Longueur | mm | 32.2±22.8 | 29.6±22.9 | 30.2±24.5 | 48.2±11.5 | 0.248 |
| | Hauteur (CL) | mm | 17.9±12.9 | 16.1±12.6 | 17.3±14.0 | 26.9±8.4 | 0.245 |
| | Hauteur (CT) | mm | 17.2±12.9 | 15.0±12.5 | 17.7±14.3 | 25.7±9.0 | 0.329 |
| | Largeur | mm | 19.2±15.4 | 15.6±14.6 | 20.9±17.0 | 30.4±10.2 | 0.203 |
| | RI de l'artère rénale | - | 0.68±0.08 | 0.71±0.09 | 0.64±0.05 | 0.69±0.07 | 0.054 |
| | RI de l'artère interlobaire | - | 0.67±0.07 | 0.64±0.05^a | 0.68±0.08^{ab} | 0.77±0.06^b | 0.004 |
| | RI de l'artère arquée | - | 0.64±0.08 | 0.64±0.08 | 0.63±0.08 | 0.65±0.14 | 0.803 |
| Gauche | Longueur | mm | 33.5±22.3 | 35.4±22.1 | 29.1±24.0 | 37.9±19.6 | 0.573 |
| | Hauteur (CL) | mm | 20.0±13.0 | 20.5±13.0 | 18.3±13.9 | 22.6±11.2 | 0.750 |
| | Hauteur (CT) | mm | 18.8±12.8 | 19.0±13.0 | 18.3±13.8 | 19.8±10.3 | 0.967 |
| | Largeur | mm | 21.5±14.6 | 22.1±15.1 | 20.4±15.6 | 22.5±11.1 | 0.921 |
| | RI de l'artère rénale | - | 0.69±0.08 | 0.68±0.08 | 0.71±0.08 | 0.68±0.08 | 0.500 |
| | RI de l'artère interlobaire | - | 0.65±0.08 | 0.62±0.05^a | 0.67±0.08^b | 0.76±0.08^c | <0.001 |
| | RI de l'artère arquée | - | 0.65±0.08 | 0.65±0.10 | 0.65±0.07 | 0.64±0.07 | 0.909 |

CL : coupe longitudinale; CT : coupe transversale; RI : indice de résistance

a, b, c : lorsque les exposants sont différents, la différence entre les groupes est significative (P<0.05)

4.1.4) Variables plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine ont augmenté avec le stade ISACHC. La différence est statistiquement significative entre le stade 3 et les stades plus précoces ($P < 0.001$). La concentration plasmatique de NT-proBNP n'était disponible que pour 33 chiens (15/28 du stade 1, 13/19 du stade 2 et 5/8 du stade 3). La concentration a augmenté avec le stade et était significativement différente ($P < 0.05$) entre chaque stade. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 9.

Tableau 9 : Variables biochimiques plasmatiques mesurées chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade clinique ISACHC.

| Variable | Unité | Total | Stade ISACHC | | | P |
|-------------------|---------------|------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | |
| NT-proBNP | pmol/L | 1043±1260 | 309±127^a | 921±571^b | 3561±1291^c | <0.001 |
| Glucose | mmol/L | 5.5±1.6 | 5.4±2.0 | 5.4±0.73 | 5.7±1.5 | 0.860 |
| Urée | mmol/L | 8.9±9.0 | 5.4±2.7^a | 8.8±6.8^a | 21.7±15.4^b | <0.001 |
| Créatinine | µmol/L | 88.6±43.9 | 76.3±20.6^a | 83.5±22.9^a | 143.9±87.9^b | <0.001 |
| Sodium | mmol/L | 146.2±6.0 | 146.4±4.0 | 146.8±5.7 | 143.9±11.0 | 0.486 |
| Potassium | mmol/L | 4.0±0.5 | 4.1±0.5 | 4.0±0.4 | 3.9±0.3 | 0.528 |
| Chlorures | mmol/L | 113.7±6.0 | 114.8±4.1 | 114.0±5.9 | 109.0±9.9 | 0.052 |
| Calcium | mmol/L | 2.6±0.2 | 2.6±0.2 | 2.6±0.2 | 2.5±0.3 | 0.659 |
| Phosphates | mmol/L | 1.5±0.6 | 1.5±0.6 | 1.4±0.4 | 1.8±0.7 | 0.140 |
| Cholestérol | mmol/L | 6.1±1.9 | 6.4±2.1 | 6.0±1.5 | 5.1±1.9 | 0.216 |
| Triglycérides | mmol/L | 0.61±0.50 | 0.52±0.36 | 0.70±0.66 | 0.74±0.52 | 0.370 |
| Protéines totales | g/L | 59.2±8.7 | 58.8±7.5 | 60.4±9.4 | 58.1±11.6 | 0.768 |
| ASAT | U/L | 35.5±15.8 | 36.5±18.4 | 34.9±14.4 | 33.8±9.0 | 0.895 |
| ALAT | U/L | 69.4±55.7 | 68.2±53.6 | 78.7±66.0 | 51.4±33.1 | 0.510 |
| CK | U/L | 144±230 | 176±311 | 114±97 | 108±50 | 0.598 |
| PAL | U/L | 225±435 | 244±509 | 235±404 | 135±166 | 0.820 |

ALAT : alanine amino transférase; ASAT : aspartate amino transférase; CK : créatine kinase; PAL : phosphatase alcaline

a, b, c : lorsque les exposants sont différents, la différence entre les groupes est significative ($P < 0.05$)

Le pourcentage total de chiens azotémiques est de 27.3%. Le pourcentage de chiens azotémiques augmente avec le stade; 7.1% des chiens en stade 1 sont azotémiques, 31.6% des chiens en stade 2 et 87.5% des chiens en stade 3 ($P < 0.001$).

4.2) Effet du statut azotémique

Les chiens azotémiques étaient plus âgés ($P=0.002$), recevaient une dose plus élevée de furosémide ($P<0.001$) et avaient une concentration plasmatique de NT-proBNP plus élevée ($P<0.001$) que les chiens non-azotémiques. La vitesse de l'onde protodiastolique mitrale ($P=0.015$), la surface de l'orifice de régurgitation ($P=0.043$), la fraction de régurgitation ($P=0.001$) et la pression artérielle pulmonaire systolique ($P=0.009$) étaient de même plus élevées chez les chiens azotémiques. Le RI des artères interlobaires droite et gauche étaient plus élevés ($P<0.001$ pour les deux) chez les chiens azotémiques (respectivement 0.75 ± 0.06 et 0.74 ± 0.08) que chez les chiens non azotémiques (respectivement 0.65 ± 0.06 et 0.62 ± 0.05). La concentration plasmatique de triglycérides était plus élevée chez les chiens azotémiques ($P=0.031$). L'ensemble des résultats significatifs est présenté dans le tableau 10.

