

#### 4.2.2.2 Les limites de la protéinurie

##### a) Modification de la protéinurie lors d'une hémorragie

Lors d'hémorragie, le RPCU augmente proportionnellement avec la quantité de sang présente dans l'urine. Une contamination sanguine va donc fréquemment modifier ce ratio. Néanmoins, de nombreux auteurs rapportent que le sang présent lors d'une cystocentèse n'est pas assez conséquent pour augmenter ce rapport (Osborne, Stevens, 1999).

##### b) Modification de la protéinurie lors d'une infection

Le RPCU peut être complètement ininterprétable lors d'infection urinaire. En effet, certaines bactéries, comme *E. Coli*, consomment la créatinine et sont donc à l'origine de ratio plus élevés. Un RPCU de 40 peut être uniquement causé par la présence de bactérie. Osborne, et Stevens ont observé un RPCU > 10 dans l'urine de chiens ayant une infection staphylococcique de l'appareil urinaire inférieur (Osborne, Stevens, 1995).

##### c) Modification de la protéinurie lors d'inflammation

Toute inflammation, même en l'absence d'infection, augmente le RPCU. Cependant, dans ces cas, ce ratio reste inférieur à 2. Quoiqu'il en soit, le RPCU ne doit jamais être évalué chez un animal qui présente un état inflammatoire (Osborne, Stevens., 1999).

##### d) Modification de la protéinurie par l'action de certains médicaments

De nombreux auteurs ont décrits que les corticoïdes administrés à dose immunosuppressive (2mg/kg toute les 2 heures pendant 6 semaines) pouvaient entraîner une augmentation du RPCU. Ceci est attribué à l'augmentation du catabolisme protéique par les corticoïdes et à la prolifération des cellules mésangiales rénales engendrée par ce traitement (Osborne, Stevens, 1999).

Suite à ces observations, on peut conclure que le rapport urinaire protéines-créatinine doit toujours être interprété en connaissant les résultats complets de l'analyse urinaire. Cependant, l'interprétation comporte d'autres limites.

### 4.2.2.3 Les limites de l'interprétation

#### a) Variation inter-essai

##### ◆ Evolution de la protéinurie et RPCU

Une récente étude a prouvé que le RPCU variait de jour en jour chez des individus atteints de néphropathie. Cette étude a montré chez des chiennes présentant une protéinurie d'origine glomérulaire que les RPCU calculés à plusieurs jours d'intervalle évoluaient de manière significative. Pour les animaux présentant un premier RPCU autour de 12, les auteurs ont observé une augmentation de plus de 35% des RPCU calculés les jours suivants. Pour les animaux avec un RPCU initial de 0,5, ils observèrent une augmentation de plus de 80% les jours suivants (Nabity *et al.*, 2007).

Le RPCU varie donc d'un jour sur l'autre lors de néphropathie. Pour avoir un RPCU réellement représentatif du statut protéinurique de l'animal et de sa vitesse d'évolution, il serait alors préférable de calculer plusieurs RPCU successifs.

Certains auteurs se sont alors intéressés à comparer la moyenne de plusieurs RPCU espacés de 48 heures avec un RPCU mesuré sur le mélange de 3 recueils urinaires. L'intérêt de cette expérience était de voir s'il était nécessaire de faire 3 RPCU espacés de 48 heures et de calculer la moyenne des 3 ou si la mesure d'un RPCU sur le mélange de 3 recueils urinaires espacés de 48 heures offrait les mêmes résultats. Cette étude fut menée sur 25 chiens. Entre la moyenne des RPCU espacés de 48 heures et le RPCU calculé sur le mélange de 3 recueils urinaires espacés de 48 heures, il y avait 20% de différence (Levine *et al.*, 2009).

On peut donc conclure que réalisé un seul RPCU sur le mélange de 3 échantillons urinaires espacés de 48 heures serai suffisant pour obtenir une estimation réelle de la protéinurie. Néanmoins, cette étude fut menée sur des animaux avec une protéinurie stable. Les animaux présentant une maladie rénale aigüe, ont un RPCU changeant de jour en jour (Nabity *et al.*, 2007).

Les individus souffrant d'une néphropathie avec protéinurie présentent des variations inter-essai très importantes. Il est essentiel d'en prendre compte dès le suivi de ces patients.

Mais nous allons voir, que le RPCU peut également varier d'un jour sur l'autre selon le traitement médical en cours chez le patient.

#### ◆ Traitement médical et RPCU

Waters et al, se sont intéressés à l'effet au long terme des glucocorticoïdes sur le ratio protéine : créatinine.

Pour cela, ils ont choisis 9 chiens sains sur la base de l'examen physique, d'un examen biochimique complet, d'une analyse urinaire, d'un examen bactériologique des urines, de la mesure de la clairance de la créatinine endogène, de l'évaluation de l'excrétion protéique de 24 heures et d'un RPCU.

Ensuite, chaque animal reçut 2,2 mg/kg de Prednisone 2 fois par jour, per os pendant 42 jours.

