

ECOLE NATIONAL VETERINAIRE D'ALFORT

Année 2008

**Le système arginine vasopressine et sa modulation
pharmacologique chez les carnivores domestiques.**

THESE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Le

Par

Ludovic SIMON

Né le 15 novembre 1982 à Cambrai (Nord)

JURY

Président : M.....

Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil

Membres

Directeur : M Renaud TISSIER

Maître de conférences à l'Ecole vétérinaire d'Alfort

Assesseur : M Dan ROSENBERG

Maître de conférences à l'Ecole vétérinaire d'Alfort

Table des matières

Liste des tableaux	4
Liste des figures	5
Introduction	7
<u>I. Le système arginine vasopressine : sa fonction physiologique et sa régulation.</u>	9
1) <u>Considération anatomique et physiologique.</u>	9
a) Synthèse de la vasopressine.	9
b) Fonction physiologique de la vasopressine.	13
α) Fonction antidiurétique.	13
β) Fonction sur la pression sanguine.	16
γ) Fonction sur le tube digestif.	19
δ) Divers.	19
2) <u>Sécrétion d'arginine vasopressine et sa régulation.</u>	21
a) Mécanisme de sécrétion.	21
b) Stimuli sécrétoires.	21
3) <u>Modulation pharmacologique de la sécrétion ou de l'effet de la vasopressine.</u>	24
4) <u>Interactions de la vasopressine avec la sécrétion ou l'action d'autres hormones.</u>	25
5) <u>Les antagonistes du système vasopressinergique.</u>	29
<u>II. Défaut de fonctionnement du système arginine vasopressine et Diabète insipide.</u>	30
1) <u>Excès de sécrétion de vasopressine : « le syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine ».</u>	30
2) <u>Diabètes insipides et diagnostic différentiel de la polyuro-polydipsie.</u>	31
a) Affections à l'origine d'une polyurie primaire compensée par une polydipsie.	35
α) Les polyuries d'origine osmotique.	35
i. Diabète sucré.	35
ii. Autres.	35

β)	Les polyuries d'origine non osmotique.	35
	i. Les polyuries liées à un défaut de fonctionnement du système arginine vasopressine.	35
	1. Diabète insipide néphrogénique primaire.	35
	2. Diabète insipide néphrogénique secondaire.	36
	3. Diabète insipide central primaire.	38
	4. Diabète insipide central secondaire.	38
	ii. Les polyuries liées à un autre mécanisme.	39
	1. Insuffisance rénale chronique.	39
	2. Iatrogène.	40
b)	Affections à l'origine d'une polydipsie primaire compensée par une polyurie : la polydipsie primaire.	40
c)	Test de distinction entre diabète insipide central, diabète insipide néphrogénique primaire et potomanie.	40
α)	Principe du test de restriction hydrique modifié.	40
	i. Objectif du test de restriction hydrique modifié.	41
	ii. Critères simplifiés d'évaluation.	41
β)	Protocole du test de restriction hydrique modifié.	42
	i. Première phase du test : restauration du gradient cortico-médullaire : la restriction hydrique.	42
	ii. Deuxième phase du test : la privation hydrique.	42
	iii. Troisième phase du test : l'administration de desmopressine.	45
	iiii. Les complications potentielles.	45
γ)	Résultats.	46
	i. Diagnostic de la polydipsie primaire.	48
	ii. Diagnostic du diabète insipide central.	48
	iii. Diagnostic du diabète insipide néphrogénique.	50
	iiii. Principales erreurs de diagnostic.	50
δ)	Autres tests.	51
	i. L'osmolarité plasmatique.	51
	ii. Diagnostic thérapeutique par la desmopressine.	51
	iii. Test par une solution hypertonique.	52
	iiii. Mesure direct de l'osmolarité plasmatique associé a un dosage de vasopressine.	52
	iiiii. Rapport de l'osmolarité urinaire sur l'osmolarité plasmatique.	53
d)	Traitements et pronostics.	54
α)	Traitements.	54
	i. Vasopressine et analogues autres que la desmopressine.	54
	ii. Desmopressine par voie nasal ou conjonctival.	56
	iii. Desmopressine par voie orale.	56

iii. Desmopressine par voie sous cutanée.	57
iiii. Le chlorpropamide.	57
iiiii. Le clofibrate.	58
iiiiiii. La carbamazépine.	58
iiiiiiii. Les thiazides.	58
iiiiiiiiii. Régime hyposodé.	59
β) Pronostics.	59
3) <u>Hypophysectomie en cas de maladie de Cushing et prise en charge du diabète insipide.</u>	61
<u>III. Modification du taux plasmatique de vasopressine et intérêt d'injections de vasopressine exogène dans le cadre de la réanimation cardio-pulmonaire.</u>	65
1) <u>Sécrétion physiologique de vasopressine lors des arrêts cardio-respiratoires.</u>	66
2) <u>Avantages et inconvénients liés à l'administration de vasopressine exogène pendant la réanimation.</u>	66
<u>IV. Modification du taux plasmatique de vasopressine et utilisation d'antagonistes de la vasopressine dans l'insuffisance cardiaque.</u>	71
1) <u>Augmentation du taux plasmatique de vasopressine lors d'insuffisance cardiaque.</u>	71
2) <u>Intérêt de l'administration d'antagonistes de la vasopressine dans l'insuffisance cardiaque.</u>	73
<u>V. Intérêt d'un traitement à la desmopressine chez les carnivores domestiques atteints de la maladie de Von Willebrand.</u>	76
1) <u>Effet de la desmopressine sur le taux plasmatique de facteur de von Willebrand et du facteur VIII de coagulation.</u>	78
2) <u>Influence de la desmopressine sur les tests de coagulation.</u>	81
Conclusion	82
<u>Bibliographie</u>	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de la polyuro-polydipsie.	32
Tableau 2 : Protocole du test de restriction hydrique.	43
Tableau 3 : Interprétation du test de restriction hydrique.	47
Tableau 4 : Spécialités de vasopressine et ses analogues.	55
Tableau 5: Thérapie envisageable en fonction de l'affection présente.	60
Tableau 6 : Les principaux traitements de l'insuffisance cardiaque.	74

Liste des figures

Figure 1 : Relations hypothalamo-hypophysaires.	10
Figure 2 : Structure de la vasopressine.	11
Figure 3 : Structure chimique comparée de trois molécule : la vasopressine, la desmopressine et l'ocytocine.	11
Figure 4 : Cascade biosynthétique de la vasopressine.	12
Figure 5 : Les différentes fonctions physiologiques de la vasopressine.	14
Figure 6 : Action de la vasopressine sur les cellules épithéliales rénales.	15
Figure 7 : Mode d'action menant la vasopressine à une vasoconstriction.	17
Figure 8 : Mécanisme hypothétique d'activation de la traduction par la vasopressine.	20
Figure 9 : Facteurs influençant la sécrétion de vasopressine.	26
Figure 10 : Présentation des différents types de diabètes insipides.	32
Figure 11 : Evolution de l'osmolarité urinaire en fonction des différentes phases du test de restriction hydrique chez des chiens atteints de diabète central complet ou partiel.	49
Figure 12: Sécrétion hormonale lors d'arrêt cardio-respiratoire.	68
Figure 13: Les principaux mécanismes de compensations neuro-hormonaux mis en place lors d'insuffisance cardiaque.	72
Figure 14 : Importance du facteur de Von Willebrand lors de l'hémostase primaire.	77
Figure 15: Evolution du temps de saignement gingival, du taux d'antigène de facteur de von Willebrand et de l'activité cofacteur de la botrocétine suite à l'injection de desmopressine.	80

Introduction :

L'homéostasie ionique est essentielle à la vie terrestre et de tous temps les scientifiques se sont penchés sur les mécanismes la régulant. Claude Bernard lui-même notait que « la constance du milieu intérieur est la condition d'une existence libre et indépendante » (Bernard, 1859). La vasopressine fut découverte et isolée dans les années 1950 pour ses propriétés antidiurétiques (Du Vigneaud et *al*, 1953) ce qui lui a valu le nom d'Hormone Anti-Diurétique (HAD). Depuis, de nombreuses autres fonctions ont été attribuées à cette hormone ; certains mécanismes d'action sont clairement élucidés mais d'autres restent encore à préciser. Ce présent manuscrit a pour objectif de réaliser une revue de la littérature la concernant.

D'une part, nous étudierons, dans un premier chapitre la biologie de cette hormone : sa synthèse hypothalamo-hypophysaire, les facteurs influençant sa sécrétion, ses fonctions physiologiques et les interactions de cette hormone avec d'autres composés biologiques. D'autre part, certains carnivores présentent une défaillance de ce système hormonal, insuffisances de production ou d'efficacité le plus souvent, dénommées diabète insipide. Nous présenterons donc dans un second chapitre ces dysfonctionnements. Cette hormone a également un rôle vasculaire primordial. C'est à ce titre qu'elle a été étudiée dans la physio-pathologie et le traitement de certaines affections tel que l'arrêt cardio-pulmonaire et l'insuffisance cardiaque qui seront traités respectivement dans un troisième et quatrième chapitre. Enfin cette hormone pourrait avoir un rôle thérapeutique dans certaines formes de la maladie de von Willebrand. Nous ferons l'état des connaissances dans ce domaine. Tout au long de notre étude de la littérature, nous insisterons sur les données relatives à la physiologie, la pharmacologie et la physiopathologie de la vasopressine chez le chien et le chat.

I. Le système arginine vasopressine : sa fonction physiologique et sa régulation.

La vasopressine est une neuro-hormone sécrétée par la neurohypophyse (cf figure 1). En ce même lieu est produit une autre hormone très proche en structure de la vasopressine mais ayant des rôles très différents : l'ocytocine. La vasopressine a un rôle antidiurétique essentiel qui permet au corps de contrôler l'expansion de son volume extracellulaire et son osmolarité plasmatique. C'est pour cette raison que la vasopressine est aussi appelée hormone antidiurétique (ADH).

1) Considération anatomique et physiologique.

a) Synthèse de la vasopressine.

La vasopressine est un peptide de neuf acides aminés cyclisés par un pont disulfure (cf figure 2). Elle fut la première fois isolée et identifiée par Du Vigneaud , Lawer et Popenoe en 1953 (Du Vigneaud et *al.*, 1953) . Sa structure est très proche de l'ocytocine (cf figure 3). Chez les carnivores domestiques comme chez la plupart des mammifères, l'hormone sécrétée est l'arginine vasopressine. Dans certaines espèces tels que le porc cette hormone diffère légèrement : un acide aminé lysine se trouve en huitième position. Cette hormone est ainsi dénommée : lysine vasopressine.

L'arginine vasopressine est plus précisément synthétisée par les corps cellulaires des neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus à partir d'une pré-prohormone comme l'illustre la figure 4. Celle-ci est dirigée vers le réticulum à l'aide du peptide signal qui est, par la suite, clivé. Cette prohormone ainsi formée, est ensuite transportée et clivée le long de l'axone jusqu'à la neurohypophyse qui stocke la vasopressine dans des vésicules de sécrétions avec deux autres petits peptides dont l'un est la neurophysine II et un glycopeptide. Une production moindre a également été découverte dans les neurones des noyaux suprachiasmatiques.

Figure 1 : Relations hypothalamo-hypophysaires.

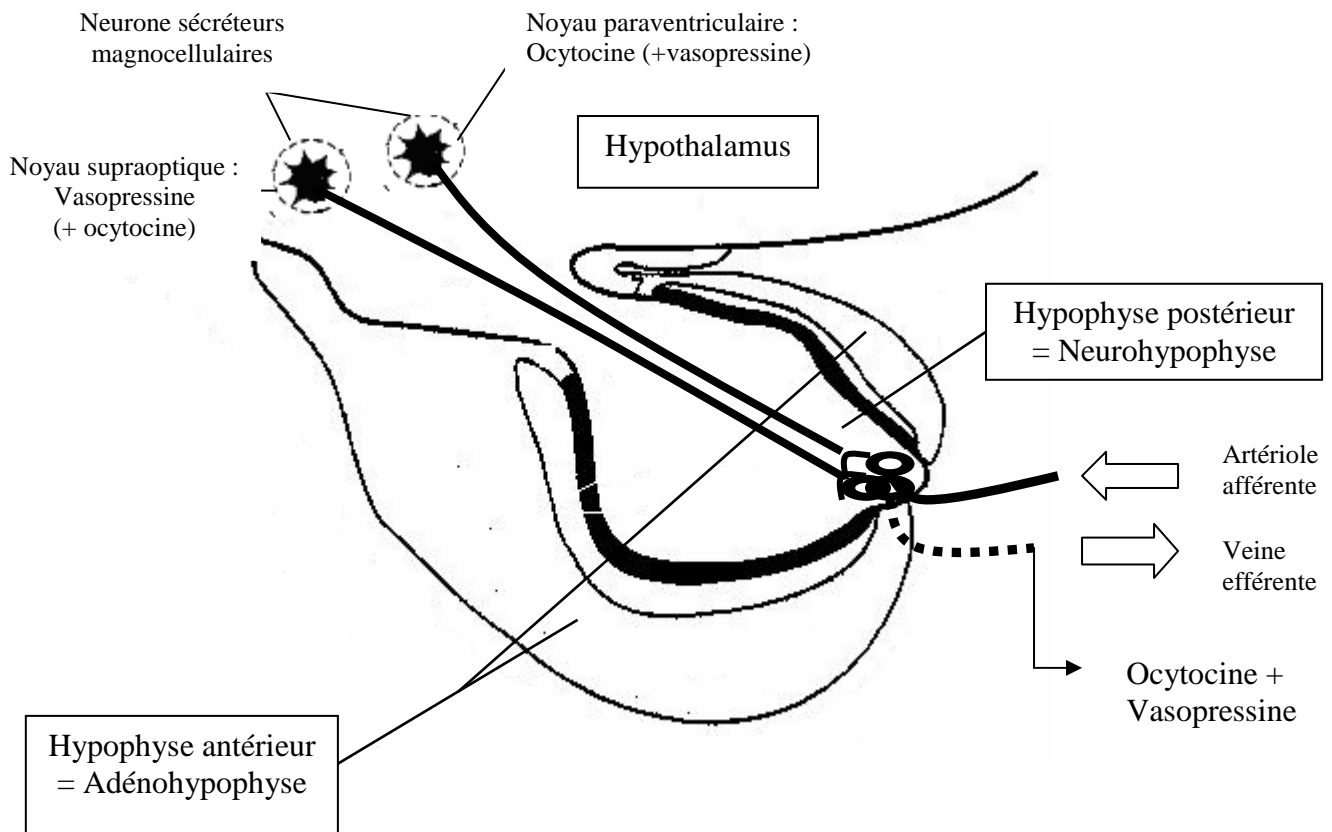


Figure 2 : structure de la vasopressine.

D'après Bichet (2005)

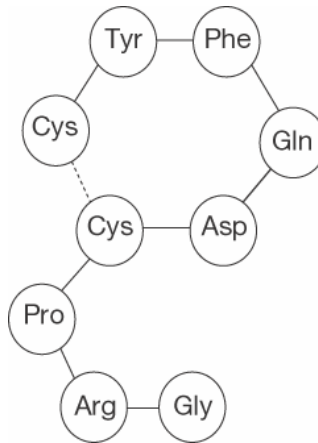
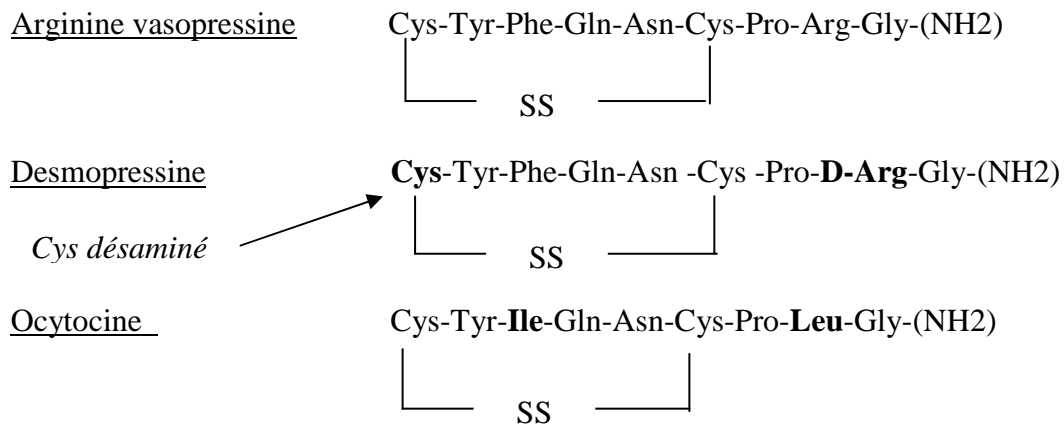


Figure 3 : structure chimique comparée de trois molécule : la vasopressine, la desmopressine et l'ocytocine.

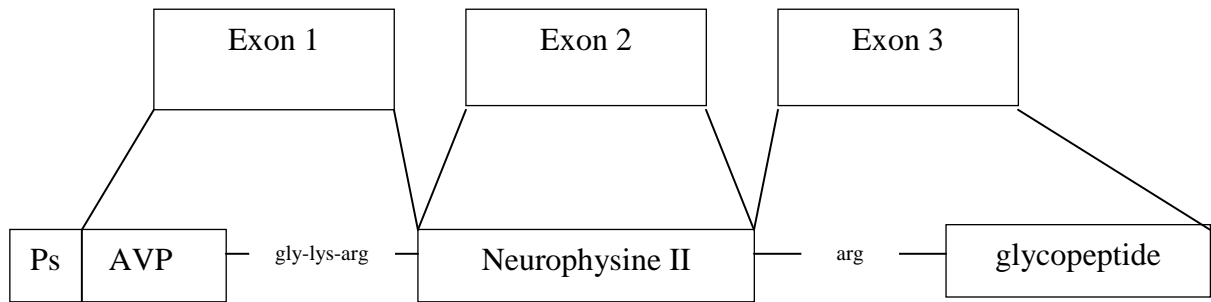
D'après Wilbur H. Sawyer (1966)



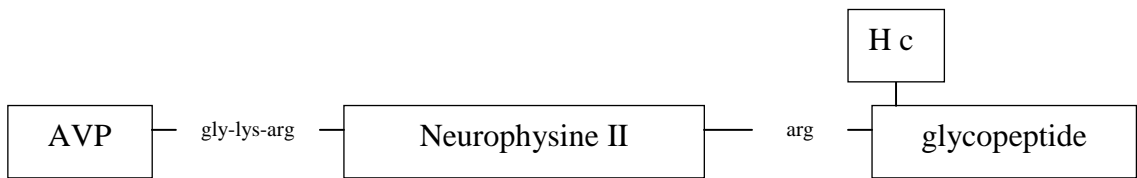
En gras : Acide aminé différant de la vasopressine

Figure 4 : Cascade biosynthétique de la vasopressine.

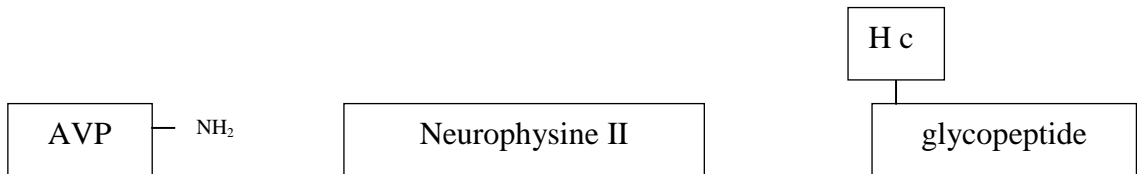
D'après Bichet (2005)



Pré-provasopressine



provasopressine



3 produits à partir de la prohormone

Ps = peptide signal

H c = chaîne d'hydrate de carbone

b) Fonction physiologique de la vasopressine.

La vasopressine est capable d'agir sur 3 types de récepteurs différents (cf figure 5). Les récepteurs V1a ont été découverts par Thibonnier et *al.* (1993) à la surface de différentes cellules grâce à un ligand radioactif. Ils sont présents sur les cellules musculaires lisses, les hépatocytes, les plaquettes, les lymphocytes, les monocytes, les pneumocytes type II, les cellules du cortex surrénalien, des cellules du mésangium rénal, sur des lignée cellulaires de laboratoire : A10, A7r5, 3T3, WRK-1, au niveau de différentes aires cérébrales, des organes reproducteurs, de la rétine. Ces récepteurs interviennent essentiellement dans l'induction de la contraction cellulaire, de la prolifération cellulaire, de l'agrégation plaquettaire, du relargage de facteur de coagulation et dans la glycogénèse. Les récepteurs V1b (ou V3), situés au niveau de l'hypophyse antérieure, stimulent le relargage d'ACTH. Les récepteurs V2 sont présents au niveau des épithéliums des tubes collecteurs rénaux et des anses de Henle. Ils permettent une antidiurèse.

α) Fonction antidiurétique.

La principale fonction de la vasopressine est son action anti-diurétique. La vasopressine agit directement sur le rein et permet la réabsorption d'eau. Thorn (1957) a montré que l'injection de vasopressine chez le rat, permet de concentrer l'urine (diminution de la quantité d'urine et augmentation de la densité urinaire). La vasopressine agit sur le rein par l'intermédiaire de récepteurs V2 présents sur l'anse de Henle et les tubes collecteurs (Knepper et *al.*, 1994). Le récepteur V₂ est couplé à la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Son activation provoque une augmentation de l'AMPC qui, par l'intermédiaire de protéines kinases A, favorise la fusion de vésicules contenant des aquaporines de types 2 et leurs ouvertures au niveau du tube collecteur. Sous l'influence de la vasopressine les aquaporines de type 2 migrent ainsi du cytoplasme jusque dans la membrane apicale. La mise en place de ces pores permet ainsi la diffusion passive de l'eau (cf figure 6). Cette diffusion est possible grâce au gradient osmotique existant naturellement entre le filtrat hypo-osmotique présent dans la lumière du tubule et l'interstitium médullaire qui est hyper-osmotique. Le gradient cortico-papillaire présent favorise cette diffusion.

Figure 5 : Les différentes fonctions physiologiques de la vasopressine.

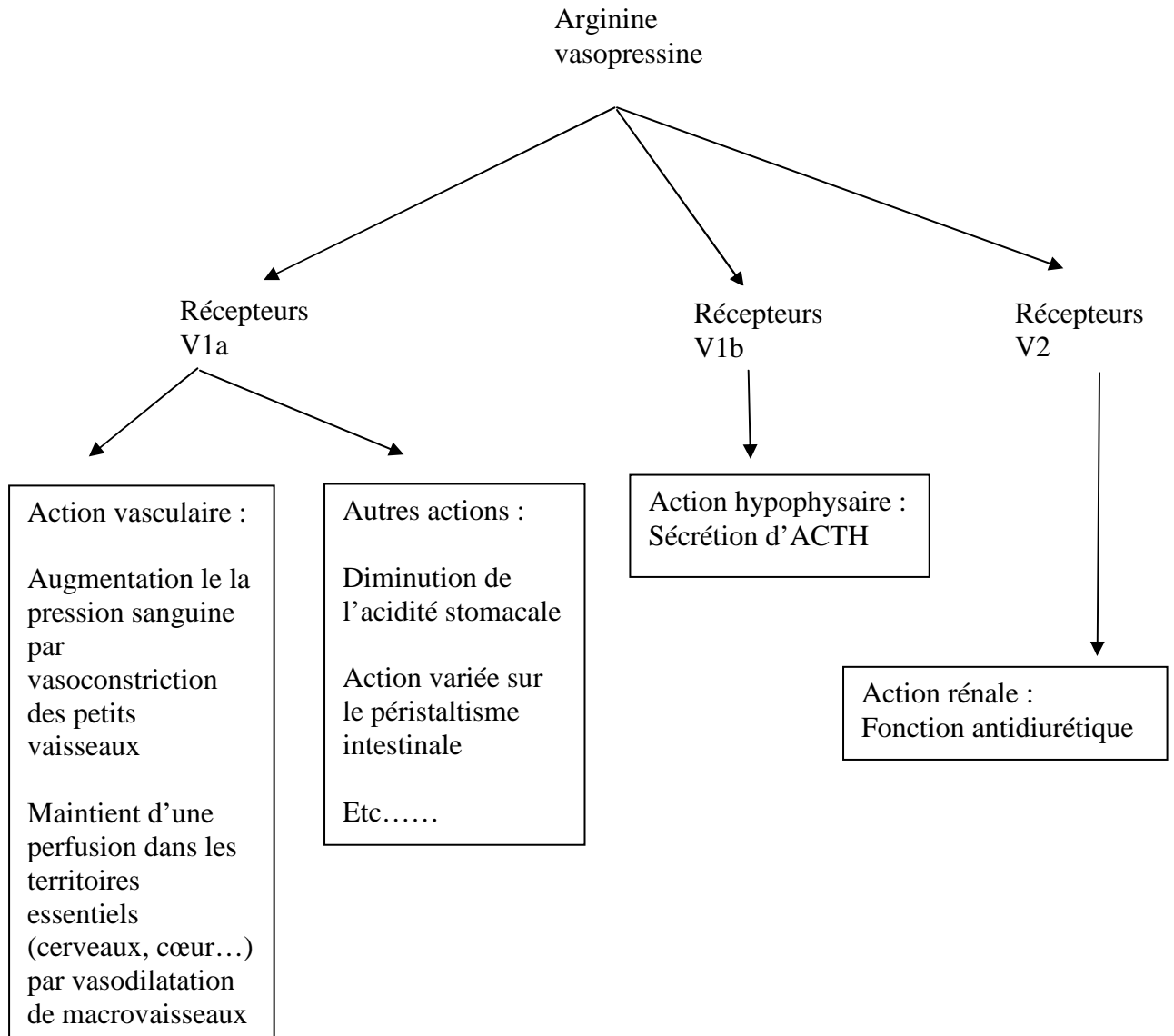
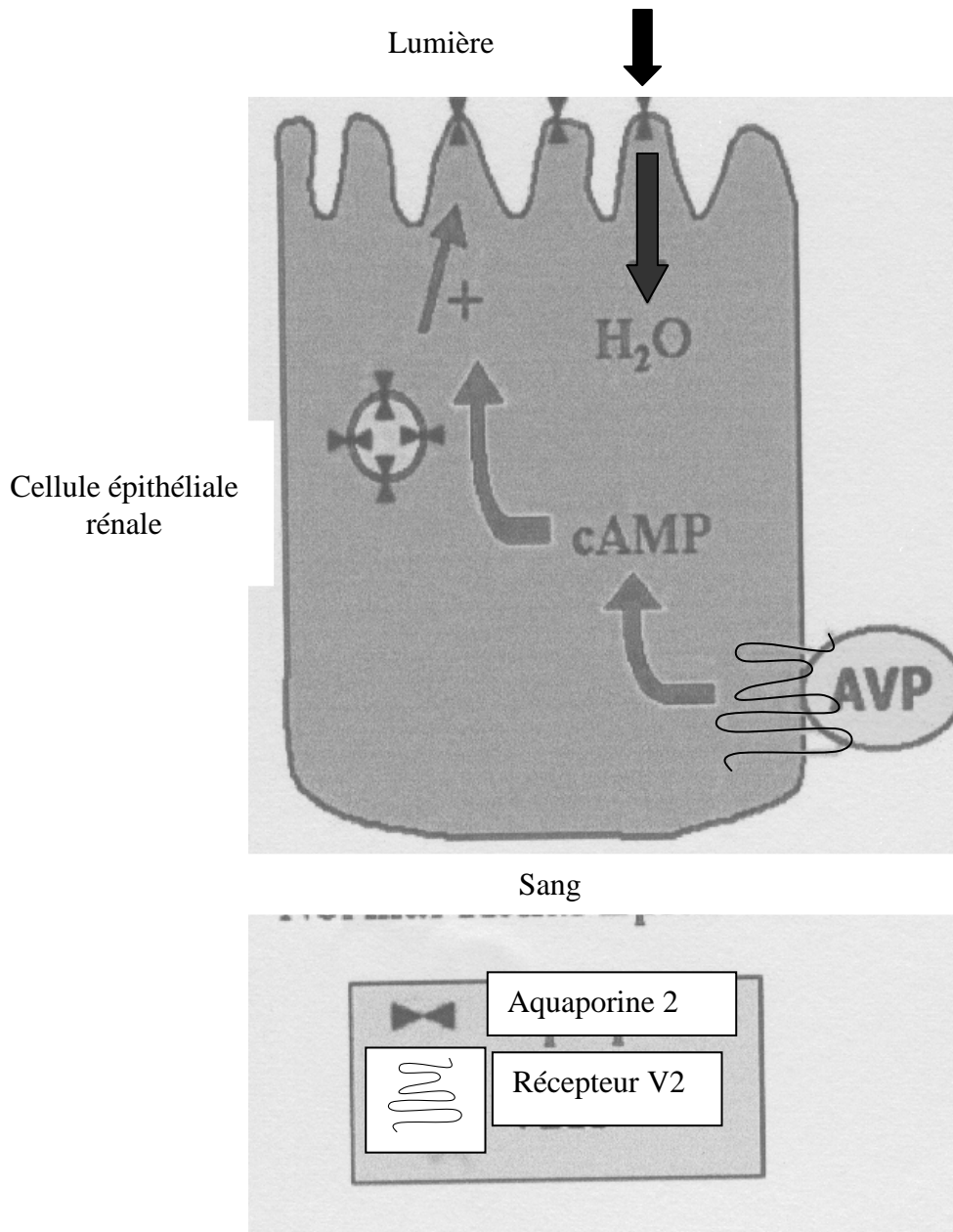


Figure 6 : Action de la vasopressine sur les cellules épithéliales rénales.

d'après (Knepper et *al.*, 1994)



La vasopressine joue également un rôle essentiel dans le maintien de ce gradient en stimulant les processus de réabsorption actifs de NaCl au niveau de la portion médullaire de l'anse ascendante de Henle.