Tableau 10 : Analyse des variables échocardiographiques et biologiques en fonction du statut azotémique chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. Seules les variables qui présentent une différence significative sont représentées.

| Variable | Unité | Non-azotémiques | Azotémiques | P |
|--|-----------------|-----------------|-------------|--------|
| Age | année | 10.0±3.7 | 13.3±2.4 | 0.002 |
| Dose furosémide | mg/kg/j | 0.28±1.0 | 2.0±2.2 | <0.001 |
| NT-proBNP | pmol/L | 610±563 | 2648±1825 | <0.001 |
| LA/Ao | - | 1.28±0.57 | 2.00±0.54 | <0.001 |
| Vitesse de l'onde protodiastolique mitrale | m/s | 1.1±0.42 | 1.4±0.47 | 0.015 |
| Surface de l'orifice régurgitant | cm ² | 0.08±0.06 | 0.12±0.08 | 0.043 |
| Fraction de régurgitation | % | 31.2±15.1 | 46.4±13.7 | 0.001 |
| Pression artérielle pulmonaire systolique | mmHg | 43.0±25.1 | 65.6±32.1 | 0.009 |
| RI de l'artère interlobaire droite | - | 0.65±0.06 | 0.75±0.06 | <0.001 |
| RI de l'artère interlobaire gauche | - | 0.62±0.05 | 0.74±0.08 | <0.001 |
| Urée | mmol/L | 5.3±2.2 | 18.6±12.6 | <0.001 |
| Créatinine | μmol/L | 75.6±19.1 | 123.4±68.2 | <0.001 |
| Triglycérides | mmol/L | 0.52±0.33 | 0.85±0.76 | 0.031 |

LA/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

Les RI des artères interlobaires augmentent avec le stade d'insuffisance cardiaque et sont plus élevés chez les chiens azotémiques. Afin de préciser le lien entre les RI d'une part et la sévérité de l'insuffisance cardiaque et le développement de l'azotémie d'autre part, la relation

entre les variables échocardiographiques et biochimiques affectées par le stade de la MVDM et les RI a été étudié à l'aide d'un modèle général linéaire.

4.3) Effets des variables échocardiographiques et biologiques sur les indices de résistance des artères interlobaires

Seules les variables présentant une différence significative entre les stades de la MVDM sont étudiées ici.

4.3.1) Effets des variables échocardiographiques et biologiques sur les indices de résistance de l'artère interlobaire droite

Le RI de l'artère interlobaire droite a augmenté avec l'âge ($P=0.04$, $R^2=0.093$), la dose de furosémide ($P<0.001$, $R^2=0.395$), la concentration plasmatique de NT-proBNP ($P=0.002$, $R^2=0.288$), le rapport LA/Ao ($P<0.001$, $R^2=0.316$), la fraction de raccourcissement ($P=0.028$, $R^2=0.109$), la fraction de régurgitation ($P=0.011$, $R^2=0.153$), la pression artérielle pulmonaire systolique ($P=0.034$, $R^2=0.106$), la concentration plasmatique de l'urée ($P<0.001$; $R^2=0.450$) et de la créatinine ($P=0.002$, $R^2=0.237$). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 11.

Tableau 11 : Effets des variables échocardiographiques et biologiques sur l'indice de résistance de l'artère interlobaire droite testés à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire droite = $\mu + a \times \text{variable} + b$). Seules les variables avec une valeur de $P<0.05$ sont représentées.

| Variable | Unité | Coefficient a | Constante b | P | R ² |
|------------------------------|---------|-------------------------|-------------|--------|----------------|
| Age | année | 0.007 | 0.597 | 0.040 | 0.093 |
| Dose furosémide | mg/kg/j | 0.026 | 0.654 | <0.001 | 0.395 |
| NT-proBNP | pmol/L | 0.031 .10 ⁻³ | 0.636 | 0.002 | 0.288 |
| LA/Ao | - | 0.072 | 0.568 | <0.001 | 0.316 |
| Fraction de raccourcissement | % | 0.003 | 0.528 | 0.028 | 0.109 |
| Fraction de régurgitation | % | 0.002 | 0.607 | 0.011 | 0.153 |
| PAPS | mmHg | 0.001 | 0.635 | 0.034 | 0.106 |
| Urée | mmol/L | 0.007 | 0.617 | <0.001 | 0.450 |
| Créatinine | μmol/L | 0.001 | 0.572 | 0.002 | 0.237 |

LA/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

Les variables qui avaient un effet significatif sur le RI de l'artère interlobaire droite ont été testées deux à deux à l'aide du modèle général linéaire suivant : $RI \text{ interlobaire droite} = \mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + \varepsilon$ (où μ est la moyenne, a et b des coefficients et ε la résiduelle). Deux modèles associant le rapport LA/Ao et la concentration plasmatique de la créatinine ou de l'urée étaient statistiquement significatifs (tableau 12). Ils permettaient d'expliquer respectivement 42.0 et 51.6 % de la variabilité du RI de l'artère interlobaire droite.

Tableau 12 : Effet de deux variables sur le RI de l'artère interlobaire droite testé à l'aide d'un modèle général linéaire ($RI \text{ interlobaire droite} = \mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + \varepsilon$) chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative.

| Coefficient a | Variable 1 | P | Coefficient b | Variable 2 | P | ε | R ² |
|---------------|------------|-------|---------------|------------|--------|---------------|----------------|
| 0.040 | LA/Ao | 0.023 | 0.005 | Urée | <0.001 | 0.572 | 0.516 |
| 0.058 | LA/Ao | 0.002 | 0.001 | Créatinine | 0.012 | 0.518 | 0.420 |

LA/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte

Le modèle à trois variables (LA/Ao, urée et créatinine) n'était pas significatif.

4.3.2) Effets des variables échocardiographiques et biologiques sur les indices de résistance de l'artère interlobaire gauche

Le RI de l'artère interlobaire gauche a augmenté avec l'âge ($P < 0.001$, $R^2 = 0.222$), la dose de furosémide ($P = 0.012$, $R^2 = 0.390$), la concentration plasmatique de NT-proBNP ($P < 0.001$, $R^2 = 0.386$), le rapport LA/Ao ($P < 0.001$, $R^2 = 0.335$), la fraction de régurgitation ($P < 0.001$, $R^2 = 0.309$), la surface de l'orifice régurgitant (EQSOR) ($P = 0.001$, $R^2 = 0.191$), la concentration plasmatique de l'urée ($P < 0.001$, $R^2 = 0.473$) et de la créatinine ($P < 0.001$, $R^2 = 0.358$). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 13.

Tableau 13 : Effets des variables échographiques et biologiques sur l'indice de résistance de l'artère interlobaire gauche testés à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{variable} + b$). Seules les variables avec une valeur de $P < 0.05$ sont représentées.

| Variable | Unité | Coefficient a | Constante b | p | R ² |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------|--------|----------------|
| Age | année | 0.010 | 0.540 | <0.001 | 0.222 |
| Dose furosémide | mg/kg/j | 0.030 | 0.631 | <0.001 | 0.390 |
| NT-proBNP | pmol/L | 0.034 .10 ⁻³ | 0.613 | <0.001 | 0.386 |
| LA/Ao | - | 0.071 | 0.548 | <0.001 | 0.335 |
| Fraction de raccourcissement | % | 0.003 | 0.532 | 0.035 | 0.067 |
| SIMCOL/SAG | - | 0.102 | 0.571 | 0.028 | 0.075 |
| Surface de l'orifice régurgitant | cm ² | 0.511 | 0.607 | 0.001 | 0.191 |
| Fraction de régurgitation | % | 0.003 | 0.558 | <0.001 | 0.309 |
| PAPS | mmHg | 0.001 | 0.590 | <0.001 | 0.236 |
| Volume télédiastolique indexé | cm ³ /m ² | 0.001 | 0.575 | 0.024 | 0.080 |
| Urée | mmol/L | 0.006 | 0.601 | <0.001 | 0.473 |
| Créatinine | μmol/L | 0.001 | 0.559 | <0.001 | 0.358 |

LA/Ao : rapport des dimensions de l'atrium gauche sur l'aorte; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique; SIMCOL/SAG : surface maximale de régurgitation / taille de l'atrium gauche; VDD : diamètre du ventricule gauche en diastole

Les variables ayant un effet sur le RI de l'artère interlobaire gauche ont été testées deux à l'aide du modèle général linéaire suivant : RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + \varepsilon$ (où μ est la moyenne, a et b des coefficients et ε la résiduelle). 23 modèles avaient un effet significatif sur le RI de l'artère interlobaire gauche (tableau 14).