Une analyse urinaire et un RPCU fut réalisé à J7, J14, J21, J28 et J42.

Durant ce suivi, il a été observé une augmentation progressive du RPCU avec une valeur maximale moyenne à J28 de 1,27. Ce phénomène peut s'expliquer par l'action des glucocorticoïdes sur l'augmentation du catabolisme des protéines.

A J42, le RPCU commençait à diminuer mais ses valeurs restaient toujours supérieures aux normes usuelles. Associé à cela, des modifications histologiques des reins avec une prolifération des cellules mésangiales furent observées à l'autopsie (Waters *et al.*, 1997).

Bien que cette étude ne fût réalisée que sur un petit nombre d'individus (9 chiens), on peut conclure à une augmentation significative de la protéinurie lors de traitement aux glucocorticoïdes. Cependant, la dose de prednisone utilisée dans l'étude était une dose immunosuppressive rarement utilisée en clinique si longtemps. Il serait alors intéressant de connaître la dose minimale en glucocorticoïdes à l'origine d'une augmentation significative du RPCU.

Quoiqu'il en soit, le RPCU peut être surestimé lors de traitement à base de glucocorticoïde. Il est donc important de prendre en compte tout traitement médical

Le RPCU peut donc varier de jour en jour et donner une estimation faussée de la protéinurie. Mais, étant donné que ce RPCU se calcul sur un prélèvement urinaire unique, existe – il des variations intra-essai selon l'heure à laquelle le prélèvement est réalisé ?

## b) Variation intra-essai

### ◆ Exercice physique et RPCU

Etant donné qu'un effort physique entraîne une déshydratation et donc des concentrations urinaires plus élevées, certains auteurs se sont interrogés sur l'interprétation d'un RPCU réalisé après un exercice sportif.

Gary et al, ont montré qu'un exercice physique modéré n'augmentait pas l'excrétion urinaire de l'albumine. Ces auteurs ont mesuré la micro-albuminurie chez 26 individus qui présentaient un RPCU supérieur à 1, 2 jours avant l'exercice physique, le matin de l'exercice physique, 3 heures après l'exercice physique, 7 à 9 heures après l'exercice puis 2 jours après l'exercice. Leur hypothèse était que si la micro-albuminurie augmente suite à un exercice physique, le RPCU augmente également.

Or, 15% ont présenté une micro-albuminurie après l'effort physique mais sans augmentation significative par rapport à la concentration urinaire en albumine avant le test. Par conséquent la proportion d'individus qui risque de développer une micro-albuminurie après un effort physique est de 0 à 15% selon cette étude (Gary *et al.*, 2004). Cependant, on ne sait pas si cette augmentation de la micro-albuminurie se traduit par une augmentation du RPCU.

### ◆ Dilution des urines et RPCU

Le volume urinaire émis par chaque individu dépend de sa prise de boisson et de son activité physique. Dans des urines diluées, la quantité de protéines excrétées peut être sous estimée. Dans le cas contraire, des urines fortement concentrées lors d'exercice intense, auront une concentration élevée en protéine laquelle peut être mal interpréter (Newman *et al.*, 2000).

Pour évaluer si une déshydratation modifiait également le RPCU, des auteurs ont mesuré l'excrétion urinaire en protéine totale et albumine sur 24 heures ainsi que le RPCU chez 68 individus sains après exercice physique intense. Dans le même temps le volume urinaire produit sur 24 heures fut évalué en recueillant les urines toutes les 4 heures pendant 24 heures. A chaque prélèvement urinaire, la densité urinaire fut évaluée.

Les résultats mirent en évidence une diminution de l'albuminurie et de l'excrétion protéique dans les échantillons d'urine dilués. En effet, les valeurs d'albuminurie

augmentent significativement après un effort physique (déshydratation) dans cette étude. Cependant, quand l'albuminurie est divisée par la créatinurie on élimine cette augmentation (Newman *et al.*, 2000). Ceci est également valable pour les protéines totales. Le RPCU est donc moins modifié que l'excrétion des protéines de 24 heures lors de déshydratation et donc plus fiable.

#### ◆ Hématurie et RPCU

D'autres auteurs se sont intéressés aux conséquences d'une hématurie et d'une pyurie sur le RPCU. Pour cela ils ont mesuré la concentration urinaire en albumine et le RPCU sur des chiens présentant une pyurie et une hématurie.

Sur 70 sujets souffrant de pyurie, 67 % avaient des concentrations urinaires en albumine négligeable et 81% avaient un RPCU dans les valeurs usuelles. Or, l'albuminurie était significativement plus élevée chez les individus souffrant de pyurie et d'hématurie. L'hématurie augmente les concentrations urinaires en albumine uniquement si elle est macroscopique mais, elle n'influence pas le RPCU (Vaden *et al.*, 2004).

En revanche, en induisant des cystites et une contamination sanguine iatrogène chez 17 chiens, Bagley *et al.*, ont mis en évidence l'influence d'une hématurie sur le RPCU.

