

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

ANNEE 2001

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ACTIVITE ALPHA-BLOQUANTE DE LA
NICERGOLINE ET DE L'ALFUZOSINE SUR LE
BAS APPAREIL URINAIRE DE L'ESPECE CANINE**

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Sébastien, David, François VAN KOTE

né le 25 juillet 1972 à Paris (75016)

JURY

Président : M

Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil

Membres

Directeur : M. J.-P. COTARD

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Assesseur : Mme H. COMBRISON

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE : Neuro-anatomie du bas appareil urinaire et physiologie de la miction chez le chien	8
I- Rappels d'anatomie du bas appareil urinaire de la chienne et du chien	9
I-A- Anatomie de la vessie	9
I-A-1- Conformation extérieure et topographie	9
I-A-2- Dimensions et variations physiologiques	9
I-A-3- Structure de la paroi vésicale	9
I-A-4- Cas particulier du trigone vésical et du col vésical	9
I-B- Anatomie de l'urètre	9
I-B-1- Conformation extérieure et topographie	10
I-B-2- Dimensions et variations physiologiques	10
I-B-3- Structure de la paroi urétrale	10
II- Histologie et morphométrie du bas appareil urinaire de la chienne et du chien	11
II-A- Histologie et étude morphométrique de l'urètre et de la vessie chez la chienne	11
II-A-1- Analyse histologique de l'urètre et de la vessie chez la chienne	11
II-A-2- Analyse morphométrique de l'urètre et de la vessie chez la chienne	11
II-B- Histologie et étude morphométrique de l'urètre et de la vessie chez le chien	14
II-C- Histologie et étude morphométrique des structures assurant la continence urinaire	14
III- Innervation du bas appareil urinaire de la chienne et du chien	16
III-A- L'innervation périphérique	16
III-A-1- L'innervation motrice ou centrifuge	16
III-A-2- L'innervation sensitive ou centripète	18
III-A-3- L'innervation intra-pariétale	18
III-B- Le contrôle central de l'activité vésico-sphinctérienne	19
IV- Physiologie du bas appareil urinaire : la mise en jeu de l'activité vésico-sphinctérienne	20
IV-A- Le cycle de fonctionnement vésico-urétral	20
IV-B- Le remplissage vésical : phase de continence urinaire	20
IV-B-1- Notions de biomécanique : à propos de la phase de remplissage	20
IV-B-2- Continence passive : premier temps du remplissage vésical	20
IV-B-3- Continence active : second temps du remplissage vésical	21
IV-C- La vidange vésicale : phase mictionnelle	21
IV-C-1- Notions de biomécanique : à propos de la phase mictionnelle	22
IV-C-2- Déclenchement de la miction : initiation du réflexe mictionnel	22
IV-C-3- Maintien du réflexe mictionnel	22
IV-D- Effets des hormones sexuelles sur le bas appareil urinaire	23
IV-D-1- Effets des hormones sexuelles sur les structures vésicales	23
IV-D-2- Effets des hormones sexuelles sur l'urètre et le col vésical	24
DEUXIEME PARTIE : Les troubles de la miction : présentation, diagnostic, traitement. Zoom sur le profil de pression urétrale	28
I- Etiologie et pathogénie des troubles de la miction dans l'espèce canine	29
I-A- Désordres neurogènes affectant la physiologie urinaire	29
I-A-1- Vessies de type motoneurone central, ou vessies M.N.C.	29
I-A-2- Vessies de type motoneurone périphérique, ou vessies M.N.P.	29
I-A-3- Dyssynergie vésico-sphinctérienne, ou D.V.S.	30

I-A-4- Instabilité vésicale, ou I.V. _____	30
I-B- Désordres non neurogènes affectant la physiologie urinaire _____	31
II- Diagnostic des troubles de la miction dans l'espèce canine _____	32
II-A- Diagnostic clinique _____	32
II-A-1- Anamnèse _____	32
II-A-2- Examen clinique de l'animal _____	32
II-B- Diagnostic différentiel des troubles neurogènes de la miction _____	33
II-B-1- Incontinences urinaires d'origine hormonale _____	33
II-B-2- Incontinences urinaires paradoxales _____	34
II-B-3- Incontinences urinaires d'origine congénitale _____	34
II-B-4- Incontinences urinaires idiopathiques _____	35
II-B-5- Autres troubles non neurogènes de la miction _____	35
II-C- Réalisation d'examens complémentaires _____	35
III- Thérapeutique générale des troubles de la miction dans l'espèce canine _____	37
III-A- Thérapeutique des troubles de la phase de remplissage : favoriser le remplissage vésical _____	37
III-B- Thérapeutique des troubles de la phase mictionnelle : favoriser la vidange vésicale _____	38
III-B-1- Augmentation de la contraction vésicale _____	38
III-B-2- Diminution des résistances urétrales _____	39
IV- Explorations urodynamiques : principe et applications du profil de pression urétrale _____	41
IV-A- Présentation et principe des explorations urodynamiques _____	41
IV-A-1- Présentation des différentes explorations urodynamiques _____	41
IV-A-2- Description du dispositif nécessaire aux explorations urodynamiques _____	44
IV-B- Principes de réalisation d'un profil de pression urétrale : bases de l'urétromanométrie _____	44
IV-B-1- Rappels de physique appliquée à l'urétromanométrie _____	45
IV-B-2- Description des sondes utilisées en urétromanométrie _____	45
IV-B-3- Influence du débit de perfusion sur les valeurs mesurées _____	45
IV-B-4- Influence de la vitesse de retrait du cathéter sur le profil de pression urétrale _____	46
IV-C- Réalisation pratique d'un profil de pression urétrale _____	46
IV-C-1- Tranquillisation des animaux pour l'obtention d'un profil de pression urétrale _____	46
IV-C-2- Modalités d'enregistrement d'un profil de pression urétrale _____	47
IV-D- Lecture et interprétation d'un profil de pression urétrale _____	47
IV-D-1- Mesure et calcul des paramètres urodynamiques à partir d'un enregistrement _____	47
IV-D-2- Reproductibilité du profil de pression urétrale _____	48
IV-D-3- Interprétation d'un profil de pression urétrale normal _____	49
IV-E- Utilisation diagnostique du profil de pression urétrale en médecine vétérinaire _____	51
IV-E-1- Obstruction urétrale mécanique _____	51
IV-E-2- Obstruction urétrale fonctionnelle _____	51
IV-E-3- Dyssynergie vésico-sphinctérienne (ou D.V.S.) _____	51
IV-E-4- Insuffisance ou incompétence urétrale _____	51
TROISIEME PARTIE : Les α-bloquants et la notion d'urosélectivité _____	54
I- Caractéristiques et effets des substances α-bloquantes. Présentation détaillée de la nicergoline et de l'alfuzosine _____	55
I-A- Généralités sur les α-bloquants _____	55

I-B- Effets des α-bloquants dans l'organisme	55
I-B-1- Effets des α -bloquants sur le système cardio-vasculaire	55
I-B-2- Autres effets des α -bloquants sur l'organisme	56
I-C- Principales familles d'α-bloquants et leurs caractéristiques générales	56
I-C-1- Phénoxybenzamine et apparentés	56
I-C-2- Phentolamine et tolazoline	56
I-C-3- Prazosine et apparentés : famille d'appartenance de l'alfuzosine	57
I-C-4- Alcaloïdes de l'ergot : famille d'appartenance de la nicergoline	57
I-D- Présentation détaillée de la nicergoline et de l'alfuzosine, $\alpha 1$-bloquants de référence en urologie canine	58
I-D-1- La nicergoline	58
I-D-2- L'alfuzosine	61
II- La notion d'urosélectivité et la caractérisation des sous-types d'α-adrénorécepteurs du bas appareil urinaire	66
II-A- Quelques travaux expérimentaux à la base de la caractérisation des adrénorécepteurs du bas appareil urinaire	66
II-A-1- Le sous-type $\alpha 1A$ semble prédominant dans la contraction noradrénergique de l'urètre	66
II-A-2- Le sous-type $\alpha 1A$: une action urétrale majeure, des effets vasculaires limités	67
II-A-3- Le sous-type $\alpha 1L$: vrai responsable de la contraction noradrénergique de l'urètre ?	67
II-B- L'amélioration de la thérapeutique des troubles de la miction nécessite le développement de la notion d'urosélectivité	68
II-C- Urosélectivité pharmacologique	69
II-C-1- Rappels sur les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs	69
II-C-2- $\alpha 1$ -adrénorécepteurs de la prostate et de l'urètre	70
II-C-3- $\alpha 1$ -adrénorécepteurs du système cardio-vasculaire	71
II-C-4- $\alpha 1$ -adrénorécepteurs du système nerveux	71
II-C-5- $\alpha 1$ -adrénorécepteurs localisés dans le reste de l'organisme	71
II-C-6- Urosélectivité pharmacologique : application à l'alfuzosine	71
II-D- Urosélectivité physiologique ou fonctionnelle	72
II-D-1- Quelques travaux expérimentaux illustrant la notion d'urosélectivité fonctionnelle	72
II-D-2- Intérêt de la notion d'urosélectivité fonctionnelle	73
II-D-3- Urosélectivité fonctionnelle : application à l'alfuzosine	73
II-E- Urosélectivité clinique	76
II-E-1- Intérêt de la notion d'urosélectivité clinique	76
II-E-2- Urosélectivité clinique : application à l'alfuzosine	76
QUATRIEME PARTIE : Etude expérimentale de l'activité de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le profil de pression urétrale dans l'espèce canine	80
I- Animaux, matériel et méthodes	81
I-A- Animaux utilisés	81
I-B- Matériel nécessaire et mesures réalisées	81
I-C- Méthodes appliquées : description des protocoles	82
I-C-1- Premier protocole expérimental : administration orale des molécules testées	83
I-C-2- Second protocole expérimental : administration intraveineuse des molécules testées	83
I-C-3- Description du déroulement d'un tracé de profil de pression urétrale	84
I-C-4- Interprétation d'un tracé de profil de pression urétrale	84
I-D- Outils statistiques	87

II- Résultats expérimentaux	88
II-A- Pressions maximales de clôture et longueur fonctionnelle de l'urètre pour les profils de pression urétrale témoins	88
II-B- Pressions maximales de clôture et longueur fonctionnelle de l'urètre pour les profils de pression urétrale du protocole par voie orale	88
II-B-1- Pressions maximales de clôture de l'urètre (P.M.C.U.)	88
II-B-2- Longueurs fonctionnelles de l'urètre (Lf)	91
II-C- Pressions maximales de clôture et longueur fonctionnelle de l'urètre pour les profils de pression urétrale du protocole par voie intraveineuse	91
II-C-1- Pressions maximales de clôture de l'urètre (P.M.C.U.)	91
II-C-2- Longueurs fonctionnelles de l'urètre (Lf)	93
II-D- Localisation fonctionnelle du pic de pression urétrale	93
II-D-1- Pour les profils urétraux témoins	93
II-D-2- Pour les profils urétraux suite à l'administration de nicergoline	94
II-D-3- Pour les profils urétraux suite à l'administration d'alfuzosine	95
II-E- Paramètres cardio-vasculaires pour le protocole par voie intraveineuse	96
II-E-1- Fréquence cardiaque	96
II-E-2- Pression artérielle	97
II-F- Dosages hormonaux : détermination des phases du cycle sexuel des chiennes	98
III- Discussion	100
III-A- A propos de l'influence des hormones sexuelles sur la fonction urétrale	100
III-B- A propos de l'influence de l'anesthésique utilisé	101
III-C- A propos des profils urétraux témoins et de la validation du protocole	102
III-D- A propos des longueurs fonctionnelles urétrales	102
III-D-1- Pour le protocole par voie intraveineuse	102
III-D-2- Pour le protocole par voie orale	102
III-E- A propos des pressions maximales de clôture de l'urètre	103
III-E-1- Pour le protocole par voie intraveineuse	103
III-E-2- Pour le protocole par voie orale	104
III-E-3- Quelques facteurs pouvant expliquer les résultats obtenus	104
III-F- A propos de la localisation fonctionnelle du pic de pression urétrale	106
III-G- A propos des paramètres cardio-vasculaires lors du protocole par voie intraveineuse	107
III-G-1- Fréquence cardiaque	107
III-G-2- Pression artérielle	107
III-H- A propos de la notion d'urosélectivité	108
CONCLUSION GENERALE	110
BIBLIOGRAPHIE	112

INTRODUCTION

Les affections du bas appareil urinaire dans l'espèce canine sont généralement responsables de troubles de la miction, fréquent motif de consultation : les troubles neurogènes, souvent liés à des causes traumatiques ou tumorales, sont à distinguer d'autres origines, inflammatoires, infectieuses, congénitales ainsi que les lithiases.

Les divers symptômes urinaires observés, de la dysurie à l'incontinence urinaire, correspondent toujours à une altération du bon fonctionnement vésico-sphinctérien, unité fonctionnelle du tractus urinaire inférieur.

Les troubles neurogènes de la miction concernant la phase de vidange vésicale sont dus à des résistances urétrales excessives et / ou à des contractions insuffisantes de la vessie : un traitement s'impose alors afin de restaurer des mictions complètes et efficaces, et d'éviter des conséquences fonctionnelles au niveau du tractus urinaire inférieur qui tendent à aggraver la situation initiale.

La thérapeutique de ces troubles neurogènes de la phase mictionnelle utilise majoritairement des substances α -bloquantes chez le chien : principalement l'alfuzosine et la nicergoline, α 1-bloquants de référence en urologie vétérinaire, et qui donnent des résultats très satisfaisants en pratique canine.

Ces deux α -bloquants favorisent l'écoulement de l'urine et diminuent les symptômes urinaires en provoquant un relâchement de la musculature lisse urétrale, par leur action sur les adrénorécepteurs de l'urètre. Or, chez le chien, rares sont les preuves du mode d'action supposé de ces α -bloquants sur le tractus urinaire inférieur, c'est-à-dire une baisse des pressions urétrales, et l'utilisation de ces substances reste essentiellement empirique dans l'espèce canine.

Nous nous proposons donc, dans notre travail expérimental, d'étudier l'activité α -bloquante sur le bas appareil urinaire dans l'espèce canine, chez la chienne en particulier, de deux molécules très utilisées dans ce domaine : la nicergoline et l'alfuzosine.

Dans une première partie, nous allons présenter les particularités neuro-anatomiques et morphologiques du tractus urinaire inférieur dans l'espèce canine, sa physiologie et les bases du fonctionnement vésico-sphinctérien.

La deuxième partie s'ouvre sur une étude des troubles de la miction : les affections dominantes, la conduite diagnostique et la thérapeutique générale de ces troubles sont abordées, avant de proposer une présentation des explorations urodynamiques, particulièrement adaptées à l'étude de ces troubles de la miction.

Dans la troisième partie, la classe thérapeutique des α -bloquants est d'abord présentée, avant des chapitres approfondis sur les deux molécules α -bloquantes de référence en urologie canine : la nicergoline et l'alfuzosine. La notion d'urosélectivité, particulièrement intéressante pour les molécules à visée thérapeutique comme les α -bloquants, est ensuite développée, liée à la caractérisation des récepteurs adrénergiques du bas appareil urinaire.

La dernière partie expose enfin notre étude expérimentale stricto sensu : la fonction urétrale de chiennes non stérilisées et en bonne santé est appréciée par la réalisation de profils de pression urétrale, avant et après un traitement par la nicergoline ou l'alfuzosine, administrées par voie orale. Le deuxième volet de notre travail consiste en un protocole similaire, avec une administration par voie intraveineuse des deux même molécules.

PREMIERE PARTIE : Neuro-anatomie du bas appareil urinaire et physiologie de la miction chez le chien

Dans cette première partie, nous allons d'abord préciser les données anatomiques, morphométriques et histologiques du tractus urinaire inférieur chez le chien, à la base du fonctionnement physiologique urinaire.

L'innervation du bas appareil urinaire est ensuite détaillée, avec une étude plus approfondie du système neurovégétatif, particulièrement mis à contribution dans la physiologie de la miction et le fonctionnement vésico-sphinctérien.

Les facteurs physiologiques agissant sur l'état fonctionnel du tractus urinaire inférieur concluent cette première partie.

I- Rappels d'anatomie du bas appareil urinaire de la chienne et du chien

Le bas appareil urinaire comprend la vessie, qui se prolonge caudalement par le col vésical, structure de transition vers l'urètre, celui-ci se terminant par le méat urinaire.

I-A- Anatomie de la vessie

La vessie est l'organe de stockage de l'urine.

I-A-1- Conformation extérieure et topographie

La position normale de la vessie est intra-abdominale, mais peut toutefois varier en fonction de son état de réplétion.

Sa forme est ovoïde, à grand axe antéro-postérieur. La vessie est constituée d'un pôle crânial, d'un corps -recevant dorsalement les deux uretères- et d'un col, en continuité avec l'urètre.

I-A-2- Dimensions et variations physiologiques

Les dimensions de la vessie varient évidemment en fonction du format du chien, et surtout en fonction de son état de réplétion.

Pour un chien de format moyen (environ 12 kg), la vessie vide présente un diamètre approximatif de 2 centimètres pour une longueur de 2 à 4 centimètres ; le diamètre maximal de la même vessie en état de réplétion peut atteindre 18 centimètres.

I-A-3- Structure de la paroi vésicale

La paroi vésicale est composée d'une séreuse, d'une musculuse nommée detrusor et d'une muqueuse, constituée d'un épithélium pluristratifié pavimenteux.

La musculuse se compose de 3 couches musculaires lisses très intriquées : 2 couches longitudinales, interne et externe, et une couche circulaire ; à la jonction vésico-urétrale, toutes les fibres prennent une orientation circulaire, entrant dans la composition du système sphinctérien.

I-A-4- Cas particulier du trigone vésical et du col vésical

La jonction vessie - urètre correspond au col vésical, dont la structure est indiscernable du detrusor, mais dont le rôle physiologique est fondamental dans la fonction sphinctérienne. La musculature lisse qui le compose, se prolongeant dans l'urètre, se situe dans la vessie sur la face dorsale.

Une zone triangulaire peut être délimitée par les deux ostiums urétéraux et l'abouchement de l'urètre dans la vessie : le trigone vésical. La distinction entre le trigone superficiel et le trigone profond est parfois réalisée, différenciés surtout par la population de récepteurs présents.

I-B- Anatomie de l'urètre

L'urètre forme un conduit du col vésical au méat urinaire, se comportant comme un canal à parois élastiques.

I-B-1- Conformation extérieure et topographie

Chez le mâle, l'urètre est constitué d'un urètre prostatique (intra-pelvien, en continuité avec le col vésical : il traverse la prostate), d'un urètre membraneux (intra-pelvien, allant du bord postérieur de la prostate au bulbe urétral du pénis) et d'un urètre pénien (ou spongieux, parcourant le pénis jusqu'à son extrémité). L'urètre membraneux suit l'arcade ischiatique, puis s'incurve ventralement pour donner l'urètre pénien.

Chez la femelle, l'urètre est très court, intra-pelvien (il correspond en fait au segment prostatique du mâle) : il s'abouche distalement sur le plancher du vestibule, au niveau d'un tubercule en avant du clitoris.

I-B-2- Dimensions et variations physiologiques

La longueur de l'urètre chez le mâle varie de 10 à 35 centimètres suivant le format du chien. Chez la femelle, la longueur urétrale varie moins, pouvant aller d'environ 6 à 10 centimètres.

Chez le mâle comme chez la femelle, le diamètre de l'urètre, variant peu le long du segment urétral, est évalué à environ 0.5 centimètre. D'une manière physiologique, la lumière urétrale peut être obstruée par des plis longitudinaux en dehors des mictions ; de plus, la miction, l'érection et l'éjaculation chez le mâle, sont des phénomènes pouvant modifier le diamètre de la lumière urétrale.