Thorn, dans les années 60, a démontré notamment une excrétion de calcium chez le chien sous l'effet de la vasopressine (Pickford, 1966).

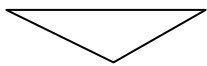
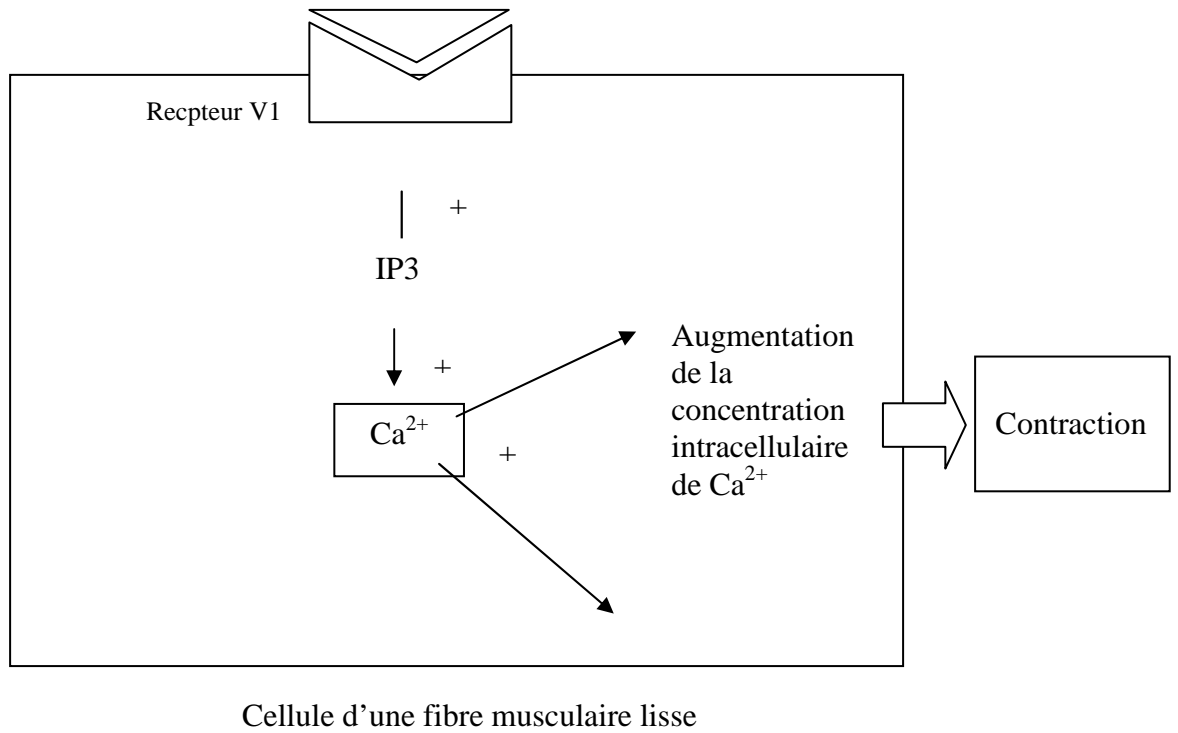
Enfin la vasopressine augmente aussi la perméabilité du tube collecteur papillaire rénal à l'urée. Elle agit sur une protéine transporteuse d'urée (UT1A-1), ce qui permet à l'urée de mieux se concentrer dans la médulla rénale et donc d'augmenter l'osmolalité médullaire. Ainsi elle augmente la capacité du rein à réabsorber l'eau contenue dans les canaux collecteurs (Klein et al., 2006).

β) Fonction sur la pression sanguine.

Oliver et Schafer ont prouvé en 1895 que l'injection d'extraits hypophysaires provoquait une augmentation lente de la pression sanguine mais durable (Olivier et Schafer, 1895). Cette action a par la suite été attribuée à la vasopressine. Anrep et Stacey, en 1927, ont montré que la présence de vasopressine permet la contraction des artères coronaires (Pickford, 1966). Cette action vasoconstrictrice a ensuite été mise en évidence sur de nombreux vaisseaux ayant des localisations très différentes. En effet des récepteurs V1 sont mis en évidence à la surface des fibres musculaires lisses. La liaison de la vasopressine à ces récepteurs entraîne l'activation du système inositol phosphate. Il en résulte une augmentation de la concentration en ion calcium dans la cellule et une contraction de celle-ci (cf figure 7). L'action vasoconstrictrice de la vasopressine permet ainsi une augmentation de la pression sanguine.

Cependant Evora et al. ont montré, *in vitro*, que la vasopressine est également capable de dilater certains vaisseaux et ont mis en évidence le mécanisme mis en jeu (Evora et al., 2003). En effet, l'incubation d'un segment d'artère coronaire de chat ou de chien, supérieur à 90 micromètres, soumis à une forte dose de vasopressine et est capable de se dilater. Dans leur étude, ils ont incubé préalablement des segments d'artère, avec ou sans endothélium, avec des prostaglandines afin d'obtenir une vasoconstriction. Ceux-ci ont été soumis à de fortes concentrations de vasopressine (10^{-6} M) qui ont permis une vasodilatation des artères avec leur endothélium mais pas des artères désendothélialisées.

Figure 7 : Mode d'action menant la vasopressine à une vasoconstriction.



Vasopressine

IP3

Inositol phosphate 3

Cette vasodilatation a été inhibée en soumettant préalablement ces artères à des inhibiteurs de la NO synthétase ou à des antagonistes des récepteurs V1 de la vasopressine. Ainsi la vasopressine agit sur ces artères par l'intermédiaire de récepteurs V1 et active le système NO endothélial vasculaire qui permet une dilatation de l'artère. Des mécanismes similaires sont identifiés au niveau des artères cérébrales du chien (Tsugane et *al.*, 1994).

In vivo, le jeu de vasoconstriction / vasodilatation de la vasopressine pourrait avoir un rôle essentiel. En effet, la vasoconstriction des vaisseaux périphériques permet de compenser une hypovolémie. Cependant certains organes dont le cerveau sont fortement demandeurs en oxygène. Ainsi, la vasopressine grâce à son rôle vasodilatateur pourrait permettre de conserver un débit sanguin suffisant.

L'action centrale de la vasopressine permet également une augmentation de la pression sanguine. Le mécanisme conduit à une diminution du débit et de l'inotropisme cardiaque et à la potentialisation des baroréflexes. La vasopressine renforce l'activité des baroréflexes par activation des récepteurs V1 de l'area postrema. Ces récepteurs V1 centraux ont été mis en évidence par autoradiographie (Philips et *al.*, 1988). De tels récepteurs sont également retrouvés au niveau des noyaux du tractus solitaire. Un immunomarquage, pour l'arginine vasopressine provenant des noyaux paraventriculaires, a été identifié dans les zones des noyaux du tractus solitaire et des noyaux moteurs dorsaux du nerf vague. Or il est démontré que l'injection de vasopressine dans ces régions provoque une augmentation de la pression sanguine et une modification de la fréquence cardiaque. L'étude de Landgraf et *al.* a prouvé l'existence d'une sécrétion d'arginine vasopressine grâce à une microdialyse chez la souris au niveau des noyaux du tractus solitaire et des noyaux moteurs dorsaux du nerf vague après stimulation des noyaux paraventriculaires (Landgraf et Malkinson, 1990). L'ensemble de ces études permet d'évoquer un mécanisme supplémentaire du maintien de la pression sanguine.

Wilson et *al.* (1980) et Cronenwett et *al.* (1986) ont également suggéré un effet direct de la vasopressine sur le myocarde pour expliquer son action inotrope positive. Cependant des recherches plus approfondies sont nécessaires pour confirmer leurs résultats.

γ) Fonction sur le tube digestif.

La fonction de la vasopressine sur le tube digestif est mineure. Des injections de vasopressine sont capables de diminuer les sécrétions acides de l'estomac. Ainsi, lors de défaut de sécrétion de vasopressine dû à un diabète insipide, il a été constaté un pH particulièrement diminué (Lee, 1966).

De fortes doses d'extraits neurohypophysaires sont également capables de stimuler le péristaltisme chez le chat. Chez le chien l'action sur l'intestin grêle des extraits hypophysaires est variable et l'activité péristaltique peut même être inhibée (Lee, 1966).

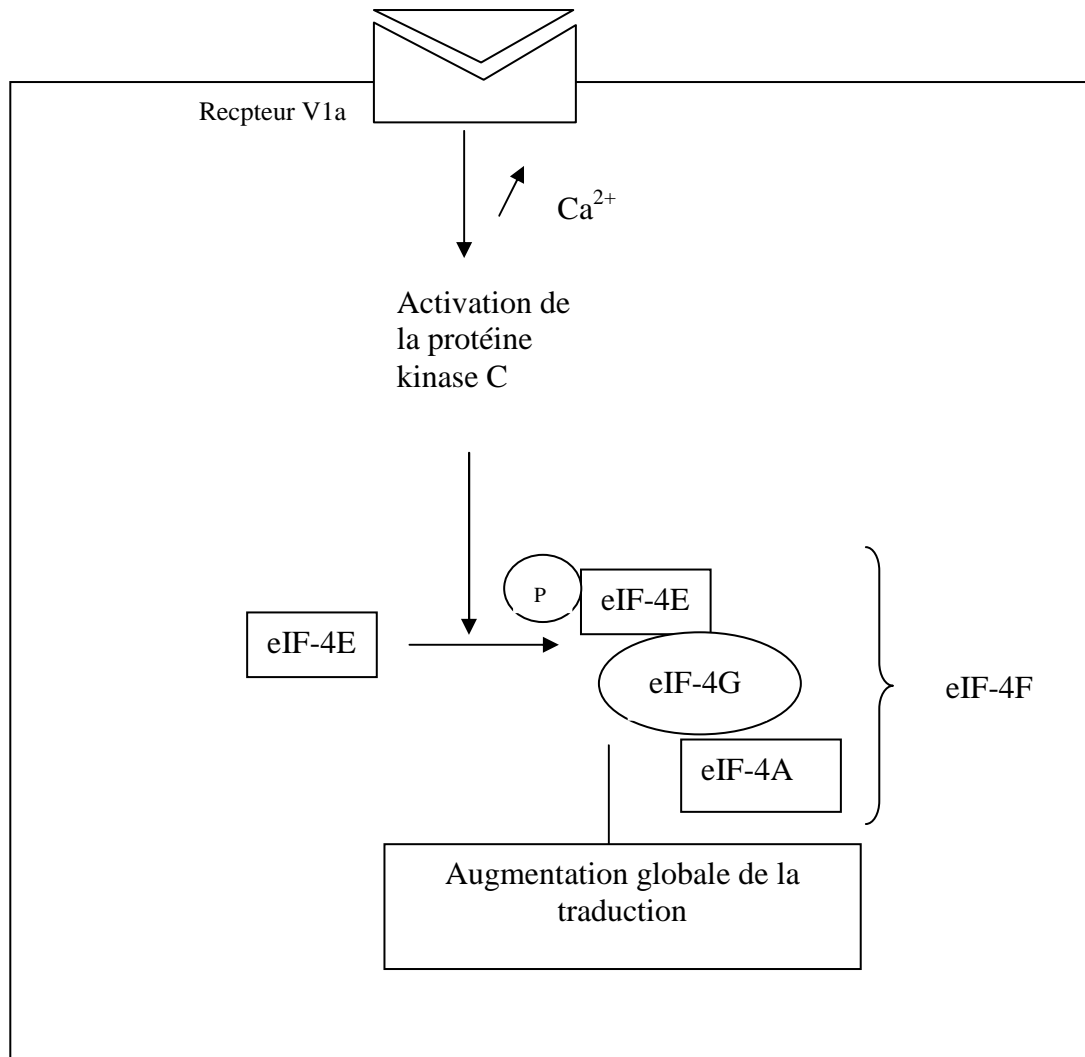
δ) Divers.

Les rôles de la vasopressine sur la coagulation seront étudiés par la suite.

D'autres fonctions sont attribuées à la vasopressine, cependant les preuves manquent chez les carnivores domestiques. Par exemple, Nakamura *et al.* (2000) ont prouvé que la vasopressine est capable de favoriser, *in vitro*, la croissance de cellule cardiaque de rat. Cette croissance est caractérisée par une augmentation du taux de protéine et d'ARN en présence de vasopressine mais pas d'ADN. Ainsi la vasopressine ne permet pas d'augmenter la division cellulaire mais permet une croissance hypertrophique de la cellule. Dans ce contexte expérimental, le taux de calcium intracellulaire en présence de vasopressine est augmenté. Celui ci est certainement le second messenger. L'activité de la protéine kinase C est également augmentée en présence de vasopressine ce qui montre l'implication possible de cette enzyme. Le mécanisme hypothétique d'activation de cette traduction est présenté dans la figure 8. Cette cascade d'évènement est inhibée en présence d'OPC-21268 : un antagoniste des récepteurs V1a mais pas lors d'incubation avec de l'OPC-31260 : un antagoniste des récepteurs V2. Ainsi les récepteurs V1a sont à l'origine de l'augmentation de synthèses protéiques cellulaires. Ceci peut avoir des implications physiologiques. En effet comme nous le verrons par la suite, Tidholm *et al.* (2005) ont montré que la concentration de vasopressine peut être augmentée lors de certaines cardiomyopathies. Cette hormone, associée à d'autres, peut alors expliquer l'hypertrophie cardiaque parfois observée.

Figure 8 : Mécanisme hypothétique d'activation de la traduction par la vasopressine.

D'après Cormier (2000) et Nakamura *et al.* (2000)



Cellule cardiaque de rat



Vasopressine

eIF : eucaryotic Initiation Factor

La phosphorylation du facteur eIF-4E par les protéines kinases C provoquerait la formation du complexe trimérique eIF-4F composé des sous-unités eIF-4E, eIF-4A et eIF-4G. Ce complexe permettrait l'augmentation globale de la traduction via la production d'ARNm

2) Sécrétion d'arginine vasopressine et sa régulation.

a) Mécanisme de sécrétion.

La vasopressine est sécrétée dans le sang de manière pulsatile comme le montre l'étude de Van Vonderen et *al.* (2004). Le taux plasmatique de vasopressine dans des conditions normales varie dans le temps et selon les individus. La concentration plasmatique moyenne ainsi retrouvée chez 8 chiens était de 3.6 pmol/L avec une valeur maximale de 143 pmol/L. Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 5 minutes chez le chien, ce qui explique des variations plasmatiques fréquentes.

La libération de la vasopressine fait suite à une dépolarisation du corps cellulaire des cellules vasopressinergiques hypophysaires. Le potentiel d'action qui en résulte se propage jusqu'à la terminaison de l'axone. Cette dépolarisation permet un afflux d'ions calcium dans l'axone et déclenche ainsi l'exocytose des vésicules. Dans le sang la vasopressine est majoritairement transportée sous forme libre. Il semble que l'excitation neuronale active non seulement la sécrétion de l'hormone mais aussi sa production et son transport neuronal. Des rats soumis à une déshydratation présentent une augmentation du taux hormonal de vasopressine dans le sang et parallèlement dans la pars nervosa dans les 48 premières heures. Lors d'une hémorragie chez des rats anesthésiés, la sécrétion de vasopressine augmente, cependant, lors de l'estimation du taux de vasopressine dans l'hypophyse postérieure, aucune différence n'est à noter avec les animaux uniquement anesthésiés (Heller et Ginsburg, 1966). Ce phénomène reste encore inexpliqué à l'heure actuelle.

b) Stimuli sécrétoires.

Afin de stimuler la sécrétion de vasopressine expérimentalement, l'un des procédés expérimentaux historiquement proposé a été la stimulation électrique de la neurohypophyse. Les effets antidiurétiques observés furent les mêmes que ceux observés lors d'injections intraveineuses d'extraits de l'hypophyse postérieure (Harris, 1947).

Il a aussi été démontré que l'injection intra carotidienne de solution hypertonique de chlorure de sodium (NaCl) exerçait chez le chien une diminution de la diurèse par relargage de vasopressine (Heller et Ginsburg 1966). De plus, le maintien d'une augmentation de deux

pour cent de la pression osmotique du sang dans une carotide commune est suffisant pour réduire le débit urinaire de 90% par rapport à une diurèse maximale (Heller et Ginsburg 1966). Ainsi la pression osmotique joue un rôle essentiel dans la sécrétion de vasopressine. Ceci permet à cette hormone un rôle essentiel. Lors de déshydratation, la pression osmotique sanguine tend à augmenter ce qui produit une sécrétion de vasopressine responsable d'une production moindre d'urine et contribue ainsi à économiser l'eau. Verney et *al* ont aussi prouvé que des micro-injections de soluté hypertonique de NaCl dans l'hypothalamus permettait une réduction de la diurèse (Pickford, 1966). En effet l'excès de certains sels produit une sécrétion de vasopressine. Celle ci est maximale pour les changements de concentration de Na⁺ et Cl⁻. Lors d'un excès de chlorure de sodium par exemple, la quantité de NaCl dans les urines augmente alors que le débit urinaire ne s'accroît que de peu. Ceci s'explique par le fait que le chlorure de sodium retrouvé dans les urines entraîne une diurèse osmotique mais, du fait de l'action de la vasopressine, le débit urinaire n'augmente pas. Toute eau ingérée est ainsi retenue, elle permet ainsi une diminution de la pression osmotique jusqu'à une valeur normale. Par contre aucune sécrétion de vasopressine n'est induite par une augmentation de la concentration sanguine en urée. Ainsi cette augmentation conduit à une augmentation de la sécrétion urinaire d'urée facilitée par l'augmentation du débit urinaire qui n'est pas entravée par l'action de la vasopressine. Il en est de même lors de diabète sucré car cette affection n'entraîne aucune sécrétion de vasopressine et il s'ensuit une polyurie. La base de ces mécanismes est la mise en jeu d'osmorécepteurs que Jewel et Verney (1957) ont essayé de localiser chez le chien en effectuant des injections intracarotidiennes tout en ligaturant certains vaisseaux. Ils en ont conclu qu'une réponse n'est observable que si la solution hypertonique injectée était capable d'atteindre une région de l'hypophyse postérieure qui inclut les noyaux supra-optiques. Depuis des analyses ont permis de mettre en évidence ces osmorécepteurs au niveau des noyaux supra-optiques et à leurs voisinages (Holland et *al.* 1959). Il est notable que l'ingestion de boissons abondantes ou une perte de sels entraînant une hypo-osmolarité entraîne une inhibition de la sécrétion de vasopressine. La diurèse est ainsi augmentée permettant une diminution du liquide extra cellulaire et le retour à une osmolarité normale. Il est notable que les osmorécepteurs du centre de la soif sont très proches des osmorécepteurs vasopressinergiques et répondent aux mêmes stimuli. Ainsi lors de déshydratation le corps économise son eau mais ceci ne pouvant être que temporaire, l'animal se met également à la recherche d'une source d'hydratation.

De plus, une augmentation du volume dans le secteur à basse pression entraîne une inhibition de la sécrétion de vasopressine et ainsi une augmentation de la diurèse permettant de réduire le volume circulant. De même une baisse de volume circulant, par exemple lors d'hémorragie, peut induire la sécrétion de vasopressine. Selon Heller H. et Ginsburg M. (1966), ces études montrant la corrélation entre la perte de sang et la diurèse ont pour la première fois été réalisées chez le chien. Il a été prouvé l'existence d'une inhibition de la diurèse lors du retrait de 100 ml de sang artériel chez un chien non anesthésié. Par la suite d'autres études chez le chien et l'homme éveillés ont semblé contredire ces résultats alors que des études sur le rat et le chien anesthésiés les ont corroboré (Heller et Ginsburg, 1966). Il semble tout simplement que la quantité de sang prélevée doit être importante afin de stimuler la sécrétion de vasopressine, le prélèvement sanguin étant nettement plus grand chez les animaux anesthésiés (90ml/kg versus 10ml/kg lorsque les chiens sont conscients). Par la suite Weinstein et *al.* ont prouvé, par chromatographie sur sang, la sécrétion de vasopressine lors d'hémorragies massives chez des chiens (Heller et Ginsburg, 1966). En fait, on sait de nos jours qu'il existe des barorécepteurs basses pressions au niveau des veines de la circulation systémique, de l'atrium gauche et du cœur droit et des barorécepteurs hautes pressions au niveau du sinus carotidien et de l'arc aortique. Il existe une relation inverse entre l'intensité de l'excitation de ces barorécepteurs et la libération de vasopressine.

L'état émotionnel semble être un facteur essentiel de la sécrétion de vasopressine. L'une des premières observations fut certainement celle effectuée par Klisiiecki et *al.* qui ont montré que le débit urinaire d'un chien qui a vu un chat diminue (Klisiiecki et *al.*, 1933). On a pu voir que l'exercice musculaire entraîne une action antidiurétique chez le chien. Cependant si on a entraîné celui-ci de façon répétée à ce type d'exercice, la réponse devient insignifiante. Même en dénervant le rein, l'action antidiurétique est observable. En fait l'émotion augmente l'activité hypothalamique et ainsi la sécrétion de vasopressine.

D'autres stimuli sont démontrés notamment chez l'homme, mais ne semblent, pour l'instant, pas être mis en évidence chez les carnivores domestiques. Pour certains auteurs, la respiration sous pression négative semble être responsable d'une baisse de sécrétion de vasopressine. Chez le chien Gauer et *al.* ont prouvé que la section du nerf vague peut abolir cette augmentation de la diurèse (Gauer et *al.*, 1954). Ainsi un mécanisme vagal semble être mis en jeu. La douleur, l'évanouissement, chez l'homme, semblent être également des facteurs influençant la sécrétion de vasopressine.

3) Modulation pharmacologique de la sécrétion ou de l'effet de la vasopressine.

La morphine et ses dérivés inhibent la diurèse. De Bodo a prouvé que cette inhibition disparaît chez un chien après ablation de la neurohypophyse (De Bodo, 1944). Par la suite d'autres expériences ont confirmé l'augmentation du taux de vasopressine sanguine après prise de morphine.

L'éthanol, à dose modérée, augmente la diurèse. Ceci n'est pas retrouvé chez les animaux hypophysectomisés. Par ailleurs, Van dyke et Ames ont montré, après injection de solution hypertonique de NaCl, que la sécrétion de vasopressine était inhibée après une administration d'éthanol (Van dyke et Ames, 1951). Ainsi l'éthanol aurait un rôle central inhibiteur sur la sécrétion de la vasopressine.

L'adrénaline est également un suppresseur de la sécrétion de vasopressine. En effet l'injection d'adrénaline une minute et demie avant une stimulation émotionnelle qui normalement provoque une sécrétion de vasopressine, n'entraîne dans ce cas aucune réaction (Verney, 1947). Cependant l'adrénaline ne permet pas de supprimer les effets d'injections d'extraits hypophysaires. Tout cela tend à montrer que c'est la sécrétion de vasopressine qui est abolie.