En effet, initialement les 17 chiens pris dans l'étude présentaient un RPCU < 0,4. Ensuite les échantillons urinaires furent contaminés avec du sang frais (PT : 62g/L et Ht : 42%). Lorsque le sang représentait 25% ou plus du volume urinaire, le RPCU était supérieur à 3,5. Lorsque le sang représentait 10% du volume urinaire de l'échantillon, le RPCU s'élevait à 1,8.

Après cette expérience, Badley *et al.*, réalisèrent une laparotomie et une cystotomie sur 7 beagles. En postopératoire un RPCU fut réalisé sur chaque animal. Les résultats montrèrent une augmentation significative du RPCU après une cystotomie. Mais aucun RPCU ne fut supérieur à 2 (Bagley *et al.*, 1991).

Une inflammation importante engendre donc une augmentation du ratio protéine : créatinine urinaire, tout comme une hématurie macroscopique.

Il est donc recommandé de réévaluer la protéinurie lors que le prélèvement réaliser est contaminé par du sang.

Le RPCU peut varier d'un jour sur l'autre chez les individus souffrant de néphropathie et être différent selon le moment du prélèvement. L'interprétation reste donc délicate. Néanmoins, il reste nécessaire d'utilisation en médecine des carnivores domestiques.

#### 4.2.3 Application pratique

##### 4.2.3.1 Intérêt du PU/CU chez les carnivores domestiques

Afin de confirmer une protéinurie et de l'objectiver, il est nécessaire de réaliser les tests quantitatifs. Ils permettront d'évaluer la sévérité des lésions rénales et la possibilité de répondre ou non au traitement lors d'insuffisance rénale (Osborne et Stevens, 1999).

Chez les carnivores domestiques, la protéinurie résulte majoritairement d'une lésion glomérulaire (Osborne, Stevens, 1999) ; on parle de glomérulopathie. Mais, afin de différencier une protéinurie d'origine glomérulaire d'une origine tubulaire, une électrophorèse des protéines urinaires peut être envisagée. La présence en quantité majeure de protéine de haut poids moléculaire (ex : albumine : PM = 69 000 Da) indique une fuite glomérulaire, alors que lors d'atteinte tubulaire, ce sont les protéines de faible poids moléculaire qui sont retrouvées dans l'urine (Zatelli *et al.*, 2003 ; Zaragoza *et al.*, 2003).

Mais, la valeur du RPCU permet également de savoir si il s'agit d'une glomérulopathie ou d'une tubulopathie ; un RPCU > 2 est en faveur d'une glomérulopathie (Osborne et Stevens, 1995).

Au sein des glomérulopathies, le syndrome de Cushing, la prise de corticostéroïde, et l'hypertension sont souvent associés à une augmentation de la protéinurie (Lees *et al.*, 1996 ; Waters *et al.*, 1997 ; Schellenberg *et al.*, 2008 ; Bacic *et al.*, 2010). Les individus souffrant de diabète sucré peuvent également présenter une protéinurie mais ce phénomène est souvent associé à un hypercorticisme et/ou à une hypertension (Mazzi *et al.*, 2008, Struble, 1998). Dans le cas où un individu présenterai ce type de pathologie, il serai donc intéressant de réaliser un ratio protéine : créatinine, afin de mettre en évidence cette complication, de ré-envisager le pronostic et d'adapter la démarche thérapeutique.

Une protéinurie prolongée peut, à son tour, entraîner une glomérulosclérose par l'inflammation glomérulaire liée au passage des protéines, laquelle augmente la sévérité de la protéinurie. Néanmoins, cette protéinurie reste souvent, dans ce type de situation, de

degré moyen (RPCU < 2) sans apparition d'hypoalbuminémie. Toutefois, lors de glomérulopathie, il est essentiel de suivre l'évolution du RPCU lequel pourra nous indiquer le développement d'une glomérulosclérose et donc le pronostic.

La mesure du RPCU à donc de nombreuses applications en médecine des carnivores domestiques. Elle permet de donner une valeur pronostique de nombreuses néphropathies, et de distinguer parfois l'amyloïdose de la glomérulonéphrite.

#### 4.2.3.2 RPCU et pronostic

L'insuffisance rénale chronique est dans la plupart des cas associé à une protéinurie. Cette protéinurie doit être quantifiée à l'aide du RPCU afin d'évaluer le degré de l'atteinte rénale. En effet, un RPCU > 1, est de mauvais pronostic chez le chien comme chez le chat (Grauer *et al.*, 1985).

Une étude réalisée en 2006 à montré le degré de protéinurie correspondait à l'espérance de vie des chats souffrant d'IRC. Syme *et al.*, ont mesurer le RPCU chez 136 chats. 28 étaient non atteints d'IRC, 14 présentaient une hypertension artérielle systémique sans azotémie, 66 étaient azotémiques mais ne présentaient pas d'hypertension artérielle, et 28 étaient azotémiques et hypertendus. Le but de l'étude est de mettre en évidence une corrélation entre le RPCU et le temps au bout duquel les animaux furent euthanasiés. Les résultats montrent que plus l'animal présente un RPCU élevé et des complications associées à son IRC (hypertension artérielle systémique), plus l'espérance de vie est courte (Syme *et al.*, 2006).