I-B-3- Structure de la paroi urétrale

La paroi urétrale se compose d'une séreuse, d'une musculieuse à composantes lisse et striée, d'une sous-muqueuse richement vascularisée (notion de "plexus vasculaire"), comportant des nodules lymphatiques, et d'une muqueuse, constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié (figure 1).

La musculieuse est divisée en une couche musculaire striée, formant distalement le sphincter externe de l'urètre, et en une couche musculaire lisse, prolongement de la musculieuse vésicale avec laquelle elle forme le sphincter interne de l'urètre. La disposition des couches de fibres musculaires rappelle celle observée au niveau de la paroi vésicale : deux couches longitudinales obliques interne et externe et une couche moyenne de fibres circulaires.

La vessie apparaît anatomiquement comme l'organe responsable du stockage de l'urine, l'urètre comme une structure permettant l'exonération urinaire et son contrôle.

Nous verrons un peu plus loin que la vessie et l'urètre contribuent à une réelle unité fonctionnelle : l'appareil vésico-sphinctérien qui assure les mécanismes de continence urinaire et de miction.

II- Histologie et morphométrie du bas appareil urinaire de la chienne et du chien

Nous allons ici étudier les composantes tissulaires présentes, ainsi que leur importance relative pour le volume qu'elles représentent, dans la vessie et l'urètre de la chienne en particulier, puis du chien plus succinctement. La constitution des parois des structures composant le tractus urinaire inférieur conditionne nécessairement le rôle et le fonctionnement de l'appareil vésico-sphinctérien.

II-A- Histologie et étude morphométrique de l'urètre et de la vessie chez la chienne

II-A-1- Analyse histologique de l'urètre et de la vessie chez la chienne

Au niveau de l'urètre, un épithélium transitionnel épais de 2 à 3 couches cellulaires, borde la lumière : l'épithélium s'épaissit un peu dans le col vésical, mais surtout dans le corps de la vessie (3 à 5 couches cellulaires).

Autour de l'épithélium urétral s'organise une sous-muqueuse épaisse, fournie en fibres de collagène (sans orientation particulière) et en fibres élastiques, obliques ; le plexus vasculaire traverse la sous-muqueuse de l'urètre, nettement présent ici mais plus rare dans le col vésical et absent du corps de la vessie. Ce plexus vasculaire correspond à un ensemble de sinus veineux, chacun bordé par une couche de cellules endothéliales entourées de fibres élastiques et collagènes.

Les fibres musculaires lisses apparaissent très imbriquées avec le tissu conjonctif ainsi qu'avec le plexus vasculaire.

La musculature lisse est épaisse dans la paroi urétrale et vésicale.

La musculature lisse du corps de la vessie est composée de couches interne et externe de faisceaux musculaires obliques, avec entre elles, une couche épaisse dont les fibres présentent une orientation essentiellement circulaire.

La musculature lisse du col vésical et de l'urètre proximal est composée de couches interne et externe minces et discontinues : plus distalement, la couche oblique interne persiste le long de l'urètre en faisceaux isolés et la couche externe disparaît.

Le muscle lisse de l'urètre montre ensuite une forte prédominance de la musculature lisse circulaire, en continuité avec la couche circulaire des fibres vésicales. Plus distalement, les fibres musculaires lisses, plus rares, prennent une orientation oblique.

Enfin, la musculature lisse urétrale longitudinale est inconstante.

L'étude de l'orientation des fibres musculaires lisses s'avère délicate, au niveau de la préparation tissulaire en particulier : d'autres travaux semblent montrer une orientation moins oblique mais plus longitudinale d'une partie de la musculature lisse urétrale...

La musculature striée, ou muscle strié, de l'urètre apparaît à mi-urètre et augmente progressivement dans la moitié distale de l'urètre : elle est localisée au contact de la surface "abaxiale" de la musculature lisse, pour la remplacer au niveau de l'urètre terminal, en encerclant l'urètre et le vagin.

II-A-2- Analyse morphométrique de l'urètre et de la vessie chez la chienne

L'étude morphométrique de l'urètre de chienne en bonne santé permet d'approfondir les connaissances anatomiques, avec un intérêt de plus dans le domaine médical humain, la ressemblance anatomique étant démontrée entre l'urètre de chienne et de femme. Cette méthode est utilisable pour comparer les urètres sains de différentes espèces ou pour détecter des affections, par modifications des proportions normales selon AUGSBURGER et al. (7) : l'intérêt est prédominant pour des organes comme l'urètre, avec une organisation structurale simple.

Comme le montrent les travaux de CRAIG CULLEN et al. (14), l'étude morphométrique revient à diviser

le prélèvement vessie-urètre de chiennes euthanasiées en segments de longueur équivalente, puis de pratiquer des sections transverses : les préparations tissulaires font alors l'objet d'une détermination des volumes relatifs des composantes anatomiques : musculature lisse, musculature striée, épithélium, plexus vasculaire, fibres élastiques (du tissu conjonctif), etc. et lumière urétrale (diamètre).

Au niveau morphométrique, le tissu conjonctif contribue majoritairement au volume de la paroi urétrale, viennent ensuite par ordre décroissant d'importance volumétrique la musculature, l'épithélium, puis les vaisseaux sanguins et les nerfs.

Dans l'urètre proximal, le tissu conjonctif constitue environ 70 % du volume pariétal (dont 1.5 % de fibres élastiques), devant la musculature lisse qui représente environ 25 % puis l'épithélium, seulement 2 %.

Dans l'urètre moyen, la distribution tissulaire est similaire, avec en plus la présence de la musculature striée, représentant environ 8 % du volume global de la paroi.

Dans l'urètre distal, le volume relatif de la musculature striée (environ 22 %) dépasse même celui de la musculature lisse, ne représentant plus qu'environ 11 % du volume pariétal. Le volume musculaire total de l'urètre distal est d'ailleurs supérieur proportionnellement à celui de l'urètre proximal.

Au sein même de la prostate, les fibres musculaires lisses représentent environ 40 % du volume total prostatique.

Le plexus vasculaire (ou stratum cavernosum) a une importance variable selon l'animal, sous l'influence de la perfusion tissulaire et de la distension vasculaire, dépendant de nombreux facteurs. L'importance fonctionnelle et le rôle physiologique du stratum cavernosum restent des sujets à approfondir : la contribution de l'état de réplétion des sinus veineux aux variations de la lumière urétrale est parfois avancée. Le volume du plexus vasculaire semble stable tout au long de l'urètre (avec une localisation préférentielle dans sa moitié proximale), peu important dans le col vésical et quasi-inexistant dans le corps de la vessie.

Le volume de l'épithélium ainsi que le diamètre de la lumière sont réguliers le long de l'urètre ; l'épithélium semble juste plus épais dans la zone du col vésical.

Des mesures réalisées sur 6 chiennes de race Beagle donnent des résultats similaires, illustrés dans la figure 2.

Au plan histologique, le col vésical apparaît comme une zone de transition entre le corps de la vessie et l'urètre proximal : les volumes relatifs de l'épithélium et de la musculature lisse du col sont supérieurs au cas de l'urètre (et inférieurs à ceux de la vessie), les volumes du tissu conjonctif et des fibres élastiques sont eux inférieurs au cas de l'urètre (mais supérieurs à ceux de la vessie).

La jonction vésico-urétrale est en effet difficile à déterminer précisément chez la chienne, car la transition se réalise progressivement. Dans leur étude morphométrique, CRAIG CULLEN et al.(14) font correspondre au col vésical le sixième crânial de la distance entre les orifices urétéraux et l'orifice urétral externe.

Cette division en 6 segments de même longueur de l'urètre permet une approche intéressante du fonctionnement urétral, avec une prédominance de la musculature striée se concentrant sur les 40 % distaux de l'urètre; des travaux antérieurs délimitaient un sphincter strié au tiers moyen de l'urètre.

En conclusion, la musculature lisse représente en volume environ la moitié de la paroi du corps de la vessie, le tiers de la paroi du col vésical, le quart de la paroi de l'urètre proximal et est quasi-absente de l'urètre terminal. La musculature striée est présente dans la moitié distale de l'urètre, avec un volume musculaire total (lisse + strié) représentant environ un tiers du volume de la paroi. Au niveau de l'urètre terminal, le muscle strié urétral entoure l'urètre et le vagin.

Une grande variabilité morphologique de l'urètre a pu être observée chez la chienne selon les individus, avec une limite assez incertaine entre la vessie et l'urètre.

Des différences morphologiques entre l'urètre de chienne et de la femme peuvent être notées pour remarque : la musculature striée prédomine dans le quart distal de l'urètre de chienne, alors qu'elle est surtout présente à mi-urètre chez la femme. Les autres caractéristiques sont similaires.

II-B- Histologie et étude morphométrique de l'urètre et de la vessie chez le chien

Sans développer autant les caractères histologiques et morphométriques de l'urètre et de la vessie chez le chien mâle, notons que les composantes tissulaires sont identiques à la femelle, mais leur distribution est souvent différente.

L'urètre pelvien du chien est ici divisé en trois segments : col vésical-urètre proximal, urètre prostatique et urètre post-prostatique ou membraneux.

Comme chez la femelle, l'étude est d'autant plus intéressante que la comparaison de la vessie et de l'urètre entre le chien mâle et l'homme montre une similitude anatomique certaine ; des différences sont surtout observées au niveau du développement des glandes séminales et bulbo-urétrales.

La distinction histologique est d'abord délicate entre le corps de la vessie, le col vésical et l'urètre proximal. Seul l'urètre post-prostatique est bien défini morphologiquement.

Par rapport à la femelle, la musculature lisse principale du col vésical-urètre proximal chez le mâle est composée de couches obliques en relation étroite avec le muscle trabéculaire de la prostate, avec superficiellement quelques faisceaux musculaires longitudinaux. Au sein de la prostate, la musculature lisse est associée à des trabécules séparant les lobules glandulaires, avec la formation d'un fin sphincter lisse crânial, en relation avec l'urètre. L'urètre moyen prostatique contient peu de musculature lisse, l'urètre prostatique caudal nettement plus, avec une orientation longitudinale ou autour des lobules prostatiques. L'urètre post-prostatique ne contient que quelques faisceaux lisses longitudinaux.

La musculature striée apparaît dans la région prostatique caudale : elle se développe superficiellement par rapport à la musculature lisse, et s'élargit dans l'urètre post-prostatique en faisceaux obliques et surtout circulaires.

Ainsi, la musculature lisse est prédominante dans le corps de la vessie (52 % du volume pariétal) et, dans une moindre mesure, dans le segment col vésical - urètre proximal.

Elle est surtout associée dans l'urètre prostatique aux trabécules entourant les lobules prostatiques, ne formant qu'un faible arrangement circulaire autour de l'urètre. Dans le tiers caudal de l'urètre prostatique, les musculatures lisse et striée occupent un volume semblable.

L'urètre post-prostatique est caractérisé par la prédominance de la musculature striée (plus de 50 % du volume pariétal), avec cependant la présence nette de musculature lisse dans son tiers proximal. Le plexus vasculaire (stratum cavernosum) est bien développé dans l'urètre post-prostatique.

La répartition de la musculature lisse au niveau urétral chez le mâle montre la prédominance d'une fermeture passive de la lumière de l'urètre prostatique, avec un rôle important des fibres élastiques. Cela est complété par la contraction sous commande orthosympathique des couches musculaires lisses qui ferment efficacement le segment col vésical - urètre proximal, assez crânialement. Les travaux de CRAIG CULLEN et al.(14) montrent de plus que certaines fibres musculaires de ce segment vésico-urétral jouent un rôle mécanique mixte, permettant ainsi une bonne coordination de l'appareil vésico-sphinctérien : les fibres se contractent lors de la phase de continence active et s'étirent lors de la phase de vidange.

II-C- Histologie et étude morphométrique des structures assurant la continence urinaire

Le sphincter urétral interne, ou sphincter lisse, est composé de deux couches musculaires : l'une longitudinale ou oblique, et l'autre circulaire. Ces couches musculaires lisses sont très imbriquées et leur rôle respectif pas encore complètement élucidé; elles entourent le col vésical et se prolongent dans la partie crâniale de l'urètre. Le sphincter lisse constitue une unité fonctionnelle dotée d'une innervation réciproque, même si sa délimitation précise au niveau anatomique ou histologique s'avère délicate. Tous les constituants de la paroi urétrale (tissu conjonctif et plexus vasculaire en particulier) jouent un rôle dans le fonctionnement sphinctérien de l'urètre proximal.

Le sphincter urétral externe, ou sphincter strié, entoure chez le mâle l'urètre membraneux; chez la femelle, ce sphincter est présent dans la moitié distale de l'urètre, surtout dans le quart distal. Il constitue une unité anatomique et physiologique à part entière : le fonctionnement de ce sphincter est cependant intermittent

et transitoire (prédominance pour environ 75 % de fibres musculaires de type II, pourvues d'une contraction de courte durée), essentiel en cas d'urgence, dans les situations de stress, lorsque les autres facteurs de continence urinaire ont été dépassés.

La tunique musculaire située entre ces deux formations oblitère la lumière urétrale en dehors des mictions, avec la contribution des différents composants tissulaires (dont les fibres élastiques du tissu conjonctif) de l'urètre. Tous ces mécanismes constituent un facteur important de la continence urinaire.

Pour comparer les mécanismes permettant la continence urinaire chez le mâle et la femelle, il faut noter que la chienne présente un long sphincter lisse (du col vésical à mi-urètre), progressivement remplacé, caudalement, par le muscle strié. Chez le mâle, le sphincter lisse est plus court (col vésical et urètre proximal court), suivi plus caudalement par un long et épais sphincter strié dans l'urètre pelvien post-prostatique (volume du sphincter strié supérieur chez le mâle par rapport à la chienne). Notons de plus que le sphincter proximal du mâle est un sphincter "sexuel", évitant une éjaculation rétrograde.

Les fibres élastiques sont présentes sur toute la longueur de l'urètre, particulièrement uniformes et développées chez la femelle. Le diamètre de la lumière urétrale est très régulier tout le long de l'urètre de la chienne, mais présente plus de variations chez le chien. Les comparaisons sont toutefois délicates, compte tenu des différences anatomiques entre les deux sexes (prostate, musculature striée).

Toutefois, chez la femelle comme chez le mâle, la résistance urétrale se révèle être maximale dans la zone où la musculature striée s'ajoute à une musculature lisse. Les sphincters urétraux correspondent en effet davantage à des entités fonctionnelles qu'à de réelles structures anatomiques bien délimitées.

La croissance de la muqueuse urétrale est hormono-dépendante et dépend en particulier de la concentration locale de l'hormone du sexe de l'animal.

La continence urinaire semble dépendre essentiellement, comme nous allons le voir un peu plus tard, d'une composante passive - par la présence des fibres élastiques et du plexus vasculaire tout au long de l'urètre - et d'une composante active, représentée par des actions très complémentaires de la musculature lisse et de la musculature striée : une action régulière et durable de la musculature lisse formant une couche épaisse dans la moitié proximale de l'urètre et un fonctionnement rapide mais intermittent de la musculature striée dans l'urètre distal.

III- Innervation du bas appareil urinaire de la chienne et du chien

Dans les conditions normales, l'appareil vésico-sphinctérien assure le remplissage de la vessie et sa vidange grâce à une activité coordonnée. Ces phénomènes sont sous le contrôle de régulations nerveuses complexes, faisant intervenir une innervation périphérique spécifique, des centres médullaires et des centres supérieurs.

Nous allons donc étudier l'innervation périphérique du bas appareil urinaire, puis le contrôle de son activité par les centres médullaires et supra-médullaires. Des données préciseront enfin l'état actuel des connaissances sur le système neurovégétatif.

III-A- L'innervation périphérique

L'innervation périphérique comporte une innervation motrice (ou centrifuge), une innervation sensitive (ou centripète) et une innervation intra-pariétale au niveau des organes du tractus urinaire inférieur.

Cette organisation est parfaitement synthétisée par COTARD (13).

III-A-1- L'innervation motrice ou centrifuge

L'innervation motrice, ou centrifuge, est composée d'une innervation végétative - fibres orthosympathiques et fibres parasympathiques - et d'une innervation somatique.

La composante neurovégétative est illustrée dans les figures 3 et 4.

III-A-1-a- L'innervation motrice orthosympathique

Les fibres orthosympathiques innervant le bas appareil urinaire sont issues de centres médullaires localisés entre L1 et L4 chez le chien. Le système neurovégétatif orthosympathique se divise alors en des ganglions constituant une chaîne latérovértébrale de chaque côté du rachis et en des ganglions pré-viscéraux plexiformes, ventraux par rapport au rachis. Après relais dans le ganglion mésentérique caudal, les fibres orthosympathiques forment les nerfs hypogastriques innervant la vessie et le muscle lisse urétral, par l'intermédiaire du plexus hypogastrique (recevant par ailleurs un rameau des nerfs honteux internes) ou de ganglions juxta-viscéraux, petits relais au contact des viscères. L'interaction entre les nerfs hypogastriques et l'effecteur musculaire lisse vésical ou urétral s'établit par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques : des récepteurs de type β_2 pour le detrusor, et de type α_1 pour le col vésical et l'urètre proximal.

Des adrénorécepteurs de type α_2 sont également décrits mais ne présentent pas d'importance fonctionnelle notable.

La stimulation des nerfs hypogastriques entraîne un relâchement du detrusor et renforce la contraction du sphincter lisse urétral; la noradrénaline est le neuromédiateur de cette réponse. Les nerfs hypogastriques sont ainsi nommés "nerfs du remplissage vésical". Le système nerveux orthosympathique α -adrénergique apparaît essentiel pour le maintien de la pression urétrale. Les nerfs hypogastriques prennent également relais dans le ganglion pelvien (ganglion parasympathique), ce qui permet l'inhibition de l'activité parasympathique pendant la phase de remplissage. Il semble que la réponse α -adrénergique soit dépendante de la concentration locale en œstrogènes chez la femelle et en testostérone chez le mâle; la réponse β -adrénergique serait renforcée par la concentration locale en progestérone.

III-A-1-b- L'innervation motrice parasympathique

Les fibres parasympathiques innervant le bas appareil urinaire sont issues des segments médullaires sacrés de S1 à S3 et forment les nerfs pelviens. Les fibres pré-ganglionnaires suivent le trajet du nerf honteux interne et du nerf anal avant de donner les nerfs pelviens, puis traversent sans relais le plexus hypogastrique. Ces fibres font relais dans les ganglions pelviens et à l'intérieur même de la paroi vésicale. Des fibres post-ganglionnaires courtes sont présentes au sein même de la paroi, mêlées aux fibres orthosympathiques.

La stimulation des nerfs pelviens déclenche la contraction du detrusor et l'inhibition de l'activité sympathique locale. Le neuromédiateur de cette réponse est l'acétylcholine; une action probable d'un médiateur purinergique, tel l'adénosine triphosphate (A.T.P.), est suspectée. Les nerfs pelviens peuvent ainsi être considérés comme les "nerfs de la vidange vésicale".

Différents travaux expérimentaux, comme ceux de DEPLANNE et al. (16), semblent mettre en évidence des contractions et des relâchements non-adrénergiques non-cholinergiques (N.A.N.C.). Au niveau urétral, les stimulations cholinergiques in vivo déclenchent des réponses complexes, sans modifications significatives de la résistance urétrale. In vitro, les agonistes cholinergiques provoquent une contraction de l'urètre, mais il apparaît que cette augmentation de la pression urétrale n'est pas modifiée par les α -bloquants ni par l'atropine...

La notion d'interdépendance des systèmes orthosympathique et parasympathique dans les parois de la vessie et de l'urètre est d'acquisition récente. Divers travaux ont permis de mettre en évidence des neurones courts connectant des fibres sympathiques et parasympathiques, ainsi que des relais ganglionnaires autonomes qui assurent localement une véritable autorégulation de l'activité vésico-sphinctérienne.