La plupart des chiens présentés avec un Syndrome de Cushing présente une polyuro-polydipsie. De nombreux auteurs se sont penchés sur l'origine de ce phénomène. Il semble que le cortisol puisse interférer avec le système arginine vasopressine. La question alors posée est de savoir si le cortisol en excès bloque la libération de vasopressine ou s'il interfère avec son action au niveau rénal. Ainsi Joles et *al.*(1980) ont étudié, sur une population de sept chiens en bonne santé, l'effet de la prise de cortisol sur la sécrétion de vasopressine une fois la polyurie installée et l'évolution de sa concentration sanguine lors d'un test de restriction hydrique. L'osmolarité de l'urine par rapport à celle du plasma est également mesurée. A la fin de ce test ils ont effectué une injection de lysine vasopressine afin de voir l'influence de celle-ci sur l'osmolarité urinaire. Un boxer présentant un hypercortisisme spontané a également été compris dans cette étude et subit le test de restriction hydrique. Lors du test de restriction hydrique la concentration sanguine de vasopressine a augmenté chez les animaux ayant reçu du cortisol. Ce même résultat fut obtenu pour le chien atteint du syndrome du Cushing. Le cortisol ne semble donc pas inhiber la sécrétion de vasopressine. Un mécanisme

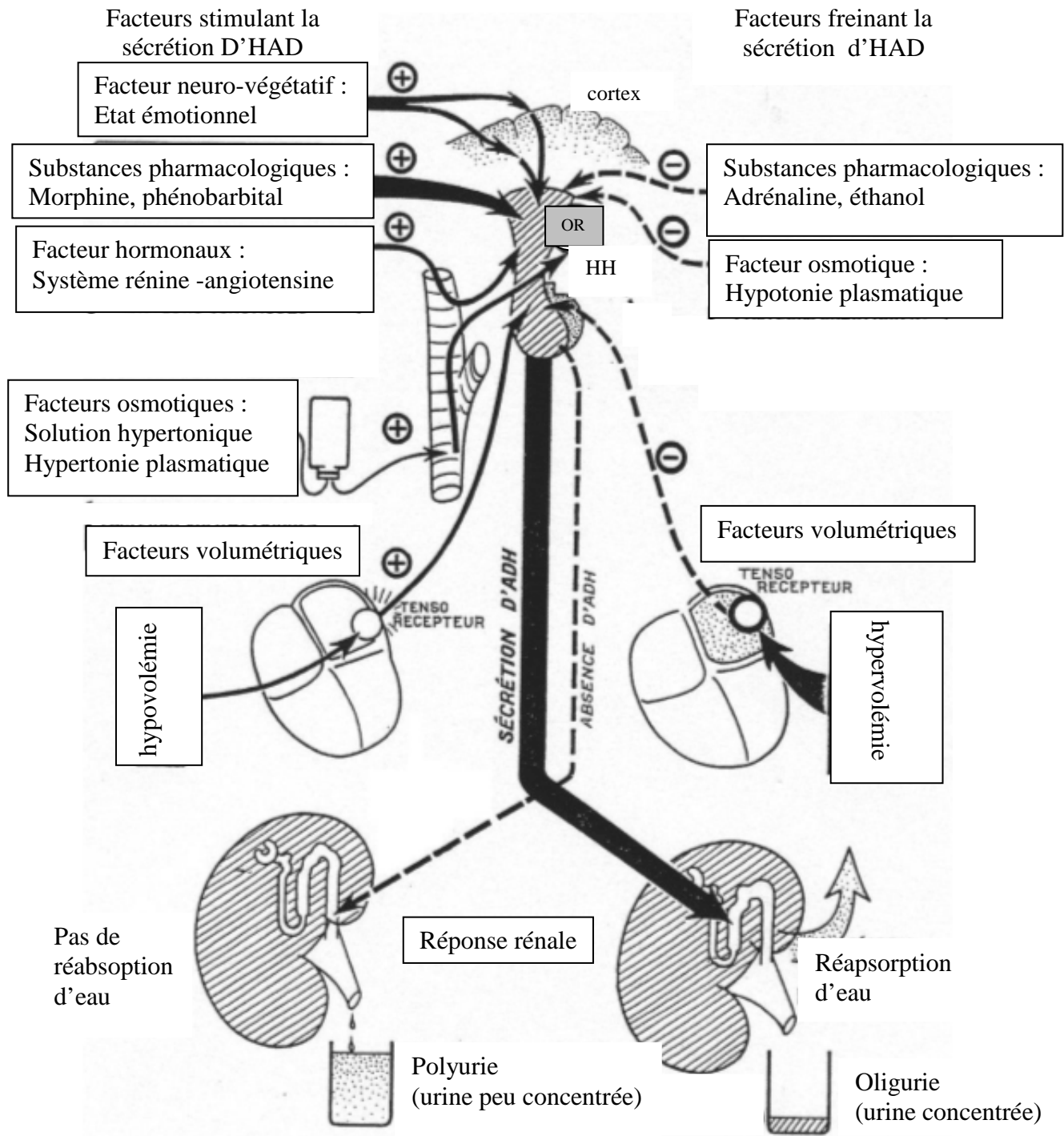
rénal a été évoqué mais aucune preuve directe n'est avancée dans cette étude. A la fin du test de restriction hydrique, pour les animaux ayant reçu du cortisol, l'injection de lysine vasopressine n'a eu aucun effet sur l'osmolarité de l'urine par rapport à celle du plasma. Ainsi si on évoque une hypothèse d'antagonisme rénal direct entre le cortisol et la vasopressine, il ne peut s'agir que d'une inhibition non compétitive. Cependant d'autres hypothèses restent évoquées, le cortisol pourrait éventuellement induire une augmentation de la perfusion du vasa recta rénal qui diminuerait le gradient de soluté. L'hypothèse d'une action centrale du cortisol n'est, de nos jours, cependant toujours pas exclue.

Le système rénine angiotensine, quant à lui, active la sécrétion de vasopressine par action directe sur les neurones vasopressinergiques et par une action indirecte sur d'autres centres nerveux. De plus l'angiotensine stimule également le centre de la soif. Ainsi, en cas d'hypovolémie la sécrétion de rénine est activée. La rénine va permettre l'activation de l'angiotensinogène en angiotensine I qui par la suite est biotransformée en angiotensine II active grâce à une enzyme synthétase à l'étage pulmonaire. La présence d'angiotensine active va stimuler le centre de la soif et inhiber la diurèse et ainsi permettre un rééquilibrage rapide du volume circulant. De plus l'angiotensine stimule la vasoconstriction des artérioles, ce qui provoque une augmentation des résistances périphériques, ainsi qu'un maintien de la filtration glomérulaire et stimule la sécrétion d'aldostérone au niveau surrénalien qui provoque une augmentation de la volémie par réabsorption de sodium rénal.

D'autres composés tel que la nicotine, la vincristine, l'insuline interagissent avec la sécrétion de vasopressine (Heller et Ginsburg 1966). Cependant leurs effets ne sont pas toujours clairement établis chez les carnivores domestiques.

La plupart des facteurs vus précédemment influençant la sécrétion de vasopressine sont résumés dans la figure 9

Figure 9 : Facteurs influençant la sécrétion de vasopressine.



OR Osmorécepteur

HH Région hypothalamo-hypophysaire

4) Interactions de la vasopressine avec la sécrétion ou l'action d'autres hormones.

La vasopressine favorise la sécrétion de nombreuses hormones dont le cortisol. En effet de nombreuses études montrent que l'injection d'extraits hypophysaires, de lysine ou d'arginine vasopressine, permettent dans de nombreuses espèces un relargage d'ACTH. Kwaan et Bartelstone (1959) furent, les premiers à le prouver, *in vivo*, chez le chien. Ils ont injecté 2 mUI d'arginine vasopressine dans le troisième ventricule cérébral de chien et ont observé une augmentation significative de la concentration sanguine en 17-hydroxycorticostéroïde, dans la veine surrénalienne quelques minutes après cette injection. La vasopressine a donc un effet sur le système nerveux central favorisant la sécrétion surrénalienne de corticoïde. A l'inverse, l'injection de 2mUi/kg de vasopressine intraveineuse n'a pas permis d'obtenir une augmentation significative du taux de corticoïde dans cette même étude. Cependant Orth et *al.* (1988) ont montré par la suite que l'injection d'arginine vasopressine chez le chien sain a effectivement un effet sécrétoire de cortisol de courte durée (moins de 90 minutes).

Kemppainen et *al.* (1992) ont montré, sur des cultures de cellules de l'hypophyse de chiens sains, soumis à différentes doses d'arginine vasopressine, d'hormone de libération de la corticotrophine ovine (CRH), d'ocytocine et d'angiotensine II que seule l'hormone corticotrope permet de stimuler la sécrétion d'ACTH, même à des doses très faibles. De plus l'addition de vasopressine avec la CRH ne permet pas une sécrétion plus intense d'ACTH comparée à la sécrétion obtenue par la CRH seule. Nous noterons que ceci n'est pas vrai pour toutes les espèces. En effet, chez les ovins, l'arginine vasopressine semble permettre, *in vitro*, une sécrétion plus forte d'ACTH que la corticolibérine. Kemppainen émet l'hypothèse que la vasopressine n'agit pas directement sur les cellules hypophysaires. Selon lui, l'injection *in vivo* de doses physiologiques de vasopressine permettraient l'activation des barorécepteurs et la sécrétion d'ACTH. Une autre hypothèse peut être avancée pour expliquer ces observations divergentes : Hilton et *al.*, ont prouvé, en 1959 et 1960 que l'injection de vasopressine était capable de stimuler directement le cortex surrénalien chez le chien hypophysiectomisé afin qu'il produise du cortisol (Martini , 1966).

Chez l'homme il n'y a aucun doute sur le fait que l'arginine vasopressine permet la sécrétion d'ACTH. De Keizer et *al.* (1998) ont par ailleurs montré par RT-PCR que l'expression de récepteurs V1b est augmentée au sein des hypophyses tumorales lors de maladie de Cushing.

D'après Aguilera G. et Rabadan-Diehl (2000), la production de vasopressine permettant la sécrétion d'ACTH est localisée aux neurones parvocellaires des noyaux paraventriculaires. La sécrétion dans l'hypophyse se fait via un réseau de capillaires portes. Cette sécrétion semble être essentielle lors de stress chroniques. En effet lors de ce type de stress la concentration en CRH, a tendance à diminuer. En effet le cortisol exerce un rétro-contrôle négatif sur cette sécrétion. Cependant ce rétro-contrôle ne semble pas s'exercer sur l'action sécrétoire de la vasopressine vis a vis de l'ACTH. Lors de stress répétés, on observe une surexpression des récepteurs V1b ce qui est certainement à l'origine de ce phénomène. Ceci permet d'avoir une sécrétion de cortisol relativement haute lors de stress chroniques.

Newell-Pirce et *al.* (1997) ont voulu exploiter cette faculté de la vasopressine à permettre la sécrétion d'ACTH chez l'homme pour différencier les différentes formes de maladies du syndrome de Cushing. L'étude a été menée sur 25 patients dont 17 atteints d'adénome hypophysaire, 5 atteints d'une tumeur responsable d'une sécrétion d'ACTH de manière ectopique et 3 présentant une tumeur surrénalienne sécrétante de manière autonome. Ils ont alors injecté soit de la desmopressine, un analogue de la vasopressine spécifique des récepteurs V2, soit, de la CRH soit les deux. Ils ont analysé ensuite le taux d'ACTH et de cortisol sanguin. Un des tests utilisés en médecine humaine pour distinguer les patients atteints de la maladie de Cushing ou de sécrétion ectopique est l'injection de CRH. Un patient était atteint de la maladie de Cushing si le taux de cortisol augmente de plus de 20% et l'ACTH de plus de 35% après l'injection. Cette étude a permis tout d'abord de montrer que la desmopressine est capable d'augmenter la sécrétion d'ACTH chez 15 des 17 patients atteints de la maladie de Cushing. Cependant dans cette étude, l'injection de vasopressine était moins discriminante que l'injection de CRH. L'injection de CRH combiné à la vasopressine peut permettre de différencier les patients atteints de la maladie de Cushing ou de sécrétion ectopique par la mesure du cortisol sanguin. Ce dernier a augmenté de 38% au minimum chez tous les patients atteints de la maladie de Cushing et de moins de 29% quand la sécrétion d'ACTH était ectopique. La mesure du cortisol sanguin n'a été déterminée que chez deux patients atteints de tumeur surrénalienne. L'augmentation était alors de moins de 30%. La mesure de la concentration d'ACTH semble moins fiable car, pour l'un des patients atteint d'un adénome hypophysaire, les valeurs obtenues se sont superposées à celles de certains atteints de tumeurs surrénaliennes.

Fraja et Martini (1952) ont montré que l'administration, chez le chien, de vasopressine sub-occipitale est capable d'engendrer une libération de TSH hypophysaire. Cependant

l'ocytocine semble dans ce cas plus efficace. Par la suite, Petrovic et Hay (1961) et Petrovic et Porte (1963), ont montré que la vasopressine est capable d'activer le tissu thyroïdien in vitro et son activité était plus importante si du tissu neurohypophysaire ou hypothalamique est présent. Ainsi, la vasopressine active non seulement les cellules hypophysaires produisant la TSH mais aussi les cellules de la thyroïde.

De nombreuses autres hormones du système hypothalamo-hypophysaire sont affectées par la vasopressine mais les preuves ne sont pas toujours disponibles chez les carnivores domestiques.

5) les antagonistes du système vasopressinergique.

Des antagonistes spécifiques des récepteurs V1 de la vasopressine, s'opposant à la vasoconstriction ou antagonistes des récepteurs V2, s'opposant à l'action antidiurétique, ont des indications thérapeutiques comme vasodilatateurs ou diurétiques aqueux. Ainsi, par exemple, Le conivaptan est un antagoniste non peptidique des récepteurs V1 et V2 de la vasopressine. Il est commercialisé aux USA sous le nom de Vaprisol®, ampoules injectables par voie intraveineuse avec pour indication le traitement de l'hyponatrémie de dilution au cours du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique. Actuellement aucune spécialité humaine ou vétérinaire n'est mise sur le marché en France. Tous ces produits sont en cours d'expérimentation.

Nous avons vu que les interactions de la vasopressine avec d'autres systèmes sont nombreuses et parfois physiologiquement essentielles pour équilibrer en volume et osmolarité le liquide extracellulaire. De plus d'autres interactions peuvent intervenir notamment au niveau rénal où il existe parfois des inhibiteurs ou potentialisateurs de la vasopressine. Certains de ces composés seront notamment étudiés dans le chapitre suivant.

II. Défaut de fonctionnement du système arginine vasopressine et diabète insipide.

Le système arginine vasopressine est déficient chez certains carnivores domestiques. On distingue alors deux cas précis, soit la sécrétion de vasopressine est trop intense : cas très rare qui sera tout d'abord traitée, soit la sécrétion est diminuée. Ce dernier cas est beaucoup plus courant et responsable d'une affection appelée diabète insipide. Celle-ci sera traitée dans un second temps.

1) Excès de sécrétion de vasopressine : « le syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine ».

Le syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine est très rare chez les carnivores domestiques. Il est dû à un excès de sécrétion de vasopressine ; la sécrétion de vasopressine persiste même en l'absence de stimuli osmotiques ou autres. Certains médicaments ayant la capacité d'entraîner un relargage de vasopressine peuvent également provoquer ce dysfonctionnement. Les causes ne sont pas toujours clairement identifiées. Plusieurs cas ont été rapportés chez le chien (Feldman et Nelson 2004)

Par exemple, une tumeur dans la région thalamique et de l'hypothalamus dorsal est incriminée dans le cas présenté par Houston et *al.* (1989).

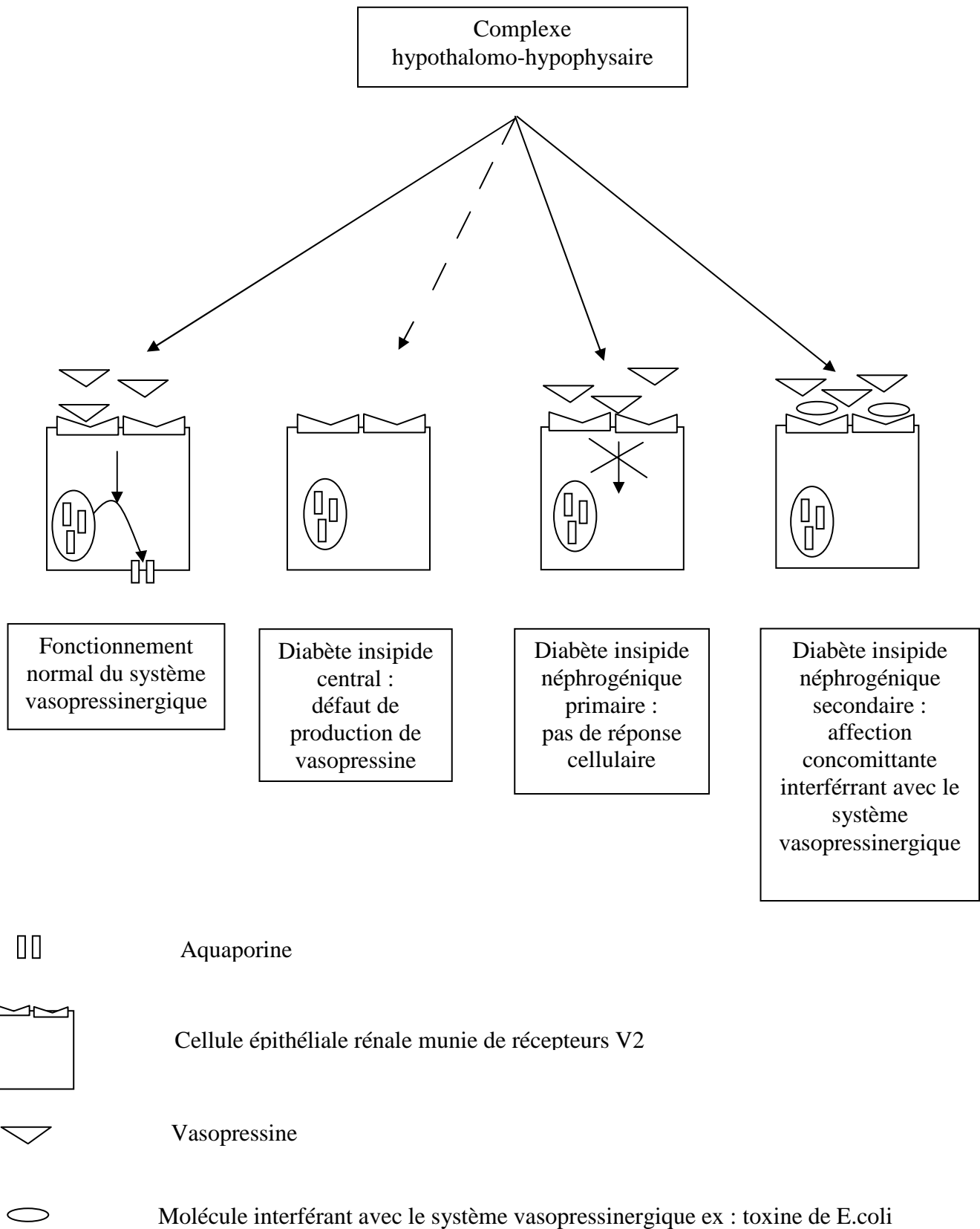
Les animaux atteints présentent une diurèse diminuée, leur volume extracellulaire augmente et leur plasma devient hyponatrémique. Bien que le volume extracellulaire soit augmenté, aucun œdème n'est présent. Cette augmentation de volume active la sécrétion de peptide atrial natriurétique qui accentue l'hyponatrémie par la fuite de sodium dans les urines. Les signes cliniques associés sont des signes neurologiques liés à une « intoxication » à l'eau : léthargie, abattement, perte d'appétit, tremblements, coma... Lors des examens complémentaires une hyponatrémie avec diminution de l'osmolarité plasmatique peut être mise en évidence. Une osmolarité urinaire trop élevée par rapport à l'osmolarité plasmatique peut également être recherchée. Le traitement consiste à augmenter l'osmolarité plasmatique. Les animaux atteints d'hyponatrémie sévère doivent recevoir une solution de NaCl 0,9% ou hypertonique à 3 ou 5 % et un diurétique : furosémide à des doses croissantes afin d'augmenter la concentration de sodium plasmatique. Cependant les changements de concentration plasmatique de sodium doivent s'effectuer lentement pour que le système

nerveux central ne subisse pas de déshydratation. Ainsi chez l'homme on recommande une augmentation de sodium plasmatique au taux de 0.5 mEq/L par heure. Cependant ceci ne doit être utilisé qu'en cas de crise et ne peut pas être une solution au long terme. Une réduction de la prise de boisson est recommandée afin que le taux de diurèse soit plus important que l'eau apportée. Ceci permet un retour à la normale du volume extra-cellulaire. Cette stratégie thérapeutique a été un succès pour le chien présenté par Breitschwerdt et Roots (1979). La prise de boisson est alors limitée à 35ml/kg /jour par jour. Chez l'homme un traitement à base de demeclocycline et d'un antagoniste de l'arginine vasopressine peut être utilisé. La demeclocycline est une tétracycline qui interfère avec les effets tubulaires de la vasopressine. Aucun cas d'utilisation de cette substance n'est actuellement reporté chez les carnivores domestiques. Par contre un traitement à l'aide d'un antagoniste spécifique des récepteurs V2 de la vasopressine : OPC-31260 a été réalisé avec succès chez un chien présenté par Fleeman *et al.* (2000). La dose administrée était de 3mg/kg per os deux fois par jour. La diurèse de ce chien a diminué, l'osmolarité plasmatique a augmenté, la natrémie s'est normalisée et aucun effet secondaire n'a été noté trois ans après le début du traitement.

2) Diabètes insipides et diagnostic différentiel de la polyuro-polydipsie.

L'un des motifs de consultation en médecine des carnivores domestiques est la présence chez l'animal de compagnie d'une consommation excessive d'eau. Celle ci peut être accompagnée ou non d'autres signes cliniques dont il faut tenir compte. On comprend aisément que la vasopressine, ayant un rôle central dans la diurèse, peut être responsable de certaines de ces maladies. En effet, un défaut partiel ou complet de production de vasopressine peut entraîner une diurèse trop importante et une polydipsie secondaire. Cette maladie est nommée diabète insipide central. Un défaut partiel ou complet d'action de la vasopressine sur le rein est appelé diabète insipide néphrogénique. Ce dernier peut être congénital et ainsi la cellule n'est pas capable, en réponse à l'action de la vasopressine, d'exprimer ses aquaporines. On parle de diabète insipide néphrogénique primaire. D'autres affections peuvent interférer de façons indirectes avec l'action de la vasopressine sur le rein. On parle de diabète insipide néphrogénique secondaire. Ces différents types de diabète insipide sont représentés dans la figure 10. Le test de restriction hydrique modifié constitue l'examen de choix pour démontrer l'existence d'un diabète insipide et caractériser son origine.

Figure 10 : présentation des différents types de diabètes insipides.



Cependant avant d'effectuer celui-ci les autres causes de polyuro-polydipsie doivent être éliminées car elles peuvent interférer avec ce test. Par ailleurs, compte tenu de la rareté des diabètes insipides, de la fréquence d'autres affections à l'origine d'une polyuro-polydipsie et de la complexité de ce test, il est courant d'écarter préalablement les maladies plus fréquemment associées à la polyuro-polydipsie avant d'envisager ces hypothèses.

Les causes les plus fréquentes de polyuro-polydipsie sont reprises dans le tableau 1. Les approches diagnostiques de la plus-part de ces maladies ne seront pas évoquées hormis pour les tests d'orientation permettant de distinguer diabète insipide central, diabète insipide néphrogénique et potomanie. Il paraît cependant évident que le diagnostic différentiel de la polyuro-polydipsie et les examens de premières intentions choisis par le clinicien nécessiteront, de sa part, un recueil exhaustif de l'anamnèse et un examen clinique complet de l'animal.

Les motifs de consultations liés à une polyuro-polydipsie sont variés. Le client peut noter une augmentation de la prise de boisson de son animal. D'autres fois, le propriétaire décrit une incontinence liée au fait que l'animal a besoin de plus uriner. Lorsque le vétérinaire a un doute, une évaluation quantitative de la prise de boisson doit être effectuée. Celle-ci doit être faite durant 24 heures et si possible plusieurs fois afin d'effectuer une moyenne. Lors de cette évaluation, l'animal doit être de préférence dans ses conditions de vie habituelle. Des valeurs seuils sont fixées à partir desquelles on parle de polyuro-polydipsie chez le chien et le chat. Il s'agit d'une prise de boisson supérieure à 100 ml par kilogramme et par jour ou d'une production d'urine supérieure à 50 ml par kilogramme et par jour. Cependant, si les valeurs recueillies au cours de la journée sont inférieures à ce seuil mais que les propriétaires relatent tout de même une augmentation de prise de boisson, une exploration devrait être menée par le vétérinaire. La mesure de la densité urinaire est un examen facile à mettre en place en pratique courante et ne nécessite qu'un réfractomètre. Cependant la densité urinaire est très variable tout au long de la journée même pour un même chien. Ainsi plusieurs prélèvements doivent être effectués afin d'effectuer une moyenne. Les prélèvements par cystosynthèse sont préférés car ils sont faciles à réaliser et évitent une contamination trop importante par des substances issues des voies urinaires inférieures à la vessie. Si la moyenne est inférieure à 1.020, cela renforce l'hypothèse de polyuro-polydipsie. La présence d'urine de densité supérieure à 1.030 n'est possible qu'en présence de rein dont la fonctionnalité est conservée. Cependant, dans certaines affections, une diurèse osmotique est induite. La présence de l'agent osmotique dans les urines peut augmenter la densité urinaire jusqu'à des valeurs étant dans les normes alors qu'une polyurie existe. Ceci est souvent vérifié lors de diabète sucré.

Tableau 1 : diagnostic différentiel de la polyuro-polydipsie.

D'après Feldman et Nelson (2004)

Affections	Test d'orientation
Diabète sucré	Glycémie, glucosurie, fructosamine
Insuffisance rénale chronique	Urémie, créatinémie, analyse urinaire
Pyomètre	Numération et formule sanguine, échographie abdominale
Hypercalcémie	Ionogramme
Hypokaliémie	Ionogramme
Insuffisance hépatique	Acide biliaire, test de tolérance à l'ammoniac, échographie abdominale
Hyperaldostéronisme	Ionogramme, pression artérielle, échographie abdominale
Hyperthyroïdie	Dosage de T4
Hyperadrénocortisisme	Test de stimulation à l'ACTH, test de freination à la dexaméthasone, ratio cortisol urinaire/créatinine urinaire
Polyglobulie	Numération et formule sanguine
Iatrogène	Commémoratif
Potomanie	Test de restriction hydrique
Diabète insipide central	
Diabète insipide néphrogénique primaire	

- a) Affections à l'origine d'une polyurie primaire compensée par une polydipsie secondaire.

- α) Les polyuries d'origine osmotique.

- i. Diabète sucré.

Le diabète sucré est une dysendocrinie très fréquente chez le chien et le chat. Elle est liée à une augmentation chronique de la glycémie. Cette maladie est liée à un défaut de sécrétion ou de fonctionnement de l'insuline. Peu de glucose est ainsi utilisé par les cellules, la glycémie augmente donc et la concentration en glucose retrouvée dans l'ultrafiltrat urinaire dépasse les capacités de réabsorption du tubule pour le glucose. L'excédent de glucose présent dans l'ultrafiltrat crée ainsi une diurèse osmotique responsable d'une polyuro-polydipsie.

- ii. Autres

Certaines glycosuries d'origine rénale entraînant une polyurie existent chez le chien et le chat. Cependant elles sont rares. Certaines races comme le Basenji sont prédisposées (Ettinger et Feldman, 2005)

Ils existent des diurétiques osmotiques tel que le manitol. Par sa simple évacuation rénale et du fait de son pouvoir osmotique, il entraîne avec lui de l'eau.

- β) Les polyuries d'origine non osmotique.

- iii. Les polyuries liées à un défaut de fonctionnement du système arginine vasopressine.

- 1. Diabète insipide néphrogénique primaire.