De plus, il a été prouvé que la protéinurie augmentait la progression de la maladie rénale. Un suivi du RPCU peut donc nous permettre de suivre l'évolution de la maladie et d'adapter le pronostic.

Mais, les affections les plus fréquentes à l'origine d'une protéinurie sont les glomérulopathies (Littman, 2011). Comme dans l'IRC, le RPCU permet d'évaluer la gravité de l'atteinte glomérulaire mais aussi de s'orienter vers le type de glomérulopathie.

#### 4.2.3.3 RPCU : amyloïdose vs glomérulonéphrite

Deux glomérulopathies sont responsables de protéinurie massives : l'amyloïdose et la glomérulonéphrite (Littman, 2011 ; Vaden et Brown, 2009 ; Grauer, 2009).

L'amyloïdose rénale est un dépôt de substance amyloïde au niveau du mésangium glomérulaire. Cette maladie peut être d'origine secondaire à une infection, une inflammation ou d'une tumeur. Il existe également une amyloïdose familiale chez certaines races canine comme le Shar peï, l'English foxhounds, ainsi que l'abyssin et le siamois chez le chat (Littman, 2011). L'évaluation du RPCU permet d'évaluer le degré d'atteinte et rénale.

En effet, une étude réalisée sur 51 chiens protéinuriques a montré qu'il existait une forte corrélation entre le degré d'excrétion des protéines et l'étendue des lésions histologiques rénales (Biewenga et Gruys, 1986). Les auteurs de cette étude ont mesuré les concentrations urinaires en protéines de faible PM et en albumine. Ces concentrations urinaires étaient nettement augmentées dans 90% des cas pour l'albumine, et dans 82% des cas pour les protéines de faible PM.

En même temps, une biopsie rénale fut réalisée sur chaque animal. Les résultats ont montrés une forte corrélation entre l'excrétion urinaire des protéines de fort poids moléculaire et le degré d'atteinte lésionnelle du glomérule à l'histologie (Biewenga et Gruys, 1986).

Cette étude révèle que la mesure du RPCU est utile pour évaluer le niveau d'importance de la glomérulopathie.

Cette étude montre également une différence significative de la protéinurie entre les individus atteints de glomérulonéphrite ([Pu] moyenne = 380 mg/kg/j) et ceux atteints d'amyloïdose ([Pu] moyenne = 257 mg/kg/J).

Le travail de Giewnga et Gruys en 1986 suggère l'idée que la glomérulonéphrite entraîne une protéinurie plus importante que l'amyloïdose. Mais, une étude réalisée un an auparavant, a montré que le RPCU était nettement supérieur lors d'amyloïdose (Center *et al.*, 1985).

Lors de cette étude, les auteurs ont mesuré le RPCU sur les urines de 24 heures sur 19 chiens sains et 38 chiens atteints de néphropathies.

94,7% des chiens sains avaient un RPCU < 0,2. Sur les chiens malades, 68% souffraient de glomérulonéphrite et 16% d'amyloïdose. Sur les individus atteints de glomérulonéphrite le RPCU moyen était de 5,73, alors que chez les individus souffrant d'amyloïdose, il s'élevait

à 22,50 (cf. Tableau 4). Il a donc une différence significative entre ces 2 résultats (Center *et al.*, 1985).

Cependant, l'étude porte peu d'individus souffrant d'amyloïdose contrairement aux autres sujets de l'étude. Néanmoins, le RPCU peut être une alternative intéressante pour s'orienter vers le type de glomérulopathie et s'affranchir de la biopsie. D'autres auteurs rapportent également cette observation (Chuzel, 2003).

Tableau 4 : Valeurs des pertes protéiques et du RPC chez des individus sains et souffrant de lomérulopathies (D'après Wilkinson, Smith *et al.*, 1985).

	Perte protéique dans l'urine (mg/J)	Perte protéique dans l'urine par kg de PV (mg/kg/J)	RPCU
Affection rénale			
Glomérulonéphrite	2265,3	116	5,73
Amyloïdose	9059,8	481,7	22,5
Néphrite interstitielle chronique	536,5	38,9	2,89
Chien sains	36	1,5	0,05

La mesure du RPCU permet donc d'évaluer le degré d'insuffisance rénale et de s'orienter dans le diagnostic de glomérulopathie. Mais, une autre application de cette méthode d'extrapolation peut être intéressante : il s'agit de la recherche de néphropathie congénitale chez le chiot.

#### 4.2.3.4 Intérêt du RPCU dans le diagnostic des maladies rénales du chiot

Les chiots et chatons sont également sensibles à des néphropathies congénitales (cf. Tableau 5). De nombreuses races de chiens sont prédisposés à des maladies rénales juvéniles comme la dysplasie rénale, le syndrome de fanconi, ou encore la polykystose rénale. Ces maladies peuvent être à l'origine d'une protéinurie associée parfois à une hypoalbuminémie (Lees *et al.*, 2002).