III-A-1-b- L'innervation motrice somatique

Les fibres somatiques innervant le bas appareil urinaire sont issues de centres médullaires sacrés localisés entre S1 et S2, avec des contributions provenant des centres L7 et S3. Ces fibres forment les nerfs honteux internes, innervant le sphincter urétral strié (urètres moyen et distal) et les muscles périnéaux. La stimulation des nerfs honteux internes renforce la continence vésicale.

Des fibres orthosympathiques et parasympathiques semblent également participer à l'innervation du sphincter urétral externe. Des travaux récents, comme ceux de CREED et al. (15), ont toutefois montré que les branches issues des nerfs pelviens s'enfonçant dans la musculature striée de l'urètre distal ne font que la traverser sans l'innervier, se terminant en fait dans la musculature lisse urétrale sous-jacente.

III-A-2- L'innervation sensitive ou centripète

Les parois vésicale et urétrale contiennent des récepteurs proprioceptifs localisés dans les couches musculaires - sensibles à la contraction et à la tension - et des récepteurs extéroceptifs localisés dans la sous-muqueuse - sensibles à la douleur et à la température pour la vessie, à la température et au flux pour l'urètre.

Les influx nerveux sensitifs d'origine vésicale sont transmis vers la moëlle lombaire (centres orthosympathiques) et sacrée (centres parasympathiques) par les nerfs hypogastriques et les nerfs pelviens.

Les influx d'origine urétrale sont transmis vers la moëlle sacrée par les nerfs honteux internes.

III-A-3- L'innervation intra-pariétale

L'innervation neurovégétative de la vessie passe par le plexus hypogastrique, les fibres nerveuses atteignant la séreuse vésicale près des urètres. A partir de là, ces fibres prennent une direction crâniale et traversent obliquement la tunique musculaire. Les filets nerveux suivent un trajet sinueux et les fibres qu'ils

renferment sont elles-mêmes spiralées, ce qui procure à l'ensemble une grande capacité d'extension. Les terminaisons ultimes des nerfs se propagent entre les faisceaux musculaires et s'achèvent sur les ganglions intra-muraux et les cellules musculaires. Les terminaisons sensibles sont pour la plupart des terminaisons nerveuses libres, non spécialisées, distribuées uniformément dans toutes les zones du detrusor. Certaines fibres sont des récepteurs de tension, placés en série avec les fibres musculaires.

A cause d'une distension exagérée du muscle vésical ou d'une infiltration par un processus anormal, les fibres nerveuses peuvent perdre leur sinuosité, les jonctions neuromusculaires être lésées, ce qui est à l'origine de troubles de la continence urinaire. La contiguïté neuromusculaire se trouve alors rompue, ayant pour conséquence une atonie vésicale.

La distribution des récepteurs vésicaux et urétraux confirme schématiquement les données des travaux concernant l'innervation intrinsèque :

- dans le detrusor : présence de récepteurs cholinergiques de type muscarinique;

- dans l'urètre et le col vésical : présence de récepteurs α -adrénergiques;

- dans le sphincter strié urétral : enrichissement en récepteurs de type jonction neuromusculaire et en récepteurs α -adrénergiques.

La réalité est en fait plus complexe, puisque ces différents types de récepteurs, et d'autres moins bien connus pour le moment comme l'évoquent les travaux de HASHIMOTO et al. (18), sont trouvés dans toutes les régions vésico-urétrales et que leurs proportions relatives, ainsi que leur réactivité, peuvent être modifiées dans

IV- Physiologie du bas appareil urinaire : la mise en jeu de l'activité vésico-sphinctérienne

Nous allons étudier ici les mécanismes physiologiques à la base du fonctionnement du bas appareil urinaire, dominé par l'alternance régulière des mictions et des phases de continence urinaire.

La miction est un acte volontaire permettant l'évacuation de l'urine stockée dans la vessie.

IV-A- Le cycle de fonctionnement vésico-urétral

D'après COTARD (13), le cycle de fonctionnement vésico-urétral comprend plusieurs phases :

- l'écoulement de l'urine des uretères vers la vessie;
- lorsque le volume vésical optimum est atteint, les neurones afférents transmettent un influx à la moëlle et au cerveau (perception du besoin d'uriner);
- le cerveau renvoie une réponse adaptée : initiation de la miction;
- les influx efférents descendent par la moëlle épinière et les voies efférentes jusqu'au detrusor, initiant sa contraction;
- la contraction du detrusor s'associe à un relâchement du col vésical, alors que des influx nerveux synchrones lèvent simultanément le tonus urétral.

La mise en jeu de l'activité vésico-sphinctérienne rythme l'alternance des phases de remplissage et de vidange de la vessie.

IV-B- Le remplissage vésical : phase de continence urinaire

Après quelques rappels de biomécanique appliquée à cette phase du cycle urinaire, nous allons voir que la phase de continence urinaire comprend un temps de continence passive (pression intravésicale faible), suivi d'un temps de continence active (participation des centres nerveux supérieurs).

IV-B-1- Notions de biomécanique : à propos de la phase de remplissage

La pression vésicale correspond à la résistance de la paroi vésicale vis-à-vis de l'étirement dû au remplissage de la vessie par l'urine.

La pression urétrale permet d'éviter que l'urine soit exonérée lors de la phase de remplissage de la vessie. L'urètre n'est pas une cavité mais un canal virtuel lors de cette phase. Nous verrons que le profil de pression urétrale, traduisant les valeurs de pression urétrale en tout point de l'urètre, donne la valeur occlusive de l'urètre sur toute sa longueur.

La pression urétrale dépend en fait de trois caractéristiques : le tonus urétral (relatif aux fibres musculaires présentes), la compliance (ou "souplesse" de la paroi) et la transmission des pressions intra-abdominales à l'urètre.

La vessie se comporte schématiquement comme un réservoir à parois flasques, générant une faible pression. L'urètre sert de valve, à résistance élevée.

Le remplissage de la vessie comporte deux phases distinctes dans le temps : continence passive et continence active.

IV-B-2- Continence passive : premier temps du remplissage vésical

Pendant la phase passive du remplissage vésical, celui-ci s'effectue à pression intravésicale quasi-constante (environ 10 cm H₂O) : les sphincters lisse et strié sont fermés, le detrusor se distend progressivement sous l'effet d'activités sympathique et somatique maximales et d'une inhibition du parasympathique végétatif d'origine centrale.

Cette phase de remplissage vésical est donc dominée par l'activité du système neurovégétatif orthosympathique, responsable d'une part du relâchement de la vessie par stimulation des β -adrénorécepteurs du detrusor, et d'autre part de la contraction urétrale par stimulation des α 1-adrénorécepteurs du col proximal et de l'urètre. La stimulation, réflexe ou volontaire surtout dans la phase suivante de continence active, de la musculature striée urétrale converge dans le même sens.

Une adaptation du tonus des fibres musculaires lisses du detrusor lors de son étirement permet d'obtenir une augmentation du volume vésical avec une pression stable. Initialement, la faible augmentation de la pression intra-vésicale malgré des volumes importants d'urine contenue était expliquée par un mécanisme réflexe de l'innervation extrinsèque ; en réalité, cela est dû aux propriétés spécifiques du detrusor, dont les cellules musculaires peuvent, par exemple, changer de longueur sans modifier leur tension.

Le remplissage progressif de la vessie s'accompagne d'une diminution de l'épaisseur de la paroi vésicale, grâce à l'étirement des cellules musculaires (de plusieurs fois la longueur initiale) ainsi que des couches mêmes de cellules.

Cette pression intra-vésicale basse et l'augmentation progressive de la pression urétrale sont sous la dépendance d'un réflexe végétatif pour le tonus musculaire lisse (rôle du système orthosympathique sous contrôle inhibiteur supra-médullaire) et d'un réflexe somatique pour le tonus musculaire strié (réflexe médullaire sous contrôle supra-médullaire).

Lors de cette phase, le sphincter urétral strié n'apparaît pas primordial à la continence urinaire, mais son importance est illustrée par le rôle de dernier "barrage" pour l'écoulement de l'urine.

Les afférences sensitives n'atteignent pas la perception consciente dans la continence passive.

IV-B-3- Continence active : second temps du remplissage vésical

Cette phase est une période plus courte que la continence passive, avec la perception consciente du besoin d'uriner.

La phase active du remplissage vésical survient quand le volume vésical chez le chien sain déclenche la sensation de besoin (volume de 90 à 150-200 ml selon le format de l'animal). Cette phase est caractérisée par une élévation du tonus du sphincter urétral externe (ou strié), qui renforce la continence urinaire sous l'effet d'influx d'origine corticale : l'augmentation de la pression intra-vésicale s'oppose au tonus urétral fortement maintenu, avec une sollicitation importante du sphincter strié, contracté volontairement (avec participation du sphincter anal et des muscles releveurs du périnée). Lorsque les conditions d'une miction appropriée sont réunies, la vidange de la vessie peut alors avoir lieu.

Lors de cette phase du remplissage vésical, le rôle de la contraction adrénergique de la musculature lisse et de la contraction somatique de la musculature striée de l'urètre est essentiel : le sphincter apparaît plus fonctionnel que réellement anatomique au niveau de l'urètre proximal. En outre, l'importance fonctionnelle du sphincter externe strié semble supérieure chez le mâle que chez la femelle.

La phase de continence active fait intervenir les mêmes réflexes que ceux détaillés dans la continence passive, mais également les centres supérieurs (cortex, cervelet), les centres lombo-sacrés et des réflexes courts supplémentaires (pour le maintien du tonus urétral, la contraction active du sphincter strié).

L'impossibilité de réprimer le besoin d'uriner peut aboutir à des troubles mictionnels, qualifiés de mictions urgentes ou impérieuses.

IV-C- La vidange vésicale : phase mictionnelle

Après quelques rappels de biomécanique appliquée à cette phase, nous allons étudier le déroulement de la phase mictionnelle : la vidange vésicale est assurée par l'initiation du réflexe mictionnel, qui doit être absolument suivi du maintien des mécanismes déclenchés pour une exonération urinaire complète.

IV-C-1- Notions de biomécanique : à propos de la phase mictionnelle

La contraction vésicale est le processus essentiel permettant le déroulement de la phase mictionnelle, évacuant l'urine contenue vers le milieu extérieur par le biais de l'urètre.

La résistance urétrale intervient à ce moment, devant être suffisamment faible pour ne pas s'opposer au passage aisé de l'urine lors de son exonération. Notons ici que la résistance urétrale ne peut être estimée par la pression urétrale, celle-ci étant une mesure au repos : la résistance urétrale correspond en fait à la pression urétrale permictionnelle, diminuée par rapport à la pression urétrale de repos par un mécanisme réflexe, difficilement mesurable par les techniques actuelles.

La vessie se comporte ici comme une pompe repoussant l'urine sous haute pression, vers l'urètre ouvert, présentant une résistance alors minimale.

La notion de débit urinaire intervient à ce niveau de la physiologie du tractus urinaire inférieur.

Par ailleurs, la contraction du detrusor raccourcit la portion crâniale de l'urètre, en ouvrant le sphincter interne.

IV-C-2- Déclenchement de la miction : initiation du réflexe mictionnel

La vidange vésicale est caractérisée par le synchronisme entre la contraction du detrusor et l'ouverture des sphincters interne et externe, puis par le maintien de cet équilibre pendant toute la durée de l'exonération des urines.

Cette phase de vidange vésicale est donc dominée par l'activité du système neurovégétatif parasympathique, responsable essentiellement de la contraction efficace du detrusor par stimulation des récepteurs muscariniques de la paroi vésicale, associée à l'inhibition des activités orthosympathiques et somatiques du bas appareil urinaire, en particulier des sphincters urétraux.

La contraction parasympathique du detrusor doit en effet être associée au relâchement orthosympathique de la musculature lisse urétrale ainsi qu'au relâchement somatique de la musculature striée de l'urètre.

Lorsque la pression intra-vésicale atteint 20 cm H₂O, la sensation de besoin est transmise aux centres supérieurs ; il peut en résulter une levée de l'inhibition des centres médullaires, dont l'activité automatique se traduit par une contraction du muscle vésical débutant par la région du trigone (stimulation des nerfs pelviens), une ouverture du sphincter interne (inhibition des nerfs hypogastriques) et un relâchement synergique du sphincter externe (inhibition des nerfs honteux).

La contraction du detrusor est active et puissante, caractérisée par une activité électromyographique majoritaire au niveau du col vésical (par rapport au corps) et par une activité myogénique. Le detrusor se caractérise ici par une capacité particulière de la musculature lisse présente à se contracter efficacement pour des valeurs de volumes vésicaux très différentes : la force de contraction apparaît maximale pour des volumes allant de 25 à 75 % de la capacité de la vessie.

L'ouverture du col vésical dépend de mécanismes complexes, actifs comme la traction radiaire des éléments musculaires du detrusor provoquant une tunnélisation du col vésical, ou passifs.

Le déclenchement de la miction peut être modifié par de nombreux facteurs, qui n'interviennent en fait que pour régler le niveau du seuil de déclenchement. Une miction volontaire peut être obtenue en l'absence de besoin par une facilitation des centres médullaires, une contraction des muscles abdominaux et diaphragmatiques, et un relâchement des muscles périnéaux. De même, en dehors de l'inhibition passive et inconsciente lors de la phase de collection, la miction peut être interrompue volontairement par un réflexe vésico-inhibiteur, dont le point de départ est une contraction volontaire puissante du plancher pelvien et du sphincter strié.

IV-C-3- Maintien du réflexe mictionnel

La distension de la vessie étant à l'origine des stimuli qui déclenchent la miction, lorsque la vessie se vide, l'intensité de ces derniers baisse et la miction devrait s'interrompre : la vidange de la vessie serait, dans

cette hypothèse, incomplète et le volume résiduel post-mictionnel anormalement élevé.

En réalité, le maintien du réflexe mictionnel dépend d'une "décharge" parasymphatique (influx facilitateurs), prolongeant la contraction vésicale et le relâchement des sphincters urétraux.

Deux mécanismes assurent la vidange complète de la vessie :

- la mise en jeu de réflexes enchaînés : la distension de l'urètre, le passage de l'urine entraînant la contraction du muscle vésical et le relâchement du sphincter externe. La coordination vésico-sphinctérienne est essentielle, par le biais de circuits courts, liant les systèmes orthosymphatique et parasymphatique, et de circuits longs, liant les systèmes parasymphatique et somatique.

- le fait que la contraction vésicale ne soulage pas les récepteurs sensibles à la distension, mais en accroît la sensibilité. Ce réflexe auto-multiplicateur au niveau des récepteurs de tension du detrusor est sous le contrôle de centres protubérantiels et du rôle limitatif de la part des influx inhibiteurs (des centres orthosymphatiques pour l'état de tension du detrusor et des centres somatiques pour la contraction des muscles périnéaux).

De plus, le contrôle volontaire de la miction (relaxation du périnée) se traduit par des influences facilitatrices des centres pyramidaux sur les centres parasymphatiques et par des influences inhibitrices sur les centres somatiques.

Ainsi, la contraction du muscle vésical maintient le stimulus qui a assuré son déclenchement, permettant la vidange complète de la vessie.

A la fin de la miction, un réflexe d'inhibition récurrente permet la cessation de la contraction du detrusor.

En conclusion, la physiologie du bas appareil urinaire est basée sur le bon déroulement et la succession précise des phases du cycle urinaire : remplissage vésical et vidange de la vessie (miction).

Divers facteurs peuvent agir sur les mécanismes impliqués, en particulier au niveau de la musculature lisse vésicale et urébrale, structure centrale de la physiologie urinaire.

IV-D- Effets des hormones sexuelles sur le bas appareil urinaire

Nous allons voir ici l'influence possible des hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone, testostérone) et du statut hormonal de l'animal sur les structures tissulaires du bas appareil urinaire : vessie, col vésical et urètre.

IV-D-1- Effets des hormones sexuelles sur les structures vésicales

IV-D-1-a- Effets des œstrogènes sur les structures vésicales

Des récepteurs spécifiques aux œstrogènes ont été mis en évidence dans le detrusor et le trigone vésical.

Les œstrogènes modifient les réponses du detrusor vis-à-vis des influences du système neurovégétatif, en synergie par exemple avec les effets α -adrénergiques.

IV-D-1-b- Effets de la progestérone sur les structures vésicales

Des récepteurs spécifiques ont été mis en évidence au sein du tractus urinaire inférieur.

Une action synergique de la progestérone et de la stimulation β -adrénergique est suspectée au niveau du detrusor.

IV-D-1-c- Effets de la testostérone sur les structures vésicales

La testostérone est responsable d'une augmentation de la densité des récepteurs muscariniques de la vessie, mais ne modifie pas les α - ou β -adrénorécepteurs.

IV-D-1-d- Effets de la gestation sur les structures vésicales

Diverses modifications fonctionnelles au niveau de l'innervation du detrusor ont été décrites lors de la gestation :

- une diminution de la densité des récepteurs muscariniques, liée à une baisse d'intensité de la stimulation parasympathique cholinergique ;
- une augmentation de l'intensité de la composante purinergique de la contraction du detrusor ;
- une diminution de l'intensité de la stimulation α -adrénergique dans la partie crâniale de la vessie, compensant la baisse de la contraction du detrusor.

IV-D-2- Effets des hormones sexuelles sur l'urètre et le col vésical

IV-D-2-a- Effets des œstrogènes sur l'urètre et le col vésical

Des récepteurs spécifiques aux œstrogènes ont été mis en évidence dans la musculature lisse de l'urètre.

Les œstrogènes provoquent une augmentation de la pression urétrale chez la chienne, en relation avec une amélioration du mécanisme du sphincter urétral et l'augmentation de la stimulation α -adrénergique, et même une augmentation du poids de l'urètre.

Ce développement tissulaire, illustrant le rôle trophique des œstrogènes vis-à-vis de l'urètre, consiste en des modifications de la muqueuse, du tissu conjonctif et de la vascularisation, avec augmentation de la perfusion tissulaire.

La castration des chiennes est d'ailleurs responsable, dans certains cas, de troubles de la continence urinaire...

Dans ce dernier domaine, les travaux de AUGSBURGER et CRUZ-ORIVE (6) portent sur l'influence de la castration des chiennes sur les données morphométriques de l'urètre. Les résultats montrent, malgré une grande variabilité individuelle, que la castration des chiennes provoque à terme une diminution de la masse de la musculature lisse et du tissu conjonctif de l'urètre proximal en particulier, contre une augmentation de celle du plexus vasculaire. Ces données expérimentales pourraient expliquer une faiblesse de la paroi urétrale des chiennes stérilisées, pouvant affecter le mécanisme de fermeture de l'urètre chez les chiennes atteintes d'incontinence " de castration" (ou chez les femmes souffrant d'incontinence urinaire post-ménopausale). Les autres constituants tissulaires ne semblent pas modifiés par le statut sexuel de la chienne.

IV-D-2-b- Effets de la progestérone sur l'urètre et le col vésical

Des récepteurs spécifiques à la progestérone ont été certes mis en évidence dans l'urètre, mais aucun effet de la progestérone n'a été démontré sur le fonctionnement urétral.

En conclusion, les concentrations des hormones sexuelles, et donc le statut hormonal de l'animal, peuvent influencer certaines structures tissulaires du tractus urinaire inférieur. En fait, cela concerne tout particulièrement les œstrogènes qui présentent un rôle trophique et de renforcement des structures urétrales sphinctériennes chez la chienne.

Ces données sont illustrées dans la figure 6.

Pour conclure cette partie, toutes les caractéristiques neuro-anatomiques (complémentarité du fonctionnement des systèmes nerveux somatique, orthosympathique et parasympathique avec les structures innervées), histologiques (présence et orientation de la musculature lisse dans la partie proximale du bas appareil urinaire et de la musculature striée dans la partie distale) et morphométriques (volumes relatifs des différentes composantes tissulaires avec un tissu conjonctif homogène et une musculature lisse particulièrement développée) des structures du bas appareil urinaire sont la base d'un fonctionnement vésico-sphinctérien synchrone et efficace.