Le diabète insipide néphrogénique primaire est lié à un défaut de réponse du tubule rénal à la vasopressine. Il s'agit dans ce cas d'une affection héréditaire rare rencontrée chez le jeune chien. L'âge moyen d'apparition est de huit à douze semaines. Aucun cas de diabète insipide primaire n'a pour l'instant été reporté dans la littérature chez le chat. Chez l'homme deux causes distinctes ont été mises en évidence et sont liées à deux mutations géniques. Chez

le chien la cause exacte reste encore inconnue. Luzius et *al.* (1992) ont rapporté le cas d'une forme familiale chez une famille de Husky. La mère fut diagnostiquée comme porteuse de la maladie et 3 de ses quatre chiots étaient également atteints par la maladie. Il a été montré que le nombre de récepteurs V2 rénaux était normal mais que leurs affinités pour la vasopressine étaient dix fois moins fortes que celles d'autres chiens sains. Les animaux atteints de diabète insipides néphrogéniques primaires consultent souvent uniquement pour polyuro-polydipsie. Leur état général est souvent normal si leur accès à l'eau n'a pas été restreint.

2. Diabète insipide néphrogénique secondaire.

Le diabète insipide néphrogénique secondaire est lié à une affection ne permettant pas au rein de répondre aux "effets antidiurétiques" de quantités normales d'hormone anti-diurétique. Un défaut de liaison entre la vasopressine et son récepteur rénal, un défaut de fonctionnement des cellules tubulaires rénales, une diminution du gradient de soluté sont alors incriminés. L'origine du problème est une affection concomitante interférant avec l'un des acteurs tubulaires permettant une régulation normale de la diurèse. La plupart de ces affections seront étudiées dans le sous paragraphe suivant. Certaines définitions limitent le diabète insipide néphrogénique au seul problème de liaison de la vasopressine à son récepteur.

Le pyomètre est une affection relativement courante chez les femelles non stérilisées. Une polyurie polydipsie est retrouvée dans 5 à 40% des cas selon les publications (Fontbonne et *al.*, 2007). En effet, *E.coli.* est la bactérie la plus souvent isolée lors de pyomètre (dans plus de 60% des cas (Fontbonne et *al.*, 2007)). Cette bactérie produit une toxine capable de se lier aux récepteurs rénaux de la vasopressine. Il existe donc dans ce cas un antagonisme compétitif responsable d'une polyurie. Bien que le pyomètre soit l'affection la plus couramment associée à une polyuro-polydipsie, toutes affections impliquant *E.coli.* peut être responsable d'une polyuro-polydipsie (abcès prostatiques, des pyélonéphrites et des septicémies).

Le syndrome de Cushing, par l'action directe sur le rein du cortisol fait partie des affections à l'origine d'une polyuro-polydipsie. L'hypothèse la plus probable à l'heure actuelle est celle d'une inhibition non compétitive entre le cortisol et la vasopressine. De plus une action centrale du cortisol existe certainement.

L'hyperthyroïdisme est également couramment associé à une polyuro-polydipsie ; cette maladie est fréquente chez le chat âgé et plus rare chez le chien. Les mécanismes ne sont pas élucidés actuellement. Il semble cependant que l'augmentation du flux sanguin médullaire soit à l'origine d'une baisse du gradient osmotique. De plus il n'est pas exclu qu'il existe une polydipsie primaire psychogénique.

L'hyperaldostéronisme primaire est une affection pouvant entraîner une polyuro-polydipsie chez le chien et le chat. Les mécanismes ne sont toujours pas clairement élucidés. Cependant il semble que le taux élevé d'aldostérone entraîne une résistance du rein à l'action de la vasopressine. De plus le contrôle de la sécrétion de vasopressine par osmorégulation en serait perturbé chez le chien. Dans cette espèce une sévère hypokaliémie et hypernatrémie sont aussi souvent observées.

La fuite de soluté médullaire peut également être une cause de polyuro-polydipsie surtout quand les solutés concernés sont l'urée et le sodium. En effet le gradient osmotique permettant la réabsorption d'eau est alors perdu. Un traitement au long cours avec des diurétiques peut entraîner secondairement une diminution de ce gradient ainsi que diverses affections comme l'insuffisance hépatique.

Lors d'insuffisance hépatique sévère ou de shunt portosystémique, une polyuro-polydipsie est parfois présente (Ettinger et Feldman, 2005). Cependant les mécanismes ne sont pas bien connus de nos jours. Lors de ces affections, on observe une baisse d'urée plasmatique puisque l'urée est produite par le foie. Or, l'urée permet une réabsorption d'eau dans le rein en exerçant un pouvoir osmotique fort au niveau médullaire. Cette baisse de gradient osmotique peut apparaître comme l'une des raisons entraînant la baisse de pouvoir de concentration urinaire. Le foie intervient également dans le catabolisme du cortisol or comme nous l'avons déjà vu précédemment, celui ci peut, par divers mécanismes, provoquer une polyuro-polydipsie. Enfin d'autres mécanismes sont évoqués comme : l'altération de la circulation rénale, l'augmentation du débit de filtration glomérulaire, l'hypokaliémie ou une polydipsie primaire.

L'hypercalcémie a également pour signe précoce une polyuro-polydipsie. Les affections pouvant être responsable d'hypercalcémie sont variées : lymphome, insuffisance rénale chronique, hypoadrénocorticisme, hyperparathyroïdisme, myélome multiple, carcinome

des glandes apocrines... (Ettinger et Feldman, 2005). Il semble que le calcium en trop forte concentration plasmatique puisse interférer à différents niveaux avec le fonctionnement rénal. L'hypercalcémie est capable d'inhiber la liaison entre la vasopressine et son récepteur, d'endommager les récepteurs rénaux de la vasopressine, d'inhiber l'adényl cyclase et de diminuer le transport de chlorure et de sodium vers l'interstitium médullaire. L'ensemble de ses facteurs entraîne ainsi une polyurie primaire (Ettinger et Feldman, 2005).

L'hypokaliémie crée chez l'animal une polyuro-polydyspie certainement par action directe sur le néphron. La réponse rénale à l'action de la vasopressine est diminuée. Ceci est certainement dû à une action inhibitrice sur la production d'AMPc intracellulaire. De plus l'hypokaliémie inhibe certainement la sécrétion hypophysaire de vasopressine et diminue le gradient osmotique médullaire. Le diabète insipide ainsi induit est réversible. Cette affection est plus courante chez le chat que le chien (Ettinger et Feldman, 2005).

3. Diabète insipide central primaire.

Le défaut de production de vasopressine est appelé diabète insipide central. Le défaut de sécrétion de cette hormone peut être partiel ou complet. Lors du défaut complet de sécrétion, l'animal est alors toujours hyposthénurique et la densité urinaire est souvent inférieure à 1.006. La polyurie est sévère même en cas de déshydratation. Lors d'un défaut partiel de sécrétion, l'hyposthénurie et la polyurie sont également sévères mais en cas de déshydratation la densité urinaire de l'animal peut parfois être isosthénurique : entre 1.008 et 1.015. Le défaut de production et de sécrétion de vasopressine peut être dû soit à une destruction du site de production de la vasopressine soit à une perte des axones essentiels à la conduction et au stockage de la vasopressine. Chez le chien et le chat, le plus fréquemment, aucune cause n'est identifiée : on parle de diabète insipide centrale idiopathique ou primaire (Feldman et Nelson, 2004).

4. Diabète insipide central secondaire.

Certaines affections sont à l'origine d'un diabète insipide centrale. Ces causes sont variées : traumatiques, néoplasiques, liées à une malformation de l'hypophyse, kystiques, inflammatoires (Feldman et Nelson, 2004). Les traumatismes crâniens peuvent produire des diabètes insipides permanents ou transitoires. La différence entre les deux dépend de la viabilité des cellules des noyaux paraventriculaires et supraoptiques. Les diabètes insipides transitoires évoluent souvent sur une période de une à trois semaines. Ils sont liés à la section

de la tige hypophysaire. La durée du diabète insipide dépend du lieu de rupture, plus elle est proche de l'éminence médiane plus le temps de régénération des axones sera long et ainsi la durée du diabète insipide importante. Il faut suspecter un diabète insipide d'origine traumatique lorsqu'une polyuro-polydipsie survient dans les 48h post traumatique. Ceci doit également être envisagé si, lors de la mise sous fluidothérapie d'un animal traumatisé, une hypernatrémie et une hyposthénurie sont observées. Les tumeurs primitives associées à des diabètes insipides chez le chat et le chien sont, des craniopharyngiomes, des adénomes ou adénocarcinomes hypophysaires chromophobes. Certaines de ces tumeurs peuvent être des macroadénomes hypophysaires sécrétant de l'ACTH et leur évolution est associée à un syndrome de Cushing. Ferguson et Biery (1988), rapportent le cas d'un chien de cinq ans qui ne présente comme signe clinique qu'une polyuro-polydipsie et pourtant le scanner a révélé un macroadénome hypophysaire. Les signes liés au syndrome de Cushing ne sont apparus que 2 à 3 ans plus tard. Ainsi la polyuro-polydipsie est parfois le seul signe clinique lors de la présentation de l'animal dans cette affection. Des tumeurs métastatiques sont également reportées comme pouvant induire un diabète insipide. Il s'agit de métastases de carcinomes mammaires, de lymphomes, de mélanomes malins, de carcinomes pancréatiques (Feldman et Nelson, 2004). Pour l'instant, l'épidémiologie de la maladie n'a montré aucun facteur prédisposant. Des chiens et chats de tous âges, toutes races et tous sexes sont touchés. Souvent ces animaux ne présentent que des signes de polyuro-polydipsie. Parfois une perte de poids peut être notée car leur désir de boire empiète sur leur appétit. Lorsqu'une tumeur ou un traumatisme est la cause du diabète insipide, des signes nerveux tels que de la désorientation, de l'ataxie, des trémulations, des modifications du comportement peuvent être notés. Ces signes dépendent bien évidemment de la localisation exacte et de l'importance des lésions engendrées. Comme nous l'avons vu précédemment, les signes nerveux ou des signes évoquant un syndrome de Cushing n'apparaissent parfois que plus tard. Cependant les chiens ayant un diabète insipide central idiopathique ou congénital restent alertes et actifs. Lors de Syndrome de Cushing, l'un des traitements envisageables est l'hypophysectomie. Celle-ci conduit à l'apparition d'un diabète insipide dont il faut tenir compte en post opératoire (cf paragraphe 4)

iv. Les polyuries liées à un autre mécanisme.

1. Insuffisance rénale chronique.

L'insuffisance rénale chronique est une maladie également très fréquente chez les carnivores domestiques. Lors de cette maladie le nombre de néphrons rénaux diminuent suite à différentes affections. Les néphrons restant, par un phénomène de compensation, augmentent leur taux de filtration glomérulaire. La quantité de fluide présent dans le tubule distal augmente mais le taux d'urée, sodium et autres métabolites pouvant être réabsorbés diminue. Le gradient osmotique cortico-papillaire est ainsi affecté. Il s'ensuit une augmentation de la quantité d'urine produite.

2. Iatrogène.

Les diurétiques, par leurs effets directs sur le rein sont les plus connus pour engendrer une polyuro-polydipsie. Il existe des diurétiques de l'anse tel que le furosémide qui abolissent le gradient cortico-papillaire par blocage du système de transport ionique. Les diurétiques à épargne potassique tel que le spironolactone luttent contre les effets rénaux de l'aldostérone. D'autres classes de molécules telles que les corticoïdes peuvent, par leur action rénale induire une diurèse et une polydipsie secondaire.

- b) Affections à l'origine d'une polydipsie primaire compensée par une polyurie :
la polydipsie primaire.

La polydipsie primaire est définie comme une augmentation de la prise de boisson sans qu'il ne s'agisse d'un phénomène compensatoire. Ainsi la polyurie est secondaire à la polyurie. Chez le chien il a été décrit des problèmes comportementaux entraînant une prise compulsive de boisson. Ceci n'a pas été décrit chez le chat. Chez l'homme il a déjà été mis en évidence qu'un dérèglement du centre de la soif peut être à l'origine de ce trouble.

- c) Test de distinction entre diabète insipide central, diabète insipide
néphrogénique primaire et potomanie.

Lorsque l'on est face à un animal souffrant d'une polyuro-polydipsie avérée, le clinicien doit tout d'abord essayer d'obtenir un maximum de commémoratifs et faire un examen clinique complet. Si aucun autre signe suggestif d'une affection citée ci-dessus ne peut être mis en évidence, certains tests doivent être effectués en vue d'éliminer les causes les plus fréquentes de polyuro-polydipsie. Il s'agit notamment, d'une analyse biochimique associée à l'analyse de certains ions : calcium, potassium, d'une numération et formule

sanguine, une analyse urinaire, d'une échographie abdominale et de tests permettant d'exclure notamment le syndrome de Cushing chez le chien et l'hyperthyroïdisme chez le chat. Pour cela un rapport cortisol urinaire sur créatinine urinaire et un dosage de T4 peuvent être respectivement effectués. Quand les causes les plus fréquentes de polyuro-polydipsie précédemment citées sont éliminées, il ne reste plus que trois grandes causes à explorer : le diabète insipide central, le diabète néphrogénique primaire et la potomanie.

α) principe du test de restriction hydrique modifié.

i. objectif du test de restriction hydrique modifié.

Le test de restriction hydrique modifié est le test de référence permettant soit (1) de mettre en évidence un fonctionnement normal du système arginine vasopressine lors de potomanie soit (2) un défaut de sécrétion de vasopressine lors de diabète insipide centrale ou soit (3) une réponse rénale incorrecte à la vasopressine lors de diabète insipide néphrogénique primaire (les causes secondaires ayant été préalablement éliminées). Le test de restriction hydrique modifié est basé sur le fait qu'une déshydratation assure normalement une sécrétion de vasopressine permettant une concentration des urines afin de limiter les pertes de fluides. Bien évidemment ce test ne doit en aucun cas être effectué sur des animaux urémiques ou déshydratés.

ii. Critères simplifiés d'évaluation.

Chez les carnivores domestiques, une déshydratation de 3 à 5 % du poids vif permet d'atteindre la concentration plasmatique de vasopressine maximale (Feldman et Nelson 2004). Lors du test de restriction hydrique, une fois cette limite de 3 à 5% de déshydratation atteinte, une mesure de la densité urinaire est communément réalisée. Le test est stoppé une fois ce taux de déshydratation atteint car, bien que cette déshydratation soit majeure, peu de signes cliniques sont présents (Hardy et Osborne, 1979). Lors de cette phase, le seuil de densité urinaire de 1.030 est dépassé si la sécrétion de vasopressine est correcte et si le rein répond correctement à cette sécrétion. L'animal est alors potomane. Si l'animal a perdu 3 à 5% de son poids sans élévation de sa densité urinaire, un analogue de la vasopressine est administré à l'animal. L'urine se concentre alors si le rein est capable de répondre correctement cette présence de vasopressine exogène. L'animal est alors atteint de diabète insipide central et

présente un défaut de sécrétion naturelle de vasopressine. Suite à l'injection de cet analogue de vasopressine, si le rein ne répond pas correctement en ne concentrant pas les urines, l'animal est alors atteint de diabète insipide néphrogénique primaire.

β) Protocole du test de restriction hydrique modifié.

L'ensemble du protocole est présenté dans le tableau 2.

i. Première phase du test : restauration du gradient cortico-médullaire : la restriction hydrique.

Le test de restriction hydrique modifié nécessite tout d'abord une phase de préparation. L'animal polyuro-polydipsique a un gradient osmotique cortico-médullaire rénal diminué. Cela peut interférer avec les résultats du test car cela inhibe la réabsorption d'eau par le rein et ainsi quelque soit l'affection, l'animal ne peut pas concentrer ses urines. Afin de reformer partiellement ce gradient il faut que le propriétaire diminue la prise de boisson de son animal pour atteindre une limite de 100ml par kilogramme par 24 heures (Feldman et Nelson 2004). Pour cela le propriétaire mesure la quantité d'eau bue par son animal en 24 heures et réduit progressivement les quantités d'eau bu durant 3 à 5 jours afin d'atteindre le seuil de 100 ml par kilogramme par 24 heures. L'eau est apportée en six à huit fois au cours de la journée afin d'éviter une déshydratation et la dernière ration est donnée lorsque le propriétaire se couche. Cette partie du test est raccourcie si l'animal devient agressif afin d'obtenir de l'eau.

ii. Deuxième phase du test : la privation hydrique.

Une fois cette restriction effectuée, la deuxième phase du test peut commencer. Aucune nourriture n'est donnée 12 heures avant le début et pendant cette phase. L'animal ne doit plus avoir accès à aucune source de liquide. Il est préférable que l'animal arrive tôt le matin dans la clinique car ce test est long et nécessite une surveillance rapprochée. Dès que l'animal arrive, la vessie est sondée et vidée. Une sonde urinaire peut être mise en place pour toute la durée du test et dans ce cas un système de collection de l'urine doit être présent. La densité urinaire et si possible l'osmolarité urinaire sont alors déterminés. Ces mesures sont renouvelées toutes les heures à toutes les deux heures. L'osmolarité du plasma peut également être évalué mais n'aura pas d'influence sur l'analyse des résultats.

Tableau 2 : Protocole du test de restriction hydrique.

D'après Feldman et Nelson (2004)

Préparation au test : la restriction hydrique	
phase 1	
1	déterminer la prise de boisson de l'animal sur 24 heures
2	3 à 5 jours avant la restriction hydrique diminuer progressivement la prise de boisson jusqu'à obtenir 100ml/kg/24h ou que l'animal devienne agressif
3	retirer la nourriture 12 heures avant le début du test de restriction
Phase 2 la privation hydrique	
1	à l'arrivée de l'animal
a	retirer la nourriture et l'eau
b	vider la vessie
c	peser précisément l'animal
d	déterminer l'osmolarité urinaire ou la densité urinaire
e	déterminer l'osmolarité plasmatique
f	déterminer l'urémie et effectuer un ionogramme
g	évaluer l'hydratation et le statut mental de l'animal
2	pendant la privation hydrique
a	vider la vessie toutes les 60 à 120 min
b	peser précisément l'animal toutes les 60 min
c	déterminer l'osmolarité urinaire ou la densité urinaire chaque fois que la vessie est vidée
d	évaluer l'hydratation et le statut mental de l'animal à chaque intervalle de temps
e	déterminer l'urémie et effectuer un ionogramme à chaque intervalle de temps
f	déterminer l'osmolarité plasmatique à chaque intervalle de temps
3	fin de la privation hydrique
a	Si la densité urinaire devient supérieure à 1,030
b	Si l'animal présente des signes cliniques de deshydratation ou une déficience du statut mental
c	Lorsque l'animal a perdu 3 à 5 % de son poids vif
α	déterminer la concentration plasmatique de vasopressine si possible
β	vider la vessie
γ	déterminer l'urémie et effectuer un ionogramme
δ	déterminer l'osmolarité plasmatique
phase 3 Réponse à l'apport exogène de vasopressine	
1	injecter en IM entre 2-5UI de solution aqueuse de vasopressine
2	Continuer le test sans donner d'eau ni de nourriture
a	vider la vessie toutes les 30 min pendant 1 à 2 heures maximum
b	déterminer l'osmolarité urinaire ou la densité urinaire chaque fois que la vessie est vidée
c	déterminer l'osmolarité plasmatique à chaque intervalle de temps
d	déterminer l'urémie et effectuer un ionogramme à chaque intervalle de temps
e	évaluer l'hydratation et le statut mental de l'animal à chaque intervalle de temps

phase 4 fin du test	
1	réintroduire l'eau par petites quantités: 10-20ml/kg toutes les 30 min pendant 2 heures
2	surveiller le statut mental, l'hydratation du patient et la présence de vomissement
3	Si 2 heures après la réintroduction d'eau l'état du patient est bon, réintroduire l'eau ad libitum

A son arrivée et dès que la vessie est vide, l'animal doit être pesé avec précision. L'urémie et la concentration plasmatique en sodium sont également évaluées et sont par la suite régulièrement ré-évalué lors du test.

Le test est achevé lorsqu'une capacité à concentrer les urines est démontrée (densité urinaire >1,030) ou au contraire lorsque l'animal démontre son incapacité à répondre à la privation (hypo à isosthénurie malgré une déshydratation de plus de 5% du poids vif) (Feldman et Nelson, 2004).

A la fin de cette phase, la vessie doit être vidée, la densité urinaire et si possible l'osmolarité urinaire mesurées. Une mesure du taux de vasopressine à cet instant peut être très utile pour l'étude des résultats. Cependant chez le chien sain, Van Vonderen et al. (2004) ont montré qu'il existe une sécrétion pulsatile de vasopressine lors du test de restriction hydrique ou pendant un test à la solution saline hypertonique. De ce fait, les valeurs plasmatiques sont très variables. Si on suppose que ceci peut être retranscrit chez l'animal malade, un taux de recouvrement non négligeable doit exister à un temps t entre différents animaux atteints de ces différentes affections. L'idéal est certainement de pouvoir faire plusieurs dosages du taux plasmatique de vasopressine.

Par contre, si l'état mental ou le comportement de l'animal commence à s'altérer ou si les taux d'urémie ou de sodium plasmatique deviennent trop élevés avant la fin du test, celui-ci doit être stoppé. Il est à noter qu'un chien sain met souvent plus de 24 heures pour perdre entre 3 à 5 % de son poids alors que les animaux atteints de diabète insipide perdent ce poids entre 3 et 10 heures (Feldman et Nelson, 2004). Ainsi ce test est long et nécessite une vigilance permanente du clinicien qui doit régulièrement surveiller l'animal. C'est l'une des raisons pour lesquels ce test doit être fait dans de bonnes conditions. Si le clinicien, pour des contraintes d'horaire, n'a pas eu le temps de finir cette partie du test, on peut réhydrater l'animal en lui donnant de l'eau par petite quantité.

En cas d'échec, le test peut être ré-effectué quelques jours plus tard en modifiant quelques conditions. Le poids de l'animal est alors pris à minuit et l'eau retirée à ce même moment. Durant la nuit l'animal doit être surveillé. L'animal arrive ainsi le matin en ayant été privé de son eau pendant plusieurs heures. Les mêmes étapes que précédemment sont ensuite effectuées.

Une troisième phase est nécessaire si l'animal a perdu 3 à 5% de son poids sans élévation de sa densité urinaire.

iii. Troisième phase du test : l'administration de desmopressine.

Lors de cette phase, on administre, en général, une solution de vasopressine en intramusculaire à la dose de 0.55 unité par kilogramme. La dose maximale ne devant pas excéder 5 unités (Feldman et Nelson, 2004). La voie sous cutanée ne doit pas être employée car la concentration de l'urine suite à cette injection est très aléatoire. La voie intra veineuse peut être envisagée mais il faut préalablement diluer la vasopressine dans du ringer lactate ou du glucose 5% afin d'obtenir une solution contenant une milliunité de vasopressine par millilitre de solution. L'animal reçoit par la suite 10 millilitres de solution contenant la vasopressine par kilogramme de poids. La solution est administrée lentement sur une heure. La vessie est vidée au bout de 30, 60 et 120 minutes si la voie intramusculaire est choisie et au bout de 15, 30, 45, 60, 75 et 90 minutes si la voie intraveineuse est préférée. La densité urinaire et si possible l'osmolarité urinaire en sont déduites à chaque fois. Le test terminé, l'animal peut s'abreuver mais il est préférable de lui donner de petites quantités au début. Un analogue de la vasopressine : l'acétate de desmopressine peut être utilisé lors du test mais l'effet maximal de cet agent pharmacologique chez l'homme est obtenu de 2 à 8 heures après l'injection quelque soit la voie d'administration hormis la voie intra-rectale et sub-linguale (Fjellestad-Paulsen, 1993). Par analogie aux études humaines, chez les carnivores domestiques, l'urine est recueillie toutes les heures pendant 8 heures et si nécessaire 12 ou 24 heures après l'administration. Le test peut s'effectuer en plaçant 4 gouttes d'acétate de desmopressine dans le cul de sac conjonctival de l'animal à partir d'une solution intranasale. Dix à vingt microgrammes de desmopressine peuvent également être injectés par voie intra veineuse ou intra musculaire ou encore administrés par voie nasale (Feldman et Nelson, 2004). Lors du test à la desmopressine un peu d'eau peut être apporté à l'animal dès qu'une réponse est aperçue. Les résultats peuvent maintenant être interprétés.

iiii. Les complications potentielles.

Les principales complications de ce test sont une déshydratation hypertonique et l'hypernatrémie. En effet les animaux soumis à ce test perdent en proportion plus d'eau que

de solutés. Ceux ci voient leur concentration de soluté augmenter dans le plasma. Il se crée alors une force osmotique qui conduit à une déshydratation intra-cellulaire. Le compartiment extracellulaire régule ainsi son volume. Cependant dans ce cas, même en cas de déshydratation majeure, peu de signes cliniques sont présents. Ainsi Hardy et Osborne (1979) ont effectué un test de restriction hydrique sur 20 chiens sains et, alors que ceci avait perdu plus de 5% de leur poids vif, 10 d'entre eux ne présentaient pas de plis de peau persistant, de tachypnée, de congestion des muqueuses, de sécheresse cornéenne ou d'ophtalmie. Ainsi la perte de poids apparaît comme le signe clinique à suivre afin d'évaluer cette déshydratation. L'hypernatrémie et l'hypoosmolarité accompagnent souvent cette déshydratation hypertonique. L'un des signes cliniques majeurs de cette déshydratation se manifeste par des troubles du système nerveux central : ataxie, irritabilité, abattement, coma... Ceci est dû au fait que le sodium passe très mal la barrière hémato-méningée. Le plasma hyperosmotique exerce donc un appel d'eau. Ceci conduit à une déshydratation du système nerveux central. Ce dernier pour compenser produit des substances osmotiquement actives une heure après le début d'une hyperosmolarité du liquide extracellulaire. Le traitement vise donc à compenser cette déshydratation. Celle ci peut l'être à l'aide d'une solution de NaCl 0.45% complétement en potassium si nécessaire. Cependant si la déshydratation est particulièrement importante une solution de NaCl 0.9% ou du plasma est préférée (Feldman et Nelson, 2004). Ces fluides sont administrés lentement. Le système nerveux central ayant produit des substances osmotiquement actives, un appel d'eau par pression osmotique peut se produire si la pression osmotique du plasma diminue trop rapidement. Ceci crée dans ce cas des oedèmes cérébraux. Il convient de traiter ceux-ci avec un protocole au mannitol ou avec une solution de NaCl hypertonique. Une fois la correction effectuée, l'animal est réévalué. Cependant une hydratation orale associée à une hydratation intra veineuse est préférable si possible. Une solution effectuée avec la moitié de solution de NaCl 0.45% et de glucose 2.5% ou 5% est utilisée. Si l'hypernatrémie est modérée et aiguë, une solution de 5% de glucose est utilisée. Dans les cas d'hypernatrémie majeure (>170meq/L) la solution contenant pour moitié une solution de NaCl 0.45% et de glucose 2.5% est préférée. Afin d'éviter les œdèmes du cerveau, il est préférable que la natrémie diminue lentement : à moins de 1mEq/litre/heure de fluidothérapie.

γ) Résultats.

L'osmolarité de l'urine et la densité urinaire sont deux paramètres qui permettent d'évaluer la capacité de concentration urinaire par le rein. Cependant ces paramètres ne sont pas parfaitement corrélés (Feldman et Nelson, 2004).