Or, le diagnostic de ces maladies ne sont pas évidente car la fonction rénale du chiot est immature jusqu'à l'âge de 4 semaines (Faulks et Lane, 2003). Les fonctions rénales du chiot (fonction glomérulaire et tubulaire) subissent une forte évolution après la naissance et lors de suspicion de maladie rénale congénitale, il est important de prendre en compte les particularités rénales du chiot (Roche, 2003).

Néanmoins, lors d'atteinte rénale congénitale, l'analyse urinaire de routine révèle souvent une protéinurie (Lees *et al.*, 2002). Et, de la même manière que chez le chien adulte, toute protéinurie détectée, chez le jeune, à la bandelette urinaire doit être quantifiée par la mesure du PU/CU afin de donner une valeur pronostic de la maladie. Et, dans ce contexte, l'intérêt du RPCU est d'orienter sur l'origine de l'insuffisance rénale congénitale. Lors de dysplasie ou de polykystose rénale, on observe peu ou pas de protéinurie.

Tableau 5 : Liste des races canines touchées par des néphropathies familiales (Lefebvre *et al.*, 2005)

Affection	Races touchées
Amyloïdose	Sharpei Foxhound anglais
Néphropathie autosomale dominante	Bull terrier
Trouble de la membrane basale	Cocker spaniel (autosomal récessif) Dobermann Samoyède (lié au sexe)
Syndrome de Fanconi (atteinte tubulaire)	Basenji
Glomérulopathie	Rottweiler
Glomérulonéphrite	Bouvier bernois Epagneul breton
Cystadénocarcinomatose multiple	Berger Allemand
Fibrose périglomérulaire	Chien d'élan norvégien
Maladie polykystique	Bull terrier Cairn Terrier Whest highland white terrier
Néphropathie évolutive	Lhasa apso et Shih tzu
Entéropathie avec perte protéique et néphropathie avec perte protéique	Terrier à poil doux
Dysplasie rénale	Alaskan malamute Chow-chow Golden retriever Schnauzer nain Terrier à poil doux Caniche moyen
Télangiectasie	Welsh corgi
Dysfonctionnement tubulaire (glycosurie rénale)	Chien d'élan norvégien
Agénésie rénale unilatérale	Beagle

Le ratio protéine : créatinine à de nombreuses utilisations. Hormis le fait qu'il permet d'estimer la protéinurie en évitant le recueil des urines de 24 heures, il est très utile en pratique courante afin d'évaluer le degré de l'atteinte rénale et de suivre l'évolution d'une néphropathie. Mais, il ne permet que d'explorer la fonction glomérulaire du rein.

Pour explorer la fonction tubulaire, certains auteurs rapportent l'utilisation des fractions d'excrétion.

## 4.3 Fraction d'excrétion

### 4.3.1 Définition et technique de mesure

#### 4.3.1.1 Définition

La fraction d'excrétion est la fraction d'électrolytes filtrés qui échappent à la réabsorption et qui sont donc excrétés dans l'urine (Lefebvre, 2005).

$$FE = \text{Quantité excrétée} / \text{Quantité filtrée}$$

(Osborne, Stevens, 1999)

Rarement utilisée en clinique, elle permet pourtant l'évaluation de la fonction tubulaire. En effet, si un électrolyte doit être réabsorbé le long des tubules rénaux (exemple : Na<sup>+</sup>) mais que l'animal souffre d'une tubulopathie, il sera en éliminé en quantité trop importante dans l'urine. Sa quantité excrétée augmente et donc sa fraction d'excrétion également.

Mais, attention, la fraction d'excrétion n'est pas une constante ; elle varie en fonction des besoins pour maintenir l'homéostasie. Son calcul et par la suite, son interprétation, doivent se faire en prenant bien en compte du contexte clinique du patient (Lefebvre, 2005).

#### 4.3.1.2. Technique de mesure

La fraction d'excrétion est la quantité de l'électrolyte excrétée divisé par sa quantité filtrée. Or, on sait que la quantité d'une substance excrétée dans l'urine est sa concentration urinaire dans l'urine (U<sub>e</sub>) multipliée par le débit urinaire (V).

On peut donc écrire la formule suivante :

$$FE = U_e * V / Q_{\text{té filtrée}}$$

Sachant que la quantité d'une substance filtrée correspond au débit de filtration glomérulaire (DFG) multiplié par la concentration plasmatique de cette substance ( $P_e$ ), on peut donc écrire la formule précédente de la forme suivante :

$$FE = U_e * V / P_e * DFG$$

Etant donné que le  $DFG = U_{\text{créat}} * V / P_{\text{créat}}$ , la formule de la FE devient :

$$FE = \frac{U_e * V}{\frac{P_e * U_{\text{créat}} * V}{P_{\text{créat}}}}$$

Au finale, on obtient la formule suivante :

$$FE = \frac{U_e * P_{\text{créat}}}{P_e * U_{\text{créat}}}$$

(Lefebvre, 2005)

Cette clairance fractionnée peut être mesurée dans un échantillon urinaire ponctuel. Un prélèvement sanguin doit également être réalisé. Puis le tout est ensuite envoyé au laboratoire d'analyse (Lefebvre, 2005).