La physiologie de la miction, basée sur l'alternance des phases de remplissage et de vidange de la vessie, nécessite un déroulement satisfaisant de chaque phase du cycle vésical : les dysfonctionnements peuvent en effet concerner la phase de vidange vésicale ou celle de remplissage vésical.

Nous allons ainsi étudier maintenant les troubles de la miction, des affections dominantes à la thérapeutique, et les explorations urodynamiques intéressantes dans ce domaine, dont le profil de pression urétrale, qui est d'ailleurs l'outil de base de notre protocole expérimental.

DEUXIEME PARTIE : Les troubles de la miction : présentation, diagnostic, traitement. Zoom sur le profil de pression urétrale

La miction est un processus physiologique comportant deux étapes : un stockage essentiellement passif de l'urine dans la vessie et une vidange active par les voies du bas appareil urinaire.

Les troubles de la miction, plus fréquents chez le chien à partir de l'âge de 5 ans, peuvent correspondre à des difficultés à uriner (dysurie, pollakiurie), à de la douleur (strangurie), à de l'incontinence urinaire (définie par une perte du contrôle volontaire de la miction)... tous ces signes étant liés à des altérations du bon fonctionnement vésico-sphinctérien.

La pollakiurie est caractérisée par des mictions fréquentes et de faible volume. La dysurie est une miction lente, avec effort.

L'incontinence urinaire est la conséquence d'une augmentation de la pression intra-vésicale et / ou d'une diminution des résistances urétrales. Elle est généralement due à des troubles concernant la phase de remplissage vésical (exemple des mictions « impérieuses »), plutôt que la phase de vidange de la vessie. L'incontinence peut être acquise ou congénitale.

Ces troubles doivent être nettement distingués de la nocturie (besoin urgent d'uriner pendant la nuit), de la malpropreté ou de troubles du développement.

Ce sujet a été largement détaillé par de nombreux auteurs, comme HOLT (21), MOREAU (35) ou MOREAU et LEES (36), ROSIN et ROSS (39).

Nous allons donc aborder cette deuxième partie par une présentation générale des troubles de la miction dans l'espèce canine, les différentes étapes du diagnostic médical, puis les principes appliqués de la thérapeutique de ces troubles du tractus urinaire inférieur en pratique.

Le dernier volet de cette partie concerne les explorations urodynamiques, outil diagnostique et expérimental très intéressant dans ce domaine (mais, il est vrai, limité à quelques centres spécialisés) : une étude particulière des profils de pression urétrale est réalisée, en relation avec les besoins de notre étude expérimentale.

I- Etiologie et pathogénie des troubles de la miction dans l'espèce canine

La distinction entre les troubles neurogènes et non neurogènes de la miction est communément utilisée et trouve son explication sur un plan physiopathologique. Sur un plan plus pratique, plus clinique, il est évident que des affections correspondant initialement à des troubles non neurogènes (infections, néoplasies de la vessie et de l'urètre par exemple) évoluent généralement de telle sorte que secondairement une composante neurologique s'associe à la cause de départ, ou doit même durer davantage que celle-ci.

Sur un plan thérapeutique, des molécules dotées d'un effet potentiel sur l'innervation du bas appareil urinaire seront à considérer dans le traitement autant des troubles non neurogènes que pour les troubles purement neurogènes de la miction.

I-A- Désordres neurogènes affectant la physiologie urinaire

Chez le chien, nous pouvons distinguer quatre syndrômes neurologiques principaux à l'origine de troubles de la miction (incontinence urinaire, pollakiurie, dysurie), selon la localisation et la sévérité de la lésion neurologique :

- les vessies de type motoneurone central (ou M.N.C.) ;
- les vessies de type motoneurone périphérique (ou M.N.P.) ;
- la dyssynergie vésico-sphinctérienne (ou D.V.S.) ;
- l'instabilité vésicale (ou I.V.).

I-A-1- Vessies de type motoneurone central, ou vessies M.N.C.

Les vessies de type "motoneurone central" (M.N.C.) sont aussi appelées vessies "spastiques", "réflexes", "automatiques" ou "spinales". Elles sont caractérisées cliniquement par une incontinence urinaire à vessie pleine et sphincter urétral fermé. Le terme d'incontinence "réflexe" peut être rencontré.

Les mictions sont incomplètes, souvent interrompues, avec perte de leur contrôle volontaire. La palpation abdominale est caractérisée par une vessie assez volumineuse dont la vidange manuelle est difficile, le tonus du sphincter urétral étant élevé.

Sur un plan lésionnel, les vessies de type M.N.C. sont en théorie la conséquence de lésions médullaires localisées en amont du segment L1 chez le chien. En pratique, le rapport des tonus sympathique et parasympathique étant en faveur de ce dernier, les vessies de type M.N.C. sont toujours en relation avec des lésions médullaires localisées en amont de L7. Les anomalies de fonctionnement de la vessie et de l'urètre sont liées à une perte de l'inhibition corticale : manque de coordination entre la contraction du detrusor et le relâchement du sphincter urétral, hyperexcitabilité de ce sphincter, etc.

L'origine des vessies de type M.N.C. peut correspondre à des lésions corticales, du tronc cérébral, du cervelet ou des lésions médullaires : hernies discales, traumatismes, tumeurs, plus rarement anomalies congénitales (spina bifida, hémivertèbre)...

L'incontinence urinaire n'est en général qu'une partie du tableau clinique (troubles neurologiques telle une parésie, voire une paralysie). Une obstruction urinaire fonctionnelle, une rétention urinaire sont souvent associées.

I-A-2- Vessies de type motoneurone périphérique, ou vessies M.N.P.

Les vessies de type "motoneurone périphérique" (M.N.P.) sont aussi appelées vessies "flasques", "atonies", "autonomes" ou "dénervées". Elles sont caractérisées cliniquement par une incontinence urinaire dont les caractéristiques sont variables selon la lésion causale. Il n'y a généralement pas d'initiation spontanée de la miction.

La palpation abdominale est alors caractérisée par une vessie distendue, dépressible, dont la vidange manuelle est assez aisée. Sur le plan neurologique, le réflexe périnéal est nettement diminué ; une aréflexie du

detrusor et du sphincter urétral est observée. La distension excessive de la vessie n'est alors pas associée à la sensation de vessie pleine, la capacité vésicale est augmentée anormalement. Les réflexes périnéal et bulbo-caverneux sont généralement absents.

Les troubles de la contraction du detrusor provoquent une augmentation de la capacité vésicale, un remplissage de la vessie jusqu'à ce que la pression intra-vésicale soit supérieure à la résistance urétrale : l'écoulement urinaire se fait ainsi au "goutte à goutte" au niveau du méat urinaire, par "trop plein". Le terme d'incontinence de "surcharge" est utilisé.

Sur un plan lésionnel, les vessies de type M.N.P. sont la conséquence de lésions localisées sur l'arc réflexe sacré : ces lésions peuvent être médullaires (segments S1 à S3) ou périphériques, c'est-à-dire sur le trajet des nerfs pelviens et des nerfs honteux internes (syndrome de la queue de cheval), du plexus hypogastrique ou dans la paroi vésicale.

L'incontinence urinaire, souvent continue, est ici fréquemment associée à d'autres signes cliniques : parésie des membres postérieurs, incontinence fécale, paralysie de la queue, etc. Les causes sont multiples : traumatiques (fracture, luxation sacro-iliaque, instabilité vertébrale), infectieuses (spondylodiscite), tumorales (tumeurs vertébrales, vésicales), dégénératives ou liées à des malformations congénitales du sacrum ou de la moëlle sacrée (exemple du Bulldog : spina bifida, hémivertèbre).

Les hernies discales ainsi que le syndrome de la "queue de cheval" peuvent aussi être à l'origine de ce type de vessies neurogènes.

I-A-3- Dyssynergie vésico-sphinctérienne, ou D.V.S.

La dyssynergie vésico-sphinctérienne (ou dyssynergie "réflexe") est un syndrome urologique caractérisé par une levée intermittente, au cours de la miction, de l'inhibition exercée normalement sur le muscle urétral. Ces contractions inappropriées du sphincter urétral pendant l'exonération urinaire sont la conséquence d'une mauvaise coordination vésico-sphinctérienne.

A l'origine de ce syndrome, nous pouvons trouver des causes neurologiques primitives (processus tumoraux ou dégénératifs responsables de lésions partielles de type M.N.C.) ou des lésions périphériques urétrales (inflammatoires) déclenchant secondairement des signes neurologiques. La D.V.S. est en fait la conséquence d'une activité orthosympathique exacerbée au niveau urétral, dont la cause n'est pas toujours déterminée.

Cliniquement, la dyssynergie vésico-sphinctérienne peut être suspectée chez tout animal qui présente une miction entrecoupée de pauses per-mictionnelles, accompagnée de dysurie. La palpation abdominale met en évidence une vessie volumineuse, mais très difficilement dépressible. Les réflexes spinaux sont en général normaux.

Cette affection est essentiellement rencontrée chez les chiens mâles.

Un examen urodynamique (profil de pression urétrale en particulier) est nécessaire pour confirmer avec certitude le diagnostic.

I-A-4- Instabilité vésicale, ou I.V.

L'instabilité vésicale se caractérise par une levée intermittente, au cours de la phase de remplissage vésical, de l'inhibition des contractions du detrusor. L'animal présente alors des mictions impérieuses, que les centres supérieurs ne peuvent réprimer. Les mictions sont donc involontaires, mais l'animal est conscient d'uriner. Le terme d'hyperréflexie ou d'hyperactivité du detrusor peut être rencontré (ou le terme anglo-saxon d'"urge incontinence").

L'activité contractile du detrusor est augmentée de façon nette pendant la phase de remplissage vésical. Cette hyperactivité detrusorienne est le résultat de différents mécanismes dont l'importance relative peut varier : la distinction la plus nette est à faire entre l'instabilité vésicale primaire (dont la cause peut être neurologique ou sinon idiopathique) et l'hyperactivité vésicale secondaire (dont la cause peut être de nature inflammatoire, infectieuse comme une cystite ou être obstructive comme lors d'hypertrophie prostatique, etc.).

La pollakiurie est le symptôme dominant de ces troubles neurologiques de la miction, en dehors d'une

incontinence urinaire possible.

Diverses causes peuvent être incriminées : anomalies de la musculature périnéale, de la position du col vésical (vessie pelvienne), de la paroi vésicale (cystite), lésions médullaires partielles ou cérébelleuses, etc.

La cystomanométrie confirme l'existence d'une activité non réprimée du detrusor pendant la phase de remplissage vésical.

I-B- Désordres non neurogènes affectant la physiologie urinaire

Les troubles de la miction causés par des désordres non neurogènes sont envisagés dans la partie "diagnostic différentiel" (voir ci-dessous).

Leurs causes sont multiples : anomalies anatomiques, maladies inflammatoires ou infiltratives du tractus urinaire inférieur, cystite chronique, urétrite, néoplasies du bas appareil urinaire, urolithiases, maladies prostatiques, processus infectieux, adhérences post-chirurgicales, etc.

L'incontinence urinaire provoquée par ces désordres non neurogènes peut résulter de deux mécanismes :

- par insuffisance des résistances urétrales : le terme d' "incompétence urétrale" est généralement utilisé, responsable d'une incontinence "d'effort" (le terme anglo-saxon de "stress incontinence" est souvent retrouvé). Une hypotonie de la musculature lisse urétrale ou une malposition de l'urètre sont généralement incriminées. Une transmission anormale de la pression intra-abdominale à la région urétrale proximale intervient généralement, souvent liée à une faiblesse des muscles pelviens, une innervation défailante de la musculature lisse du col vésical, de l'urètre proximal et / ou de la musculature striée de l'urètre distal (structurale chez le jeune, traumatique ou sénile).

Le cas particulier de l'incontinence "de castration" peut être inclus dans cette catégorie : incontinence sous dépendance hormonale chez les chiennes (parfois les mâles) stérilisées.

- par une résistance urétrale excessive : l'incontinence urinaire est alors qualifiée d' "obstructive", ou "paradoxe", le tableau clinique regroupant strangurie et rétention urinaire.

L'obstruction urinaire est soit mécanique (causes intraluminales : exemple des urolithiases) soit fonctionnelle (causes extraluminales : exemple de néoplasies intramurales).

Cette présentation assez théorique des troubles de la miction chez le chien permet de classer distinctement les principales affections neurologiques du tractus urinaire inférieur; en pratique, les signes cliniques ne permettent pas toujours aisément de conclure rapidement ni de déterminer la cause primaire du trouble observé, neurogène ou non...

Nous allons donc voir maintenant les moyens diagnostiques à la disposition du praticien, qui doivent lui permettre d'établir un diagnostic le plus précis possible.

II- Diagnostic des troubles de la miction dans l'espèce canine

La conduite diagnostique à suivre comprend, comme dans tous les domaines médicaux, le diagnostic clinique, l'élaboration d'un diagnostic différentiel rigoureux, et la réalisation d'examen complémentaires appropriés.

II-A- Diagnostic clinique

Une anamnèse détaillée doit absolument précéder un examen clinique complet, qui sera complété par une étude approfondie du tractus urinaire inférieur.

II-A-1- Anamnèse

L'anamnèse a pour but de recueillir tous les renseignements qui peuvent expliquer l'existence des troubles fonctionnels observés :

- les antécédents médicaux : polyuro-polydypsie, traumatismes (bassin, rachis), maladies infectieuses à tropisme nerveux (maladie de Carré, panleucopénie), infections urinaires récurrentes, affections prostatiques, urolithiases, tumeurs du bas appareil urinaire, etc.
- les antécédents chirurgicaux : interventions de convenance (stérilisation) ou à visée thérapeutique
- la race : malformations de la région sacrée pouvant être à l'origine de troubles neurologiques de la miction (cas du Bulldog anglais)
- l'âge : affections dégénératives du système nerveux, tumeurs du bas appareil urinaire
- le sexe : incontinences urinaires neuro-hormonales chez les animaux castrés
- l'évolution des signes observés.

II-A-2- Examen clinique de l'animal

L'examen clinique du chien atteint de troubles de la miction comprend l'étude des signes fonctionnels, puis des signes physiques, et enfin la réalisation d'un examen neurologique de la sphère uro-génitale.

II-A-2-a- Etude des symptômes fonctionnels

Les symptômes fonctionnels sont recherchés en questionnant le propriétaire et / ou en observant l'animal en train d'uriner. La position de l'animal renseigne sur le besoin ressenti ou non, les caractéristiques de la miction fournissent d'importantes informations : miction par rapport aux émotions (stress, joie), miction entrecoupée ou non, présence concomitante de strangurie, d'hématurie ou d'autres signes neurologiques fonctionnels (exemple d'incontinence fécale)... Le débit urinaire (taille du "jet" d'urine) et la durée de la miction doivent être notés. Le caractère continu ou intermittent de l'anomalie, la conscience d'uriner de l'animal sont des signes intéressants à relever.

II-A-2-b- Etude des symptômes physiques

L'examen clinique doit être complet : après l'examen du périnée, l'examen de l'appareil urinaire doit comporter l'examen de la vessie, de l'urètre, et selon le sexe, du pénis et de la prostate chez le mâle ou du vagin chez la femelle.

L'examen de la vessie comporte une palpation trans-abdominale qui permet d'apprécier le volume de la vessie, l'épaisseur de sa paroi, éventuellement son contenu (calculs, tumeurs) : il est souhaitable de réaliser une palpation de la vessie avant et après la miction. Une incontinence urinaire associée à une vessie distendue évoquera une augmentation des résistances urétrales et / ou une diminution de contractilité de la vessie.

Inversement, une incontinence urinaire associée à une petite vessie évoquera alors une hypercontractilité de la vessie et / ou une diminution des résistances urétrales.

La palpation abdominale est complétée par une palpation trans-rectale de la région du col vésical et de l'urètre, en plus de la palpation de la prostate chez le mâle. L'inspection vaginale chez les femelles permet d'identifier la présence éventuelle d'obstacles (tumeurs par exemple).

Le degré de résistance à la vidange manuelle de la vessie est également intéressant à explorer : la vidange vésicale est souvent aisée dans les cas de vessies de type M.N.P., mais difficile dans les cas de vessies de type M.N.C..

La mesure du volume vésical par cathétérisme de la vessie avant et après miction permet d'apprécier l'importance du volume résiduel post-mictionnel : chez l'animal sain, ce volume résiduel varie de 0.2 à 0.4 ml/kg (voire 0.5 ml/kg selon les auteurs) après une miction complète. Le volume résiduel est toujours anormalement élevé pour les vessies de type M.N.C. et variable dans les vessies de type M.N.P.. De plus, la facilité ou les résistances rencontrées lors du sondage urinaire sont des points intéressants de noter.

II-A-2-c-Examen neurologique du système vésico-sphinctérien

Outre l'examen neurologique global (importance des réflexes sacrés), l'étude de la moëlle sacrée et de l'innervation périphérique s'impose : étude du tonus du sphincter anal, par le biais d'un toucher rectal, et mise en œuvre des réflexes périnéal et bulbo-caverneux.

L'étude du réflexe périnéal (ou réflexe anal) consiste à pincer la peau du périnée : la réponse normale après stimulation s'accompagne d'une flexion ventrale de la queue et d'une contraction de l'anus.

L'étude du réflexe bulbo-caverneux (ou bulbo-spongieux) consiste à stimuler la muqueuse vulvaire ou celle du gland du pénis : la réponse normale après stimulation s'accompagne d'une contraction de l'anus.

Une réponse positive aux réflexes périnéal et bulbo-caverneux, mettant en jeu les voies sensitives et motrices des nerfs honteux internes, permet de vérifier l'intégrité de l'arc réflexe sacré (S1-S3).

Cette démarche devant tout animal présentant des troubles de la miction permet d'établir des hypothèses diagnostiques, à confronter alors à un diagnostic différentiel et aux résultats d'examens complémentaires nécessaires.

II-B- Diagnostic différentiel des troubles neurogènes de la miction

Les troubles neurogènes de la miction doivent d'abord être distingués des causes non neurogènes : incontinence urinaire, pollakiurie, dysurie non neurogènes.

Dans les incontinenes non neurogènes, l'animal est généralement capable d'exprimer le besoin d'uriner et d'exonérer.

Les incontinenes urinaires non neurogènes sont divisées en quatre catégories principales :

- incontinence hormonale (ou "incontinence de castration") ;
- incontinence paradoxale ;
- incontinence en relation avec des anomalies congénitales ;
- incontinence non neurogène idiopathique.

II-B-1- Incontinenes urinaires d'origine hormonale

Les incontinenes d'origine hormonale font suite le plus souvent à une castration.

Elles sont observées dans l'espèce canine, plus fréquemment chez la femelle, préférentiellement dans des races de moyenne à grande taille. Il semble qu'environ 10% des femelles castrées pourraient présenter cette complication : une stérilisation trop précoce (avant les premières chaleurs) peut être un facteur favorisant...

Chez le mâle, la castration peut également parfois être suivie de cette complication. Des tumeurs testiculaires sécrétant des œstrogènes (sertolinome) peuvent entraîner des troubles analogues.

L'incontinence de castration survient dans un délai très variable après la castration, de quelques semaines à quelques mois. L'âge d'apparition de l'incontinence d'origine hormonale se situe en moyenne vers 8 ans. L'incontinence urinaire résultante est d'une manière générale intermittente, surtout prononcée lorsque l'animal est calme, au repos.

D'une manière générale, les œstrogènes chez la femelle et les androgènes chez le mâle renforcent le tonus α -adrénergique de la musculature lisse du col vésical et de l'urètre, donc la continence urinaire. De plus, chez la femelle, les œstrogènes auraient un rôle trophique sur les cellules urétrales.

II-B-2- Incontinences urinaires paradoxales

Les incontinences paradoxales ou obstructives résultent de la présence d'un obstacle sur les voies excrétrices (col vésical, urètre). Cette forme d'incontinence est fréquente chez le chien, les obstacles urétraux pouvant être intra-luminaux (obstruction urinaire mécanique) ou extra-luminaux (obstruction urinaire fonctionnelle).