Le tableau 3 résume l'interprétation du test de restriction hydrique.

Tableau 3 : interprétation du test de restriction hydrique.

D'après Nelson et Couto (2003)

affection	densité urinaire			temps en heure pour atteindre 5% de deshydratation	
	avant deshydratation	à 5% de deshydratation	post administration de vasopressine	moyenne	seuil
diabète insipide central					
Complet	< 1,006	< 1,006	> 1,008	4	3-7
partiel	< 1,006	1,008-1,020	> 1,015	8	6-11
Diabète insipide néphrogénique primaire	< 1,006	< 1,006	< 1,006	5	3-9
Potomanie	1,002-1,020	> 1,030	non applicable	13	8-20

i. Diagnostic de la polydipsie primaire.

Un animal sain à qui on effectue le test de restriction hydrique modifié est capable de concentrer ses urines lors de la deuxième partie du test. La densité urinaire varie alors entre 1,050 et 1,075 et l'osmolarité urinaire entre 160 et plus de 2500 mOsm/kg. Un chien atteint de polydipsie primaire est généralement capable de concentrer ses urines lors de la deuxième phase du test. Le test de restriction hydrique s'arrête donc à cette phase.

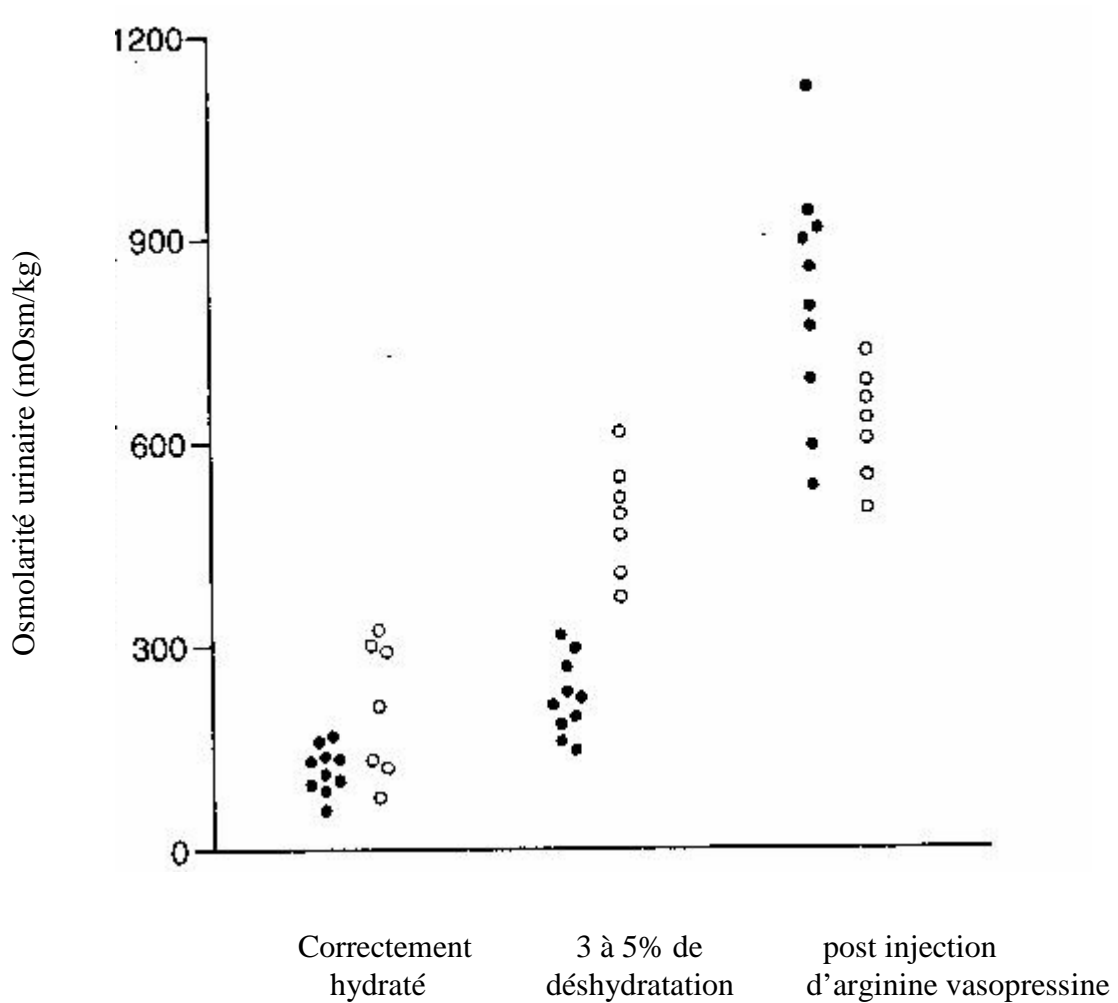
Si de l'arginine vasopressine est injectée à un chien sain ayant correctement répondu à la deuxième phase du test ; cet animal étant déjà au maximum de concentration de ces urines, l'injection de vasopressine exogène n'aura que peu d'effet. La concentration des urines augmentera de moins de 10%.

ii. Diagnostic du diabète insipide central.

Si une réponse à l'injection de vasopressine est observée alors que l'animal n'avait pas réussi à concentrer ses urines dans la deuxième phase du test ; c'est que le rein est capable de répondre à la présence de vasopressine. C'est donc la sécrétion de vasopressine qui est absente. L'animal est ainsi atteint de diabète insipide central. Comme nous le montre l'étude de Feldman et Nelson (2004) présenté par la figure 11, une différence peut être faite entre les animaux qui sont partiellement ou complètement déficients en vasopressine. Lors de la déshydratation les animaux partiellement déficients en vasopressine vont en sécréter suffisamment pour leur permettre de concentrer légèrement leur urine. Leur osmolarité urinaire à la fin de la deuxième phase du test peut ainsi atteindre 300mOsm/kg (Feldman et Nelson, 2004). Les animaux totalement déficients ne peuvent pas atteindre cette valeur même après déshydratation. C'est ainsi que l'on distingue les animaux atteints de diabète insipide partiel ou complet. Dans ce cas, bien qu'il y ait souvent un parallélisme entre la densité urinaire et l'osmolarité urinaire, il est préférable d'utiliser l'osmolarité urinaire. Celle-ci donne des résultats plus fiables. De plus, après l'injection de vasopressine, la concentration urinaire des animaux atteints de diabète insipide complet augmente de 50 à 600%. La concentration urinaire des animaux atteints de diabète insipide partiel, dû fait de présence de vasopressine endogène, augmente de 10 à 50% (Feldman et Nelson, 2004).

Figure 11 : Evolution de l'osmolarité urinaire en fonction des différentes phases du test de restriction hydrique chez des chiens atteints de diabète central complet ou partiel

D'après Feldman et Nelson (2004)



- Chien atteint de diabète insipide central partiel
- Chien atteint de diabète insipide central complet

Etude menée sur 10 chiens atteints de diabètes insipides centraux complets et 7 atteints de diabètes insipides centraux partiels
 Noter la différence entre ces deux groupes lors de la restriction hydrique, une fois 3 à 5% de déshydratation obtenue

iii. Diagnostic du diabète insipide néphrogénique

Certains animaux ne concentrent pas leur urine lors de la deuxième phase du test : leur osmolarité urinaire est alors comprise entre 280 à 310 mOsm/kg. Cependant l'injection de vasopressine n'a aucun effet. Ceci signifie que le rein n'est pas capable de répondre à la présence de vasopressine. Il s'agit donc d'animaux atteints de diabète insipide néphrogénique. Il est évident que ce test ne différencie pas les animaux atteints de diabète insipide néphrogénique primaire ou acquis. Cependant les causes les plus connues de diabète insipide néphrogénique acquis doivent avoir été éliminées précédemment. De plus, les animaux atteints de diabète insipide néphrogénique primaire donc congénital sont jeunes ce qui peut orienter le clinicien.

iiii. Principales erreurs de diagnostic.

Le test de restriction hydrique modifié peut parfois conduire le clinicien à un diagnostic erroné. La plupart des erreurs surviennent lors de la distinction entre potomanie et diabète insipide partiel. En effet, il arrive parfois que, dans le cas de potomanie, du fait du lavage des solutés médullaires, le rein n'arrive plus à concentrer les urines. De plus, il arrive que les reins des patients atteints de diabète insipide central partiel aient une réponse exagérée en présence de vasopressine. Ainsi lors de la déshydratation, le peu de vasopressine sécrétée par l'organisme suffit pour permettre une concentration satisfaisante des urines. La mesure du taux de vasopressine alors que l'animal est à la fin de la deuxième phase du test peut également permettre d'affiner le diagnostic. Ainsi un chien atteint de diabète insipide central complet aura une concentration en vasopressine nulle, cette concentration sera faible chez les animaux atteints de diabète insipide central partiel, elle sera normale à augmentée chez les animaux atteints de diabète néphrogénique et potomanes (Feldman et Nelson, 2004). Enfin il est également démontré que certains diabètes insipides néphrogéniques peuvent faire l'objet de faux négatifs. En effet, chez une famille de husky atteint de diabète néphrogénique, la affection était due à une résistance partielle à l'action antidiurétique de la vasopressine (Luzius et al. 1992). Ainsi l'injection de vasopressine peut forcer cette résistance et permettre une concentration des urines. Les résultats alors obtenus sont ceux d'un diabète insipide central alors que la sécrétion de vasopressine était satisfaisante.

δ) Autres tests.

i. L'osmolarité plasmatique.

L'évaluation de l'osmolarité plasmatique est parfois citée comme simple test. En effet, les diabètes insipides néphrogéniques ou centraux provoquent une polyurie primaire. Cette dernière diminue le volume extra-cellulaire circulant et augmente l'osmolarité du plasma. L'ensemble entraîne une polydipsie secondaire. Chez un animal potomane, la polydipsie est primaire, elle entraîne une augmentation du volume extra-cellulaire circulant et donc une baisse de l'osmolarité plasmatique par dilution. Ainsi la mesure de l'osmolarité plasmatique est capable, en théorie de distinguer ces deux entités. Cependant ceci n'est vrai ni chez l'homme ni chez les carnivores domestiques. Feldman et Nelson (2004) ont étudié 51 chiens ayant libre accès à l'eau. 19 étaient atteints de diabète insipide central complet, 12 de diabète insipide central partiel, 9 de diabète insipide néphrogénique et 11 de potomanie. Chez ces chiens l'osmolarité du plasma variait entre 281 et 339 mosm/kg chez les chiens atteints de diabète insipide central, entre 283 et 340 pour les chiens atteints de diabète insipide néphrogénique et entre 274 et 304 chez les potomanes. Le fort recouvrement entre ces mesures prive le clinicien de toute orientation dans la plupart des cas. Sous réserve de généralisation de ces observations à un plus grand nombre de chiens, un seuil de 280 mOsm/kg peut cependant être conservé pour affiner, en cas de résultat inférieur à ce seuil, une potomanie.

ii. Diagnostic thérapeutique par la desmopressine.

La desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine. Elle a une action antidiurétique plus importante que la vasopressine et à une demi vie beaucoup plus longue. Elle est commercialisée en France sous le nom de Minirin®, d'Octim® ou de Minirinmelt®. Elle se présente sous forme de comprimés, de solution injectable, de solution pulvérisable intra-nasale et de lyophilisat à administrer per os pour le Minirin®. L'Octim® est présenté sous forme de pulvérisations nasales. Ce médicament peut être utilisé pour traiter les diabètes insipides néphrogéniques centraux essentiellement. Enfin le Minirinmelt® se présente sous la forme de lyophilisat à administrer per os. Un test thérapeutique peut être envisagé. Le propriétaire doit dans ce cas récupérer des urines et évaluer la quantité de boisson prise en 24 heures avant de commencer. Une densité urinaire et si possible une mesure de l'osmolarité est

effectuée sur ces urines. Par la suite le propriétaire donne entre 0.05mg et 0.2mg de desmopressine par animal per os toutes les 8 heures ou une à 4 gouttes de desmopressine par voie intra-nasale dans le cul de sac conjonctival de l'animal toutes les 12 heures (Felman et Nelson, 2004). Il effectue cela pendant 5 à 7 jours. Tous les jours le propriétaire évalue la quantité de boisson prise et quelques échantillons d'urines sont récoltés pour évaluer leur densité et osmolarité. Si l'animal boit nettement moins et/ou que sa concentration urinaire s'élève nettement alors il y a de forte chance qu'il soit atteint de diabète insipide central. Il est cependant possible que des animaux atteints de potomanie aient leur prise de boisson qui diminue et leur urine qui se concentre modérément. En effet, du fait de l'hypo-osmolarité du liquide extracellulaire lors de potomanie, la sécrétion de vasopressine est inhibée et donc le taux de vasopressine sanguin diminué. La vasopressine exogène peut donc avoir un effet. Cependant si l'animal urine moins suite à l'action de desmopressine sur le rein mais continue à boire autant, une intoxication à l'eau est possible.

iii. Test par une solution hypertonique.

L'augmentation de l'osmolarité plasmatique permet une sécrétion de vasopressine à l'origine d'une baisse de la diurèse (Heller et Ginsburg, 1966). Ainsi l'un des tests est d'injecter une solution hypertonique de NaCl sans que l'animal n'ait accès à de l'eau. Pendant l'injection la diurèse est évaluée toutes les 15 minutes par cathétérisme vésical. Ainsi les chiens potomanes ont une diminution de production d'urine de plus de 25% alors que dans le cas de diabète insipide la diminution est moindre voire absente (Feldman et Nelson, 2004).

iiii. Mesure direct de l'osmolarité plasmatique associé a un dosage de vasopressine.

Une alternative est de mesurer l'osmolarité plasmatique et la concentration plasmatique en vasopressine en plus du volume urinaire produit. On injecte alors pendant 2 heures une solution à 20% de NaCl à la vitesse de 0.03ml/kg/min et des prises de sang sont effectuées toutes les 20 minutes (Biewenga *et al.*, 1987). Ce test permet de distinguer un diabète insipide néphrogénique d'un diabète insipide central. Dans ce dernier cas, la concentration en vasopressine plasmatique reste moindre. Cependant Van Vonderen *et al.* (2004) ont montré, en étudiant 18 jeunes chiens atteints de polyuro-polydipsie, en comparaison à une population témoin, qu'il était difficile d'interpréter ce test. Neuf de ces

chiens étaient capables en dehors de tout test et tout traitement ou à la fin du test de restriction hydrique de concentrer fortement leurs urines. L'osmolarité urinaire était supérieure à 1000mOsm/kg. Ces chiens étaient donc très certainement atteints de potomanie. Cependant la sécrétion de vasopressine au cours du test au NaCl était très variable. Certains sécrétaient peu de vasopressine (1 chien), d'autres trop (2 chiens) et pour 6 chiens la sécrétion de vasopressine n'avait pas pu être corrélée à l'osmolarité plasmatique. Quatre chiens ne concentraient pas de manière significative leurs urines lors de la deuxième phase du test de restriction hydrique. Cependant, lors d'administration de vasopressine, ces chiens ont été capables de concentrer leur urine de plus de 75%. Ainsi il semble que ces chiens étaient atteints de diabète insipide central. Or au moment de l'injection de NaCl, comme précédemment, trois groupes avaient pu être réalisés. Un chien sécrétait beaucoup de vasopressine, deux en sécrétaient peu et pour un chien, la sécrétion de vasopressine n'a pas pu être corrélée à l'osmolarité plasmatique. De même, deux chiens semblaient atteints de diabète néphrogénique : ils étaient dans l'incapacité de concentrer leurs urines lors du test de restriction hydrique et même lors d'administration de vasopressine. Or l'un des chiens sécrétait peu de vasopressine lors du test au NaCl et pour l'autre aucune corrélation entre la sécrétion de vasopressine et l'osmolarité plasmatique n'a pu être trouvée.

Lors de ce test la surveillance de l'animal doit être maximale car les risques de déshydratation hyperosmotique et d'hypernatrémie sont accrus.

iiii. Rapport de l'osmolarité urinaire sur l'osmolarité plasmatique.

Il est suggéré qu'un rapport de l'osmolarité urinaire sur l'osmolarité plasmatique peut permettre, après la deuxième phase du test de restriction hydrique modifié, de différencier ces différentes affections. En effet, après cette phase, les animaux atteints de potomanie, concentrent plus leurs urines que ceux atteints de diabète insipide central partiel qui, de même concentre plus leur urine que ceux atteints de diabète insipide néphrogénique ou insipide central complet. Le rapport va donc dans un ordre respectivement décroissant : plus de 3.0 pour les potomanes, entre 1.83 et 3.0 pour le individus atteints de diabète insipide central partiel, et moins de 1.84 pour les individus atteints de diabète insipide néphrogénique ou insipide central complet (Feldman et Nelson, 2004). Cependant d'après Feldman et Nelson (2004) le test apparaît peu fiable pour diagnostiquer les potomanes.

d) Traitements et pronostics.

Lors de diabète insipide, il est envisageable de n'effectuer aucun traitement une fois que l'animal a accès à une source d'eau permanente. Ceci peut être intéressant d'autant que les traitements classiques du diabète insipide sont onéreux.

α) Traitements.

Seuls les traitements du diabète insipide néphrogénique primaire et du diabète insipide central sont évoqués dans ce paragraphe. Il est bien évident que pour le diabète insipide néphrogénique secondaire un traitement étiologique de la maladie responsable du symptôme polyuro-polydipsie doit être envisagé. Le pronostic dépend alors de la maladie en cause. Lors de potomanie le pronostic est bon mais un traitement comportemental doit être envisagé.

i. vasopressine et analogues autres que la desmopressine.

L'ensemble des spécialités et leurs pharmacocinétiques est illustré dans le tableau 4.

Le traitement historique du diabète insipide central fut d'injecter des extraits purifiés de vasopressine hypophysaire. Depuis, des molécules de synthèse sont utilisées. La pitressine est un des analogues de la vasopressine qui fut utilisée. De nos jours elle l'est de moins en moins. Elle n'est plus commercialisée de nos jours en France. En solution aqueuse, elle avait une très courte durée d'action et nécessite donc des administrations répétées. Des solutions huileuses de vasopressine ont également été utilisées. Selon Greene et *al.* (1979) qui ont mené une étude sur 2 chiens, cette forme a une durée d'action de 36 heures.. Son administration a été effectuée par voie intra-musculaire. Actuellement il n'existe aucune étude à plus grande échelle sur les carnivores domestiques. Dans cette étude, l'un des deux chiens a présenté des réactions allergiques d'urticaire après chaque injection. La réaction allergique a été maîtrisée à l'aide d'administration de cyproheptadine avant chaque injection de vasopressine. De plus, d'après Kraus (1987) cette injection est douloureuse et peut parfois provoquer des abcès stériles.

L'hormone antidiurétique synthétisée chez le porc: la lysine vasopressine a également été utilisée. Greene et *al.* (1979) l'ont administré à deux chiens atteints de diabète insipide central. Chez le premier, la dose de 34µg par voie intra-nasale 3 à 4 fois par jours n'a pas

Tableau 4 : spécialités de vasopressine et ses analogues.

molécule		nom déposé	mode d'administration	durée d'action	effets indésirables
arginine-vasopressine					
lysine-vasopressine		pas de spécialité en France	intra-nasal	environ 6h	
pitressine	solution aqueuse	pas de spécialité en France		très courte	
	solution huileuse		injection IM	36h	réaction allergique, abcès stérile
desmopressine		Minirin®	<i>per Os</i> , intra-nasal, injection SC, IM, IV	8 à 24h	
		Mininmelt ®	<i>per Os</i>		
		Octim ®	Intra-nasal		

donné de résultat. Cependant le lot de médicament utilisé était périmé. Chez le deuxième animal, la polyuro-polydipsie a été contrôlée à l'aide d'administration intra-nasale de 74µg de lysine vasopressine 4 fois par jour.

ii. Desmopressine par voie nasal ou conjonctival.

La desmopressine est certainement la molécule la plus utilisée, de nos jours, en France, pour traiter le diabète insipide. Elle peut être administrée par voie parentérale, intra-nasale ou orale. Cette molécule diffère légèrement de la vasopressine : sa formule est 1-désamino-8-D-arginine vasopressine. Les modifications en position 1 (désamination) et 8 (L arginine remplacée par de la D arginine) la rendent résistante au métabolisme naturel. Elle a donc une durée d'action plus longue. Son pic d'action se situe entre 2 et 8 heures après l'administration et sa durée d'action est de 8 à 24 heures. De plus, la vasopressine a une affinité forte pour les récepteurs V2 et plus faible pour les récepteurs V1. Son action antidiurétique est ainsi 10 fois plus forte que celle de la vasopressine (Kraus, 1987). De plus elle présente une action faible sur la pression sanguine ce qui augmente son index thérapeutique. Il est à noter que la solution intra-nasale peut être transférée dans un flacon afin que les administrations se fassent dans le cul de sac conjonctival des animaux. Cela ne crée que peu d'irritation. Une à quatre gouttes sont ainsi administrées une à deux fois par jour et suffisent pour réduire la polyuro-polydipsie chez la plupart des patients (Feldman et Nelson, 2004).

iii. desmopressine par voie orale.

- chez le chien.

Selon Feldman et Nelson (2004) l'administration par voie orale de comprimés semble donner de bons résultats chez le chien. La dose initiale alors donnée est de 0.1mg par chien trois fois par jour. La dose est progressivement augmentée si la polyuro-polydipsie n'a pas suffisamment rétrocedé une semaine après le début du traitement.

-chez le chat.

Aroch et *al.* (2005) ont utilisé un traitement par voie orale pour traiter 5 chats atteints de diabète insipide central. Dans cette étude, la posologie était déterminée de façon subjective. En effet, elle était ajustée de telle façon que le propriétaire ne soit plus gêné par la

polyuro-polydipsie de son animal tout en conservant un coût raisonnable. Les posologies varient dans cette étude de 25µg 2 fois par jour à 50µg 3 fois par jour.

iiii. Desmopressine par voie sous cutanée.

La desmopressine peut également être administrée en sous-cutané à la dose de 0.5 à 2 microgrammes une à deux fois par jour. Il est préférable que les animaux traités ne reçoivent pas d'eau à volonté directement après leur administration de desmopressine surtout si les symptômes de polyuro-polydipsie réapparaissent. En effet s'ils boivent trop, le volume extracellulaire augmente et l'organisme sera incapable de rejeter cet excès du fait de la présence d'un analogue de la vasopressine. Il peut survenir alors des problèmes nerveux : abattement, salivation, vomissements, ataxie, coma...

iiii. Le chlorpropamide.

Le chlorpropamide est un agent hypoglycémiant de la classe des sulfamides. Cette molécule permet une élévation de l'AMP cyclique intracellulaire et potentialise ainsi les effets de la vasopressine sur les cellules du tubule rénal. Cette molécule n'est efficace que si de faibles doses de vasopressine sont présentes dans le plasma. Le chlorpropamide est initialement prévu pour le traitement de l'hyperglycémie chez l'homme. Ainsi l'un de ses effets secondaires possible est l'hypoglycémie. Rogers et *al.* (1977) l'ont utilisé avec succès chez un chat atteint de diabète insipide central. Dans ce cas le test de restriction hydrique avait dû être interrompu à cause d'une crise urémique. De plus, aucune mesure du taux de vasopressine plasmatique n'avait été effectuée, ainsi la distinction entre diabète insipide partiel ou complet n'avait pas été réalisée. Cependant un traitement de 40g de chlorpropamide *per os* chez ce chat de 3.5kg a permis de diminuer la production urinaire jusqu'à la valeur de 20ml/kg/24h et obtenir une densité urinaire de 1.019. Aucun effet secondaire n'a été déploré. Le chat présenté souffrait donc d'un diabète insipide central partiel. Aucune hypoglycémie n'est survenue lors du traitement. Cette molécule n'est cependant pas disponible en France.

iiiiii. Le clofibrate.

Le clofibrate est un agent hypolipidémique qui stimule la sécrétion de vasopressine chez l'homme. Aucune étude n'a été effectuée chez les carnivores domestiques. Cette molécule n'est pas disponible en France.

iiiiiii. La carbamazépine.

La carbamazépine est un médicament de la famille des anti-convulsivants non barbiturique qui agit de la même façon chez l'homme que le clofibrate. Cette molécule est disponible en France sous le nom de carbamazépine Merk®, carbamazépine Sandoz®, carbamazépine Teva® sous forme de comprimé. Aucune étude n'a encore été effectuée chez les carnivores domestiques.

iiiiiiii. Les thiazides.

Les thiazides sont des diurétiques qui paradoxalement réduisent la polyuro-polydipsie chez les animaux atteints de diabète insipide central comme néphrogénique. Ils sont commercialisés en France sous les noms déposés suivant : Amiloride hydrochlorothiazide Teva®, Captopril hydrochlorothiazide Arrow®, Captopril hydrochlorothiazide Biogaran®, Captopril hydrochlorothiazide Eg®, Captopril hydrochlorothiazide Merck®, Captopril hydrochlorothiazide Qualimed®, Captopril hydrochlorothiazide Ratiopharm®, Captopril hydrochlorothiazide Sandoz®, Chlorhydrate d'amiloride/hydrochlorothiazide Rpg®. Seul des comprimés sont commercialisés. Les composés thiazidiques inhibent la réabsorption de sodium dans l'anse ascendante de Henle. Le taux de sodium plasmatique et donc l'osmolarité plasmatique diminuent. Le centre de la soif est ainsi hypostimulé et la prise de boisson diminue. Le volume circulant diminue également du fait de la faible osmolarité du sang. Tout ceci va permettre d'augmenter la réabsorption de sodium et d'eau au niveau du tubule proximal. La diurèse est ainsi diminuée. Les doses recommandées sont de 20 à 40 mg/kg deux fois par jour associées à un régime pauvre en sel.

Burnie et Dunn (1982) nous présente le cas d'un chat atteint de diabète insipide central traité à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg deux fois par jour. Sa prise de boisson est alors passée de plus de 900ml par jour à 500ml en 5 mois. Cette réduction est notable cependant la prise d'eau apparaît encore excessive pour un chat. Dans un premier temps ce chat était traité avec

de la desmopressine 2µg par voie intramusculaire, la consommation d'eau a diminué de plus de 250ml et lors d'administration intranasale de 10µg de desmopressine la prise de boisson a alors atteint 100 à 150ml d'eau. La desmopressine a semblé pour ce cas plus efficace que l'hydrochlorothiazide.

Kraus (1987) ainsi que Court et Watson (1983) ont obtenu des résultats similaires. Les deux articles présentent le cas d'un chat atteint de diabète central. L'hydrochlorothiazide a été utilisée à la même dose que précédemment et associée à un régime pauvre en sel. Cependant Court et Watson (1983) ont obtenu des effets positifs pendant les 8 premiers jours de traitement, puis les signes de polyuro-polydipsie sont réapparus. Une hypokaliémie, certainement secondaire au traitement, est également survenue. Celle-ci a été corrigée par un apport oral de potassium et la mise en place d'un diurétique à épargne potassique : la spironolactone. Par la suite, l'association de spironolactone, d'hydrochlorthiazide et de potassium n'a pas permis, chez ce chat, de diminuer la polyuro-polydipsie. Les composés thiazidiques ne peuvent donc pas se substituer à la desmopressine lors de diabète insipide central.

iiiiiii. Régime hyposodé.