#### 4.3.2 Interprétation

La première difficulté de l'interprétation est due à la grande variabilité interindividuelle et à l'intervalle des valeurs usuelles des FE.

##### 4.3.2.1 Valeurs usuelles

Selon les auteurs, les valeurs usuelles des fractions d'excrétion des électrolytes sont très différentes. De plus, aucun intervalle de référence ne fut défini. Seules des moyennes,

obtenus sur des études de moins de 10 individus sont décrites (Lefebvre, 2005). On peut donc s'interroger sur la validité de ces références.

Chez le chien et le chat, les valeurs considérées comme normales sont les suivantes :

- < 1% pour le sodium
- < 1 % pour le chlorure
- < 20 % pour le potassium
- < 39 % pour le phosphore (Lefebvre, 2005).

Selon la règle générale, lorsque la fraction d'excrétion est inférieure à 1%, l'électrolyte est correctement réabsorbé. Au delà de 1%, l'électrolyte est sécrété dans l'urine (Roses, Post, 2001 ; Waldrop, 2008).

#### 4.3.2.1 Variations inter-individuelles

##### a) Influence de l'alimentation

L'élimination urinaire des électrolytes dépend de l'alimentation et de la prise de boisson. Bartges et Osborne (1995) ont révélé au cours d'une étude sur des beagles sains que l'excrétion urinaire de sodium, chlorure, potassium et phosphore était plus élevée lors de régime alimentaire riche en œuf.

##### ◆ Le potassium

JE. Waltrop rapporte que la fraction d'excrétion en  $K^+$  est directement affectée par les variations d'apport en potassium dans l'alimentation. En effet, les concentrations plasmatiques et intracellulaires en potassium sont régulées très précisément par l'organisme. Dès que l'apport en  $K^+$  est trop important, l'excès par rapport à sa concentration intracellulaire, est éliminé dans l'urine. La FE sera donc, à ce moment là, augmentée (Waltrop, 2008).

#### ◆ Le sodium

Une fraction d'excrétion de Na<sup>+</sup> supérieure à 1% est fréquente chez les individus euvoémiques, avec une fonction rénale saine et un régime alimentaire modérément riche en sel.

La composition du régime alimentaire influence donc directement les valeurs des fractions d'excrétion.

#### b) Influence du traitement médical

Certaines molécules peuvent modifier les fractions d'excrétion en modifiant principalement l'excrétion de certaines substances.

#### ◆ Le potassium

Il a été montré que les AINS, les antagonistes de l'aldostérone, l'héparine et le triméthoprim diminuaient l'excrétion en potassium et donc augmentaient la kaliémie (Alcazar Arroyo, 2008). En revanche, la fraction d'excrétion potassique s'élève de 20% chez le chien, lors d'utilisation de diurétique (Musch *et al.*, 1995 ; Musso *et al.*, 2010).

#### ◆ Le sodium

Certains auteurs, se sont intéressés à mesurer les FE en sodium chez des individus souffrant d'insuffisance rénale aigue avec et sans furosémide (Pépin *et al.*, 2007).

Cette étude fut réalisée sur 99 patients. Dans cette étude les FE sodiques étaient significativement plus faibles chez les individus sous diurétiques (Pépin *et al.*, 2007).

Lors de diurétique, le volume circulant est diminué ainsi que la perfusion rénale et donc la FE en Na. Par conséquent, il est impossible d'interpréter la valeur de la FE en Na.

Cette exploration souligne donc que la FE Na ne peut être utilisée comme examen complémentaire lorsque le patient est sous furosémide.

L'interprétation des fractions d'excrétion nécessite donc prendre en compte le traitement médical en cours.

### 4.3.2.3 Variabilité intra individuelle

#### a) Influence du rythme circadien

En utilisant l'approche alternative, un seul prélèvement est réalisé. Or, on sait aujourd'hui que l'excrétion urinaire en électrolyte varié tout au long de la journée avec le cycle circadien de l'aldostérone (Rittig *et al.*, 2006).

Par conséquent le résultat de la fraction d'excrétion sera donc strictement dépendant de l'heure à laquelle le prélèvement fut réalisé.

Par ailleurs, une étude sur des chats atteints d'IRC à démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'excrétion urinaire de 24 heures de Na<sup>+</sup> et de K<sup>+</sup> et leurs fractions d'excrétion (Adams *et al.*, 1991).

#### b) Influence du repas

Etant donné que Bartges et Osborne (1995) ont prouvé que le régime alimentaire influençait directement les fractions d'excrétion de part sa composition en électrolytes, on peut supposer qu'un prélèvement urinaire réalisé juste après le repas donnera des FE plus élevées. Mais, à l'heure actuelle, il n'existe aucune étude de ce type chez les carnivores domestiques.