Les obstacles intra-luminaux sont principalement des lithiases ou des bouchons muqueux, plus rarement des urétrites, des tumeurs urétrales ou des corps étrangers.

Les obstacles extra-luminaux peuvent être des hypertrophies prostatiques, des strictions du col vésical ou de l'urètre, souvent consécutives à des interventions chirurgicales sur l'urètre ou le carrefour uro-génital lors d'ovario-hystérectomie.

Des masses extra-vésicales intra-abdominales peuvent également comprimer le trajet urétral (testicule ectopique, abcès, hématome...).

Cliniquement, une strangurie est notée, associée à un écoulement continu d'urine. La palpation abdominale met en évidence une vessie volumineuse, difficilement dépressible.

Dans ces affections obstructives urinaires, l'évolution progressive du dysfonctionnement tend à générer secondairement un effort exagéré du detrusor, qui répond initialement par une hypertrophie, mais qui se termine en une incapacité du detrusor de continuer à jouer son rôle et de maintenir une pression mictionnelle suffisamment élevée : séquelles pathologiques qui auto-entretiennent la difficulté initiale à assurer une exonération urinaire satisfaisante...

Nous verrons que ces affections évoquées ci-dessus font appel à des thérapeutiques médicales utilisant très généralement les molécules que nous allons étudier dans notre partie expérimentale : nicergoline et alfuzosine, α 1-bloquants de choix.

II-B-3- Incontinences urinaires d'origine congénitale

Les incontinences non neurogènes liées à des anomalies congénitales sont observées fréquemment.

L'ectopie urétérale est de loin la cause la plus répandue chez le chiot (en particulier de race Briard, Fox-terrier, Caniche, etc.) : l'anomalie consiste en un abouchement ectopique de l'uretère qui, au lieu de s'aboucher dans le trigone vésical, s'ouvre dans le vagin, l'utérus ou le périnée chez la femelle, ou dans l'urètre membraneux chez le mâle.

Cette anomalie est le plus souvent unilatérale, et le chien peut donc être capable de ressentir le besoin et de présenter par ailleurs des mictions normales, malgré un écoulement continu d'urine. Dans l'hypothèse plus rare où les deux uretères ont une position ectopique, l'animal est alors incapable d'effectuer des mictions normales.

Cette affection est plus fréquente chez la chienne que chez le mâle et pourrait avoir une composante héréditaire.

L'ectopie urétérale est rarement isolée et d'autres malformations de l'appareil urinaire peuvent être observées : hydronéphrose, reins anormalement petits, petite vessie... Le diagnostic de certitude est apporté par une urographie intraveineuse.

D'autres anomalies congénitales de l'appareil urinaire sont responsables d'incontinence urinaire :

- vessies pelviennes, caractérisées par une position anormale de la vessie dans le bassin, ce qui peut gêner l'expansion vésicale pendant la phase de remplissage. Cette anomalie peut d'ailleurs être présente chez des animaux ne présentant pas de troubles de la miction
- persistance du canal de l'ouraque : le diagnostic est facile, le chiot urinant dès sa naissance par l'ombilic
- fistules qui dérivent l'urine directement vers le vagin, le rectum ou le périnée en évitant ainsi les sphincters
- absence de col vésical, souvent associée à l'ectopie urétérale
- pseudo-hermaphrodisme
- diverticules urétraux
- sténoses vestibulo-vaginales.

II-B-4- Incontinences urinaires idiopathiques

Dans un certain nombre de cas, l'incontinence urinaire est qualifiée d'idiopathique, aucune cause n'ayant pu être identifiée. L'examen neurologique est normal, aucune lésion organique de l'appareil urinaire ne peut être mise en évidence. Les urocultures sont négatives.

II-B-5- Autres troubles non neurogènes de la miction

Des incontinences acquises post-chirurgicales sont parfois observées après ovario-hystérectomie et sont la conséquence de fistules vésico-vaginales, uréthro-rectales ou d'adhérences entre le col vésical et le col utérin. Il en est de même lors d'intervention prostatique chez le mâle où des fistules ou adhérences peuvent déterminer une incontinence urinaire ou modifier le fonctionnement vésico-sphinctérien.

Les pollakiuries et dysuries non neurogènes sont en relation avec une lésion organique du bas appareil urinaire (vessie, prostate, urètre). L'examen du système nerveux vésico-sphinctérien est normal.

II-C- Réalisation d'examens complémentaires

Les examens complémentaires majoritairement demandés sont : examen cyto-bactériologique des urines (ou E.C.B.U.), examens biochimiques sanguins et explorations radiographiques et échographiques ; plus rarement, des explorations urodynamiques et / ou électromyographiques, dans des centres spécialisés.

L'examen cyto-bactériologique des urines, pratiqué après recueil des urines par cathétérisme urétral ou par cystocentèse, est important, car une infection du tractus urinaire vient souvent s'ajouter aux troubles de la miction, secondairement ou non. Une glucosurie, des cristaux urinaires, des cellules tumorales, etc. peuvent être détectées.

Les dosages sanguins demandés en routine en cas de troubles neurogènes de la miction sont les dosages de l'urée et de la créatinine pour évaluer les complications rénales possibles, dans le cadre de lésions responsables de rétention urinaire.

L'exploration de certaines dysendocrinies responsables d'anomalies neurologiques peut être justifiée : diabète, hypothyroïdie.

L'exploration radiologique du tractus urinaire avec ou sans produit de contraste (urographie intraveineuse, vaginourétrographie, etc.), l'échographie de l'appareil urinaire, l'examen radiologique du rachis avec ou sans myélographie, exceptionnellement un examen tomodensitométrie, sont utiles pour préciser une cause urologique, rachidienne ou cérébrale responsable des troubles observés.

Les examens urodynamiques sont indiqués pour confirmer ou identifier certains syndromes neurologiques urinaires, en particulier la dyssynergie vésico-sphinctérienne et l'instabilité vésicale.

Ils consistent en un cystométrogramme (ou C.M.G.) et une étude du profil de pression urétrale (ou P.P.U.). Les mesures de pression et de volume au niveau de la vessie et de l'urètre pendant les différentes

phases du cycle vésical permettent d'étudier d'une manière approfondie le fonctionnement du bas appareil urinaire. Ces examens urodynamiques peuvent être une aide précieuse au diagnostic, au pronostic ainsi qu'à la thérapeutique des troubles de la miction d'une manière générale.

D'autres examens complémentaires, dont l'utilisation est certes moins répandue, peuvent s'avérer intéressants pour le diagnostic de certaines affections du bas appareil urinaire.

Les études électromyographiques, souvent associées à un cystométrogramme, sont utiles, dans le cadre d'une suspicion de lésions neurologiques médullaires, pour préciser l'activité du sphincter urétral externe pendant le remplissage et la vidange de la vessie. L'électromyographie concerne alors le sphincter anal, afin d'étudier l'intégrité du sphincter urétral externe, tous deux innervés par le nerf honteux interne. L'électromyographie des muscles lombaires a également été rapportée pour déterminer la localisation de lésions neurologiques médullaires.

La cystoscopie, l'urétroscopie, déjà utilisées chez l'homme peuvent être des méthodes intéressantes à développer chez les animaux : l'urétroscopie est d'ailleurs pratiquée chez le chien à l'E.N.V.A..

La démarche diagnostique présentée ci-dessus appliquée aux troubles de la miction dans l'espèce canine doit aboutir, si possible, à un diagnostic de certitude pouvant expliquer l'ensemble des signes observés chez l'animal malade. Un traitement adapté à l'affection trouvée doit alors être mis en œuvre, dans le but d'améliorer les symptômes de l'animal, ainsi que, dans la mesure du possible, de traiter la cause initiale.

III- Thérapeutique générale des troubles de la miction dans l'espèce canine

La thérapeutique doit, dans tous les cas où une étiologie peut être identifiée, être causale. Parallèlement, une thérapeutique symptomatique peut être mise en place, avec pour objectif de favoriser soit le remplissage de la vessie soit sa vidange.

Des soins relevant de l'urgence (fluidothérapie, sondage urinaire, équilibre hydro-électrique, etc.) peuvent être prioritaires, la restauration de la miction étant absolument nécessaire dans les plus brefs délais afin d'éviter de graves conséquences sur l'appareil rénal, cardio-vasculaire, etc. Les complications possibles (infections, ulcères...) doivent être maîtrisées.

Comme l'évoque ANDERSSON (1) (2), l'arsenal thérapeutique spécifique aux affections du bas appareil urinaire est constitué de diverses molécules dont les propriétés favoriseront généralement soit la phase de remplissage vésical, soit la phase de vidange de la vessie : le trouble de la miction à traiter doit donc être déterminé avec un diagnostic le plus précis possible (vessies hypo- ou -hyper-contractiles, hypotonie ou hypertonie urétrale, trouble de la synchronicité entre le detrusor et le sphincter urétral, etc.). Une fois le rétablissement des différentes phases de la miction obtenu, l'administration du traitement médical sera réévaluée régulièrement.

III-A- Thérapeutique des troubles de la phase de remplissage : favoriser le remplissage vésical

L'augmentation du volume vésical peut être obtenue en jouant sur la compliance du detrusor (musculature lisse de la vessie) ou sur le tonus du sphincter lisse urétral.

III-A-1- Augmentation de la compliance vésicale

L'efficacité thérapeutique des β 2-stimulants (terbutaline, clenbutérol) semblant nulle en urologie canine (comme dans les autres espèces étudiées), seuls sont utilisées les substances anti-cholinergiques, augmentant en effet la compliance du detrusor.

Les anti-cholinergiques exercent leur activité par des propriétés ganglioplégiques (émépromium) ou anti-muscariniques (propanthéline, hyoscine). Certains anti-muscariniques possèdent de plus des propriétés myorelaxantes et anesthésiques (oxybutinine, flavoxate). Ces derniers sont particulièrement intéressants dans la mesure où les récepteurs muscariniques sont responsables de la plupart des contractions des vessies normales et des vessies hyperactives : une faible biodisponibilité par voie orale limite parfois leur utilisation. Plus récemment, les inhibiteurs calciques (nifédipine, vérapamil) ont été proposés pour augmenter la compliance vésicale. Des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent également être envisagés.

En pratique, l'indication majeure de ces produits est l'instabilité vésicale (ou hyperréflexie du detrusor, detrusor spastique, vessie hypercontractile, hyperactive). Les médicaments les plus utilisés sont la propanthéline et l'oxybutinine chez le chien.

III-A-2- Augmentation du tonus du sphincter lisse

L'augmentation du tonus du sphincter lisse (col vésical et sphincter lisse urétral surtout) peut être obtenue par l'utilisation d' α -mimétiques ou d'hormones.

La présence de récepteurs α 1-adrénergiques au niveau du col vésical et de l'urètre justifie l'emploi de phényléphrine, stimulant direct de ces récepteurs. En effet, le rôle fonctionnel des α -adrénorécepteurs au niveau de la musculature lisse urétrale prédomine nettement par rapport aux β -adrénorécepteurs ou aux récepteurs muscariniques.

Les α 1-mimétiques indirects, l'éphédrine ou la norephédrine (phénylpropanolamine) qui stimulent la libération de noradrénaline ou l'imipramine qui bloque le recaptage de la noradrénaline, sont également très

utilisés pour augmenter le tonus du sphincter lisse. Notons ici les divergences qui existent entre les réglementations de différents pays (phénylpropanolamine commercialisée largement dans certains pays européens, mais retirée depuis peu aux Etats-Unis en ce qui concerne l'usage humain) : cette situation semble en partie liée à l'importance controversée des effets secondaires (augmentation de la pression artérielle, somnolence, etc.) de cette molécule selon les sources... L'efficacité de l'imipramine s'explique par une diminution de l'activité vésicale ainsi qu'une augmentation de la résistance urétrale, ses effets secondaires étant généralement peu prononcés.

L'indication clinique des α -mimétiques directs ou indirects est l'incompétence sphinctérienne urétrale (d'origine traumatique, chirurgicale...) ou hyporéflexie ou hypotonie urétrale, l'incontinence idiopathique et l'incontinence de castration où ils renforcent dans ce dernier cas la thérapeutique hormonale.

Les stéroïdes sexuels, œstrogènes ou testostérone, exercent des effets α -mimétiques indirects, particulièrement recherchés dans le traitement des incontinenances de castration. Leur efficacité est connue, la stimulation des α 1-adrénorécepteurs étant optimisée par un rôle trophique de la muqueuse renforçant la résistance urétrale.

Le diéthylstilboestrol (D.E.S.), aujourd'hui abandonné, ou d'autres œstrogènes sont utilisés chez la femelle, à très petites doses par voie orale. Divers schémas thérapeutiques permettent de contrôler cette incontinence. Il convient par ailleurs lors de ces traitements de surveiller l'activité médullaire en contrôlant la numération globulaire et le taux de réticulocytes. Les œstrogènes injectables retard sont proscrits, vu l'importance des effets indésirables. Chez le mâle, la testostérone est prescrite sous forme injectable retard ; les androgènes par voie orale sont en grande partie détruits lors de leur passage hépatique, ce qui dévalorise une telle utilisation. Des effets secondaires lors du traitement androgénique (hypertrophie prostatique, adénome péri-anal) peuvent être observés. L'activité des stéroïdes sexuels est renforcée par l'administration simultanée d' α 1-mimétiques directs ou indirects.

III-B- Thérapeutique des troubles de la phase mictionnelle : favoriser la vidange vésicale

La vidange vésicale peut être améliorée soit en stimulant les contractions du detrusor soit en diminuant les résistances urétrales.

III-B-1- Augmentation de la contraction vésicale

La stimulation des contractions du detrusor peut être obtenue par des substances parasympathomimétiques à action directe ou indirecte.

Parmi les substances parasympathomimétiques directes, le bétanéchol, très utilisé jusqu'à récemment en urologie canine mais qui est difficilement disponible, possède une activité muscarinique et nicotinique, plus faible. Le carbachol, moins sélectif que le bétanéchol sur la vessie, est peu employé. Cet effet d'augmentation de la pression intra-vésicale correspond à une contraction nette du detrusor par stimulation des récepteurs muscariniques. La capacité de vidange de la vessie est donc fonction du gradient de pression vésico-urétral. Les résultats de l'utilisation des cholinergiques directs sont très variables, autant au niveau de leur efficacité que de leurs effets secondaires.

Les substances parasympathomimétiques indirectes augmentent la quantité d'acétylcholine par une action anti-cholinestérasique : ce sont la néostigmine, la pyridostigmine et l'édrophonium.

Les prostaglandines (dinoprost, ou PgF2 α , en particulier) ont été utilisées par voie intra-vésicale, mais avec des résultats très variables...

L'indication principale de ces substances est l'atonie vésicale, observée au cours des vessies de type M.N.P., les cholinergiques pouvant alors être associés aux α -bloquants. La seconde indication est l'atonie vésicale secondaire à la levée d'obstacle (calculs, hypertrophie prostatique) ou l'atonie "idiopathique" du detrusor, observée surtout chez les chiens de grande race (exemple du Berger allemand). Ces traitements doivent prendre place à côté du cathétérisme vésical, pratiqué au minimum trois fois par jour.

Les effets bénéfiques du traitement sont généralement observés dans un délai de deux à trois semaines. En aucun cas, les cholinergiques ne doivent être prescrits si l'obstacle n'a pas été traité

spécifiquement. Le traitement cholinergique est souvent transitoire, la fonction vésicale devant reprendre progressivement. Ces traitements doivent être utilisés dans les cas de distension vésicale excessive afin d'éviter au maximum l'auto-aggravation, due à l'étirement important des structures des terminaisons nerveuses de la paroi de la vessie. L'atonie vésicale en résultant peut sinon être difficilement réversible, une fois le trouble initial traité.

III-B-2- Diminution des résistances urétrales

La diminution des résistances urétrales est obtenue grâce à l'action d' α -bloquants et / ou de myorelaxants.

Les α -bloquants (nicergoline, prazosine et apparentés tel que l'alfuzosine, phénoxybenzamine) facilitent l'exonération urinaire en diminuant les résistances urétrales par leur action sur le sphincter lisse. Leur site d'action consiste en les α_1 -adrénorécepteurs, majoritaires au sein de la musculature lisse urétrale. A ce titre, ils peuvent être judicieusement prescrits, en complément ou non de cholinergiques, dans le traitement de vessies de type M.N.P. comme de type M.N.C., d'obstruction fonctionnelle. L'indication de la dyssynergie vésico-sphinctérienne, ou hyperréflexie urétrale, est tout à fait adaptée aux propriétés pharmacologiques des α -bloquants. Dans tous ces cas pathologiques, la vidange de la vessie se trouve nettement améliorée par les α -bloquants.

La phénoxybenzamine est en pratique délaissée à cause de ses effets secondaires et probablement carcinogènes, pour des molécules tout aussi efficaces et provoquant le moins d'effets indésirables possibles, plus sélectives : alfuzosine, nicergoline, etc.

Les myorelaxants agissent sur le sphincter strié soit par une action périphérique (en inhibant le couplage excitation-contraction, exemple : dantrolène) soit par une action centrale (en diminuant les réflexes polysynaptiques, exemple : benzodiazépines comme le diazépam) soit par une action médullaire (en diminuant l'excitation des neurones afférents et intercalaires, exemple : baclofène, dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique). Les myorelaxants sont particulièrement indiqués dans les vessies de type M.N.C. et dans la dyssynergie vésico-sphinctérienne, aux côtés des α -bloquants.

En fait, il semble que dans le cas de dyssynergie vésico-sphinctérienne, les α -bloquants soient plus efficaces que les myorelaxants.

La clonidine (α_2 -agoniste), la kétansérine ont pu être évoquées : leur intérêt clinique reste totalement indéterminé.

En conclusion, le traitement médical des troubles neurogènes de la miction repose sur l'emploi de substances dont l'activité pharmacologique est souvent puissante, et dont les effets secondaires sont nombreux, parfois dangereux. Leur prescription doit par conséquent être précédée d'un diagnostic de certitude, qui peut exiger la mise en œuvre d'explorations fonctionnelles relevant de centres spécialisés. Les doses recommandées doivent être des doses minima afin de limiter les effets secondaires. Il est fréquent d'observer au cours de ces traitements un effet d'échappement, nécessitant alors l'utilisation d'autres substances, ayant des propriétés pharmacologiques identiques. En cas d'échec médical, des solutions chirurgicales peuvent éventuellement être proposées (incompétence sphinctérienne, hyperactivité sphinctérienne). En complément de la thérapeutique à visée neurologique, le traitement de l'infection urinaire primitive ou secondaire s'impose évidemment. Il convient également de surveiller la distension vésicale (afin d'éviter une atonie vésicale secondaire), l'hygiène cutanée (risque d'ulcères)...

Les traitements utilisant des α -bloquants montrent des résultats très intéressants dans le cas de nombreux troubles du bas appareil urinaire :

- les α -bloquants sont particulièrement indiqués pour la thérapeutique étiologique de la dyssynergie vésico-sphinctérienne, par diminution du réflexe urétral exacerbé;
- ils sont également très utilisés dans le traitement symptomatique de nombreuses affections urinaires obstructives, mécaniques ou fonctionnelles, en complément de la thérapeutique causale lorsqu'elle peut être réalisée;
- les α -bloquants interviennent aussi avec succès dans la thérapeutique adjuvante des vessies neuropathes, de type motoneurone central en particulier, mais aussi de type motoneurone périphérique.

Parmi les nombreuses molécules α 1-bloquantes disponibles sur le marché du médicament (humain essentiellement), la nicergoline et l'alfuzosine sont les plus fréquemment utilisées dans la thérapeutique des troubles de la miction affectant la phase de la vidange vésicale dans l'espèce canine. Notre étude expérimentale portera donc sur ces deux molécules et fera appel, comme nous le verrons plus tard, à des explorations urodynamiques, et en particulier le profil de pression urétrale (P.P.U.), afin d'objectiver les modifications de la pression urétrale, reconnues principalement de manière empirique jusqu'à présent.