Tableau 14 : Effet de deux variables sur le RI de l'artère interlobaire gauche testé à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + \varepsilon$) chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative.

| Coefficient a | Variable 1 | P | Coefficient b | Variable 2 | P | ε | R ² |
|---------------|-----------------|--------|-------------------------|-----------------|--------|---------------|----------------|
| 0.039 | LA/Ao | 0.005 | 0.005 | Urée | <0.001 | 0.556 | 0.544 |
| 0.001 | FREG | 0.009 | 0.005 | Urée | <0.001 | 0.562 | 0.533 |
| 0.020 | Dose furosémide | 0.004 | 0.018 .10 ⁻³ | NT-proBNP | 0.048 | 0.617 | 0.533 |
| 0.001 | PAPS | 0.011 | 0.005 | Urée | <0.001 | 0.574 | 0.531 |
| 0.054 | LA/Ao | <0.001 | 0.001 | Créatinine | <0.001 | 0.502 | 0.529 |
| 0.015 | Dose furosémide | 0.023 | 0.004 | Urée | <0.001 | 0.605 | 0.517 |
| 0.023 | Dose furosémide | <0.001 | 0.002 | FREG | 0.001 | 0.571 | 0.513 |
| 0.021 | Dose furosémide | <0.001 | 0.001 | Créatinine | 0.001 | 0.575 | 0.511 |
| 0.005 | Age | 0.039 | 0.005 | Urée | <0.001 | 0.555 | 0.508 |
| 0.025 | Dose furosémide | <0.001 | 0.001 | PAPS | 0.002 | 0.590 | 0.498 |
| 0.001 | PAPS | 0.001 | 0.001 | Créatinine | <0.001 | 0.524 | 0.495 |
| 0.027 | Dose furosémide | <0.001 | 0.370 | EQSOR | 0.002 | 0.600 | 0.485 |
| 0.002 | FREG | 0.001 | 0.001 | Créatinine | <0.001 | 0.518 | 0.476 |
| 0.007 | Age | 0.006 | 0.025 | Dose furosémide | <0.001 | 0.562 | 0.468 |
| 0.007 | Age | 0.008 | 0.001 | Créatinine | <0.001 | 0.504 | 0.434 |
| 0.021 | Dose furosémide | 0.004 | 0.036 | LA/Ao | 0.038 | 0.584 | 0.430 |
| 0.281 | EQSOR | 0.040 | 0.001 | Créatinine | <0.001 | 0.549 | 0.400 |
| 0.054 | LA/Ao | 0.001 | 0.001 | PAPS | 0.025 | 0.538 | 0.384 |
| 0.046 | LA/Ao | 0.013 | 0.002 | FREG | 0.038 | 0.533 | 0.379 |
| 0.006 | Age | 0.028 | 0.002 | FREG | 0.001 | 0.514 | 0.362 |
| 0.008 | Age | 0.002 | 0.001 | PAPS | 0.004 | 0.517 | 0.362 |
| 0.008 | Age | 0.002 | 0.388 | EQSOR | 0.006 | 0.528 | 0.320 |
| 0.010 | Age | <0.001 | 0.001 | EDVINDEX | 0.017 | 0.472 | 0.293 |

EDVINDEX : volume ventriculaire gauche télédiastolique indexé; EQSOR : surface de l'orifice régurgitant; FREG : fraction de régurgitation; LA/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

Les variables ont ensuite été testées 3 par 3 à l'aide du modèle général linéaire suivant : RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + c \times \text{Variable 3} + \varepsilon$ (où μ est la moyenne, a, b et c des coefficients et ε la résiduelle). 11 modèles à 3 variables avaient un effet significatif sur le RI de l'artère interlobaire gauche (tableau 15). Parmi ces modèles, 10 présentaient un effet statistiquement significatif de la dose de furosémide, 6 de la concentration plasmatique de créatinine, 5 de l'âge du patient, 5 de la pression artérielle pulmonaire systolique et 4 de la concentration plasmatique de l'urée.

Tableau 15 : Effet de trois variables sur le RI de l'artère interlobaire gauche testé à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire gauche = $\mu + a$ x Variable 1 + b x Variable 2 + c x Variable 3 + ε) chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative.

| Coefficient a | Variable 1 | P | Coefficient b | Variable 2 | P | Coefficient c | Variable 3 | P | ε | R ² |
|---------------|-----------------|--------|---------------|-----------------|--------|---------------|------------|--------|---------------|----------------|
| 0.018 | Dose furosémide | 0.001 | 0.001 | PAPS | 0.002 | 0.001 | Créatinine | 0.001 | 0.544 | 0.601 |
| 0.018 | Dose furosémide | 0.001 | 0.001 | FREG | 0.004 | 0.001 | Créatinine | 0.005 | 0.541 | 0.579 |
| 0.014 | Dose furosémide | 0.021 | 0.001 | PAPS | 0.010 | 0.003 | Urée | 0.004 | 0.580 | 0.573 |
| 0.040 | LA/Ao | 0.004 | 0.001 | PAPS | 0.025 | 0.001 | Créatinine | <0.001 | 0.494 | 0.572 |
| 0.014 | Dose furosémide | 0.025 | 0.001 | FREG | 0.010 | 0.003 | Urée | 0.008 | 0.568 | 0.571 |
| 0.006 | Age | 0.015 | 0.022 | Dose furosémide | <0.001 | 0.001 | PAPS | 0.008 | 0.541 | 0.550 |
| 0.005 | Age | 0.025 | 0.019 | Dose furosémide | 0.001 | 0.001 | Créatinine | 0.003 | 0.532 | 0.550 |
| 0.021 | Dose furosémide | <0.025 | 0.259 | EQSOR | 0.030 | 0.001 | Créatinine | 0.008 | 0.566 | 0.548 |
| 0.005 | Age | 0.043 | 0.014 | Dose furosémide | 0.026 | 0.003 | Urée | 0.003 | 0.562 | 0.547 |
| 0.016 | Dose furosémide | 0.012 | 0.244 | EQSOR | 0.043 | 0.003 | Urée | 0.008 | 0.591 | 0.547 |
| 0.005 | Age | 0.022 | 0.001 | PAPS | 0.004 | 0.001 | Créatinine | <0.001 | 0.486 | 0.540 |
| 0.005 | Age | 0.021 | 0.023 | Dose furosémide | <0.001 | 0.309 | EQSOR | 0.009 | 0.551 | 0.530 |

EQSOR : surface de l'orifice régurgitant; FREG : fraction de régurgitation; LA/Ao : rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

5) Discussion

5.1) Caractéristiques de la population

Les chiens inclus dans cette étude étaient de petit format. Quinze races étaient représentées dont 27.2 % de CKC. La différence de poids entre les trois groupes n'était pas statistiquement significative. Les chiens en stade 2 et 3 étaient plus âgés (respectivement 11.9 ± 3.6 ans et 13.8 ± 1.0 ans) que les chiens en stade 1 (9.4 ± 3.6 ans; $P=0.003$). Ces données sont similaires à celles décrites dans la littérature. En effet, l'incidence de la MVDM augmente avec l'âge (Serfass *et coll.*, 2006). La population étudiée était donc représentative de celle des chiens atteints de MVDM.