#### c) Influence de l'âge du patient

Hillier, Knapp et Cove-Smith, ont mesuré l'excrétion urinaire en Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ainsi que le volume de diurèse le jour et la nuit chez des individus sains (18 sujets) et chez des individus en stade très avancé d'insuffisance rénale chronique (19 sujets).

Normalement, en prenant compte du rythme circadien de l'aldostérone, on sait aujourd'hui que la diurèse diminue la nuit, que la fraction d'excrétion en Na la nuit est plus faible alors que s'est l'inverse pour le K<sup>+</sup>.

Or, chez les patients atteints d'IRC avancée, l'excrétion urinaire nocturne en K<sup>+</sup> est augmentée ainsi que la diurèse de la nuit sans que le volume urinaire de 24 heures ne soit différent des sujets sains. Par conséquent, la diurèse la nuit est augmentée. Les auteurs ont donc conclue que lors de stade avancé de maladie rénale chez des personnes âgées,

l'excrétion en eau et électrolyte étaient modifiées par le dérèglement du cycle circadien (Hillier *et al.*, 1980).

Selon eux, les changements du rythme de vie chez les personnes âgées (diminution de l'activité, augmentation du temps de sommeil) transforme le cycle circadien de l'aldostérone.

Néanmoins, ces modifications ne sont pas présentes chez le groupe de sujets sains du même âge que les malades. La modification de l'excrétion en électrolytes n'est donc peut être pas uniquement due aux modifications du rythme nyctéméral. On sait, par ailleurs, qu'une augmentation de la FE en Na<sup>+</sup> apparaît dès lors que le DFG est inférieur à 10 ml/min. Ce qui est fréquemment le cas lors d'IRC (Alcazar Arroyo, 2008). Il est aussi décrit, lors d'IRC, que la capacité rénale à éliminer le potassium est diminuée proportionnellement à la diminution du DFG (Alcazar Arroyo, 2008).

Quoiqu'il en soit, l'interprétation des FE chez un individu âgé doit faire l'objet d'une réflexion si les résultats ne sont pas dans les valeurs usuelles et que l'individu ne présente aucun autre signe clinique et biochimique en faveur d'insuffisance rénale. Des valeurs modifiées pourront nous orienter soit vers un début d'insuffisance rénale soit, elles pourront être attribuées à l'âge du patient.

#### 4.3.3 Application pratique

Quand la fonction du rein est anormale, les concentrations urinaires en Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> sont élevées (>40 mEq/l). Ces anomalies des concentrations urinaires en électrolytes peuvent être observées lors de nécrose tubulaire aigüe secondaire à une hypotension, une hypoxie ou à un sepsis, lors d'azotémie pré-rénale prolongée, et lors d'agents néphrotoxiques endogènes (myoglobine) ou exogènes (AINS) (Waldrop, 2008). Nous allons voir que la mesure des FE peut permettre d'orienter le clinicien sur le type d'IRA ou sur le diagnostic d'IRC.

Mais, étant donné que l'interprétation des FE puisse être délicate, il est recommandé de mesurer les FE de plusieurs électrolytes et de les interpréter ensemble.

##### 4.3.3.1 Test de la fonction rénal

Musso *et al.*, ont montré l'intérêt de la mesure des fractions d'excrétion en Na et K pour explorer la fonction rénale. Pour cela, ils ont injecté du furosémide (1mg/kg) en intra-

veineux à des individus sains jeunes (20 sujets de 17 à 40 ans) et à des individus plus âgés (6 sujets de 75 à 85). 180 minutes plus tard, ils ont mesuré les fractions d'excrétion en Na et K ainsi que la concentration d'aldostérone plasmatique. Ces mesures avaient également été réalisées avant l'injection de furosémide (Musso *et al.*, 2010).

Après cette injection, la FE en K<sup>+</sup> était significativement plus basse chez les sujets âgés (27,4% contre 35,4% chez les jeunes). De plus, le pic d'excrétion du potassium fut observé plus tardivement chez les individus âgés (à 120 minutes contre 30 minutes chez les jeunes). La concentration plasmatique en aldostérone était significativement plus élevée en post-furosémide dans les 2 groupes mais ces valeurs étaient plus élevées chez les sujets âgés. Cette expérience montre le bon fonctionnement des reins chez ces sujets âgés sains, car lors d'hypovolémie induite par le furosémide, l'organisme compense en augmentant la concentration plasmatique en aldostérone afin d'augmenter la volémie.

Le changement des FE en post-furosémide permet de vérifier que l'effet de ce diurétique à bien eu lieu.

D'autres part, cette étude montre également que les FE en Na et Chlorure sont plus faible chez les sujets âgés car ces valeurs étaient significativement inférieurs à celle des sujets jeunes avant le furosémide. Cela nous permet de poser l'hypothèse que les FE sont modifiées avant l'apparition d'autres signes biochimiques de l'insuffisance rénale.