IV- Explorations urodynamiques : principe et applications du profil de pression urétrale

L'urodynamique est définie par l'étude du fonctionnement hydrodynamique du tractus urinaire, comprenant des mesures de pressions intra-vésicales (cystomanométrie) et de pressions urétrales (urétromanométrie, ou profil de pression urétrale). Cette technique d'explorations fonctionnelles du tractus urinaire a été utilisée expérimentalement dès 1882 (par MOSSO et PELLACANI) chez le chien ainsi que chez l'homme. Le chien est resté d'ailleurs longtemps un modèle expérimental très intéressant dans ce domaine pour son application chez l'homme. Son développement récent est surtout lié à son grand intérêt diagnostique dans les troubles du tractus urinaire (incontinence urinaire, dysurie, etc.).

Comme l'illustrent les écrits de COMBRISON et COTARD (11) ou de MAILLOT (28), dans le cadre des affections du tractus urinaire du chien, il peut être nécessaire de recourir aux épreuves urodynamiques : leur objectif est l'exploration du fonctionnement du bas appareil urinaire, en vue d'apprécier d'une part la contractilité de la vessie et d'autre part les capacités de fermeture / ouverture de l'urètre.

IV-A- Présentation et principe des explorations urodynamiques

La réalisation des examens urodynamiques consiste à mesurer des valeurs de pression urétrale et de pression intravésicale, un appareillage spécifique étant pour cela nécessaire.

IV-A-1- Présentation des différentes explorations urodynamiques

Le cystométrogramme (ou C.M.G., ou épreuve cystomanométrique) consiste en l'enregistrement de la mesure de la pression intra-vésicale durant le remplissage vésical et le réflexe de miction (contraction du detrusor) : des informations précises sont obtenues en ce qui concerne le volume ainsi que la pression pré-mictionnels, la capacité, l'élasticité de la vessie. La cystomanométrie est illustrée dans la figure 7.

Le cystométrogramme permet ainsi d'étudier le fonctionnement de la vessie (capacité, contractilité) pendant la phase de remplissage et les caractéristiques du réflexe de miction de l'animal. Le cystométrogramme ne donne pas d'informations sur le fonctionnement urétral, pouvant même l'altérer de par la présence de la sonde urinaire à son niveau.

Le profil de pression urétrale (ou P.P.U.) consiste en l'enregistrement de la mesure de la pression intraluminaire de l'urètre au repos dans toute sa longueur. Le graphe obtenu représente le tonus et la résistance urétraux et permet ainsi de déterminer la localisation de zones de résistance maximale et minimale de l'urètre. Des zones de résistance urétrale excessive ou de moindre résistance peuvent être identifiées. Cet examen urodynamique est illustré dans la figure 8.

Le profil de pression urétrale permet d'apprécier efficacement le fonctionnement sphinctérien de l'urètre au repos (pendant la phase de remplissage vésical), mais ne donne pas d'informations sur l'activité urétrale lors de la contraction du detrusor ou sur le réflexe de miction.

D'autres examens urodynamiques existent mais ils présentent généralement moins d'intérêt dans le cadre de la pratique de la médecine canine en clientèle : des "études de miction" permettent d'étudier simultanément l'unité fonctionnelle vessie / urètre durant toutes les phases du cycle de miction, mais cet examen complet, lourd et plus invasif, n'est pas utilisé en réalité. Des cathéters placés dans la vessie à travers la paroi abdominale permettent le remplissage de la vessie sans toutefois altérer le fonctionnement urétral, des mesures de pression intravésicale et de débit urinaire se faisant simultanément pour des résultats respectifs sur le fonctionnement vésical et urétral.

IV-A-2- Description du dispositif nécessaire aux explorations urodynamiques

Le montage réalisé pour les épreuves urodynamiques est schématisé dans la figure 9.

La mesure des pressions est le point fondamental : la qualité de la mesure doit ainsi être optimisée.

La mesure des pressions est assurée par un capteur de pression, une unité électronique et l'enregistreur.

IV-A-2-a- Le capteur de pression

Le capteur de pression est un capteur électronique, dont les caractéristiques sont :

- la cellule de pression, à la source d'une tension appliquée à la jauge de contrainte (membrane déformable);
- la transmission des pressions se faisant jusqu'au capteur de pression par un système de tubulure renfermant de l'eau.

Deux voies sont en général reliées aux capteurs de pression.

IV-A-2-b- L'unité électronique

L'unité électronique correspond à un amplificateur de signal, permettant l'affichage numérique des valeurs de pression, lues en centimètres d'eau (cm H₂O).

IV-A-2-c- L'enregistreur

L'enregistreur est un procédé à inscription sur papier millimétré, par l'intermédiaire d'un crayon feutre de couleur. Deux voies d'enregistrement se distinguent aisément par le choix de deux couleurs différentes : un tracé rouge et un tracé bleu dans notre cas.

La sonde est connectée aux capteurs de pression, eux-mêmes reliés à un perfuseur qui entretient un flux d'eau à très faible débit traversant les capsules des capteurs puis la sonde elle-même et contre lequel les pressions sont enregistrées.

IV-B- Principes de réalisation d'un profil de pression urétrale : bases de l'urétromanométrie

L'urétromanométrie est la mesure de la pression urétrale. Dans les conditions expérimentales appropriées, le profil de pression urétrale (ou P.P.U.) consiste en l'enregistrement graphique des pressions mesurées tout au long de l'urètre, par un retrait progressif de la sonde urétrale du col vésical jusqu'au méat urinaire. La pression enregistrée dans le système de perfusion continue représente la difficulté (ou la résistance) avec laquelle la paroi urétrale est en fait déformée : cela revient donc à mesurer la tension de la paroi d'une structure tubulaire.

L'intérêt de cet examen urodynamique prédomine chez les animaux chez qui le praticien suspecte une obstruction ou une incompétence urétrale.

Dans le cas de notre étude expérimentale, le profil de pression urétrale apparaît comme l'outil urodynamique de choix afin de mesurer les pressions urétrales et d'apprécier le fonctionnement sphinctérien sur la totalité de l'urètre.

Après quelques rappels succincts de physique appliquée, nous allons aborder l'influence des différents paramètres expérimentaux sur le déroulement et la valeur du profil de pression urétrale. Nous verrons ensuite la réalisation pratique d'un profil de pression urétrale, puis les modalités de lecture et d'interprétation des profils obtenus; l'utilisation diagnostique de l'urétromanométrie sera enfin envisagée.

IV-B-1- Rappels de physique appliquée à l'urétromanométrie

Quelques considérations théoriques sont nécessaires pour comprendre l'utilisation de cette technique : "P-p" est défini comme la pression exercée par la paroi et "P-l" comme la pression exercée par le liquide, au niveau du trou distal d'un cathéter à perfusion constante, introduit dans l'urètre.

Trois cas peuvent se présenter :

* $P-p = P-l$: le fluide ne s'écoule pas.

* $P-p < P-l$: le fluide s'écoule dans l'urètre, à une vitesse dépendante de l'excédent de pression.

* $P-p > P-l$: le cathéter est obstrué.

L'appareillage à écoulement d'eau constant à travers le cathéter que nous utilisons correspond donc au cas où $P-p < P-l$, avec un débit lent dans nos conditions expérimentales (2 millilitres par minute).

Le fonctionnement de l'appareil dépend essentiellement des sondes utilisées, du débit de perfusion et de la vitesse de retrait du cathéter.

IV-B-2- Description des sondes utilisées en urétromanométrie

Les sondes utilisées sont à trois voies. Diverses caractéristiques peuvent les différencier :

- le calibre des sondes : différents travaux montrent que la variation du diamètre de la sonde utilisée ne provoque pas de modifications du profil de pression urétrale. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'urètre soit très distensible (et non pas un tube rigide) et qu'il s'adapte donc aisément à la taille de la sonde. D'une manière générale, l'utilisation de sondes de faible calibre est préconisée : par exemple, l'emploi de sondes de taille Fr 6 à Fr 8 pour les chiens semble tout à fait satisfaisant.

- le nombre de trous distaux : théoriquement, de nombreux trous sont souhaitables pour une tension homogène sur toute la circonférence de la sonde. En pratique, deux trous distaux donnent des résultats très satisfaisants, par effet de dispersion du liquide autour de la sonde.

- l'orientation du trou distal : de nombreux travaux existent sur l'effet de l'orientation du trou distal sur les valeurs de pression urétrale, mais les résultats sont très différents. En fait, ce paramètre semble important pour l'amplitude, mais non pour la localisation, de la pression maximale - ou pression de clôture de l'urètre. En conclusion, la solution pour les travaux expérimentaux comme le nôtre est de conserver une orientation toujours similaire de la sonde pour les différents tracés exploités. D'une manière générale, une position de la sonde telle que le trou se trouve en situation dorsale est conseillée. L'absence de rotation de la sonde, importante pour ces mêmes raisons, est assurée par une rigidité suffisante de la sonde urétrale.

Par ailleurs, il apparaît une diminution progressive de la pression urétrale maximale lors de plusieurs profils de pression urétrale réalisés à la suite les uns des autres. Une "fatigue" de la musculature de l'urètre est avancée comme hypothèse pouvant éventuellement expliquer ce résultat.

IV-B-3- Influence du débit de perfusion sur les valeurs mesurées

Comme nous l'avons vu ci-dessus, le débit de perfusion utilisé doit être faible pour de bonnes conditions expérimentales.

IV-B-3-a- Importance de la transmission des pressions

La transmission des pressions se fait différemment selon le débit de perfusion appliqué :

- à 1 ml/mn (millilitre par minute), le profil de pression urétrale est très modifié, ne permettant pas la détection d'un pic de pression ;
- dès 2 ml/mn, l'obtention d'un profil de pression urétrale correct est possible : nous allons voir ci-dessous que le débit de 2 ml/mn est la valeur de choix.

IV-B-3-b- Relation entre la pression mesurée et le débit de perfusion

Cette relation entre la pression urétrale mesurée et le débit de perfusion est importante à considérer pour le choix d'un débit optimal pour la validité des tracés enregistrés.

IV-B-3-c- Influence du débit de perfusion sur la distension de l'urètre

Des travaux expérimentaux, comme ceux de ARNOLD et al. (5), montrent que chez des chiens sains, dont l'urètre est donc normalement distensible, des valeurs de débit de perfusion variant entre 2 et 10 ml/mn ne provoquent pas de modifications au niveau des profils de pression urétrale. Dans le cas où l'urètre des chiens étudiés se révélerait être peu distensible dans un contexte pathologique (exemple de fibrose), différentes valeurs de débit de perfusion seraient alors responsables de variations au sein du profil de pression urétrale.

En conclusion de ce paragraphe, nous pouvons considérer que le débit optimal pour la bonne réalisation des profils de pression urétrale est de 2 ml/mn.

IV-B-4- Influence de la vitesse de retrait du cathéter sur le profil de pression urétrale

La vitesse de retrait du cathéter (ou sonde urétrale) doit être fixe et constante pour une bonne reproductibilité des profils de pression urétrale : une vitesse comprise entre 5 et 12 cm/mn (centimètres par minute) semble idéale. Certains travaux montrent qu'une vitesse trop élevée provoque une diminution des valeurs de pression urétrale. Ainsi, GREGORY et al.(17) ont comparé les profils urétraux de chiennes en utilisant deux vitesses différentes de retrait de sonde (1 et 3 mm/s, soit respectivement 6 et 18 cm/mn). Même si tous les travaux présentent des résultats parfois contradictoires, il apparaît que la vitesse de retrait de la sonde urétrale influe sur les valeurs des pressions urétrales enregistrées, mais pas sur la longueur fonctionnelle urétrale.

Il est admis communément que des vitesses de retrait de sonde urétrale trop élevées (supérieures à 5mm/s, ou 30 cm/mn) risquent fortement de sous-évaluer les pressions urétrales mesurées, la sensibilité du système étant alors insuffisante.

Des vitesses de retrait de sonde proches de 1 mm/s (soit 6 cm/mn) semblent procurer les résultats les plus satisfaisants, permettant de mettre en évidence les variations significatives de pressions urétrales les plus discrètes. La vitesse de retrait de la sonde urétrale choisie dans le cadre de notre étude expérimentale correspond à ces données, étant de 5 cm/mn (soit environ 0.83 mm/s).

IV-C- Réalisation pratique d'un profil de pression urétrale

Le déroulement de l'expérimentation doit être logique et précis pour obtenir des conditions toujours semblables, pour une meilleure valeur significative du protocole.

IV-C-1- Tranquillisation des animaux pour l'obtention d'un profil de pression urétrale

La réalisation de profils de pression urétrale de bonne qualité s'avère impossible dans la pratique chez des animaux vigiles, des chiennes en particulier, la tranquillisation des animaux permettant par contre un résultat expérimental tout à fait satisfaisant. En effet, en raison de la faible valeur des pressions enregistrées, tout mouvement entraîne des artéfacts gênants.

IV-C-1-a- Evaluation des anesthésiques utilisables en urétromanométrie

Il est indispensable de choisir une molécule anesthésique modifiant le moins possible la fonction urétrale pour les examens urodynamiques. En fait, l'anesthésique de choix peut différer selon l'épreuve urodynamique à considérer : nous verrons ainsi que la xylazine, qui assure une bonne sédation tout en conservant le réflexe de miction, est à privilégier pour un cystométrogramme, alors que le propofol doit être préféré pour la réalisation d'un profil de pression urétrale (figure 10).

Nous voyons donc que l'enregistrement des profils urétraux donne des résultats qui doivent impérativement être analysés en fonction de la prémédication utilisée. Dans le cadre de notre étude expérimentale, l'anesthésique utilisé pour la réalisation de l'ensemble des profils urétraux est le propofol, dont suivent les principales caractéristiques.

IV-C-1-b- Description du propofol : anesthésique de choix en urétromanométrie

Le propofol (D.C.I.), commercialisé en médecine humaine sous le nom de DIPRIVAN (N.D.) et en médecine vétérinaire sous le nom de RAPINOVET (N.D.), est un agent anesthésique général intraveineux non barbiturique, d'induction et d'entretien utilisable pour des actes de courte et moyenne durées.

La structure chimique du propofol correspond à celle d'un phénol substitué.

Le propofol se caractérise par un délai d'action rapide (30-40 secondes en IV), une durée d'action courte (5-10 minutes en IV), ainsi qu'un réveil rapide et de qualité. Lorsque l'anesthésie est maintenue par des doses répétées de propofol, il n'y a pas d'accumulation, ce qui est un facteur de grande maniabilité et de récupération rapide, avec un confort aisé du niveau anesthésique.

Les effets secondaires systémiques sont rares et d'importance limitée : l'induction est en général douce avec peu de signes d'excitation, parfois accompagnée d'une baisse de la pression artérielle et / ou d'une apnée transitoires; le réveil est de bonne qualité, mais dans de rares cas, des vomissements et des signes d'agitation ont pu être observés.

IV-C-2- Modalités d'enregistrement d'un profil de pression urétrale

L'animal tranquilisé est placé en décubitus latéral, systématiquement du même côté : en décubitus latéral droit dans le cadre de notre travail expérimental, comme dans la plupart des publications. D'après divers travaux expérimentaux, aucune modification significative n'est observée sur les profils urétraux, qu'ils soient réalisés en décubitus latéral droit ou gauche : il est conseillé toutefois de réaliser l'ensemble des tracés avec la même position.

Une fois le profil de pression urétrale enregistré dans des conditions expérimentales précises et reproductibles, le tracé ainsi obtenu doit être analysé d'une manière rigoureuse et standardisée afin de pouvoir considérer significatives d'éventuelles variations de pression observées dans les protocoles expérimentaux ou dans un but diagnostique.

IV-D- Lecture et interprétation d'un profil de pression urétrale

IV-D-1- Mesure et calcul des paramètres urodynamiques à partir d'un enregistrement

Les résultats des profils de pression urétrale doivent être analysés selon une méthode rigoureuse, permettant des comparaisons aisées.

Chaque tracé peut être lu selon ses deux axes principaux, l'axe horizontal correspondant à des

longueurs mesurées par le parcours de la sonde, l'axe vertical correspondant aux valeurs de pression mesurées au niveau des capteurs de pression.

Les paramètres mesurés pour chaque profil de pression urétrale sont donc :

- Pv ou pression intra-vésicale, exprimée en centimètres d'eau (cm H₂O) ;
- Pu ou pression urétrale, exprimée en centimètres d'eau, en tout point de l'urètre ;
- Pu max ou pression urétrale maximale, exprimée en centimètres d'eau ;
- Lf ou longueur fonctionnelle de l'urètre, exprimée en centimètres (cm).

Le paramètre Lf correspond à la longueur mesurée sur le tracé où $P_u > P_v$: il diffère, par définition, de la longueur anatomique de l'urètre, dans des proportions précisées ultérieurement.

Les valeurs de pression sont mesurées par rapport au zéro de pression.

A partir des paramètres mesurés, chaque profil de pression urétrale peut être caractérisé par la pression maximale de clôture de l'urètre, exprimée en centimètres d'eau : $PMCU = P_u \text{ max} - P_v$. Cette valeur permet une approche intéressante du fonctionnement sphinctérien de l'urètre, de sa capacité à s'opposer au flux urinaire depuis la vessie vers le milieu extérieur, complétée par la longueur fonctionnelle de l'urètre.

En conclusion, le profil de pression urétrale est essentiellement défini par la pression maximale de clôture de l'urètre (ou P.M.C.U.) et par la longueur fonctionnelle de l'urètre (ou Lf).

En général, sur les nombreux travaux publiés, les valeurs moyennes de longueur fonctionnelle de l'urètre varient de 60 à 100 millimètres chez la chienne, les pressions maximales de clôture de l'urètre étant en moyenne inférieures chez la femelle (entre 40 et 60 centimètres d'eau) par rapport au mâle (plutôt atteignant 80-90 centimètres d'eau). Il est admis classiquement que la longueur fonctionnelle urétrale représente environ les deux tiers de la longueur anatomique de l'urètre, le calcul de la longueur fonctionnelle étant basé sur les valeurs des pressions mesurées dans le profil de pression urétrale.

Les profils de pression urétrale sont semblables entre l'homme et le chien, chez le mâle comme chez la femelle : l'homme présente toutefois un profil plus court avec une hausse de la pression urétrale plus proximale chez le mâle.

IV-D-2- Reproductibilité du profil de pression urétrale

La reproductibilité des profils de pression urétrale est fondamentale à étudier afin de donner aux travaux expérimentaux une validation satisfaisante.

Pour un même individu femelle de l'espèce canine, la longueur fonctionnelle de l'urètre est un paramètre hautement reproductible. Chez l'individu mâle, ce même paramètre paraît reproductible à un niveau satisfaisant, mais d'une manière moins évidente que chez la chienne.

Toujours dans le cas d'un même individu, chien ou chienne, la pression maximale de clôture de l'urètre montre plus de variations que le paramètre précédent entre différents profils de pression urétrale. En particulier, la pression maximale de clôture de l'urètre diminue progressivement lors d'enregistrements successifs de profils de pression urétrale. La reproductibilité de la pression maximale de clôture de l'urètre est globalement satisfaisante. Ces résultats sont bien détaillés, par exemple, dans une étude expérimentale de HOLT (19) : il apparaît donc préférable d'éviter de réaliser des profils urétraux successifs trop rapprochés (c'est-à-dire de quelques minutes maximum) dans les protocoles expérimentaux.

Les travaux de COMBRISSEON et al.(12) montrent une bonne reproductibilité des résultats obtenus sur les longueurs fonctionnelles et les pressions maximales de l'urètre lors d'enregistrements successifs (trois tracés en moins de 15 minutes), en utilisant un protocole tout à fait comparable à celui que nous avons utilisé dans notre étude expérimentale.