La dose de furosémide a augmenté avec le stade de la MVDM ($P<0.001$). Les RI des artères interlobaires et gauche ont augmenté avec l'âge (respectivement $P=0.040$ et $P<0.001$) et la dose de furosémide ($P<0.001$ pour les deux). L'âge et la dose de furosémide représentent donc des facteurs de confusion.

5.2) Paramètres échocardiographiques

Notre étude a mis en évidence une augmentation significative du rapport LA/Ao, de la fraction de raccourcissement, de la régurgitation mitrale, de la pression artérielle pulmonaire systolique et une diminution du volume d'éjection aortique dans les stades avancés de MVDM. Ces modifications sont classiques chez les chiens atteints de MVDM (Nicolle *et coll.*, 2007; Serres *et coll.*, 2006) et sont des marqueurs de la sévérité de la maladie.

5.3) NT-proBNP

Nous avons observé une augmentation des concentrations en NT-proBNP (309 ± 127 pmol/L pour le stade 1, 921 ± 571 pmol/L pour le stade 2 et 3561 ± 1291 pmol/L pour le stade 3). La différence était significative entre chaque groupe ($P<0.001$). Une augmentation de la concentration plasmatique avait déjà été démontrée dans d'autres études (Oyama *et coll.*, 2008; Chetboul *et coll.*, 2009).

5.4) Azotémie

Les concentrations plasmatiques d'urée ($p<0.001$) et de créatinine ($p<0.001$) ont augmenté avec le stade ISACHC. Chez le chien insuffisant cardiaque, une augmentation de la

proportion de chiens azotémiques a déjà été démontrée (Nicolle *et coll.*, 2007). Le pourcentage de chiens azotémiques a augmenté avec le stade de l'insuffisance cardiaque. Les marqueurs échocardiographiques de la sévérité de la maladie (LA/Ao, vitesse de l'onde protodiastolique mitrale, surface de l'orifice régurgitant, fraction de régurgitation, pression artérielle pulmonaire systolique) étaient plus élevés chez les chiens azotémiques. Une augmentation de la fraction de raccourcissement, du rapport de la surface maximale de régurgitation sur la surface de l'atrium gauche et du rapport LA/Ao chez les chiens azotémiques atteints de MVDM avait déjà été observée (Nicolle *et coll.*, 2007).

L'augmentation de l'azotémie chez les chiens atteints de MVDM peut s'expliquer par trois mécanismes (Nicolle *et coll.*, 2007) : un effet du traitement, la progression d'une insuffisance rénale pré-existante ou par un effet direct de la MVDM sur la fonction rénale. Les chiens azotémiques recevaient des doses plus élevées de furosémide (2.0 ± 2.2 mg/kg/j) que les chiens non-azotémiques (0.28 ± 1.0 mg/kg/j). Un traitement associant l'énalapril et le furosémide entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée par rapport à un traitement à base d'énalapril seul (Hägström *et coll.*, 1996). Les chiens azotémiques sont également plus âgés; la progression d'une insuffisance rénale pré-existante pourrait être possible; néanmoins, l'âge n'a pas eu d'effet sur le DFG pendant une période de 4 ans chez des chiennes néphrectomisés (Finco *et coll.*, 2004), ni même sur des chiens sains (Quéau *et coll.*, 2007). Le développement de l'azotémie s'explique probablement par la progression de la MVDM ou par un effet du furosémide sur la fonction rénale.

5.5) Indices de résistance

Les résultats concernant l'échographie rénale sont inédits; aucune étude reliant l'insuffisance cardiaque aux paramètres échographiques rénaux n'a été publiée à notre connaissance chez le chien.

5.5.1) Valeurs d'indice de résistance

Les mesures de RI ont été plus délicates à réaliser sur le rein droit que sur le rein gauche; en effet, la position plus craniale du rein droit rend la fenêtre échographique plus difficile d'accès.

Les valeurs de RI rencontrées dans notre étude pour les chiens en stade 1 sont comparables à celles obtenues par d'autres auteurs chez le chien sain et comprises entre 0.61 et 0.66 (Nyland

et coll., 1993; Novellas *et coll.*, 2007; Novellas *et coll.*, 2008; Morrow *et coll.*, 1996; Koma *et coll.*, 2006).

Les chiens en stade 2 et 3 ont des valeurs de RI supérieures à celles décrites dans la littérature chez le chien sain. Les valeurs observées en stade 3 se rapprochent des valeurs décrites par Morrow *et coll.* chez le chien atteint d'insuffisance rénale aiguë (0.72 ± 0.08) ou de dysplasie rénale congénitale (0.73 ± 0.06) (Morrow *et coll.*, 1996).

5.5.2) Indice de résistance et stade de la maladie cardiaque

Notre étude met en évidence une augmentation de la valeur des RI des artères interlobaires avec le stade d'insuffisance cardiaque chez le chien atteint de maladie valvulaire dégénérative (RI interlobaire gauche : 0.62 ± 0.05 en stade 1 ISACHC, 0.67 ± 0.08 en stade 2 et 0.76 ± 0.08 en stade 3; la différence était significative entre chaque groupe; RI interlobaire droite : 0.64 ± 0.05 en stade 1, 0.68 ± 0.08 en stade 2 et 0.77 ± 0.06 en stade 3; la différence était significative entre les stades 1 et 3). Cette augmentation n'a été mise en évidence que pour les artères interlobaires droite et gauche. L'élévation des RI a été respectivement de 20% et 22% pour les artères interlobaires droites et gauche entre les stades 1 et 3, de 6% et 8% entre les stades 1 et 2 et de 13% et 13% entre les stades 2 et 3. Néanmoins, la variabilité liée à l'opérateur pour la mesure du RI des artères interlobaires est de 13% (Layssol *et coll.*, 2007). L'augmentation du RI des artères interlobaires est donc interprétable entre le stade 1 et le stade 3 et plus difficile entre les stades 2 et 3. Cette augmentation est le signe d'une augmentation de la résistance vasculaire rénale avec la progression de la MVDM.

5.5.3) Indice de résistance et paramètres échocardiographiques

Plusieurs paramètres échocardiographiques présentant des variations significatives avec le stade de la MVDM ont eu un effet significatif sur les RI. Le rapport LA/Ao explique 33.5% de la variation du RI de l'artère interlobaire gauche et la fraction de régurgitation explique 30.9% de cette variation. La régurgitation mitrale et la dilatation atriale gauche (tous deux directement liés) ont donc un impact assez important sur les RI. Cependant, aucune relation de cause à effet ne peut être établie à partir de ces résultats montrant des variations parallèles et significatives des variables testées et des RI. Cette remarque est valable aussi pour le NT-proBNP et les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine.

5.5.4) Indice de résistance et NT-proBNP

Le NT-proBNP avait un effet significatif sur les RI; le NT-proBNP est responsable de 38,6% de la variation du RI de l'artère interlobaire gauche. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le NT-proBNP est un biomarqueur reflétant la gravité de la MVD (une corrélation ayant été établie entre la concentration plasmatique de NT-proBNP et la fraction de régurgitation chez le chien atteint de MVD à la fois asymptomatique et symptomatique) (Chetboul et coll., 2009, Serres *et coll.*, 2009).