Les fractions d'excrétions peuvent donc permettre de tester la fonction rénale. Mais, certains auteurs ont également prouvé qu'elles permettaient de distinguer le type d'insuffisance rénale aigue.

#### 4.3.3.2 Distinction du type d'IRA

##### a) Utilisation des fractions d'excrétion en sodium

Si l'évaluation des électrolytes urinaires ne s'effectuait qu'avec la mesure des concentrations urinaires en Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>, l'interprétation des résultats serait encore plus délicate car lors de dilution des urines, ces concentrations sont sous-estimées (Waldrop, 2008). Or, avec l'évaluation des FE, on s'affranchit des mouvements d'eau car le DFG est pris en compte dans la formule de calcul (Waldrop, 2008).

Steiner, a montré que lors d'IRA pré-rénale (hypovolémie lors d'insuffisance cardiaque, hémorragie, ou brûlure entraînant une déshydratation), les valeurs de la fraction

d'excrétion sodique étaient en moyenne inférieures à 1%. Alors que lors d'insuffisance rénale parenchymateuse, la valeur moyenne de FE Na était supérieure à 1% (Steiner, 1984).

Le rétablissement de la volémie lors d'IRA pré-rénale, peut d'ailleurs être suivi par des mesures régulières de FE sodique (Steiner, 1984, Diskin *et al.*, 2010).

#### b) Utilisation des fractions d'excrétion en urée

Chez l'homme, on sait que la fraction excrétée de l'urée est encore plus spécifique que celle du sodium pour différencier une IRA pré-rénale d'une IRA rénale. Lors d'IRA rénale, les lésions tubulaires empêchent la réabsorption de l'urée et la FE de l'urée augmente de 50% (Fahimi *et al.*, 2009).

Cependant, pour Musch *et al.*, la combinaison de l'interprétation des FE sodiques (<0,5%) et urémiques (<55%) constitue l'examen biochimique de choix pour le diagnostic d'une insuffisance rénale pré-rénal (Musch *et al.*, 1995).

L'utilisation des fractions d'excrétion du sodium et de l'urée permet de distinguer une insuffisance rénale aigue pré-rénale d'une insuffisance rénale parenchymateuse.

Etant donné que les modifications de l'excrétion urinaire en Na et K sont proportionnelles à la diminution du DFG, la mesure des FE semble également être la technique idéale pour la détection précoce de l'IRC (Waldrop, 2008).

#### 4.3.3.3 Détection de l'IRC

Une diminution de la concentration plasmatique d'un électrolyte signifie que le rein ne conserve plus cet électrolyte. C'est le cas du sodium. En effet, de nombreuses études ont montré que la fraction d'excrétion du sodium augmentait lors d'affection rénale. Il s'agit en particulier de situation d'IRC (Alcazar Arroyo, 2008).

Cependant, d'autres fractions d'excrétion peuvent être évaluées pour explorer l'hypothèse d'insuffisance rénale chronique. C'est le cas de la FE calcique.

Il a été prouvé que chez les chiens atteints d'insuffisance rénale chronique, la fraction d'excrétion de calcium était augmentée (Garcia-rodriguez *et al.*, 2003).

Enfin, le second intérêt des mesures des fractions d'excrétion est l'exploration des dysfonctionnements tubulaires comme le syndrome de Fanconi, dont le diagnostic reste à l'heure actuelle difficile.

#### 4.3.3.4 Diagnostic du syndrome de Fanconi

##### a) Définition

Le syndrome de Fanconi est une maladie tubulaire qui se traduit par un défaut de réabsorption dans le tube proximal.

Ce dysfonctionnement engendre une glycosurie, une aminoacidurie, une acidose hyperchlorémique métabolique, une protéinurie, et une phosphaturie.

##### b) Mesure des fractions d'excrétion dans le diagnostic du syndrome de Fanconi

Bovée et al, ont mesuré les fractions d'excrétion du sodium et du phosphore sur 10 chiens qui présentaient une polydipsie, une polyurie, et une glycosurie. Ces mesures furent réalisées sur les urines de 24 heures. Les résultats montrèrent une différence significative entre les individus qui présentaient une PUPD et les individus sains. Chez les sujets suspects de maladie de Fanconi, la FE en Na<sup>+</sup> atteignait les 10% contre 0,5% chez les individus sains. En ce qui concerne le phosphore, sa valeur moyenne chez les individus sains était de 5% contre 20% chez les individus malades (Bovée *et al.*, 1979).

La mesure des fractions d'excrétion permet donc d'orienter le diagnostic d'une maladie de Fanconi.

Malgré l'utilité prouvée autrefois du calcul des fractions d'excrétion, de nombreux paramètres remettent, aujourd'hui, en cause la validité de ce rapport.

Le recueil des urines de 24 heures et la mesure des concentrations urinaires des électrolytes offrent des résultats plus fiables. D'une part parce que les urines de 24 heures permettent de s'affranchir des variations journalières des électrolytes et d'autre part, parce que les valeurs de références des FE ne sont pas statistiquement certaines (Adams *et al.*, 1991 ; Lefebvre, 2005).