Par ailleurs, ARNOLD et al.(5) ont étudié la reproductibilité des profils urétraux chez des chiennes non castrées tranquilisées en réalisant pour chaque animal 4 séances distantes entre elles de 5 jours, comprenant chacune l'enregistrement de 3 profils urétraux successifs. Il faut noter comme principale différence entre leur travail et notre étude expérimentale le choix du capteur de pression : leur travail utilise des microcapteurs mesurant directement la pression sur le site d'application, alors que notre étude a privilégié l'utilisation de la

transmission mécanique de la pression par un système de perfusion continue, cette dernière technique étant plus répandue dans les études expérimentales sur animaux. Les résultats montrent une bonne reproductibilité de la méthode pour les profils urétraux successifs d'une même série, ainsi qu'entre les différentes séries de profils urétraux : les pressions urétrales maximales de clôture et les longueurs urétrales ne subissent pas de variations significatives dans les profils de chaque animal. Notons ici que les valeurs de pressions urétrales maximales obtenues ici sont inférieures à celles retrouvées lors de l'utilisation du système de perfusion transmettant les pressions.

Entre différents individus de la même espèce, la reproductibilité des paramètres longueur fonctionnelle de l'urètre (Lf) et pression maximale de clôture de l'urètre (PMCU) reste un domaine à étudier, les résultats des travaux existants étant assez variables.

De plus, il faut noter que les profils de pression urétrale sont très généralement réalisés, comme c'est le cas dans notre étude expérimentale, en enregistrement simple de la pression urétrale, c'est-à-dire que les pressions urétrales enregistrées sont corrigées par la pression intra-vésicale initiale. Pourtant, les travaux de HOLT (20) comparent chez la chienne anesthésiée un enregistrement simple de la pression urétrale et un enregistrement double, associant une mesure simultanée de la pression urétrale et de la pression intra-vésicale, cette dernière méthode permettant d'obtenir des profils de pression urétrale "soustraits", c'est-à-dire des valeurs de pression urétrale corrigées par la soustraction de la valeur de la pression intra-vésicale simultanée. Les résultats montrent des valeurs de longueurs fonctionnelles urétrales inférieures et des pressions urétrales maximales de clôture supérieures pour les profils "soustraits". Les différences observées sont faibles mais significatives entre les deux types d'enregistrement : elles ne changent toutefois pas la valeur diagnostique du profil de pression urétrale par simple enregistrement. L'écart observé entre les valeurs de pressions urétrales provient, d'une part, des modifications de pressions dues aux mouvements respiratoires, et d'autre part, à la baisse lente et progressive de la pression intra-vésicale mesurée tout au long du profil de pression urétrale, celle-ci n'ayant pas été suspectée antérieurement.

L'appareillage permettant ce type d'enregistrement simultané des pressions urétrales et intra-vésicales est, évidemment, beaucoup plus complexe et onéreux.

IV-D-3- Interprétation d'un profil de pression urétrale normal

Pour des raisons anatomiques évidentes, les tracés de profils urétraux sont différents chez la femelle et chez le mâle.

IV-D-3-a- Chez la chienne

Le profil de pression urétrale obtenu chez la chienne suit une forme parabolique.

La forme du tracé de profil de pression urétrale s'explique par la présence et la distribution de différentes structures anatomiques du bas appareil urinaire : musculature lisse et striée, tissu conjonctif, vaisseaux, fibres élastiques, etc.

Nous noterons une forte prédominance des éléments élastiques (au sein du tissu conjonctif) ainsi que de la musculature lisse dans l'urètre proximal chez le chien sain. Plus distalement, l'influence de la musculature striée augmente, responsable surtout chez la femelle de modifications du tracé de profil de pression urétrale.

En fait, il apparaît que les éléments élastiques sont présents de façon uniforme tout au long de l'urètre : ils procurent donc une pression de base régulière sur l'ensemble de la courbe, mais n'influent donc pas sur la forme du tracé.

Les différentes composantes tissulaires présentes dans l'urètre sont responsables du type de courbe obtenu lors de la réalisation d'un profil de pression urétrale, ainsi que de la localisation et de l'amplitude du pic de pression, correspondant à la pression maximale de clôture de l'urètre. Chez la chienne, le pic de pression se

situé à mi-urètre ; chez le mâle, ce pic est localisé à la limite distale de la prostate. L'importance de la musculature lisse urétrale, par son volume et par son tonus, s'avère essentielle dans la forme du tracé du profil de pression urétrale. La musculature striée urétrale, présente surtout dans la moitié distale, renforce nettement les valeurs mesurées de pression urétrale.

L'urètre se comporte chez la chienne comme un tube très élastique, dont la résistance maximale se situe à mi-urètre.

Chez la chienne, le tracé illustre une augmentation progressive de la pression urétrale dans l'urètre proximal, jusqu'à la pression urétrale maximale (ou pic de pression) situé dans le tiers moyen de l'urètre; la pression urétrale diminue ensuite plus rapidement dans l'urètre distal, avec une chute de l'importance fonctionnelle de la musculature lisse.

La longueur fonctionnelle de l'urètre est de l'ordre de 6 à 8 cm chez la chienne de format moyen (environ 20 kg).

IV-D-3-b- Chez le chien

Chez le mâle, le profil de pression urétrale comprend plusieurs portions, avec une augmentation assez faible des valeurs de pression jusqu'à la moitié de l'urètre prostatique, où apparaît une hausse brutale jusqu'au pic de pression.

La longueur fonctionnelle de l'urètre chez les mâles varie beaucoup selon le format des chiens.

IV-D-3-c- Relation entre le profil de pression urétrale et le fonctionnement sphinctérien

Il est évident que le système neurovégétatif orthosympathique joue un rôle prépondérant dans la tension de la paroi urétrale et contribue ainsi au tracé du profil de pression urétrale, en particulier dans la moitié proximale du graphe. Les travaux de AWAD et DOWNIE (8) confirment cette prédominance de la composante sympathique chez le mâle (pour environ 45 %) comme chez la femelle (pour environ 40 %) dans le maintien de la pression urétrale totale (figure 5).

Selon le sexe, l'importance relative des constituants tissulaires dans le tonus urétral varie ensuite : la composante nerveuse somatique suit chez le mâle (avec une contribution d'environ un tiers de la pression urétrale mesurée, contre 16 % chez la chienne), alors que la composante non nerveuse -tissu conjonctif, plexus vasculaire, etc.- est la deuxième composante chez la femelle (pour environ 40 % de la pression urétrale mesurée, contre moins d'un quart chez le mâle).

Les contributions aux valeurs élevées de pression urétrale des deux composantes nerveuses - sympathique et somatique- ne sont pas maximales au même niveau, la zone de contribution maximale sympathique se situant toujours proximale à la zone de contribution maximale somatique (écarts d'environ 10 mm chez la femelle et d'environ 5 mm chez le mâle). Le pic de pression urétrale prend ainsi un aspect plus large chez la femelle que chez le mâle.

Le sphincter urétral lisse apparaît prédominant dans la clôture fonctionnelle de l'urètre, le sphincter urétral strié remplissant davantage un rôle de "dernier barrage" au flux urinaire, rapide mais transitoire.

La contribution du système neurovégétatif parasympathique au tonus urétral semble minime (inférieure à 10 % dans tous les cas).

Le profil de pression urétrale reflète donc le fonctionnement sphinctérien avec des zones dotées d'un tonus urétral élevé, fondamentales pour la continence urinaire : le mécanisme sphinctérien n'est pas délimité à un point isolé.

Nous considérons ici, comme il l'est admis le plus généralement, que la valeur de pression maximale de clôture de l'urètre (P.M.C.U.) sur le profil urétral est le meilleur reflet du fonctionnement sphinctérien de l'urètre chez le chien. Il peut être envisagé de faire appel à des notions d'aire sous la courbe (A.U.C. en anglais) ou de P.M.C.U. relatifs.

IV-E- Utilisation diagnostique du profil de pression urétrale en médecine vétérinaire

Selon les symptômes de l'animal et l'affection suspectée, des examens urodynamiques peuvent être envisagés et le profil de pression urétrale sera nécessaire pour diagnostiquer de façon certaine diverses affections du bas appareil urinaire.

Les affections du bas appareil urinaire chez le chien, pouvant nécessiter la réalisation d'un profil de pression urétrale pour un diagnostic de certitude sont :

- l'obstruction urétrale mécanique
- l'obstruction urétrale fonctionnelle
- la dyssynergie vésico-sphinctérienne
- l'incompétence urétrale.

D'autres affections, que nous ne détaillerons pas ici, nécessiteront par contre un cystométrogramme, examen mettant en évidence des dysfonctionnements différents que ceux diagnostiqués par les profils de pression urétrale.

IV-E-1- Obstruction urétrale mécanique

Une obstruction urétrale mécanique, responsable généralement d'une incontinence paradoxale, peut être confirmée par un profil de pression urétrale : la pression urétrale mesurée est alors anormalement élevée au niveau du site d'obstruction (striction, masse, etc.).

IV-E-2- Obstruction urétrale fonctionnelle

Une obstruction urétrale fonctionnelle peut être la conséquence de différentes affections, comme l'hypertrophie prostatique : comme pour le cas ci-dessus, le profil de pression urétrale montre alors une pression anormalement élevée en regard de la zone concernée.

IV-E-3- Dyssynergie vésico-sphinctérienne (ou D.V.S.)

L'origine de la dyssynergie vésico-sphinctérienne peut être :

- secondaire à une inflammation (prostatite, urétrite, avec augmentation probable de la pression urétrale) : le profil de pression urétrale est souvent quasi-normal, étant réalisé avec un urètre au repos physiologique. Des zones de résistances urétrales pathologiquement augmentées peuvent être toutefois détectées.
- neurologique : le profil de pression urétrale est quasi-normal, pour les mêmes raisons que précédemment. La lésion neurologique peut intéresser le système nerveux somatique ou orthosympathique.

Les anomalies de fonctionnement ayant surtout lieu pendant la phase mictionnelle, un cystométrogramme peut être nécessaire afin de mettre en évidence le dysfonctionnement existant.

IV-E-4- Insuffisance ou incompétence urétrale

L'insuffisance urétrale, ou incompétence urétrale, peut avoir diverses causes (et peut donc donner différentes variations des profils de pression urétrale) :

- non neurologiques : le profil de pression urétrale présente alors une diminution des pressions urétrales et de la longueur fonctionnelle de l'urètre. Cela peut correspondre à des affections chroniques concernant l'urètre ou le plancher pelvien.
- neurologiques : le profil de pression urétrale montre généralement une chute de la pression urétrale, localisée en région distale. Ce phénomène observé correspond à une hypotonie du sphincter strié, souvent due à une

lésion au niveau du nerf honteux.

Ainsi, les diverses explorations urodynamiques réalisables dans l'espèce canine présentent chacune leurs intérêts et leurs limites, qui conditionnent leur utilisation et leurs indications diagnostiques.

Dans le cas de notre étude expérimentale, nous recherchons à étudier le fonctionnement sphinctérien de l'urètre chez le chien et ses modifications éventuelles lors de l'administration de molécules à activité $\alpha 1$ -bloquante : l'outil de choix consiste alors en l'urétromanométrie, fournissant des valeurs de pression urétrale pour chaque point sur toute la longueur de l'urètre et mettant en évidence les zones de résistance maximale.

Une méthodologie propre à la réalisation des profils de pression urétrale doit alors être établie et suivie dans l'ensemble de notre étude expérimentale : modalités de tranquillisation, conditions d'enregistrement du tracé, lecture et interprétation des enregistrements obtenus.

En conclusion, les troubles de la miction, fréquent motif de consultation en pratique canine, sont responsables de symptômes urinaires peu spécifiques d'une affection précise : dysurie, strangurie, incontinence urinaire, etc. La distinction entre troubles neurogènes et non neurogènes de la miction est d'ailleurs essentiellement théorique, les affections se compliquant souvent d'affections secondaires, d'où la difficulté extrême de déterminer un diagnostic de certitude et la cause primaire.

Les examens complémentaires apparaissent primordiaux dans ce domaine, et les explorations urodynamiques, dont fait partie le profil de pression urétrale, correspondent à des examens essentiels, même si peu disponibles en routine, pour un diagnostic rigoureux.

Le traitement médical des troubles neurogènes de la miction repose sur l'emploi de substances dont l'activité pharmacologique est souvent puissante, et dont les effets secondaires sont nombreux, parfois dangereux. Leur prescription doit par conséquent être précédée d'un diagnostic de certitude, qui peut exiger la mise en œuvre d'explorations fonctionnelles relevant de centres spécialisés.

Les α -bloquants font preuve d'un intérêt thérapeutique dans le cas de nombreux troubles du bas appareil urinaire :

- les α -bloquants sont particulièrement indiqués pour la thérapeutique étiologique de la dyssynergie vésico-sphinctérienne, pour leur action de diminution du réflexe urétral exacerbé;
- les α -bloquants sont également indiqués pour la thérapeutique symptomatique des affections urinaires obstructives, mécaniques ou fonctionnelles, vessies neuropathes, de type motoneurone central en particulier, mais aussi de type motoneurone périphérique.

Parmi les nombreuses molécules α 1-bloquantes disponibles sur le marché du médicament, la nicergoline et l'alfuzosine sont les plus fréquemment utilisées dans la thérapeutique des troubles de la miction affectant la phase de la vidange vésicale dans l'espèce canine.

Nous allons donc dans la partie suivante étudier la famille thérapeutique des α -bloquants, et nous intéresser tout particulièrement aux caractéristiques de la nicergoline et de l'alfuzosine ; la notion d'urosélectivité apparaît intéressante à exploiter pour ces substances thérapeutiques et pour l'amélioration du traitement des troubles de la miction, quelle que soit l'espèce considérée.

TROISIEME PARTIE : Les α -bloquants et la notion d'urosélectivité

Dans cette troisième partie, nous allons d'abord préciser les caractéristiques générales et les effets principaux sur l'organisme, quelle que soit l'espèce considérée, des substances sympatholytiques correspondant à la classe thérapeutique des α -bloquants.

Nous nous intéresserons, dans un deuxième temps, tout particulièrement aux deux molécules α -bloquantes les plus couramment utilisées en urologie canine et qui font l'objet de notre étude expérimentale : la nicergoline et l'alfuzosine.

La caractérisation des récepteurs α -adrénergiques du bas appareil urinaire est ensuite abordée, permettant d'introduire une notion importante dans le domaine des effets des substances α -bloquantes et dans celui de la thérapeutique des troubles de la miction, chez l'animal ou chez l'homme : l'urosélectivité.

I- Caractéristiques et effets des substances α -bloquantes. Présentation détaillée de la nicergoline et de l'alfuzosine

Après avoir rappelé quelques généralités à propos des α -bloquants, nous étudions ici les effets majeurs de ces substances sympatholytiques sur l'organisme (système cardio-vasculaire, tractus urinaire inférieur), puis leurs principales caractéristiques.

La nicergoline et l'alfuzosine, molécules α -bloquantes de référence en urologie canine, font ensuite l'objet de présentations détaillées, de la pharmacopée à leurs résultats cliniques.

I-A- Généralités sur les α -bloquants

Les α -bloquants présentent un large spectre pharmacologique, leur hétérogénéité provenant en grande partie de leurs différences d'affinité pour les divers types (exemple de la prazosine pour le type α_1 et de la yohimbine pour le type α_2), sous-types, etc. d' α -adrénorécepteurs. Des différences de profil pharmacocinétique s'ajoutent pour expliquer leur diversité d'action, en plus d'effets spécifiques de certaines substances.

Les α -bloquants appartiennent aux sympatholytiques directs (c'est-à-dire agissant au niveau des récepteurs mêmes, par compétition avec les catécholamines) et sont classés selon leur affinité pour les sous-types de récepteurs :

- α -bloquants à action dominante de blocage des récepteurs α_1 : dérivés de l'ergot de seigle, phénoxybenzamine, prazosine et dérivés ;
- α -bloquants à action dominante de blocage des récepteurs α_2 : yohimbine en particulier, que l'on considère comme l' "antidote" des agonistes α (comme la xylazine), utilisés en anesthésie ;
- α -bloquants non sélectifs : phentolamine.

Ces diverses classes structurales présentent évidemment des caractéristiques différentes, des sélectivités plus ou moins spécifiques (α -adrénorécepteurs cibles) qui vont conditionner leur importance thérapeutique.

Les α -bloquants sont pour la plupart des antagonistes par compétition, sauf la phénoxybenzamine qui présente la particularité d'un effet antagoniste irréversible.

I-B- Effets des α -bloquants dans l'organisme

Nous allons voir ici rapidement les principaux effets des α -bloquants sur l'organisme, quelle que soit l'espèce considérée : sur le système cardio-vasculaire et le tractus urinaire inférieur principalement, en distinguant les activités α_1 - et α_2 -bloquantes.

I-B-1- Effets des α -bloquants sur le système cardio-vasculaire

Les α -bloquants peuvent avoir des effets importants sur le système cardio-vasculaire, par action sur le système nerveux central ou périphérique, selon l'affinité de la substance pour les types α_1 ou α_2 d'adrénorécepteurs et l'état initial neurovégétatif de l'organisme.

I-B-1-a- Effets des α_1 -bloquants sur le système cardio-vasculaire

Les α_1 -bloquants sont responsables d'une inhibition de la vasoconstriction induite par les catécholamines, provoquant une diminution des résistances vasculaires périphériques, donc une baisse de la pression artérielle. Une action réflexe au niveau des barorécepteurs augmente la fréquence et le débit

cardiaques. L'amplitude d'une telle réponse varie selon le statut initial du système neurovégétatif.

De plus, les α 1-bloquants peuvent inhiber la vasoconstriction ainsi que l'augmentation de la pression artérielle induites par une substance sympathomimétique.

Nous retiendrons donc que les α 1-bloquants provoquent une vasodilatation (artérielle et veineuse) associée à une baisse de la pression artérielle.

I-B-1-b- Effets des α 2-bloquants sur le système cardio-vasculaire

Les α 2-bloquants jouent surtout un rôle dans la régulation du système nerveux orthosympathique, par action centrale ou périphérique. Les α 2-bloquants, comme la yohimbine, peuvent augmenter l'activité orthosympathique au niveau central et favoriser la libération de noradrénaline au niveau périphérique (terminaisons nerveuses).

Le rôle des α 2-adrénorécepteurs dans la régulation vasculaire reste incertain.

I-B-2- Autres effets des α -bloquants sur l'organisme

I-B-2-a- Autres effets des α 1-bloquants sur l'organisme

Les α 1-bloquants sont responsables d'une inhibition de la contraction de la musculature lisse non vasculaire, avec en particulier un effet au niveau du bas appareil urinaire : trigone vésical, sphincters urétraux. Leur action déclenche une nette diminution de la résistance à l'écoulement urinaire.

L'effet des α 1-bloquants semble beaucoup moins significatif au niveau de la musculature lisse bronchique (prédominance du type β). Les actions à d'autres niveaux restent incertaines in vivo.

I-B-2-b- Autres effets des α 2-bloquants sur l'organisme

Les principaux effets non cardio-vasculaires des α 2-bloquants sont une action anti-agrégante plaquettaire et une augmentation de la sécrétion d'insuline. Les actions à d'autres niveaux restent incertaines in vivo.

I-C- Principales familles d' α -bloquants et leurs caractéristiques générales

Quatre grandes familles d' α -bloquants regroupent la majorité des substances disponibles sur le marché du médicament :

- phénoxybenzamine et apparentés
- phentolamine et tolazoline
- prazosine et apparentés
- dérivés de l'ergot de seigle (ou alcaloïdes de l'ergot).

I-C-1- Phénoxybenzamine et apparentés

Ces molécules sont responsables d'un blocage irréversible des α 1- et des α 2-adrénorécepteurs, peu α 1-sélectif : leur action sur la musculature lisse s'accompagne d'effets indésirables notoires comme de l'hypotension, de la tachycardie, ou encore des pouvoirs mutagènes, voire carcinogènes...