5.5.5) Indice de résistance et concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine

Les concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine augmentent quand les RI des artères interlobaires augmentent. La concentration plasmatique de l'urée explique 47.3% des variations du RI de l'artère interlobaire gauche. Les RI étaient plus élevés chez les chiens azotémiques que chez les chiens non-azotémiques. Notre étude a permis de montrer que l'ensemble des paramètres fonctionnels rénaux directs (RI) et indirects (urée et créatinine) étaient affectés par la MVDM. Nos résultats montrent également une relation entre les variations des paramètres échocardiographiques et les variables plasmatiques rénales d'une part, et les RI d'autre part, au cours de l'évolution de la MVDM. Ainsi, le modèle général linéaire à deux variables a montré aussi bien pour le RI de l'artère interlobaire droite et gauche que les variations du rapport LA/Ao et la concentration plasmatique de l'urée expliquaient conjointement 50-55% de la variabilité du RI de l'artère interlobaire.

5.6) Avantages de l'étude

Notre étude présente plusieurs avantages. Elle a été prospective. Les conditions étaient contrôlées (les chiens étaient à jeun depuis au moins 12 h et subissaient les mêmes examens dans le même ordre et dans les mêmes conditions). Les opérateurs et la méthode étaient validés pour l'échocardiographie (Chetboul *et coll.*, 2003) et pour l'échographie rénale (Layssol *et coll.*, 2007) et ont travaillé en aveugle (ils n'avaient pas connaissance des résultats biochimiques plasmatiques ni de la valeur des RI). Par ailleurs, l'utilisation d'un modèle général linéaire a permis de tester l'effet simultané de plusieurs variables sur les RI pour évaluer les facteurs possibles de confusion.

5.7) Limites de l'étude

Plusieurs limites sont à prendre en compte. L'étude est une comparaison de trois groupes de chiens différents, la variabilité individuelle est donc à prendre en compte. Pour s'affranchir de cette contrainte, il faudrait un effectif de chiens plus important ou un suivi longitudinal des chiens. Les traitements suivis par les chiens des trois groupes étaient aussi différents. Certains médicaments peuvent avoir une influence sur les paramètres mesurés au cours de l'étude. Par exemple, les chiens qui suivent un traitement composé d'énalapril et de furosémide ont une concentration plasmatique d'urée augmentée par rapport à ceux traités avec l'énalapril seul (Häggström *et coll.*, 1996). Ces traitements pourraient également avoir des répercussions hémodynamiques rénales, comme cela est suggéré ici, la dose de furosémide ayant un effet statistiquement significatif sur les RI des artères interlobaires. L'administration au long cours de bénazépril n'a pas d'effet démontré sur la concentration plasmatique de l'urée et de la créatinine (Atkins *et coll.*, 2002; The Bench study group *et coll.*, 2004). Néanmoins, cet effet « traitement » est incontournable puisque les chiens inclus dans l'étude étaient des chiens malades appartenant à des propriétaires et nécessitant un traitement.

En revanche, l'inclusion de chiens sains aurait été intéressante pour comparer les variables entre les chiens sains et les chiens atteints de MVD aux stades précoces. Néanmoins, les valeurs de RI des artères interlobaires observées en stade 1 sont cohérentes avec celles observées dans la littérature chez le chien sain (Nyland *et coll.*, 1993; Morrow *et coll.*, 1996; Rivers *et coll.*, 1997; Koma *et coll.*, 2006; Novellas *et coll.*, 2007; Novellas *et coll.*, 2008).

Toutes les valeurs de RI n'ont pas pu être obtenues chez les chiens les moins coopératifs. Pour le RI de l'artère interlobaire droite, seules 36/55 valeurs ont été obtenues alors que 52/55 valeurs ont été collectées pour l'artère interlobaire gauche. Les résultats concernant le RI de l'artère interlobaire droite doivent donc être interprétés avec prudence.

CONCLUSION

Les RI rénaux n'avaient jamais été étudiés chez le chien atteints de MVDM. Notre étude a révélé une augmentation des RI des artères interlobaires entre le stade 1 et le stade 3 de la classification ISACHC. La résistance vasculaire rénale est donc accrue dans les stades avancés de la maladie cardiaque. Cette augmentation est accompagnée par une hausse des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine.

Même si l'urémie explique près de 50% de la variabilité RI de l'artère interlobaire gauche, la relation de cause à effet entre le développement de l'azotémie et l'élévation des RI n'est cependant pas démontrée par nos résultats. La signification physiopathologique exacte de l'augmentation de la résistance vasculaire rénale chez le patient cardiaque reste aussi à préciser. S'agit-il d'une composante pré-rénale conduisant par la suite au développement d'un déficit fonctionnel rénal ou, au contraire, d'une conséquence hémodynamique du développement d'une altération rénale ? Par ailleurs, l'effet du traitement, notamment des diurétiques, sur l'hémodynamique rénale pourrait expliquer aussi ces modifications au cours de la progression de l'insuffisance cardiaque.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour répondre à ces questions et évaluer l'intérêt de la mesure des RI dans le pronostic tant cardiaque que rénal, et l'efficacité des traitements chez le chien atteint de MVD.

Direction de l'Enseignement et de la Vie Universitaire

AGREMENT ADMINISTRATIF

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

Mr DASTE Thomas

a été admis(e) sur concours en 2005

a obtenu son certificat de fin de scolarité le 11 JUIN 2009

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

Mr DASTE Thomas

intitulée

« Paramètres échographiques rénaux en fonction du stade de la maladie valvulaire dégénérative et du statut azotémique chez le chien. »

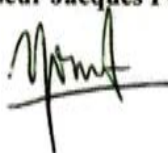
Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Hervé LEFEBVRE