Un régime pauvre en sel peut également permettre de limiter la diurèse. Ceci peut être utilisé dans le traitement des diabètes insipides néphrogéniques comme centraux. Un apport pauvre en sel diminue la diurèse en augmentant la réabsorption d'eau par diffusion passive au niveau du néphron proximal. L'alimentation doit ainsi contenir moins de 0.6 ou 0.9g/1000 Kcal de sodium respectivement dans un aliment pour chien ou chat (Feldman et Nelson, 2004).

Le tableau 5 permet de classer ces différents traitements en fonction de la affection présente

β) Pronostics.

Les chiens et chats atteints de diabète insipide central idiopathique ou congénital répondent généralement très bien au traitement à la desmopressine. Cependant celui est très onéreux.

Tableau 5: thérapie envisageable en fonction de l'affection présente.

D'après Nelson et Couto (2003)

affection	molécule	avantages	inconvénients
diabète insipide central complet	desmopressine	très efficace, facilité d'administration: per os ou gouttes dans le cul de sac conjonctival	coût
	lysine-vasopressine	facilité d'administration : intranasal ou gouttes dans le cul de sac conjonctival	coût, durée d'action brève, moins efficace que le desmopressine, non disponible en France
	pas de traitement	coût	risque de déshydratation accru
diabète insipide central partiel	desmopressine	très efficace, facilité d'administration (per os ou gouttes dans le cul de sac conjonctival)	coût
	lysine-vasopressine	facilité d'administration : intranasal ou gouttes dans le cul de sac conjonctival	coût, durée d'action brève, moins efficace que le desmopressine, non disponible en France
	Chlorpropamide	coût, facilité d'administration: per os	risque d'hypoglycémie, premier effet au bout d'une à 2 semaines, non disponible en France
	Clofibrate	non testé en médecine vétérinaire, non disponible en France	
	Thiazides	coût, facilité d'administration: per os	à utiliser avec un régime hyposodé
	Régime hyposodé	coût	
	pas de traitement	coût	risque de déshydratation accru
diabète insipide néphrogénique	Thiazides	coût, facilité d'administration: per os	à utiliser avec un régime hyposodé, efficacité réduite
	Régime hyposodé	coût	
	pas de traitement	coût	risque de déshydratation accru

Lorsque aucun traitement n'est mis en place le risque majeur est celui d'une déshydratation qui peut survenir très rapidement chez ces animaux si pendant quelques heures ils n'ont plus accès à de l'eau.

Par contre, les animaux ayant un diabète insipide central secondaire à une tumeur ont une évolution défavorable à court terme généralement. Actuellement, lors de tumeur hypophysaire, une radiothérapie peut être mise en place mais les effets semblent relativement aléatoires (Feldman et Nelson, 2004). Harb et *al.* (1996) ont effectué une étude rétrospective sur 20 chiens atteints de diabète insipide central. Sur ces 20 chiens, 17 ont été suivis sur le long terme. 10 de ces 17 chiens sont morts ou ont été euthanasiés une semaine à 2 ans après le diagnostic. Les motifs d'euthanasie ont été les suivants : 7 chiens pour l'apparition de problèmes nerveux, 1 pour état de choc et 2 dont la raison n'a pas été déterminée. Il est intéressant de noter que sur 6 chiens qui ont développés des problèmes nerveux et pour lesquels des examens d'imagerie ou une autopsie ont été réalisés, une masse cérébrale pouvant expliquer le diabète insipide a toujours été détectée. De plus, cette étude émet l'hypothèse que l'âge est un élément d'orientation étiologique concernant le diabète insipide central. En effet 5 des 6 chiens qui lors du diagnostic avaient moins de 3 ans étaient encore en vie au moment de l'étude. Le sixième a été euthanasié au moment du diagnostic. A contrario, 11 des 13 chiens qui ont 6 ans ou plus lors du diagnostic sont morts, pour la plupart une masse dans la région de l'hypophyse est trouvée. Ainsi lors de la survenue d'un diabète insipide central chez un animal adulte, un scanner ou une IRM de l'encéphale doit être envisagé.

Les traitements du diabète insipide néphrogénique primaire sont généralement inefficaces (Feldman et Nelson, 2004). Ainsi le pronostic est relativement sombre pour ces animaux. Les propriétaires ne supportent généralement que très peu de temps les problèmes de polyuro-polydipsie.

3) Hypophysectomie en cas de maladie de Cushing et prise en charge du diabète insipide.

L'hypophysectomie est une procédure chirurgicale assez complexe recommandée dans le traitement de certaines formes de la maladie de Cushing. Elle nécessite un chirurgien expérimenté et cette procédure peut être à l'origine d'un diabète insipide central transitoire ou définitif si la région synthétisant la vasopressine ne se régénère pas. La principale indication de cette intervention est le retrait de tumeurs hypophysaires le plus souvent responsable de la maladie de Cushing. Il est déconseillé d'opérer des tumeurs qui vont au-delà de

l'infundibulum ou touchant des structures nerveuses adjacentes. La technique chirurgicale la plus employée est l'hypophysectomie transsphénoïdale. Certaines complications post-chirurgicales peuvent survenir. En effet dans l'étude de Lantz et *al.*(1988), une hypophysectomie a été réalisée sur 12 chiens sains. Une première série de 8 chiens n'a pas reçu de traitement systématique pendant et après la chirurgie. Quatre de ces chiens sont morts. Ces chiens ont présenté une polyuro-polydipsie immédiatement après la chirurgie. Un de ces chiens, est retourné chez ses propriétaires et y a été retrouvé mort. Chez les trois autres, l'urine recueillie après la chirurgie était hyposthénurique : de 1.001 à 1.004. Une tachycardie, une polypnée sont apparues puis ces animaux ont sombré dans un état comateux jusqu'à leur mort. Deux chiens ont présenté des tremblements avant leur mort. Chez l'un de ces chiens une hypernatrémie a été découverte avant que le traitement de choc ne soit instauré. L'autopsie a confirmé un choc hypovolémique. Dans une étude menée par Hara et *al.* (2002) sur 10 chiens sains, la prise de boisson, la production d'urine, la densité urinaire, la natrémie et le taux de vasopressine circulant ont été mesurés avant et après une hypophysectomie. Quatre chiens n'ont pas reçu de traitement. Chez ces chiens une polyuro-polydipsie avec une urine hyposthénurique est immédiatement apparue après l'intervention et jusqu'à 5 jours après l'intervention chirurgicale. Ce symptôme a disparu par la suite et la densité urinaire s'est élevée jusqu'à atteindre des valeurs usuelles. Dans l'étude de Meij et *al.* (1998), ces symptômes sont constamment apparus après une hypophysectomie qui s'est déroulée dans de bonnes conditions. Une hypernatrémie a également été mise en évidence immédiatement après l'intervention et pendant les 16 heures qui ont suivi. Celle-ci est ensuite revenue dans les valeurs usuelles. La concentration plasmatique de vasopressine a nettement chuté après l'intervention, passant de 2.7pg/ml de moyenne à moins de 1pg/ml. La natrémie est ensuite resté stable jusqu'à la fin de l'étude : 30 jours après la chirurgie. Tous ces changements biologiques font penser à un diabète insipide transitoire lié au retrait de l'hypophyse. Les 6 autres chiens ont reçu un traitement à la desmopressine, 4µg par animal, à l'aide de gouttes déposées dans le cul de sac conjonctival, juste après la chirurgie puis deux fois par jour pendant 30 jours. Aucune polyuro-polydipsie n'a alors été déplorée les premiers jours, la densité urinaire et la natrémie étaient alors normales bien que le taux de vasopressine était dans les mêmes valeurs que le groupe témoin. Du 17^{ème} au 21^{ème} jour après la chirurgie, une polyuro-polydipsie est apparue. La densité urinaire était alors basse. Le 17^{ème} jour, une hypernatrémie transitoire est également apparue. Ceci n'est corrélé avec aucune modification de la concentration plasmatique de vasopressine qui est restée à des valeurs constamment basses. Il est donc évident que la polyuro-polydipsie de la première semaine post-chirurgicale

et l'hypernatrémie sont liées à la chute de la vasopressine. Afin d'éviter ces effets néfastes et notamment un choc hypovolémique, un traitement à la desmopressine est donc conseillé pendant la chirurgie et doit être poursuivi pendant une semaine. En effet Meij et *al.* (1998) ont supposé que, pendant les premiers jours, la chirurgie paralyse les neurones sécrétant de la vasopressine, ce qui conduit à un diabète insipide. Si la tige hypophysaire est réséquée près du diaphragme de la selle, les neurones produisant la vasopressine peuvent se régénérer et sont capables de créer un pseudolobe postérieur capable de stocker et sécréter la vasopressine. Ce phénomène pourrait expliquer la fin du diabète insipide. Pour ce qui est du diabète insipide transitoire développé chez les animaux sous traitement à partir du 17^{ème} jour, les auteurs évoquent un possible effet rebond du traitement.

Taoda et *al.* (2006) ont effectué une étude proche de la précédente, dans laquelle trois lots de chiens sains sont déterminés. La prise de boisson, la production d'urine, la densité urinaire, la natrémie et la concentration de vasopressine circulante ont été mesurées régulièrement et un test à la solution saline hypertonique a été réalisé avant de sacrifier ces animaux. Lors de ce test la natrémie, l'osmolarité plasmatique et le taux de vasopressine ont été mesurés régulièrement. Le premier lot témoin de 5 chiens n'a pas subi d'opération ; les paramètres ont été évalués pendant 1 mois. Le deuxième et troisième lot ont subi une hypophysectomie ; les paramètres ont été évalués pendant 1 mois et 3 mois respectivement post chirurgie. Par la suite un test par une administration de solution saline hypertonique a été réalisé avant de sacrifier les animaux. Une autopsie a ensuite été menée ainsi qu'une analyse immunohistochimique afin de déterminer le nombre de neurones produisant et sécrétant de la vasopressine dans les noyaux paraventriculaires et supraoptiques. Lors de cette étude, avant le test à la solution saline hypertonique, tous les lots sont partis de valeur de vasopressine quasi identique (entre 1.28 et 1.78 pg/ml). Cependant, lors du test, la concentration en vasopressine a nettement plus augmenté pour le groupe témoin que pour les deux autres lots. Dans cette étude, à l'autopsie, aucun pseudolobe postérieur n'a été mis en évidence. Ainsi la vasopressine sécrétée chez les animaux ayant subi une hypophysectomie venait certainement des noyaux paraventriculaires et supraoptiques, mais ceux-ci n'avaient plus les mêmes capacités de production et de stockage. De plus, l'analyse immunohistochimique a révélé que les neurones capables de produire et sécréter la vasopressine ont diminué au cours du temps après l'hypophysectomie. Ainsi il apparaît surprenant pour les auteurs que le diabète insipide puisse disparaître une semaine après l'hypophysectomie malgré cette réduction du nombre de neurones. Ils évoquent ainsi l'hypothèse d'autres mécanismes tels que la sur-expression de récepteurs V2 et une augmentation de leur sensibilité à la vasopressine ainsi qu'une

augmentation du nombre des aquaporines 2. Le retrait de l'hypophyse réduit également la sécrétion de cortisol, ce qui peut favoriser la disparition des symptômes de diabète insipide.

Comme nous l'avons vu précédemment, la desmopressine est capable d'activer la sécrétion d'ACTH et donc de cortisol lors de maladie de Cushing. Valéro *et al.* (2004) se sont basés sur cette observation pour évaluer l'efficacité d'un test de stimulation à la vasopressine comme moyen prédictif de rechute de la maladie après un traitement chirurgical. 22 patients opérés d'une maladie de Cushing ont donc été suivis pendant deux ans minimum. Ceux-ci ont été classés en deux groupes. Les patients du premier groupe ont été considérés en rémission. Ils ne présentaient plus de signe clinique ni biologique de maladie de Cushing. Les patients du deuxième groupe présentaient une réapparition de la tumeur. Pour certains celle-ci était précoce (immédiate après l'intervention), pour d'autres elle était tardive (de 6 à 36 mois après l'intervention). Un test à la desmopressine a été réalisé 3 à 6 mois après l'opération. La sensibilité de ce test à détecter la rechute de la maladie est de 80% quelque soit le pic mesuré (ACTH ou cortisol). Par contre la spécificité est respectivement de 80% et 100% selon que l'on s'intéresse au pic d'ACTH ou de cortisol. Si on se base sur le pic d'ACTH, ce test a une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 92% en ce qui concerne les résurgences tardives. Ce test apparaît donc comme un bon outil pour prévoir la résurgence tardive des tumeurs.

III. Modification du taux plasmatique de vasopressine et intérêt d'injections de vasopressine exogène dans le cadre de la réanimation cardio-pulmonaire.

Depuis toujours, les bases de la réanimation cardio-pulmonaire en médecine vétérinaire sont inspirées de la médecine humaine. Or, les étiologies sont souvent très différentes. Les infarctus du myocarde, si fréquents chez l'homme, sont quasi inexistantes chez les carnivores domestiques. Chez ces derniers, l'arrêt cardio-pulmonaire est souvent le processus terminal d'une maladie systémique. Les taux de survie après une réanimation cardio-respiratoire sont relativement faibles en médecine vétérinaire. Wingfield et Van Pelt (1992) ont ainsi pu faire sortir de leur hôpital 4,1% des 200 chiens et 9,6% des 65 chats ayant subi une réanimation suite à un arrêt cardio-respiratoire (en dehors des situations d'anesthésie). Les chiffres sont nettement meilleurs lorsqu'il ne s'agissait que d'un arrêt respiratoire : 28% des chiens et 58.3% des chats sont alors sortis de l'hôpital.

Le principe de la réanimation cardio-pulmonaire établi par l'American Heart Association (1992) est de rétablir artificiellement des fonctions circulatoires et ventilatoires efficaces. Actuellement, le consensus, est d'effectuer d'abord une réanimation de base (A, B, C pour Airways, Breathing, Cardiac massage) puis de passer à une réanimation avancée (D, E pour Drugs and Défibrillation, Electrocardiogramme) et enfin d'effectuer la phase de réanimation prolongée (correction des troubles électrolytiques, de l'hypothermie, vérification de la diurèse...). Lors d'arrêt cardio-pulmonaire, les tissus ne sont plus pourvus en oxygène. Un métabolisme anaérobie se met alors en place avec production de nombreux déchets qui ne sont plus éliminés. Tous cela va concourir à une vasodilatation des vaisseaux périphériques et donc une hypovolémie relative contre laquelle il est impératif de lutter. Aucun organe ne sera correctement irrigué. Seuls les organes vitaux tel que le cœur, le cerveau, les reins doivent être correctement perfusés pendant cette réanimation. Pour cela une fluïdo-thérapie est mise en place afin de corriger cette hypovolémie et de l'adrénaline à la dose de 0.1mg/kg est injectée par voie intra veineuse toutes les 3 à 5 minutes. En cas de fibrillation ventriculaire, la dose est abaissée à 0.01mg/kg. Son intérêt est de stimuler les récepteurs α -adrénergiques et de permettre ainsi une vasoconstriction périphérique.

Cependant certains effets secondaires sont à déplorer. Ils sont dus à l'activation des récepteurs β (American Heart Association, 1992). La fréquence cardiaque et l'inotropisme augmente et augmente donc les besoins en oxygène du myocarde. L'adrénaline peut aussi

favoriser les arythmies ventriculaires ; c'est l'une des raisons pour laquelle les doses à administrer sont plus faibles en cas de fibrillation ventriculaire. De plus, une désensibilisation des récepteurs α -adrénergiques apparaît après 10 minutes d'injection d'adrénaline. Enfin, les tissus produisent généralement un facteur local, de l'adénosine, qui inhibe la vasoconstriction induite par les catécholamines. L'étude de Woodhouse et *al.* (1995) a montré, en médecine humaine, qu'il n'y a pas de différences significatives, lors de réanimation, quant on administre pendant la réanimation de l'adrénaline à faible dose (1 mg) ou à forte dose (10 mg) par rapport à un placebo. Tout ceci a conduit à chercher une substance agissant sur d'autres récepteurs, pouvant provoquer une vasoconstriction périphérique, tout en permettant aux organes vitaux d'être correctement perfusés. Après de nombreuses observations, les effets de la vasopressine ont donc été étudiés. De nos jours, il n'existe aucune étude prouvant son efficacité chez le chat ou le chien. Cependant, il est important d'en débattre étant donné les premiers résultats chez le porc et en médecine humaine.

1) Sécrétion physiologique de vasopressine lors des arrêts cardio-respiratoires.

Lors d'arrêt cardio-pulmonaire se produit un relargage de vasopressine. La figure 11 détaille le mécanisme par lequel ce relargage est possible.

Lindner et *al.* (1996) ont constaté que la concentration plasmatique de vasopressine, chez des patients ayant survécu à un arrêt cardiaque était, lors de la réanimation cardio-pulmonaire, plus élevée que ceux décédés : respectivement 193pg/ml et 70pg/ml. La vasopressine est capable d'agir sur des récepteurs spécifiques V1a afin de provoquer une vasoconstriction. Ainsi, La pression artérielle augmente. Cependant, contrairement à l'adrénaline, la vasopressine endogène met plusieurs minutes avant d'être sécrétée. Son action est donc tardive.

2) Avantages et inconvénients liés à l'administration de vasopressine exogène pendant la réanimation.

L'action de la vasopressine lors de réanimation cardiovasculaire a tout d'abord été étudiée expérimentalement chez le porc.

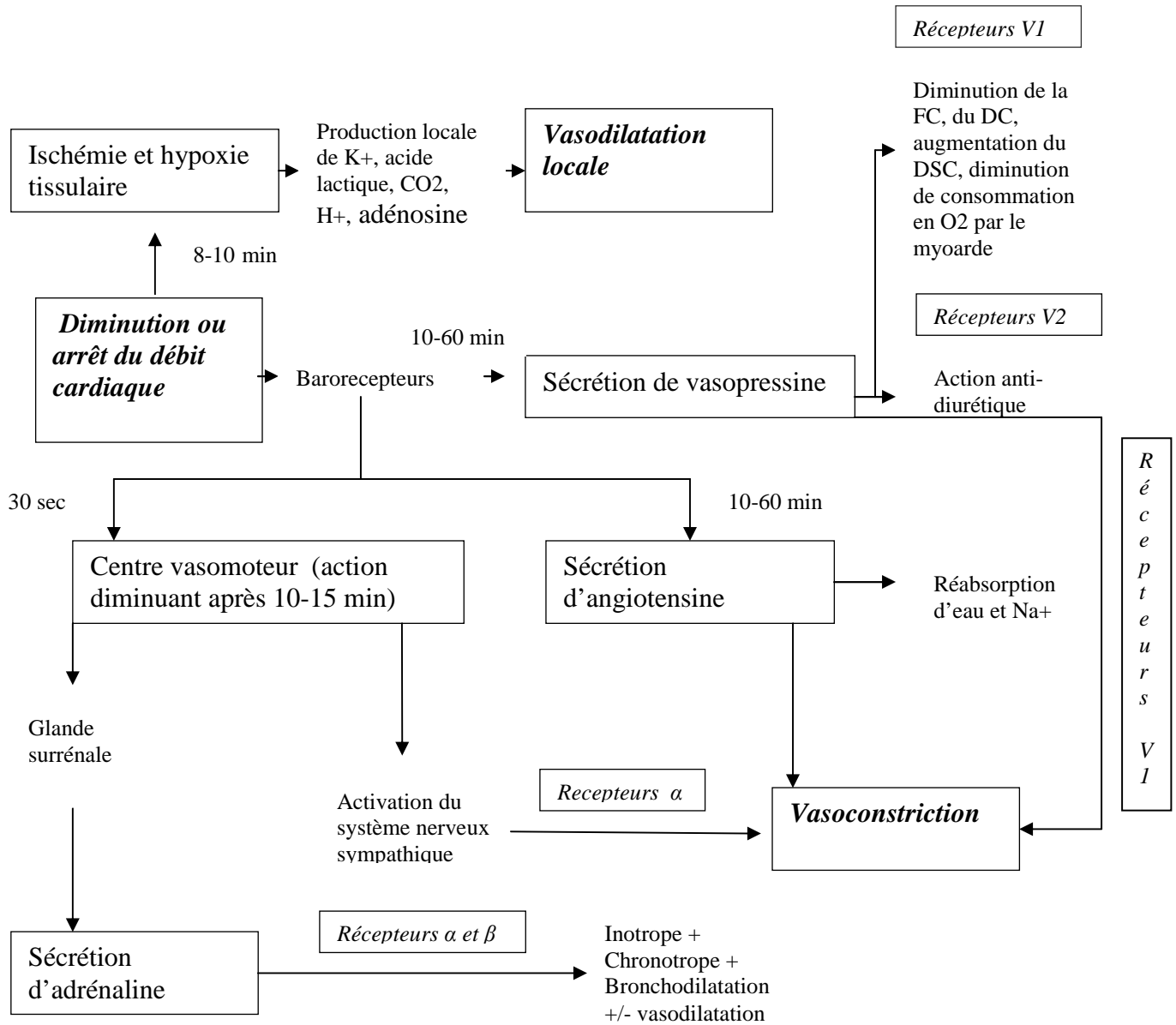
Lindner et *al.* (1995) ont comparé l'action de la vasopressine à celle de l'adrénaline chez 28 porcs chez lesquels ils ont induit une fibrillation ventriculaire. La vasopressine a alors été injectée à faible concentration (0.2UI/kg), moyenne concentration (0.4UI/kg) ou forte

concentration (0.8UI/kg) dans un premier groupe et l'adrénaline à la dose de 0.2mg/kg par injection dans l'atrium dans un second groupe, 4 minutes après le début de la fibrillation ventriculaire et 3 minutes après le début du massage cardiaque. Le massage cardiaque externe a été initié 4 minutes après le début de la fibrillation. Différentes mesures hémodynamiques ont alors été effectuées avant l'administration des molécules et régulièrement après. Douze minutes après le début de l'arrêt cardiaque une défibrillation a été tentée. Si celle-ci a échoué une nouvelle administration médicamenteuse a alors été réalisée suivie d'une défibrillation. Les résultats ont été comparés entre les groupes traités par l'adrénaline ou la vasopressine. Les conclusions de cette expérience ont été les suivantes: pour le groupe traité avec de la vasopressine à forte dose, la pression artérielle moyenne ainsi que la pression dans les vaisseaux coronaires pendant la systole ou la diastole, la résistance vasculaire périphérique ainsi que le flux sanguin dans le myocarde sous endocardique ou sous épicaudique, ont été supérieurs pendant la réanimation à ceux observés dans le groupe traité par l'adrénaline. Pour les trois groupes traités avec la vasopressine, le flux sanguin dans le cerveau était plus intense que celui traité avec l'adrénaline alors que le flux sanguin dans les organes non vitaux tel que le gras, les muscles de la tête et l'intestin grêle était plus bas. Le flux sanguin rénal était très proche dans tous les groupes. Il semble donc que la vasopressine permette d'augmenter la perfusion des organes vitaux plus intensément que l'adrénaline.

Wenzel *et al.* (1999) ont également étudié les effets comparés de la vasopressine et de l'adrénaline chez 24 porcs lorsque l'administration médicamenteuse était précoce (après 4 minutes de fibrillation ventriculaire et 3 minutes de réanimation), ou tardive (après 4 minutes de fibrillation ventriculaire et 8 minutes de réanimation). Les administrations ont ensuite été renouvelées toutes les 5 minutes. Ils ont alors mesuré la pression artérielle dans les artères coronaires. Lors de l'administration précoce des médicaments, il n'y a pas de différence significative juste après l'administration; mais une différence significative apparaissait 5 minutes après l'administration et jusqu'à la fin de l'expérience. La vasopressine permettait d'avoir une pression artérielle nettement supérieure à l'adrénaline. Quand l'administration a été tardive cette différence est devenue significative juste après l'injection. Une pression dans les vaisseaux coronaires supérieure à 20 mmHg a été atteinte, dans les deux groupes. Celle-ci est apparue 90 secondes après les injections d'adrénaline mais ceci n'est que très transitoire. Par la suite, les ré-injections n'ont pas permis d'atteindre ce taux. En cas d'administration précoce ou tardive, les injections de vasopressine ont permis, pendant toute la durée de l'expérience, d'avoir une pression supérieure à 20 mmHg dans les coronaires. Or d'après Wenzel *et al.*, une pression comprise entre 20 et 30 mmHg est le meilleur indice permettant

Figure 12: sécrétion hormonale lors d'arrêt cardio-respiratoire.

D'après Willms et al. (2002)



FC : fréquence cardiaque
 DC : Débit cardiaque
 DSC : Débit sanguin cérébral

de prévoir un retour à une circulation spontanée chez l'homme comme chez l'animal. Les 6 animaux traités tardivement avec de la vasopressine ont pu être réanimés alors qu'aucun des 6 traités tardivement avec de l'adrénaline n'ont été réanimés, ce qui semble également concorder avec cette affirmation.

Lindner *et al.* (1996) ont effectué chez 8 patients humains souffrant d'une fibrillation ventriculaire une réanimation cardio-pulmonaire. Au cours de celle-ci, des doses d'au moins 1mg d'adrénaline ont été injectées régulièrement et parfois l'adrénaline a été injectée à doses croissantes. Des tentatives de défibrillation ont également été tentées mais sans succès. Après au moins 12 minutes de réanimation ainsi tentée, ils ont injecté 40 UI de vasopressine par voie intra veineuse suivi de défibrillations. Chacun de ces patients a ainsi été réanimé pour une durée d'au moins 30 minutes. Trois d'entre eux ont pu survivre à cet arrêt cardio-pulmonaire. Par la suite Lindner *et al.* (1997) ont effectué une étude comparative du taux de réussite de la réanimation cardio-pulmonaire par la vasopressine par rapport à l'adrénaline lors de fibrillation ventriculaire chez 40 patients. Ces 40 patients étaient hors de l'hôpital lors de la survenue de l'arrêt cardio-pulmonaire. L'une des deux molécules était choisie par hasard lors de la première injection, les injections suivantes étant des injections d'adrénaline. La réanimation a évidemment été couplée à des défibrillations. Lors de cette étude, le taux de survie après 24h est significativement plus élevé lorsque les patients ont été initialement traités par la vasopressine. La vasopressine apparaît donc comme une molécule intéressante pour les réanimations cardio-pulmonaires lors de fibrillation ventriculaire. Cependant on ne sait pas si c'est la vasopressine seule qui est plus efficace ou l'association vasopressine-adrénaline. De nombreuses études manquent afin de connaître les posologies optimales de la vasopressine.

Une étude plus récente semble démontrer l'intérêt de la vasopressine lors d'arrêt cardio-pulmonaire. Stiell *et al.* (2001) ont recruté 200 patients humains qui ont effectué un arrêt cardio-respiratoire dans le service des urgences de leur hôpital. Comme précédemment, soit l'adrénaline ou soit la vasopressine a été administrée comme première molécule suivie d'un relais par l'adrénaline. Contrairement à l'étude précédente, les patients peuvent présenter tous les types d'électrocardiogramme possibles et pas seulement des fibrillations ventriculaires. Aucune différence du taux de survie dans les deux groupes n'est alors notée même dans les cas de fibrillation ventriculaire. L'administration de vasopressine ne semble pas avoir une influence sur les séquelles nerveuses liées à l'arrêt cardio-pulmonaire. La différence avec l'étude sur 40 patients de Lindner *et al.* (1997) réside certainement dans le fait que la prise en charge des patients était beaucoup plus précoce dans cette dernière étude.

En effet les patients étaient déjà hospitalisés. Or nous avons vu précédemment, chez le porc, que l'adrénaline, lorsqu'elle était administrée précocement, était capable d'augmenter efficacement la pression dans les coronaires (pression supérieure à 20mmHg) ce qu'elle n'était plus capable de faire si elle était administrée tardivement. L'intérêt de la vasopressine peut donc être accru dans les cas de prise en charge tardive de l'arrêt cardio-pulmonaire, ce qui est plus fréquent en médecine vétérinaire.

Schmittinger *et al.* (2005) nous ont présenté le cas d'un chien de 11 ans qui lors d'une opération a présenté un arrêt cardio-respiratoire. L'électrocardiographie a montré une asystolie. La réanimation de base couplée à l'injection d'adrénaline ne semble pas avoir eu d'effet. Deux injections de 0.8 UI/kg de vasopressine à 5 minutes d'intervalle ont donc été réalisées et la réanimation a été couronnée de succès. Ceci n'est effectivement qu'un cas isolé à partir duquel il est difficile d'établir des conclusions mais qui incite en de nouvelles études.

IV. Modification du taux plasmatique de vasopressine et utilisation d'antagonistes de la vasopressine dans l'insuffisance cardiaque.

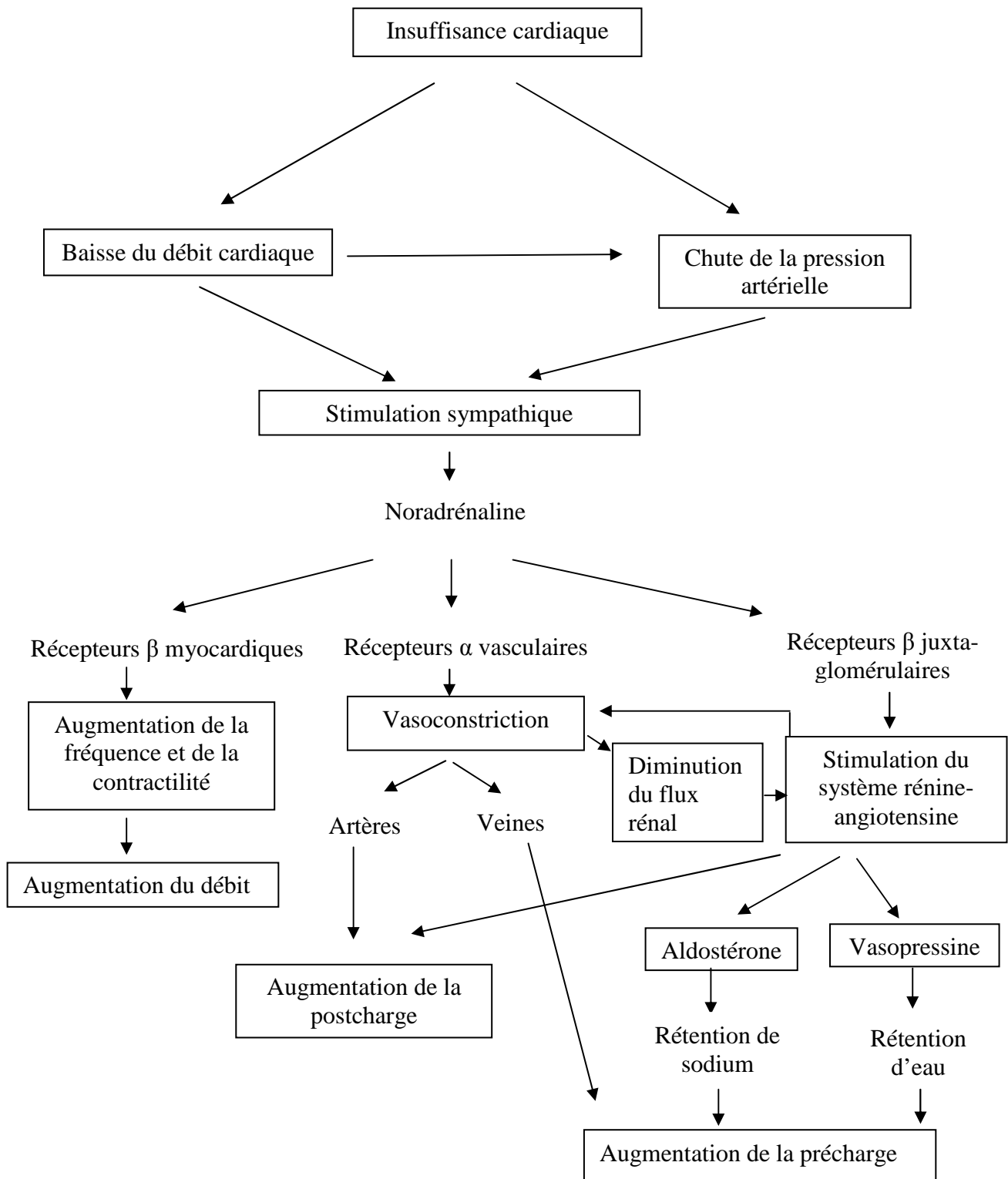
Les affections cardiaques sont relativement fréquentes chez les carnivores domestiques. Nous allons dans cette partie exclusivement nous intéresser au chien car, à ma connaissance, aucune étude n'a été menée sur les félinés. Chez le chien, certaines affections cardiaques peuvent entraîner une insuffisance cardiaque caractérisée par une augmentation de pression veineuse et capillaire. Dans ce cas, il s'agit d'une insuffisance cardiaque congestive. De nombreux mécanismes interviennent afin que l'insuffisance cardiaque soit compensée. Des systèmes hormonaux et neuro-hormonaux sont ainsi mis en jeu (Pouchelon, 1993). Ces derniers sont présentés dans la figure 12. Ce n'est que lorsque ces systèmes ou que les systèmes hémodynamiques sont dépassés que l'animal entre dans un état de décompensation.

1) Augmentation du taux plasmatique de vasopressine lors d'insuffisance cardiaque.

Tidholm et *al.* (2005) ont étudié 30 chiens atteints de cardiomyopathie dilatée afin de déterminer les changements hormonaux et neuro-hormonaux induits par cette maladie. Les chiens ont été sélectionnés d'après des critères radiographiques et écho-cardiographiques : dilatation des chambres cardiaques et fraction de raccourcissement inférieure à 25%. Ces 30 chiens sont ensuite répartis en 2 groupes suivant la présence ou non de signes cliniques et / ou radiographiques tels qu'un épanchement pleural ou un œdème pulmonaire afin de différencier les insuffisances cardiaques décompensées ou non. Deux groupes de 15 chiens ont ainsi été étudiés et comparés à un groupe sain de 15 autres chiens. Les concentrations urinaires et plasmatiques de vasopressine ont été mesurées. Chez les animaux atteints de myocardiopathie dilatée, la concentration en vasopressine est significativement plus importante que chez les animaux sains. Au sein des animaux atteints de myocardiopathie, cette concentration est plus élevée lorsque la maladie était décompensée. Dans cette étude, l'osmolarité plasmatique retrouvée dans les trois groupes était similaire. Une différence d'osmolarité n'est donc pas susceptible d'expliquer cette sécrétion de vasopressine. Cette sécrétion est certainement due à l'activation des barorécepteurs vasculaires suite à la diminution du débit cardiaque. Cependant des études complémentaires doivent être menées afin d'élucider ce mécanisme.

Figure 13: Les principaux mécanismes de compensations neuro-hormonaux mis en place lors d'insuffisance cardiaque.

D'après Pouchelon (1993)



2) Intérêt de l'administration d'antagonistes de la vasopressine dans l'insuffisance cardiaque.

Une fois les mécanismes compensateurs dépassés, l'animal souffrant d'une cardiopathie peut présenter certains signes cliniques : toux ou dyspnée liées à la présence d'oedème pulmonaire, intolérance à l'effort (Pouchelon, 1993). Lors d'atteintes du coeur droit il peut également présenter des oedèmes des membres et de l'ascite. Le débit cardiaque est alors nettement diminué. Actuellement, il existe déjà des traitements inhibant certains systèmes endocriniens. Les molécules les plus utilisées en France font partie de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des β bloquant... D'autres molécules peuvent être utilisées afin de diminuer le volume circulant et diminuer les séquelles de la maladie. De nombreux diurétiques sont ainsi utilisés. Les traitements les plus courant de l'insuffisance cardiaque sont présentés dans le tableau 6.

A l'heure actuelle aucun médicament n'agit sur le système vasopressinergique. Ceux-ci pourraient, comme tous les diurétiques, permettre de diminuer la précharge. Naitoh et *al.* (1994) ont induit chez 10 chiens une cardiomyopathie dilatée en plaçant un pacemaker induisant un rythme ventriculaire rapide pendant 11 à 21 jours. Il s'agit d'un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque classiquement utilisé. Tous les chiens ont alors présentés des signes de décompensation cardiaque. Comme précédemment une augmentation du taux plasmatique de vasopressine a été observée. Ils ont alors administrés à ces chiens, soit de l'OPC-21268, un antagoniste des récepteurs V1, soit de l'OPC-31260, un antagoniste des récepteurs V2, soit les deux, soit un placebo. Ces deux médicaments ont été donnés par voie orale à la dose de 30mg/kg. Des mesures de pression artérielle, du débit cardiaque, du débit de filtration urinaire, des taux urinaires et plasmatiques de sodium, de différentes clairances urinaires ainsi que les taux plasmatiques de différentes hormones ont été réalisées avant et à différentes périodes après l'administration des médicaments. L'OPC-21268 a induit une diminution de la pression artérielle, une augmentation durable du débit cardiaque, du débit urinaire, de la filtration glomérulaire, du taux de sodium et potassium urinaire chez les chiens atteints de cardiomyopathie dilatée. L'OPC-31260 a induit une augmentation de la diurèse, du taux de noradrénaline et de rénine plasmatique chez les chiens sains comme chez ceux atteints de cardiomyopathie dilatée. Les effets de l'OPC-21268 associé à l'OPC-31260 s'additionnent. Ce traitement combiné, augmente de façon plus notable et plus durable le débit cardiaque que les mono-thérapies. Lors de mono ou de bi-thérapie, le taux de potassium urinaire diminue chez les chiens atteints de myocardiopathie dilatée.

Tableau 6 : Les principaux traitements de l'insuffisance cardiaque.

D'après Pouchelon (1993)

classe pharmacologique	famille d'agents ou molécule	but thérapeutique	indication
les diurétiques	furosémide	diminuer la précharge en diminuant la volémie et la pression diastolique ventriculaire	œdème pulmonaire aigu ou épanchement
	spironolactones et thiazidiques		Après disparition des œdèmes ou en cas d'œdème pulmonaire chronique
les inotropes	Inhibition de l'ATPase Na-K dépendante: digoxine, Digitoxine	Accroître la contractilité cardiaque.	cardiomyopathies dilatées ou insuffisance mitrale avec fibrillation atriale
	Agonistes β -adrénergiques: Ephedrine, Prenalterol, Pirbuterol		médicaments non utilisé en pratique courante: nombreux effets secondaires et désensibilisation des récepteurs
	Inhibiteurs de la phosphodiesterase: Amrinone, Milrinone, Enoximone		médicaments non utilisé en pratique courante
	Agonistes dopaminergiques: Levodopa, Ibopamine		médicaments non utilisé en pratique courante
	Calcium-sensibilisateurs Sulmazole, Pimobendan		myocardiopathie dilatée
les vasodilatateurs	inhibiteurs de l'enzyme de conversion	diminuer la précharge et la postcharge	insuffisance cardiaque sauf le stade 1 ou des études doivent encore être menées

L'action des antagonistes V1 (OPC-21268) sur le débit cardiaque semble favorable et s'ajoute à l'effet vasodilatateur de cette molécule.

L'action des antagonistes V2 (OPC-31260) sur la diurèse paraît par ailleurs évidente puisque les aquaporines de type 2 ne peuvent plus se fixer sur la membrane et jouer leur rôle.

Cette association de l'augmentation du débit cardiaque, et de l'augmentation de la diurèse paraît pertinente dans le traitement des myocardopathies dilatées. Cette bithérapie apparaît intéressante mais d'autres études doivent être évidemment menées.

Certaines myocardopathies dilatées sont associées à des hypo-natrémies et des hypo-osmolarités sanguines. Dans ces cas la sécrétion de vasopressine est souvent abondante. Or les diurétiques classiquement employés ont tendance à favoriser cette sécrétion inappropriée de vasopressine et ainsi augmenter la réabsorption d'eau et aggraver l'hypo-osmolarité. L'étude expérimentale présentée plus haut a également permis de montrer que l'OPC-31260 permet une augmentation de l'osmolarité plasmatique et du taux de sodium plasmatique. Parallèlement, l'urine a une osmolarité moindre, ce qui est expliqué par l'action antagoniste V2 de cette molécule. Gheorghide et *al.* (2003) ont étudié l'action du Tovalptan : un antagoniste des récepteurs V2, à différentes doses : 30, 45 ou 60 mg, sur 221 patients humains. Ceux-ci étaient atteints de défauts d'éjections ventriculaires gauches et cette myocardopathie était décompensée. Les patients recevaient ainsi du tovalptan ou un placebo. Du furosémide était également administré à tous les patients. Le tovalptan a montré les effets diurétiques escomptés. En effet la diurèse était plus importante dans ce groupe avec une urine de plus faible osmolarité, de plus les oedèmes ont régressé de manière significative. Quatre vingt pourcents des patients initialement hyponatrémiques traités au tovalptan sont devenus eu-natrémiques après 1 jour de traitement contre 40% dans le groupe placebo. A la fin du traitement les patients eu-natrémiques étaient de 82% dans le groupe traité avec le Tovalptan et 40% dans le groupe traité avec un placebo ce qui est significatif. Cette étude a également permis de montrer que le tovalptan ne semble pas altérer les conditions de vie des patients et présentait peu d'effets secondaires. Quand ils sont présents, ces derniers ne mettent jamais en jeu la vie des patients.

IV. Intérêt d'un traitement à la desmopressine chez les carnivores domestiques atteints de la maladie de Von Willebrand.

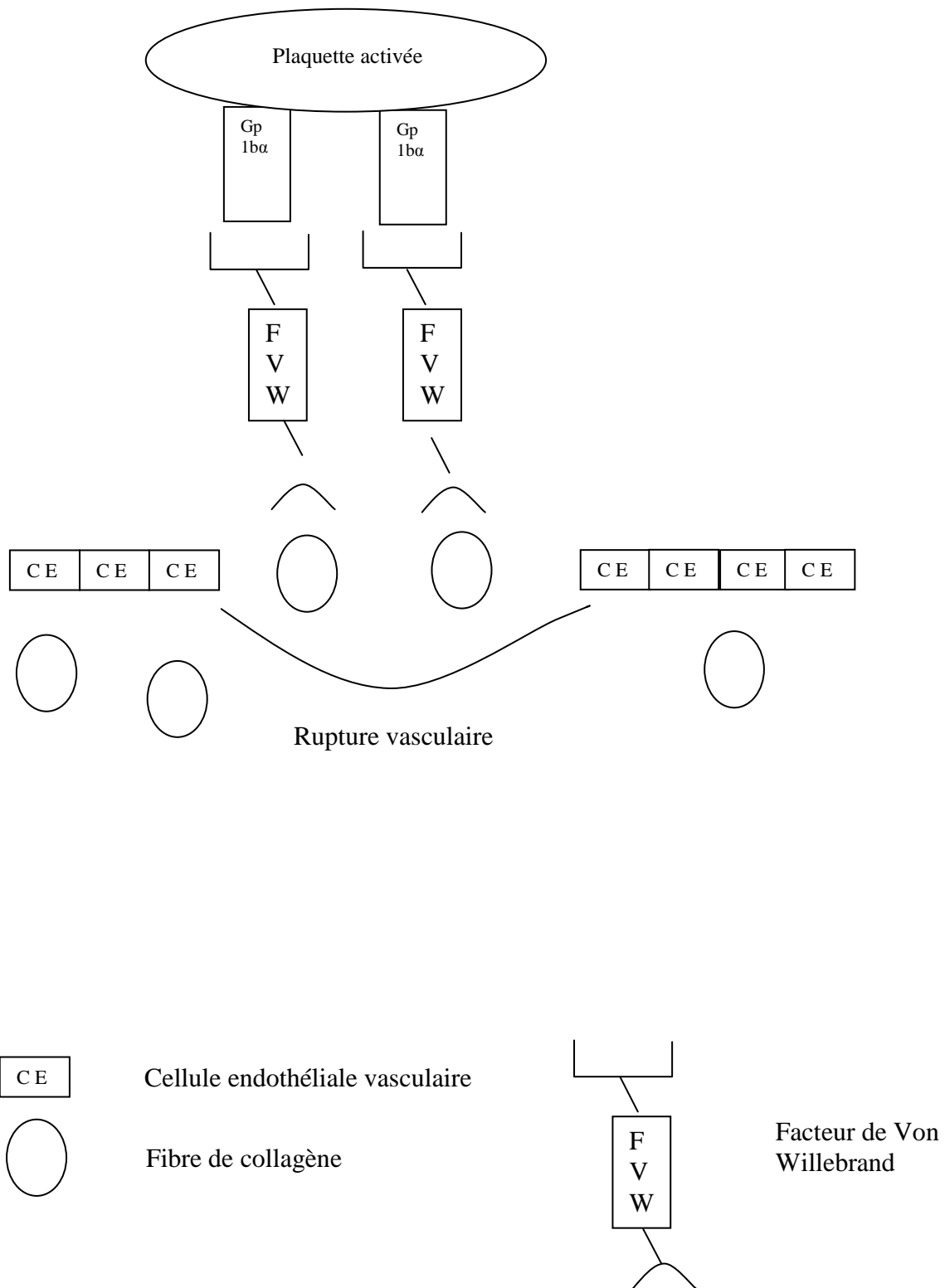
La maladie de von Willebrand est la maladie sanguine héréditaire la plus répandue chez les carnivores domestiques (Feldman, 2000). La pathogénie de cette maladie est liée à un défaut de fonctionnement du facteur de von Willebrand. Ce dernier est une glycoprotéine plasmatique. Les cellules endothéliales principalement, les plaquettes secondairement sont les sources de synthèse et de stockage de ce facteur. Dans le plasma le facteur de von Willebrand forme avec le facteur de coagulation VIII un complexe non covalent qui permet de stabiliser ce facteur. Le facteur de von Willebrand joue un rôle central dans l'hémostase primaire en permettant l'adhésion plaquettaire au niveau du site de lésion vasculaire (cf figure 13). Ce sont les multimères de haut poids moléculaires qui sont les plus efficaces pour initier l'adhésion plaquettaire. Un défaut de son fonctionnement ou une absence de sa forme multimérique rend difficile l'adhésion et l'agglutination plaquettaire. Le temps de saignement *in vivo* est donc augmenté.

Les signes cliniques les plus courants sont ainsi des hématuries, des saignements gastro-intestinaux, et un temps de saignement augmenté lors de chirurgies ou de présence de plaies. Chez le chien, les pétéchies ne sont pas classiquement observées (Feldman, 2000).

Une classification a été réalisée en fonction de la sévérité des signes cliniques, de la concentration en facteur de von Willebrand et de la concentration en forme multimérique. Trois types sont ainsi décrits. Le type 1 présente une réduction de facteur de von Willebrand (<50% de la normale) mais les formes multimériques sont normalement présentes. Le type 2 est peu décrit chez les carnivores domestiques. Il correspond à une diminution de concentration de facteur de von Willebrand aussi bien dans sa forme simple que multimérique. Les animaux atteints par le type 3 n'ont quasiment pas de facteur de von Willebrand plasmatique (<0.1%). Pour les types 2 ou 3 les hémorragies sont fréquentes et apparaissent généralement lorsque l'animal à 1 an. Le diagnostic de cette maladie passe par des tests de coagulation. Le premier à effectuer est le test du temps de saignement gingival (norme 2 à 4 minutes). Cependant ce test est peu répétable. Lors de maladie de von Willebrand de type 1, il est généralement compris entre 5 et 10 minutes. Il est généralement supérieur à 12 minutes dans les types 2 et 3.

Figure 14 : Importance du facteur de Von Willebrand lors de l'hémostase primaire.

(D'après Feldman et al. 2000)



Lorsque ce temps de saignement est augmenté un comptage plaquettaire doit être effectué, si celui-ci est normal, le clinicien s'oriente vers une maladie de von Willebrand et une détermination du taux de ce facteur doit être envisagée. Si la concentration plaquettaire est basse, il faut alors déterminer l'origine de cette thrombocytopenie mais il ne faut pas oublier que, dans certains cas, celle-ci peut être associée à une maladie de von Willebrand. Le test ensuite le plus sensible, reproductible et rapide pour déterminer le taux de facteur de von Willebrand est le test ELISA. Par contre pour connaître la concentration de multimère présent un test d'immunoélectrophorèse est nécessaire.

Les traitements les plus couramment utilisés font intervenir des transfusions afin de fournir à l'individu le facteur manquant. Le traitement le plus sûr est la transfusion de plasma cryoprécipité mais il est peu accessible à l'heure actuelle. Le plasma frais congelé peut être une alternative mais est encore une fois peu disponible. La transfusion de sang totale est généralement réalisée. Celle-ci, en plus d'apporter le facteur de von Willebrand, apporte des globules rouges qui peuvent être essentiels si l'animal présente des signes d'anémie. Chez l'homme, l'acétate de desmopressine est utilisé pour traiter les maladies de von Willebrand de type 1. L'action exacte de cette molécule n'est actuellement pas connue. Cependant la rapidité de son action laisse penser qu'elle permet le relargage de facteurs intracellulaires stockés. Les injections répétées de desmopressine voient leurs efficacités diminuées au cours du temps, ce qui conforte cette hypothèse. La desmopressine ne peut donc être qu'un traitement d'appoint. L'administration de desmopressine augmente de deux à cinq fois la concentration plasmatique de facteur de Von Willebrand chez des hommes sains comme ceux atteints par la maladie de Von Willebrand de type 1 (Callan et Giger, 2002). Des études ont donc été menées chez l'animal. Le plus étudié est le doberman qui est fortement prédisposé à la maladie de von Willebrand de type 1.

1) Effet de la desmopressine sur le taux plasmatique de facteur de von Willebrand et du facteur VIII de coagulation.

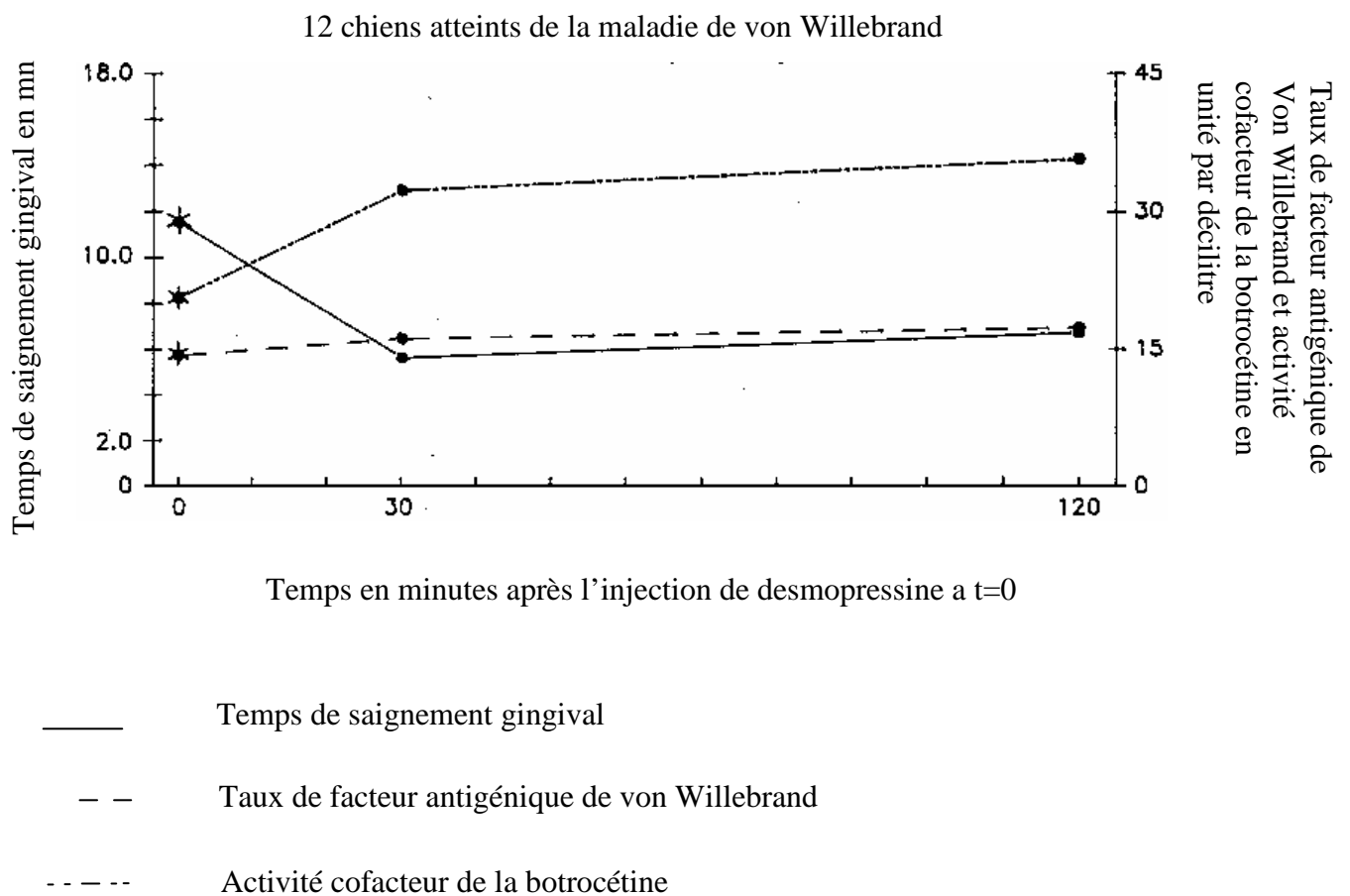
Giger et Dodds (1989) ont étudié deux populations de chiens : 12 chiens sains et 10 dobermans atteints de la maladie de von Willebrand de type 1. Ils ont alors reçu de la desmopressine à la dose de 0.3, 1 et 3 µg/kg. Des prises de sangs ont été réalisées avant l'administration de desmopressine puis 30, 60, 90, 120, et 180 minutes après cette injection. Les tests n'ont alors révélé qu'une faible augmentation de la concentration de facteur de von

Willebrand plasmatique d'environ 50% et 57% par rapport à la valeur de départ pour le groupe témoin et le groupe malade respectivement. La réponse n'a pas différé quelle que soit la dose de desmopressine utilisée. Cette augmentation est donc faible par rapport à celle observée en médecine humaine.