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



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Jacques POURRAT



Vu le : 13 OCT. 2010
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER



SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 13 |
| PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 15 |
| 1) Rappels sur la maladie valvulaire dégénérative..... | 16 |
| 2) Effet de l'insuffisance cardiaque sur la fonction rénale..... | 18 |
| 2.1) Données chez l'homme insuffisant cardiaque..... | 19 |
| 2.1.1) Prévalence de l'insuffisance rénale chez l'homme insuffisant cardiaque..... | 19 |
| 2.1.2) Valeur pronostique du statut rénal chez l'homme atteint d'insuffisance cardiaque | 20 |
| 2.2) Données chez le chien atteint de maladie valvulaire dégénérative | 22 |
| 2.3) Mécanismes neurohumoraux ayant un effet sur la fonction rénale lors de maladie valvulaire dégénérative..... | 23 |
| 2.3.1) Système nerveux sympathique..... | 23 |
| 2.3.2) Système rénine-angiotensine-aldostérone..... | 24 |
| a) Physiopathologie du système-rénine-angiotensine-aldostérone..... | 24 |
| b) Implication du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la MVDM | 26 |
| 2.3.3) Peptides natriurétiques..... | 27 |
| a) Facteur atrial natriurétique..... | 27 |
| b) Peptide natriurétique de type B | 28 |
| 2.3.4) Endothéline..... | 30 |
| 3) Les indices de résistance rénaux..... | 31 |
| 3.1) Rappels sur la technique Doppler..... | 31 |
| 3.2) Mesure des indices de résistance rénaux..... | 32 |
| 3.3) Valeurs physiologiques des indices de résistance rénaux chez le chien..... | 33 |
| 3.4) Variations liées au site artériel de mesure et à la sédation | 34 |
| 3.4.1) Variations liées au site artériel de mesure..... | 34 |
| 3.4.2) Variations liées à l'anesthésie ou la sédation..... | 34 |
| 3.5) Facteurs de variation physiologiques des indices de résistance | 35 |
| 3.5.1) Age..... | 35 |
| 3.5.2) Résistance vasculaire..... | 35 |
| 3.5.3) Fréquence cardiaque..... | 35 |
| 3.5.4) Sexe..... | 35 |
| 3.6) Utilisation à visée diagnostique et pronostique des indices de résistance rénaux chez l'homme..... | 36 |
| 3.7) Intérêt clinique des indices de résistance rénaux chez le chien..... | 37 |
| PARTIE EXPERIMENTALE | 39 |
| 1) Hypothèse | 40 |
| 2) Objectifs de l'étude..... | 40 |
| 3) Matériels et méthodes..... | 40 |
| 3.1) Sélection des animaux..... | 40 |
| 3.2) Plan de l'étude | 41 |
| 3.3) Echocardiographie | 41 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4) Echographie rénale | 42 |
| 3.5) Prélèvement sanguin et dosages plasmatiques..... | 43 |
| 3.6) Analyses statistiques..... | 44 |
| 4) Résultats..... | 45 |
| 4.1) Effet du stade de l'insuffisance cardiaque..... | 45 |
| 4.1.1) Caractéristiques de la population..... | 45 |
| 4.1.2) Variables échocardiographiques..... | 46 |
| 4.1.3) Paramètres échocardiographiques rénaux..... | 48 |
| 4.1.4) Variables plasmatiques..... | 50 |
| 4.2) Effet du statut azotémique..... | 51 |
| 4.3) Effets des variables échocardiographiques et biologiques sur les indices de résistance des artères interlobaires | 52 |
| 4.3.1) Effets des variables échocardiographiques et biologiques sur les indices de résistance de l'artère interlobaire droite..... | 52 |
| 4.3.2) Effets des variables échocardiographiques et biologiques sur les indices de résistance de l'artère interlobaire gauche..... | 53 |
| 5) Discussion..... | 57 |
| 5.1) Caractéristiques de la population..... | 57 |
| 5.2) Paramètres échocardiographiques..... | 57 |
| 5.3) NT-proBNP..... | 57 |
| 5.4) Azotémie..... | 57 |
| 5.5) Indice de résistance..... | 58 |
| 5.5.1) Valeurs d'indice de résistance..... | 58 |
| 5.5.2) Indice de résistance et stade de la maladie cardiaque..... | 59 |
| 5.5.3) Indice de résistance et paramètres échocardiographiques..... | 59 |
| 5.5.4) Indice de résistance et NT-proBNP..... | 60 |
| 5.5.5) Indice de résistance et concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine.... | 60 |
| 5.6) Avantages de l'étude..... | 60 |
| 5.7) Limites de l'étude..... | 60 |
| CONCLUSION..... | 63 |
| Index des tableaux et figures..... | 67 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 69 |

Index des tableaux et figures

- Figure 1** : Schéma simplifié des effets de la maladie valvulaire dégénérative sur la fonction rénale. p. 18
- Figure 2** : Incidence cumulée des admissions à l'hôpital pour aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive ou des décès dus à une défaillance cardiovasculaire en fonction du débit de filtration glomérulaire (mL/min/1.73 m²) au cours du temps, d'après Hillege *et coll.*, 2006. p. 21
- Figure 3** : Régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. p. 25
- Figure 4** : Schéma simplifié du fonctionnement de la technique Doppler. p. 31
- Figure 5** : Mesure d'un indice de résistance d'une artère interlobaire. p. 32
- Figure 6** : Indices de résistance des artères interlobaires en fonction du stade de l'insuffisance rénale chronique chez 140 patients humains. Chaque boîte montre la médiane, les quartiles et les valeurs extrêmes pour chaque catégorie de patient, d'après Heine *et coll.*, 2007. p. 36
- Tableau 1** : Paramètres de la fonction rénale chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque gauche asymptomatique et symptomatique, d'après Dries *et coll.*, 2000. p. 19
- Tableau 2** : Concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine, rapport urée sur créatinine chez 124 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative, d'après Nicolle *et coll.*, 2007. p. 23
- Tableau 3** : Paramètres rénaux suite à l'administration de peptide natriurétique de type A chez 6 chiens, avant et après induction expérimentale par pacing d'une insuffisance cardiaque, d'après Riegger *et coll.*, 1998. p. 28
- Tableau 4** : Concentrations plasmatiques de NT-proBNP, de créatinine et d'urée chez 72 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative asymptomatique, d'après Chetboul *et coll.*, 2009. p. 29
- Tableau 5** : Valeurs des indices de résistances rénaux chez le chien sain. p. 33
- Tableau 6** : Caractéristiques des 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. p. 45
- Tableau 7** : Comparaison des variables échocardiographiques en fonction du stade ISACHC dans une population de 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. Les variables présentant une différence significative entre les stades sont présentées en gras. p. 47
- Tableau 8** : Comparaison des variables échographiques rénales en fonction du stade ISACHC dans une population de 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. Les variables présentant une différence significative entre les stades sont présentées en gras. p. 49
- Tableau 9** : Variables biochimiques plasmatiques mesurées chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative en fonction du stade clinique ISACHC. p. 50

Tableau 10 : Analyse des variables échocardiographiques et biologiques en fonction du statut azotémique chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. Seules les variables qui présentent une différence significative sont représentées. p. 51

Tableau 11 : Effets des variables échographiques et biologiques sur l'indice de résistance de l'artère interlobaire droite testés à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{variable} + b$). Seules les variables avec une valeur de $P < 0.05$ sont représentées. p. 52

Tableau 12 : Effet de deux variables sur le RI de l'artère interlobaire droite testé à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire droite = $\mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + \varepsilon$) chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. p. 53

Tableau 13 : Effets des variables échographiques et biologiques sur l'indice de résistance de l'artère interlobaire gauche testés à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{variable} + b$). Seules les variables avec une valeur de $P < 0.05$ sont représentées. p. 54

Tableau 14 : Effet de deux variables sur le RI de l'artère interlobaire gauche testé à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + \varepsilon$) chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. p. 55

Tableau 15 : Effet de trois variables sur le RI de l'artère interlobaire gauche testé à l'aide d'un modèle général linéaire (RI interlobaire gauche = $\mu + a \times \text{Variable 1} + b \times \text{Variable 2} + c \times \text{Variable 3} + \varepsilon$) chez 55 chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative. p. 56

BIBLIOGRAPHIE

AMBERGER C, GLARDON O, LOMBARD CW, Validité des examens complémentaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par endocardiose mitrale : étude à partir de 106 cas. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1995, **30**, 659-670

ASANO K, MASUDA K, OKUMURA M, *et coll.*, Association between exogenous atrial natriuretic peptide and hemodynamics in dogs with congestive heart failure produced by experimental mitral regurgitation. *J Vet Med Sci*, 2001, **63**, 243-50

ATKINS CE, BROWN WA, COATS JR, *et coll.*, Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, **221**, 654-658

BEARDOW AW, BUCHANAN JW, Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 1993, **203**, 1023-1029

BOSWOOD A, MURPHY A, The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. *J Vet Cardiol*, 2006, **8**, 1-9

BRAUNWALD E, BRISTOW MR, Congestive heart failure : fifty years of progress. *Circulation*, 2000, **102**, IV14-23

BUCHANAN JW, Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*, 1977, **21**, 75-106

BUDE RO, RUBIN JM, Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*, 1999, **211**, 411-417

CHETBOUL V, CONCORDET D, POUCHELON JL, *et coll.*, Effects of inter- and intra-observer variability on echocardiographic measurements in awake cats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2003, **50**, 326-331

CHETBOUL V, ATHANASSIADIS N, CONCORDET D, *et coll.*, Observer-dependent variability of quantitative clinical endpoints: the example of canine echocardiography. *J Vet Pharmacol Therap*, 2004, **27**, 49-56

CHETBOUL V, SERRES F, TISSIER R, *et coll.*, Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2009, **23**, 984-994

CHETBOUL V, TISSIER R, VILLARET F, *et coll.*, Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, écho-Doppler de l'endocardiose mitrale chez le Cavalier King Charles en France : étude rétrospective de 451 cas (1995 à 2003). *Can Vet J*, 2004, **45**, 1012-1015

DANIELS LB, MAISEL AS, Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**, 2357-2368

- DRIES DL, EXNER DV, DOMANSKI MJ, *et coll.*, The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**, 681-9
- ERIKSEN R, VEGSUNDVAAG J, HOLE T, *et coll.*, Hepatic and renal haemodynamic changes in congestive heart disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2006, **126**, 743-6
- FINCO DR, BROWN SA, CROWELL WA, *et coll.*, Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs. *Am J Vet Res*, 2004, **55**, 1282-1290
- GHAFOORI M, SHIVA SH, The relation between serum creatinine and renal resistance index in parenchymal kidney disease. *Iran J Radiol*, 2007, **4**, 109-112
- GOUNI V, SERRES FJ, POUCHELON JL, *et coll.*, Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Vet Med Assoc*, 2007, **231**, 399-406
- HÄGGSTRÖM J, HANSSON K, KARLBERG BE, *et coll.*, Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King-Charles Spaniels. *Am J Vet Res*, 1994, **55**, 698-703
- HÄGGSTRÖM J, HANSSON K, KARLBERG BE, *et coll.*, Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *Am J Vet Res*, 1996, **57**, 1645-52
- HEINE GH, REICHART B, ULRICH C, *et coll.*, Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, **22**, 163-170
- HILLEGE HL, GIRBES ARJ, DE KAM PJ, *et coll.*, Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000, **102**, 203-210
- HILLEGE HL, NITSCH D, PFEFFER MA, *et coll.*, Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 2006, **113**, 671-678
- INTERNATIONAL SMALL ANIMAL CARDIAC HEALTH COUNCIL. Appendix A: Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. In: FOX PR, SISSON D, MOÏSE NS., eds. *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999, 883-901
- KEOGAN MT, KLIEWER MA, HERTZBERG BS, *et coll.*, Renal resistive indexes : variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology*, 1996, **199**, 165-169
- KOMA LM, KIRBEGER RM, SCHOLTZ L, Doppler ultrasonographic changes in the canine kidney during normovolemic anemia. *Res Vet Sci*, 2006, **80**, 96-102

- KVART C, HÄGGSTRÖM J, PEDERSEN HD, *et coll.*, Acquired valvular heart disease. In : ETTINGER SJ, FELDMAN EC, editors. *Textbook of veterinary internal medicine*. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2000, 787-800
- LAYSSOL-LAMOUR C, QUEAU Y, CONCORDET D, *et coll.*, Repeatability of kidney ultrasound examination in the healthy dog. *J Vet Intern Med*, 2007, **21**, 601
- LERMAN A, HILDEBRAND FL Jr, AARHUS LL, *et coll.*, Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation*, 1991, **83**, 1808-1814
- LEFEBVRE HP, TOUTAIN PL, ACE inhibitors and renal diseases. *J Vet Pharmacol Therap*, 2004, **27**, 265-281
- LOHMEIER TE, MIZELLE HL, REINHART GA, MONTANI JP, Influence of angiotensin on the early progression of heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, **278**, 74-86
- LUCHNER A, STEVENS TL, BORGESON DD, *et coll.*, Angiotensin II in the evolution of experimental heart failure. *Hypertension*, 1996, **28**, 472-477
- MALIK R, HUNT GB, ALLAN GS, Prevalence of mitral valve insufficiency in Cavalier King-Charles Spaniels. *Vet Rec*, 1992, **130**, 302-303
- MANJUNATH G, TIGHIOUART H, CORESH J, *et coll.*, Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney International*, 2003, **63**, 1121-1129
- MCCLELLAN WM, LANGSTON RD, PRESLEY R, Medicare patient with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 1912-1919
- MIÑO N, ESPINO L, BARREIRO A, Effects of medetomidine on Doppler variables of major abdominal arteries in normal dogs. *Vet Res Commun*, 2008, **32**, 175-186
- MITCHELL SK, TOAL RL, DANIEL GB, *et coll.*, Evaluation of renal hemodynamics in awake and isoflurane anesthetized cats with pulsed-wave Doppler and quantitative renal scintigraphy. *Vet Radiol Ultrasound*, 1998, **39**, 451-458
- MOTTE S, VAN BENEDEN N R, MOTTE J, *et coll.*, Early activation of cardiac and renal endothelin systems in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, **285**, H2482-H2491
- MORROW KL, SALMAN MD, LAPPIN MR, *et coll.*, Comparison of the resistive index to clinical parameters in dogs with renal disease. *Vet Radiol Ultrasound*, 1996, **37**, 193-199
- MOSTBECK GH, GÖSSINGER HD, MALLEK R, *et coll.*, Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology*, 1990, **175**, 511-513
- NICOLLE AP, CHETBOUL V, ALLERHEILIGEN T, *et coll.*, Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *J Vet Intern Med*, 2007, **21**, 943-9

- NOVELLAS R, DE GOPEGUI RR, ESPADA Y, Effects of sedation with midazolam and butorphanol on resistive and pulsatility indices in healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 2007, **48**, 276–280
- NOVELLAS R, DE GOPEGUI RR, ESPADA Y, Increased renal vascular resistance in dogs with hepatic disease. *Vet J*, 2008, **178**, 257–262
- NOVELLAS R, DE GOPEGUI RR, ESPADA Y, Determination of renal vascular resistance in dogs with diabete mellitus and hyperadrenocorticism. *Vet Rec*, 2008, **163**, 592-596
- NOVELLAS R, DE COPEGUI RR, ESPADA Y, Assessment of renal vascular resistance and blood pressure in dogs and cats with renal disease. *Vet Rec*, 2010, **166**, 618-623
- NYLAND TJ, FISHER PE, DOVERSPIKE M, *et coll.*, Diagnosis of urinary tract obstruction in dogs using duplex Doppler ultrasonography. *Vet Radiol Ultrasound*, 1993, **34**, 348-352
- OLSEN LH, FREDHOLM M, PEDERSEN HD, Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med*, 1999, **13**, 448-456
- OYAMA MA, FOX PR, RUSH JE, *et coll.*, Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, **232**, 1496-1503
- PEDERSEN HD, KOCH J, POULSEN K, *et coll.*, Activation of the Renin-Angiotensin System in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valve insufficiency. *J Vet Intern Med*, 1995, **9**, 328-331
- PEDERSEN HD, LORENTZEN KA, KRISTENSEN BØ, Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King-Charles Spaniels : epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec*, 1999, **144**, 315-320
- PETERSEN LJ, PETERSEN JR, TALLERUPHUUS U, *et coll.*, The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 1376-1380
- PIECHOTA WN, PIECHOTA WT, BEJM J, *et coll.*, Correlation of B type natriuretic peptides with clinical and echocardiographic parameters in heterogeneous population of patients with symptoms suggestive of heart failure. *Adv Med Sci*, 2006, **51**, 164-167
- PLATT JF, RUBIN JM, ELLIS JH, *et coll.*, Duplex Doppler US of the kidney : differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. *Radiology*, 1989, **171**, 515-518
- PLATT JF, RUBIN JM, ELLIS JH, *et coll.*, Acute renal failure: possible role of duplex Doppler ultrasound in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*, 1991, **179**, 419-423
- PLATT JF, Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction : obstructive and nonobstructive disease. *Am J Radiol*, 1992, **158**, 1035–1042