Certains auteurs ont également étudié l'évolution de la concentration plasmatique de facteur de von Willebrand sous sa forme simple ou sous sa forme multimérique : la plus active. Kraus et *al.* (1987 puis 1989) ont menée une étude chez des chiens sains ou atteints de la maladie de von Willebrand de type 1 afin de comparer l'activité du cofacteur de la botrocétine (méthode permettant de déterminer le taux de facteur de von Willebrand sous sa forme multimérique présent dans le plasma) au taux antigénique de facteur de von Willebrand plasmatique déterminé par immunoelectrophorèse (méthode très sensible pour identifier les formes simples) avant et après injection de desmopressine, à la dose de 1µg/kg par voie sous-cutanée ou intravasculaire. Des prises de sang avant et régulièrement après l'injection ont été réalisées. L'activité cofacteur de la botrocétine a augmenté d'une façon plus importante que le taux d'antigène de facteur de von Willebrand après l'injection, aussi bien chez les chiens sains que malades. Le taux de facteur de von Willebrand a moins augmenté que chez l'homme, cependant la forme multimérique du facteur a été relarguée de façon plus abondante que la forme simple. Or cette forme est très active. Dans cette même étude de 1989, Kraus et *al.* ont parallèlement étudié le temps de saignement gingival chez les chiens atteints de la maladie. Ils ont remarqué que ce taux diminue de façon significative : 5.8 minutes en moyenne, 30 minutes après l'injection. Il semble ainsi y avoir une relation inverse (cf figure 14) entre le temps de saignement gingival et l'activité cofacteur de la botrocétine ce qui est concordant avec l'hypothèse de relargage de facteur de von Willebrand sous forme multimérique. Dans cette étude, 3 des chiens malades ont été tranquilisés avec du lenperone et trois autres avec de la xylazine. Or, certaines études auraient montré une interférence entre le lenperone et le taux de facteur de von Willebrand plasmatique. De plus 2 chiens n'ont pas réagi à l'administration de desmopressine. Il y a donc des variations individuelles dont il faut tenir compte. De plus le stress peut être source de relargage de facteur de von Willebrand ce qui peut amplifier les différences obtenues à la fois d'un individu à l'autre et parfois d'une étude à l'autre. Jonhstone et Crane (1987) ont injecté à 8 chiens sains et 7 dobermans atteints de la maladie de von Willebrand de la desmopressine par voie intraveineuse à la dose de 0.6µg/kg. Ils ont déterminé l'activité coagulante du facteur VIII et le taux antigénique de facteur de von Willebrand avant et 1 heure après cette injection. L'activité coagulante du facteur VIII a alors augmenté de 28% chez les chiens sains et de 37% chez les animaux malades.

Figure 15: Evolution du temps de saignement gingival, du taux d'antigène de facteur de von Willebrand et de l'activité cofacteur de la botrocétine suite à l'injection de desmopressine.

D'après Kraus et *al.* (1989)



Or ce facteur de coagulation est impliqué dans la voie intrinsèque. Il n'intervient donc pas dans la coagulation primaire mais son rôle est cependant essentiel à une coagulation normale. Lors de cette expérience le taux antigénique de facteur de von Willebrand a doublé chez les chiens sains comme malade. Cependant pour les animaux malades les auteurs ont constaté une forte variation individuelle.

2) Influence de la desmopressine sur les tests de coagulation.

La vasopressine n'augmente que de peu le taux de facteur de von Willebrand plasmatique chez le chien par rapport à l'Homme. Cependant le temps de saignement gingival est significativement diminué dès 30 minutes après l'injection de desmopressine. Il pourrait donc constituer un traitement « en appoint » par exemple en prévention d'une intervention chirurgicale.

Pour évaluer plus précisément l'influence de la desmopressine sur la coagulation primaire, Callan et Giger (2002) ont utilisé un automate qui détermine le temps de formation d'un caillot sanguin. Ils ont ainsi étudié ce temps de coagulation chez 16 dobermans atteints de la maladie de von Willebrand de type 1 avant et une heure après une injection sous-cutanée de desmopressine à la dose de 1µg/kg. Ils ont remarqué que ce temps diminue alors significativement. Certains facteurs ont donc favorisé la coagulation primaire. Ils ont également essayé de rajouter une dose équivalente de desmopressine in vitro : une heure avant d'effectuer le test de coagulation. Il n'y avait alors plus de différences entre le temps de coagulation avant et après addition de desmopressine. Cela a confirmé l'hypothèse selon laquelle le relargage du facteur de von Willebrand est à l'origine de l'augmentation de coagulabilité car, chez le chien, ce relargage s'effectue quasi-exclusivement au niveau des cellules endothéliales.

L'injection de desmopressine semble être efficace pour le traitement à court terme de la maladie de Von Willebrand de type 1 chez le chien. Cependant aucune étude n'a été menée pour d'autres types de maladie de von Willebrand. Il semble peu probable que cette molécule soit efficace lors de maladie de type 3. Les chiens souffrant de cette forme de maladie dont la race la plus représentée est le Scottish Terrier (Feldman, 2000), sont incapables de produire le facteur de Von Willebrand et la transfusion apparaît donc, en toute probabilité, le seul traitement envisageable.

Conclusion

La vasopressine est une hormone essentielle sécrétée par la neurohypophyse participant à l'homéostasie ionique par son action antidiurétique et vasoconstrictrice. Les animaux atteints de diabète insipides présentent donc une polyuro-polydyspie. Chez ces animaux, un diagnostic précis doit être établi et si un défaut de sécrétion est présent, l'administration de desmopressine reste le traitement de choix.

Par ailleurs, la vasopressine joue de nombreux autres rôles. Le système vasopressinergique fait notamment partie des mécanismes compensateurs lors d'insuffisance cardiaque, ou permet une augmentation du taux de facteur de von Willebrand plasmatique essentiellement sous sa forme multimérique. Les scientifiques ont utilisé l'ensemble de ces observations afin de mettre en place de nouvelles approches thérapeutiques. Des antagonistes de la vasopressine ont donc été étudiés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque. Les études semblent encourageantes. La vasopressine a également été testée sur des chiens atteints de la maladie de von Willebrand de type 1, bien que la réponse soit moins importante que chez les humains, il semble que cette hormone puisse être utilisée en traitement d'appoint dans cette maladie. Enfin, l'intérêt de la vasopressine dans le cadre de la réanimation cardio-pulmonaire est pour l'instant sans réponse puisque aucune étude n'a été menée chez les carnivores domestiques. De nombreuses études doivent encore être menées chez les carnivores domestiques afin d'évaluer l'intérêt thérapeutique de la vasopressine, de ses analogues ou de ses antagonistes dans des affections autres que le diabète insipide.

Bibliographie

AGUILERA G., RABADAN-DIEHL C. (2000) Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul. Pept.* **96**, 23-29

AMERICAN HEART ASSOCIATION. (1992) Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. *J.A.M.A.* **268**, 2171-2302.

AROCH I., MAZAKI-TOVI M., SHEMESH O., SARFATY H., SEGEV G. (2005) Central diabetes insipidus in five cats: clinical presentation, diagnosis and oral desmopressin therapy. *J. Feline. Med. Surg.* **7**, 333-339

BERNARD C. (1859) *Leçon sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*. Cours de médecine du collège de France, 524p

BICHET D.G. (2005) Pharmacologie clinique de la vasopressine www.soc-nephrologie.org (consulté le 21 mai 2007)

BIEWENGA W.J., VAN DEN BROM W.E., MOL J.A. (1987) The use of arginine vasopressin measurements in the polyuric dog. *Tijdschr. Diergeneeskd.* **112**, 117S-1120S.

BREITSCHWERDT E.B., ROOTS C.R. (1979) Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **175**, 181-186

BURNIE A.G., DUNN J.K. (1982) A case of central diabetes insipidus in the cats: diagnosis and treatment. *J. Small Anim. Pract.* **23**, 237-241

CALLAN M.B., GIGER U.R.S (2002) Effect of desmopressin acetate administration on primary hemostasis in Doberman Pinscher with type-1 von Willebrand disease as assessed by a point-of-care instrument. *Am. J. Vet. Res.* **63**, 1700-1706

CORMIER P. (2000) : Facteurs de traduction : du contrôle de la synthèse des protéines au cycle cellulaire et à la tumorigenèse *Med. Sci.* **16**, 378-385

COURT M.H., WATSON A.D.J. (1983) Idiopathic neurogenic diabetes insipidus in a cat. *Aust. Vet. J.* **60**, 245-247

CRONENWETT J.L., BAVER-NEFF B.S., GRECKIN R.J., SHEAGREN J.N. (1986) The role of endorphins and vasopressin in canine endotoxin shock. *J. Surg. Res.* **41**, 609-619

DE BODO R.C. (1944) Antidiuretic action of morphine and its mechanism. *J. Pharmacol.* **85**, 222-233

DE KEIZER Y., RENE P., BELDJORD C., LENNE F., BERTAGNA X. (1998) Overexpression of vasopressin (V3) and corticotrophin-releasing hormone receptor genes in corticotroph tumors. *Clin. Endocrinol.* **49**, 475-482

DU VIGNEAUD V. , LAWLER H.C., POPENOE E.A. (1953) Enzymatic cleavage of glucinamide from vasopressin and a proposed structure for this pressor-antidiuretic hormone of the posterior pituitary. *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 4880

ETTINGER S.T., FELDMAN E.C. (2005) *Textbook of Veterinary Internal Medecine*. 6 ed. Missouri : Elsevier Saunders, 1992p

EVORA P.R.B., PEARSON P.J., RODRIGUES A.J., VIARO F., SCHAFF H.V. (2003) Effect of arginine vasopressin on the canine epicardial coronary artery. Experiments on V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Arq. Bras. Cardiol.* **80**, 483-494

FELDMAN B.F., ZINKL J.G., JAIN N.C. (2000) *Schalm's Veterinary Hematology*. 5 ED; Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1344p

FELDMAN E.C., NELSON R.W. (2004) *Canine and Feline endocrinology and reproduction*. 3 ed. Philadelphia: Saunders, 1104p

FERGUSON D, BIERRY D.N. (1988) Diabetes insipidus and hypocorticism associated with high plasma adrenocorticotropin concentration and a hypothalamic/pituitary mass in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **193**, 835-839

- FJELLESTAD-PAULSEN A., HÖGLUND P., LUNDIN S., PAULSEN O. (1993) Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. *Clin. Endocrinol.* **38**, 177-182.
- FLEEMAN I.M., IRWIN P.J., WEST J. (2000) Effects of an oral vasopressin receptor antagonist (OPC-31260) in a dog with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Aust. Vet. J.* **78**, 825-830
- FONTBONNE A., LEVY X., FONTAINE E., GILSON C. (2007) *Guide Pratique de Reproduction Clinique Canine et Féline* 1 ed.. Paris : Med'com, 272p
- FRAJA A, MARTINI L. (1952) Studies on the relation between the anterior and posterior pituitary. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **28**, 407-410
- GAUERO.H. HENRY J.P. SIEKER H.O. WENDT W.E. (1954) The effect of negative pressure breathing on urine flow. *J. Clin. Invest.* **33**, 287-296
- GHEORGHIADÉ M., NIAZI I., OUYANG J., CZERWIEC F., KAMBAYASHI J.I., ZAMPINO M., *et al.* (2003) Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation.* **107**, 2690-2696
- GREENE C.E., WONG P.L., FINCO D.R. (1979) Diagnosis and treatment of diabetes insipidus in two dogs using two synthetic analogs of antidiuretic hormone. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **15**, 371-377
- GIGER URS, DODDS W.J. (1989) Effect of desmopressin in normal dogs and dogs with von Willebrand's disease. *Vet. Clin. Path.* **18**, 39-42
- HARA Y., MASUDA H., TAODA T., HASEGAWA D., FUJITA Y., NEZU Y., *et al.* (2002) Prophylactic efficacy of desmopressin acetate for diabetes insipidus after hypophysectomy in dog. *J. Vet. Med. Sci.* **65**, 17-22

HARB M.F., NELSON R.W., FELDMAN E.C., SCOTT-MONCRIEFF J.C., GRIFFEY S.M. (1996) Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995) *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **209**, 1884-1888

HARDY R.M., OSBORNE C.A. (1979) Water deprivation test in the dogs: maximal normal values. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **174**, 479-483

HARRIS G. W. (1947) The innervation and action of the neurohypophysis; an investigation using the method of remote control stimulation. *Phil. Trans.* **B232**, 385-441

HELLER H., GINSBURG M. (1966) Secretion, metabolism and fate of the posterior pituitary hormones. In : Harris G.W. et Donovan B.T. *The pituitary gland* vol. 3 London : Butterworths 1966 330-373

HOLLAND R.C. CROSS B.A. SAWYER C.H. (1959) E.E.G. correlates of osmotic activation of neurohypophysial milk-ejection mechanism. *Amer. J. Physiol.* **196**, 796-802

HOUSTON D.M., ALLEN D.G., KRUTH S. A., POOK H., SPINATO M.T., KEOUGH L. (1989) Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a dog. *Can. Vet. J.* **30**, 423-425

JEWELL P.A., VERNEY E.B. (1957) An experimental attempt to determine the site of the neurohypophysial osmoreceptors in the dogs. *Phil. Trans.* **B240**, 197-324

JOHNSTONE I.B., CRANE S. (1987) The effects of desmopressin on plasma factor VIII/von Willebrand factor activity in dogs with von Willebrand's disease. *Can. J. Vet. Res.* **51**, 189-193

JOLES J.A., RIJNBERK A., VAN DEN BROM W.E., DOGTEROM J. (1980) Studies on the mechanism of polyuria induced by cortisol excess in the dog. *Vet. Q.* **2**, 199-205

KEMPPAINEN R.J., CLARK T.P., SARTIN J.L., ZERBE C.A. (1992) Regulation of adrenocorticotropin secretion from cultured canine anterior pituitary cells. *Am. J. Vet. res.* **53**, 2355-2358

KINTZER P.P., PETERSON M.E. (1991) Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med* **5**, 182-190

KLEIN JD, FRÖHLICH O, BLOUNT MA, MARTIN CF, SMITH TD, SANDS JM. (2006) Vasopressin increases plasma membrane accumulation of urea transporter UT-A1 in rat inner medullary collecting ducts. *J. Am. Soc. Nephrol.***17** (10), 2680-2686.

KLISHIECKI A., PICKFORD M., ROTHSCHILD P., VERNEY E.B., (1933) The absorption and excretion of water by the mammal. *Proc. Roy. Soc.* **B112**, 496-547

KNEPPER M.A., NIELSEN. S., CHOU C.L., DIGIOVANNI S.R. (1994) Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin. Nephrol.* **14**, 302-321

KRAUS K.H. (1987) The use of desmopressin in diagnosis and treatment of diabetes insipidus in cats. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.* **9**, 752-756

KRAUS K.H., TURRENTINE M.A., JONHSON G.S. (1987) Multimeric analysis of von Willebrand factor before and after desmopressin acetate (DDAVP) administration intravenously and subcutaneously in male beagle dogs. *Am. J. Vet. Res.* **48**, 1376-1379

KRAUS K.H., TURRENTINE M.A., JERGENS A.E., JONHSON G.S. (1989) Effect of desmopressinacetate on bleeding times and plasma von Willebrand factor in Doberman pinscher dogs with von Willebrand's disease. *Vet. Surg.* **18**, 103-109

KWAAN H.C., BARTELSTONE H.J. (1959) Corticotropin release following injections of minute doses of arginine vasopressin into the third ventricle of the dog. *Endocrinol.* **65**, 982-985

LANDGRAF R., MALKINSON T., HORN T., VEALE W. L., LEDERIS K., PITTMAN Q. J. (1990) *Am. j. physiol.* **27**, R155-R159

LANTZ G.C., IHLE S.L., NELSON R.W., CARLTON W.W., FELDMAN E.C., LOTHROP C.D. *et al.* (1988) Transsphenoidal hypophysectomy in the clinically normal dog. *Am. J. Vet. Res.* **49**, 1134-1142

LEE J. (1966) Neurohypophysial hormones. Their role in oedema of man, with reference to their action on the alimentary canal and on metabolism. . *In* : Harris G.W. et Donovan B.T. *The pituitary gland* vol. 3 London : Butterworths 1966, 374-398

LINDNER K.H., PRENGEL A.W., PFENNINGER E.G., LINDNER I.M., STROHMENGER H.U, GEORGIEFF M. *et al.* (1995) Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* **91**, 215-221

LINDNER K.H., PRENGEL A.W., BRINKMANN A., STROHMENGER H.U., LINDNER I.M., LURIE K.G. (1996) Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann. Intern. Med.* **124**, 1061-1064

LINDNER K.H., DIRKS B., STROHMENGER H.U., PRENGEL A.W., LINDNER I.M., LURIE K.G. (1997) Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet.* **349**, 535-537

LUZIUS H., JANS D.A., GRÛNBAUM E.G., MORITZ A., RASCHER W., FAHRENHOLZ F. (1992) A low affinity vasopressin V2-receptor in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *J. Recept. Res.* **12**, 351-368

MARTINI L. (1966) Neurohypophysis and anterior pituitary activity. . *In* : Harris G.W. et Donovan B.T. *The pituitary gland* vol. 3 London : Butterworths 1966 535-577

MEIJ B.J., VOORHOUT G., INGH T.S.G.A.M., HAZEWINKEL H.A.W., TESKE E., RIJNBERK A. (1998) Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet. Surg.* **27**, 246-261

NAITOH M., SUSUKI H., MURAKAMI M., MATSUMOTO A., ARAKAWA K., ICHIHARA A. *et al.* (1994) Effects of oral AVP receptor antagonists OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* **267**, H2245-H2254

NAKAMURA Y., HANEDA T., OSAKI J., MIYATA S., KIKUCHI K. (2000) Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V(1A) receptor. *Eur. J. Pharmacol.* **10**, 39-48.

NELSON R.W., COUTO C.G. (2003) *Small animal internal medicine* 3^{ed}. Missouri; Mosby, p1362.

NEWELLE-PRICE J., PERRY L., MEDBAK S., MONSON J., SAVAGE M., BESSER M. *et al.* (1997) A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 176-181

ORTH D.N. , MARK E PETERSON, WILLIAM D. DRUCKER (1988) Plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in normal dogs and dogs with Cushing's syndrome: diurnal rhythm and responses to various stimuli *Endocrinol.* **122**, 1250-1262

OLIVER G., SCHÄFER E.A. (1895) On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. *J. Physiol.* **18**, 277-279

PETROVIC A, HAY D. (1961) The direct action of fragments of adult guinea pig hypothalamus on the thyroid of the 14-day embryo in organotype culture. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **253**, 1867-1869.

PETROVIC A, PORTE A. (1963) Recent data on the thyrostimulant action in organ-type culture of hypothalamus fragments of the normal adult guinea pig. *Seances Soc. Biol. Fil.* **157**, 1051-1054.

PHILIPS P.A., ABRAHAMS J.M., KELLYJ., PAXINOS G., GRZONKA Z., MENDELSON F.A. *et al.* (1988) Localization of vasopressin binding sites in rat brain by in vitro autoradiography using a radioiodinated V1 receptor antagonist. *Neuroscience* **27**, 749-761

PICKFORD M. (1966) Neurohypophysis and kidney function. . *In* : Harris G.W. et Donovan B.T. *The pituitary gland* vol. 3 London : Butterworths 1966, 374-398

ROGERS W.A., VALDEZ H., ANDERSON B.C., COMELLA C. (1977) Partial deficiency of antidiuretic hormone in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **170**, 545-547

POUCHELON J.L. (1993) *Cardiologie*. Polycopié. Ecole Vétérinaire d'Alfort, unité pédagogique de affection médicale des équidés et carnivores. 1993, 35p

SCHMITTINGER C.A., ASTNER S., ASTNER L., KÖSSLER J., WENZEL V. (2005) Cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in a dog. *Vet. Anaesth. Analg.* **32**, 112-114.

SLATTER D. (2003) *Textbook of small animal surgery* 3 ed Philadelphia: Saunders 2714p

SLOPER J.C. (1966) The Experimental and cytopathological investigation of neurosecretion in the hypothalamus and pituitary. *In* : Harris G.W. et Donovan B.T. *The pituitary gland* vol. 3 London : Butterworths 1966,131-239

STIELL I.G., HÉBERT P.C., WELLS G.A., VANDEMHEEN K.L., TANG A.S., HIGGINSON L.A. et al. (2001). Vasopressin versus epinephrine for inhospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet.* **358**, 105-109.

TAODA T., HARA Y., MASUDA H., NEZU Y., SANNO N., TERAMOTO A. et al. (2006) Functional and morphological changes in the hypothalamus-pituitary posterior lobe system after hypophysectomy in the dog. *J. Vet. Med. Sci.* **68**, 1-7

THIBONNIER M., AUZAN C., MADHUN Z., WILKINS P., BERTI-MATTERA L., CLAUSER E. (1994) Molecular cloning, sequencing and functional expression of a cDNA encoding the human V1a Vasopressin receptor. *J. Biol. Chem.* **269**, 3304-3310

TIDHOLM A., HÄGGSTRÖM J., HANSSON K., (2005) Vasopressin, cortisol, and catecholamine concentrations in dogs with dilated cardiomyopathy. *Am. J. Vet. Res.* **66** (10), 1709-1717

TOHRN, N.A. (1957) A densimetric method for assay of small amounts of antidiuretic hormone. *J. exp. Med.* **105**, 585-590

TSUGANE S, SUZUKI Y, TAKAYASU M, SHIBUYA M, SUGITA K. (1994) Effects of vasopressin on regional cerebral blood flow in dogs. *J. Auton. Nerv. Syst.* **49** Suppl: S133-136.

VAN DYKE H.B., AMES R.G. (1951) Alcohol diuresis. *Acta. Endocr.*, **7**, 110-1211

VAN VONDEREN I.K., KOOISTRA H.S., TIMMERMANS-SPRANG E.P.M., MEIJ B.P., RIJNBERK A. (2004) Vasopressin response to osmotic stimulation in 18 young dogs with polyuria and polydipsia. *J. Vet. Intern. Med.* **18**, 800-806

VAN VONDEREN I.K., WOLFSWINKEL J., OOSTERLAKEN-DIJKSTERHUIS M.A., RIJNBERK A., KOOISTRA H.S. (2004) Pulsatile secretion pattern of vasopressin under basal conditions, after water deprivation, and during osmotic stimulation in dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* **27**, 1-12

VERNEY E.B. (1947) The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Roy. Soc.* **B135**, 25-106

WEINSTEIN H., BERNE R.M., SACHS H. (1960) Vasopressin in blood: effect of haemorrhage. *Endocrinol.* **66**, 712-718

WENZEL V., LINDNER K.H., KRISMER A.C., MILLER E.A., VOELCKEL W.G., LINGNAU W. (1999) Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* **99**, 1379-1384

WILBUR H. SAWYER. (1966) Neurohypophysial principles of vertebrates . *In* : Harris G.W. et Donovan B.T. *The pituitary gland* vol. 3 London : Butterworths 1966, 307-329

WILLMS C., KIRBY R., RUDLOFF E. (2002) Cardiopulmonary resuscitation update: stepping outside the box. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.* **24**, 922-930

WILSON M. F., BRACKETT D.J., ARCHER L.T., HINSHAW L.B. (1980) Mechanisms of impaired cardiac function by vasopressin. *Ann. Surg.* **191**, 494-497

WINGFIELD W.E., VAN PELT D.R. (1992) Respiratory and cardiopulmonary arrest in dogs and cats: 265 cases (1986-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **200**, 1993-1996

WOODHOUSE S.P., COX S., BOYD P., CASE C., WEBER M. (1995) High dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation* **30**, 243-249

Remerciements

A Monsieur le Professeur de la faculté de Médecine de CRETEIL

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.

A Monsieur Renaud TISSIER, Maître de conférences de l'unité de Pharmacie et Toxicologie

Pour avoir accepté de superviser ce travail.
Amitiés et sincères remerciements.

A Monsieur Dan ROSENBERG, Maître de conférences de l'unité de Médecine

Pour tous les précieux conseils.
Amitiés et sincères remerciements.

Le système arginine vasopressine et sa modulation pharmacologique chez les carnivores domestiques.

NOM et Prénom : SIMON Ludovic

Résumé : La vasopressine est une hormone produite par le système hypothalamo-hypophysaire. Celle-ci a de nombreux rôles physiologiques dont le plus connu est son rôle antidiurétique ce qui lui a valu le nom d'Hormone Anti-Diurétique (AHD). Cette étude a pour objectif de réaliser une revue de la littérature concernant les rôles de cette hormone, les affections dans lesquelles elle est impliquée (diabète insipide, syndrome de sécrétion inapproprié, insuffisance cardiaque), ainsi que ses indications thérapeutiques. L'intérêt thérapeutique de ses analogues est également évoqué, tels que la desmopressine, dans le traitement du diabète. Plus ponctuellement, certaines études humaines et animales ont été menées pour déterminer son application dans le traitement de la maladie de von Willebrand et dans l'arrêt cardio-respiratoire. L'efficacité de ses antagonistes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est enfin discutée.

Mots clés : VASOPRESSINE, HORMONE ANTIDIURETIQUE, DESMOPRESSINE, DIABETE INSIPIDE, CARNIVORE DOMESTIQUE, CHIEN, CHAT

Jury :

Président : Pr.....

Directeur : Dr Renaud TISSIER

Assesseur : Dr Dan ROSENBERG

Adresse de l'auteur :

M. Ludovic SIMON, 31 rue Barbusse 59220 DENAIN

The arginine vasopressine system and its pharmacological modulation in the domestic carnivores.

Surname : SIMON

Given name : Ludovic

Summary : Vasopressin is a hormone synthesized by the hypothalamo-hypophysial system. This hormone has many physiological roles out of the most known is inhibition of diuresis, as its name is also AntiDiurétique Hormone (ADH). The aim of the study is to perform a review of the most of the effects of this hormone, the pathologies in which it is implied (diabetes insipidus, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, cardiac failure), as well as its therapeutic indications or those of its analogues such as the desmopressin in the diabetes insipidus, for the domestic carnivores. Moreover, we will present human and animal studies that carried out to determine its interest in the treatment of von Willebrand disease, and resuscitation. The potential application of its antagonists in the treatment of the cardiac failure will also be discussed.

Keywords : VASOPRESSIN, ANTIDIURETIC HORMONE, DESMOPRESSIN, DIABETES INSIPIDUS, DOMESTIC CARNIVORE, DOG, CAT

Jury :

Président : Pr.....

Director : Dr Renaud TISSIER

Assessor : Dr Dan ROSENBERG

Author's address :

M. Ludovic SIMON, 31 rue Barbusse 59220 DENAIN