- QUEAU Y, BIOURGE V, GERMAIN C, *et coll.*, Effect of aging on plasma exogenous creatinine clearance in dogs. *J Vet Intern Med*, 2007, **21**, 598
- RAFFAN E, LOUREIRO J, DUKES-MCEWAN S, *et coll.*, The cardiac biomarker NT-proBNP is increased in dogs with azotemia. *J Vet Intern Med*, 2009, **23**, 1184-1189
- REDFIELD MM, AARHUS LL, WRIGHT RS, *et coll.*, Cardiorenal and neurohumoral function in a canine model of early left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1993, **87**, 2016-2022
- RICHARDS AM, The renin angiotensin aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. *Heart*, 1996, **76** (Suppl 3), 36-44
- RIEGGER AJG, ELSNER D, KROMER EP, *et coll.*, Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure in the dog : plasma levels, cyclic guanosine monophosphate, ultrastructure of atrial myoendocrine cells, and hemodynamic, hormonal and renal effects. *Circulation*, 1988, **77**, 398-406
- RIVERS BJ, WALTER PA, LEFOURNEAU JG, *et coll.*, Duplex Doppler estimation of resistive index in arcuate arteries of sedated normal female dogs : implications of use in the diagnosis of renal fonction. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1997, **33**, 69-76
- SCHÖBER KA, Biochemical markers of cardiovascular disease. In : Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. Philadelphia, PA : WB Saunders; 2005, 940–948
- SERFASS P, CHETBOUL V, SAMPEDRANO CC, *et coll.*, Retrospective study of 942 small-sized dogs : Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *J Vet Cardiol*, 2006, **8**, 11-18
- SERRES F, POUCHELON JL, POUJOL L, *et coll.*, Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *J Vet Cardiol*, 2009, **11**, 103-121
- SERRES F, CHETBOUL V, TISSIER R, *et coll.*, Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2008, **22**, 566-577
- SERRES F, CHETBOUL V, TISSIER R, *et coll.*, Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *J Vet Intern Med*, 2007, **21**, 258-64
- SERRES F, CHETBOUL V, TISSIER R, *et coll.*, Doppler echocardiography–derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *J Am Vet Med Assoc*, 2006, **229**, 1772–1778
- SHLIPAK M, SMITH GL, RATHORE SS, *et coll.*, Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes : evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 2195-2203

SIĞIRCI A, HALLAÇ T, AKÝNCÝ A, *et coll.*, Renal interlobar artery parameters with duplex Doppler sonography and correlations with age, plasma renin, and aldosterone levels in healthy children. *Am J Radiol*, 2006, **186**, 828–832

SISSON D, KVART C, DARKE P, Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In : FOX P, SISSON D, MOISE N, editors. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders, 1999, 536-565

SISSON D, Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin Small Anim*, 2004, **34**, 1105-1126

SISSON D, B-type natriuretic peptide. *J Vet Cardiol*, 2009, **11**, S5-S7

SWENSON L, HÄGGSTRÖM J, KVART C, *et coll.*, Relationship between parental cardiac status in Cavalier King-Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, **208**, 2009-2012

TAKEMURA N, KOYAMA H, SAKO T, *et coll.*, Atrial natriuretic peptide in the dog with mitral regurgitation. *Res Vet Sci*, 1991, **50**, 86-88

TAN LB, JALIL JE, PICK R, *et coll.*, Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*, 1991, **69**, 1185-1195

TARNOW I, OLSEN LH, KVART C, *et coll.*, Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2009, **180**, 195-201

THE BENCH STUDY GROUP, POUCHELON JL, KING JN, *et coll.*, Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. *J Vet Cardiol*, 2004, **6**, 9-16

THRUSFIELD MV, AIKTEN CGG, DARKE PGG, Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *J Small Anim Pract*, 1985, **26**, 709-717

VAN KIMMENADE RRJ, JANUZZI JL Jr, The evolution of the natriuretic peptides—Current applications in human and animal medicine. *J Vet Cardiol*, 2009, **11**, S9-S21

WADA A, TSUTAMOTO T, MATSUDA Y, *et coll.*, Cardiorenal and neurohumoral effects on endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase coupled receptor. *Circulation*, 1994, **89**, 2232-2240

WARE WA, LUND DD, SUBIETA AR, *et coll.*, Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc*, 1990, **197**, 1475

WEBER KT, BRILLA CG, Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin system. *Circulation*, 1991, **83**, 1849-1865

WEI CM, LERMAN A, RODEHEFFER RJ, *et coll.*, Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*, 1994, **89**, 1580-1586

YOSHIMURA M, YASUE H, MORITA E, *et coll.*, Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1991, **84**, 1581-1588

ZIEBA M, BEARDOW A, CARPENTER C, *et coll.*, Analytical validation of a commercially available canine N-terminal prohormone Brain natriuretic peptide elisa. *J Vet Intern Med*, 2008, **22**, 717 (abstract)

Toulouse, 2010

NOM : DASTE

Prénom : Thomas

TITRE : Paramètres échographiques rénaux en fonction du stade de la maladie valvulaire dégénérative et du statut azotémique chez le chien

RESUME : L'azotémie est fréquemment rencontrée chez les chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM) et peut résulter d'une modification de l'hémodynamique rénale.

L'objectif de cette étude prospective était de mesurer les indices de résistance rénaux (RI) dans les différents stades de MVDM. 55 chiens atteints de MVDM ont été divisés en 3 groupes d'après la classification de l'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) : stade 1 (n=28), stade 2 (n=19) et stade 3 (n=8). Le RI de l'artère interlobaire gauche a augmenté ($P<0.001$) de 0.62 ± 0.05 pour le stade 1 à 0.76 ± 0.08 pour le stade 3. Les chiens azotémiques avaient des RI supérieurs (0.74 ± 0.008) à ceux des chiens non-azotémiques (0.62 ± 0.005 ; $P<0.001$). Les RI ont augmenté avec les marqueurs échocardiographiques de la sévérité de la MVDM, les concentrations plasmatiques de l'urée, de la créatinine et du NT-proBNP.

Les RI ont augmenté avec la sévérité de la MVDM et étaient associés avec l'altération des variables plasmatiques rénales et des paramètres échocardiographiques.

MOTS-CLES : AZOTEMIE / CHIEN / CREATININE / INDICE DE RESISTANCE / MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE MITRALE / NT-PROBNP / UREE

ENGLISH TITLE : Variaton of renal ultrasonographic parameters with the stage of degenerative mitral valve disease and azotemic status in dogs

ABSTRACT : Azotemia is frequent in dogs with degenerative mitral valve disease (DMVD) and could result from alterations in renal blood flow.

The aim of this prospective study was to assess renal resistive index (RI) using pulsed wave Doppler ultrasonography in dogs with different stages of DMVD. 55 dogs with DVMD were divided into three groups according to the International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) class of the heart disease: class 1 (n=28), class 2 (n=19), and classes 3 (n=8). Left interlobar RI increased ($P<0.001$) from 0.62 ± 0.05 in class 1 to 0.76 ± 0.08 in class 3. Azotemic dogs had greater RI (0.74 ± 0.008) than non-azotemic dogs (0.62 ± 0.005 ; $P<0.001$). RI increased with echocardiographic markers of DVMD severity and with plasma urea, creatinine and NT-proBNP concentration.

In conclusion, RI increased with the severity of DMVD and its alterations are associated with changes in plasma and echocardiographic variables.

KEYWORDS : AZOTEMIA / CREATININE / DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE / DOG / NT-PROBNP / RENAL RESISTIVE INDEX / UREA