I-C-2- Phentolamine et tolazoline

Ces substances sont des α 1-bloquants compétitifs, dont l'affinité est similaire pour les α 1- et les α 2-adrénorécepteurs. Leur usage en est limité.

I-C-3- Prazosine et apparentés : famille d'appartenance de l'alfuzosine

ANDERSSON (2) a étudié précisément la pharmacologie de la musculature lisse de l'appareil urinaire inférieur ; certaines données étant particulièrement intéressantes pour notre travail sont reportées ci-dessous.

Ces substances comportent toutes un noyau piperaziny quinazoline au sein de leur structure chimique.

La prazosine est un α 1-bloquant puissant et sélectif (environ mille fois plus sélectif pour le type α 1 que pour le type α 2), antérieurement utilisé dans le traitement de l'hypertension chez l'homme : son action vasculaire est importante et la prazosine ne présente donc pas d'urosélectivité fonctionnelle. La prazosine est en fait un vasodilatateur type, ne provoquant pas d'augmentation de la fréquence cardiaque ; la recherche de molécules dérivées privilégiant une action α -bloquante au niveau du bas appareil urinaire par rapport au système cardio-vasculaire correspond à un besoin en urologie : parmi de nombreuses molécules testées, l'alfuzosine présente une place particulièrement intéressante.

I-C-3-a- Propriétés pharmacologiques

La prazosine est caractérisée par une action α 1-bloquante à dominante vasculaire, artérielle et veineuse, sans augmenter la fréquence cardiaque. Son effet α 2-bloquant est minime. Après administration par voie orale, la prazosine présente une bonne absorption, une biodisponibilité d'environ 70 %, des pics de concentration plasmatique compris entre 1 et 3 heures, une demi-vie d'environ 3 heures et une durée d'action de 4 à 6 heures, toutes ces données étant calculées chez l'homme.

La térazosine, dont la structure chimique est voisine de celle de la prazosine, est une substance α 1-bloquante moins puissante mais plus α 1-sélective. Sa biodisponibilité est élevée (supérieure à 90 %), sa demi-vie plus longue (environ 12 heures) et donc aussi sa durée d'action (supérieure à 18 heures), toutes ces données étant calculées chez l'homme, permettant d'envisager des traitements oraux en 1 prise quotidienne.

D'autres molécules seront envisagées : doxazosine (dont les propriétés pharmacocinétiques sont proches de la térazosine), alfuzosine dans le cas de notre travail, tamsulosine, etc. dont l'urosélectivité est particulièrement recherchée.

I-C-3-b- Effets secondaires

Les effets secondaires les plus importants de cette famille sont regroupés dans le phénomène de "première prise" (ou "première dose"), avec hypotension et éventuelle syncope. Les autres effets secondaires ne sont pas spécifiques.

I-C-3-c- Utilisation thérapeutique

Les indications thérapeutiques de ces substances varient selon leur profil pharmacologique, essentiellement selon leur action préférentiellement vasculaire ou urinaire. Des molécules comme la prazosine ou la térazosine, actives surtout au niveau vasculaire, sont indiquées dans des affections cardio-vasculaires (hypertension, insuffisance cardiaque congestive), alors que d'autres molécules, comme l'alfuzosine, plus urosélectives, peuvent être utilisées dans les affections du bas appareil urinaire (trigone vésical, urètre), en facilitant l'écoulement urinaire par diminution des résistances urétrales essentiellement.

I-C-4- Alcaloïdes de l'ergot : famille d'appartenance de la nicergoline

Ce groupe de substances est particulier de par son hétérogénéité, comprenant des agonistes comme des antagonistes α -adrénergiques, dopaminergiques, etc. Les alcaloïdes de l'ergot sont majoritairement des α -bloquants peu sélectifs, pouvant avoir une action résiduelle vasoconstrictrice selon les molécules.

L'ergotamine, provenant de l'ergot de seigle, est responsable d'un blocage des α 1-adrénorécepteurs et d'une action agoniste partielle (vasoconstriction). Une série de dérivés hydrogénés a été développée en médecine cardio-vasculaire chez l'homme et aussi chez le chien (effet vasodilatateur).

Les effets secondaires à considérer regroupent des troubles digestifs (nausées, vomissements) et cardio-circulatoires (bradycardie, insuffisance vasculaire à plus long terme). D'autres indications existent : anti-migraineux, contractants de l'utérus, affections obstructives urinaires.

Nous n'exposerons donc pas de généralités concernant cette famille, la molécule nous intéressant dans notre étude étant particulière dans ce groupe : la nicergoline, substance α 1-bloquante découverte anciennement.

Par rapport aux alcaloïdes de l'ergot de seigle, la nicergoline se distingue par une plus grande puissance d'action α -bloquante et elle n'a pas, contrairement à ceux-là, d'action α -stimulante à dose faible.

Ainsi, de rares études concernent la nicergoline ces dernières années, son action au niveau du bas appareil urinaire n'étant pas, en outre, utilisée classiquement chez l'homme.

I-D- Présentation détaillée de la nicergoline et de l'alfuzosine, α 1-bloquants de référence en urologie canine

La nicergoline et l'alfuzosine sont en effet les substances les plus utilisées par les vétérinaires praticiens dans le traitement des troubles de la miction chez le chien, lorsque les signes observés sont liés à une résistance urétrale excessive et / ou à une contraction vésicale insuffisante.

Ces deux molécules, qui font l'objet de notre étude expérimentale, sont donc présentées ci-dessous : caractéristiques physico-chimiques, pharmacologiques et cliniques.

I-D-1- La nicergoline

La nicergoline (D.C.I.) est un dérivé des alcaloïdes de l'ergot de seigle, obtenu par hémisynthèse. Elle résulte de recherches sur plusieurs années pour améliorer les propriétés α -bloquantes des dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle, en modifiant leur structure chimique.

I-D-1-a- Formule chimique

La formule chimique de la nicergoline est : $C(24)H(26)O(3)N(3)Br$, ou bromo-5 nicotinate de méthoxy-10a diméthyl-4,7 octahydro-4,6,6a,7,8,9,10a indolo [4,3a,3-fg] quinolyl-9 méthyle.

I-D-1-b- Propriétés physiques

La nicergoline se présente sous la forme d'une fine poudre granuleuse blanche (ou à peine colorée). Son odeur est nulle ou infime.

I-D-1-c- Propriétés pharmacodynamiques de la nicergoline

La nicergoline est considérée, en médecine humaine et canine, comme un vasodilatateur α -bloquant (sympatholytique avec cycle tripeptidique) doté d'une activité cérébrale particulière. La nicergoline présente une action α -bloquante à trois niveaux : vasculaire, plaquettaire et neuronal.

Une étude intéressante de la nicergoline en gériatrie canine a été réalisée par MAILLOT (29).

Les propriétés pharmacodynamiques de la nicergoline sont :

- une action α -bloquante vasculaire, par inhibition des effets vasoconstricteurs de l'adrénaline, et à degré moindre de la noradrénaline. Une action vasodilatatrice pure (contrairement aux autres dérivés) la caractérise, avec de plus une activité générale sur les vaisseaux. L'effet hypotenseur de la nicergoline est essentiellement

du à la baisse provoquée du tonus sympathique vasoconstricteur.

Notons ici que l'effet antivasoconstricteur de la nicergoline a été démontré in vitro sur des artères isolées dont l'endothélium a été lésé mécaniquement. Cette propriété permet de comprendre la sélectivité d'action de la nicergoline, qui accroît les débits artériels encéphaliques et périphériques, particulièrement au niveau des territoires ischémisés.

- une action α -bloquante dans le tractus urinaire inférieur : la nicergoline provoque en particulier une diminution de la pression urétrale par l'inhibition forte du tonus sympathique α -adrénergique.
- une stimulation du métabolisme cérébral (augmentation de l'utilisation de l'oxygène et du glucose).
- un effet anti-agrégant plaquettaire. La nicergoline, en bloquant les récepteurs α -plaquettaires, s'oppose à la fixation d'adrénaline et restaure le seuil physiologique d'agrégabilité plaquettaire.
- des propriétés anticalciques.

La nicergoline possède une très haute affinité pour les récepteurs α 1-adrénergiques. Il faut noter cependant que sa fixation sur les récepteurs α 2-adrénergiques joue un rôle dans l'effet pharmacologique du produit, en particulier plaquettaire.

La nicergoline présente aussi une action agoniste envers les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

I-D-1-d- Propriétés pharmacocinétiques de la nicergoline

Ces données sont disponibles chez l'homme et comparables chez le chien.

L'absorption de la nicergoline après administration par voie orale est rapide (absorption intestinale surtout, réduite au niveau gastrique) et quasi-complète.

L'administration par voie orale donne des pics de concentration plasmatique au bout d'une heure environ, suivis d'une baisse rapide des concentrations plasmatiques, la nicergoline se concentrant dans divers organes. L'élimination de la nicergoline est rapide, et son temps de demi-vie est de l'ordre d'une heure.

Le métabolisme de la nicergoline emprunte alors trois voies différentes (hydrolyse enzymatique par exemple), et la nicergoline donne de nombreux métabolites, ce qui rend les données pharmacocinétiques bien complexes... En outre, par suite d'un effet de premier passage hépatique, l'apparition dans le plasma du métabolite principal, le lumilysergol, est aussi rapide que celle de la nicergoline. Ce métabolite présente une activité moins puissante mais plus durable que la substance mère : la nicergoline inchangée.

L'élimination de la nicergoline se fait principalement par voie urinaire.

La distribution tissulaire de la nicergoline et de ses métabolites n'est pas complètement connue : la nicergoline peut passer la barrière hémato-méningée aux doses utilisées. Les données connues ne semblent pas mettre en évidence une concentration tissulaire particulière dans le tractus urinaire inférieur.

I-D-1-e- Effets indésirables de la nicergoline

Chez l'homme, les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont des épigastralgies d'une part, et des bouffées vasomotrices et / ou des sensations de vertige, surtout en orthostatisme, d'autre part. De l'hypotension, plus particulièrement en début de traitement, est également rapportée. La nicergoline ne présente pas d' "effet de première prise".

I-D-1-f- Toxicité de la nicergoline

La nicergoline est dépourvue de toxicité pouvant requérir des attentions particulières. Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été noté. Aucune action cancérogène n'a été mise en évidence. Les études de toxicité n'ont révélé aucun trouble important des grandes fonctions ni d'atteinte parenchymateuse des divers organes sur des traitements jusqu'à 6 mois chez le chien (ainsi que chez le rat ou le lapin) par voie orale, à des doses de 2, 10 et 50 mg/kg/j.

I-D-1-g- Indications de la nicergoline

- Les indications classiques de la nicergoline en médecine humaine sont :
- déficit intellectuel, vertiges et autres troubles neurologiques liés à la sénescence en gériatrie
 - accidents vasculaires aigus (origine ischémique)
 - insuffisance vasculaire chronique : exemple de l'artérite des membres inférieurs
 - troubles rétinien d'origine vasculaire
 - lutte contre le risque thrombotique (en phase post-opératoire)

En médecine vétérinaire, l'indication la plus connue et la plus ancienne de la nicergoline est représentée par les affections du tractus urinaire inférieur chez le chien liées à une augmentation des résistances urétrales ou à un tonus urétral trop élevé pour permettre une exonération urinaire satisfaisante : obstruction urinaire fonctionnelle, dyssynergie vésico-sphinctérienne, etc.

Plus récemment, une autre indication de la nicergoline a été développée en médecine vétérinaire canine, se rapprochant davantage de la première indication notée en médecine humaine ci-dessus : les troubles neurologiques et comportementaux liés à la sénescence (déficits cognitifs, baisse de la vigilance, confusion, etc.).

I-D-1-h- Posologie de la nicergoline chez l'homme

La posologie journalière de la nicergoline chez l'homme est de 15 à 30 mg par jour, en trois prises (matin, midi et soir).

I-D-1-i- Posologie de la nicergoline chez le chien

Dans le cadre de notre travail, l'indication essentielle de la nicergoline correspond aux troubles du bas appareil urinaire chez les chiens présentant un tonus urétral trop élevé : la posologie recommandée, fondée essentiellement sur des bases empiriques, est alors de 0.2 à 0.3 mg/kg/j, répartie sur 2 à 3 prises dans la journée.

En ce qui concerne l'indication de la nicergoline comme vasodilatateur cérébral, la posologie recommandée est de 0.25 mg/kg/j, en une prise quotidienne.

Les posologies conseillées chez le chien sont ainsi tout à fait proches de la posologie utilisée chez l'homme.

I-D-1-j- Présentations commerciales de la nicergoline

La nicergoline est présentée depuis 1973 en médecine humaine sous la dénomination commerciale de SERMION (N.D.), par le groupe RHONE-POULENC RORER - Laboratoires SPECIA. La nicergoline est disponible en forme injectable (flacon de 5mg de lyophilisat conditionné avec 2.5ml de solvant) et en deux formes per os : gélules et lyophilisats oraux, dosés à 5 ou 10mg.

En médecine vétérinaire, la nicergoline est aussi disponible depuis peu grâce à la société MERIAL, sous la dénomination commerciale de FITERGOL (N.D.) : la nicergoline est présentée en lyophilisats oraux dosés à 5mg.

I-D-1-k- Résultats cliniques de la nicergoline chez l'homme

En médecine humaine, une amélioration clinique des patients atteints de troubles liés à la sénescence traités par la nicergoline est généralement obtenue en 2 à 3 semaines : une augmentation du tonus intellectuel et physique est notée chez la plupart des patients. Cela permet de considérer vraisemblablement que l'effet "plateau" de la nicergoline ainsi utilisée est obtenu au bout d'une quinzaine de jours de traitement, délai nécessaire pour obtenir un équilibre durable entre les différents métabolites, et donc une activité notable du médicament.

I-D-1-1- Résultats cliniques de la nicergoline chez le chien

En médecine vétérinaire, la nicergoline est reconnue dans le cadre de la thérapeutique des troubles de la miction : obstruction fonctionnelle urétrale, dyssynergie vésico-sphinctérienne, etc. mais essentiellement sur des bases empiriques. Dans le cadre de ces troubles urinaires, la posologie de 0.2 à 0.3 mg/kg/j de nicergoline provoque très généralement une nette diminution des signes cliniques et permet une amélioration du flux urinaire, dans un délai d'une à deux semaines de traitement par voie orale. Ces observations cliniques en urologie canine n'ont pas beaucoup fait l'objet d'études expérimentales, et notre travail souhaite contribuer à l'évaluation et à la compréhension de l'activité directe de la nicergoline sur la pression urétrale, mode d'action supposé de la molécule.

Une enquête réalisée auprès des vétérinaires praticiens en France, menée par les laboratoires MERIAL, sur l'emploi de la nicergoline révèle que son utilisation en urologie canine est assez rare et que la demande dans le domaine de la gériatrie du chien semble exister...

Dans le cadre du traitement des troubles liés à la sénescence cérébrale chez le chien, une amélioration clinique des chiens âgés est observée cliniquement à la posologie précisée pour cette indication dans un délai variant de 15 à 30 jours.

D'après les données du laboratoire commercialisant la nicergoline, la dose de nicergoline à administrer par voie orale et par animal (chien ou chat) doit être globalement de 1 à 5mg, trois fois par jour dans le cadre d'un protocole expérimental étudiant l'action α -bloquante de cette molécule : l'efficacité du traitement pourra être évaluée au bout de deux semaines environ. Nous verrons plus tard que les modalités de notre étude expérimentale correspondent à ces différents critères.

I-D-2- L'alfuzosine

L'alfuzosine (D.C.I.) est un dérivé de la prazosine, molécule « mère » et dont les molécules apparentées présentent chacune des caractères spécifiques : toutes ces molécules forment le groupe des dérivés quinazolines. L'alfuzosine résulte de recherches pour améliorer les propriétés α -bloquantes et surtout urosélectives de cette famille, en modifiant la structure chimique de la molécule de départ (prazosine).

I-D-2-a- Formule chimique

La formule chimique de l'alfuzosine est : C(19)H(27)N(5)O(4), ou N-[3-[(4-amino-6,7-diméthoxy-2-quinazolinyl) méthylamino] propyl] tétrahydro-2-furancarboxamide.

Comme la prazosine et tous ses autres dérivés, l'alfuzosine contient un noyau piperaziny quinazoline au sein de sa structure chimique.

I-D-2-b- Propriétés physiques

L'alfuzosine se présente sous la forme d'une poudre granuleuse blanche. Son odeur est nulle ou infime.

I-D-2-c- Propriétés pharmacodynamiques

L'alfuzosine est considérée, en médecine humaine et canine, comme un vasodilatateur α 1-bloquant sélectif, doté d'une activité particulière au niveau du bas appareil urinaire. Son action à ce niveau se révèle en effet plus puissante que la prazosine.

L'alfuzosine est un antagoniste sélectif des récepteurs α 1-adrénergiques post-synaptiques, actif par voie orale : son action est développée au niveau de l'urètre, de la prostate et du trigone vésical, provoquant une nette diminution des résistances urétrales à l'écoulement urinaire (chute des valeurs de pression urétrale).

Des études in vitro montrent la spécificité de l'alfuzosine pour les α 1-adrénorécepteurs du trigone vésical, de l'urètre et de la prostate ; les études in vivo mettent en évidence une diminution de la pression

urétrale mesurée, et donc de la résistance au flux mictionnel. L'alfuzosine possède une grande sélectivité pour le sous-type α_1 par rapport au sous-type α_2 (rapport supérieur à 30).

Au niveau cardio-vasculaire, l'alfuzosine, de par son action α -bloquante plus générale, présente une action antihypertensive. L'alfuzosine peut provoquer en effet à certaines doses une baisse de la pression artérielle, mais ne déprime pas l'activité sinusale cardiaque et facilite la conduction auriculo-ventriculaire.

L'alfuzosine possède également une action synergique avec les antagonistes du calcium.

I-D-2-d- Propriétés pharmacocinétiques de l'alfuzosine

I-D-2-d-1- Données disponibles chez l'homme

L'absorption de l'alfuzosine après administration par voie orale est bonne, avec une biodisponibilité moyenne de 64 %.

L'administration par voie orale donne des pics de concentration plasmatique en 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique d'élimination de l'alfuzosine est de 4 à 6 heures, et son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

L'alfuzosine est fortement métabolisée et excrétée principalement dans la bile et les fèces. Aucun des métabolites retrouvés chez l'homme ne présente d'activité pharmacodynamique.

Ce profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise simultanée de nourriture.

Ces données diffèrent évidemment pour la forme d'alfuzosine à libération prolongée (XATRAL LP) : les pics de concentration plasmatique sont atteints environ trois heures après l'administration orale, la demi-vie plasmatique apparente d'élimination est d'environ 8 heures ; la biodisponibilité de l'alfuzosine étant alors diminuée d'environ 15% par rapport à la forme classique, la posologie est alors augmentée pour des résultats aussi satisfaisants.

I-D-2-d-2- Données disponibles chez l'animal

Chez le chien, les paramètres pharmacocinétiques sont en général similaires.

L'absorption de l'alfuzosine chez le chien après administration par voie orale est bonne.

Dans le cas d'une administration par voie intraveineuse, l'alfuzosine présente une durée d'action plasmatique faible, liée à une élimination assez rapide.

Les études de distribution tissulaire chez le rat (33) montrent une concentration de l'alfuzosine particulièrement importante dans le tractus urinaire inférieur, la prostate et l'urètre en particulier. Les concentrations tissulaires dans le bas appareil urinaire sont approximativement trois fois supérieures aux concentrations plasmatiques, et l'alfuzosine n'est détectée dans le cerveau qu'à des concentrations bien inférieures aux concentrations plasmatiques (environ 10 fois inférieures). La notion de distribution tissulaire sélective de l'alfuzosine pour le tractus urinaire inférieur se révèle être intéressante, dans le contexte de recherche de substances urosélectives (pénétration faible dans le cerveau, minoration d'effets secondaires neurologiques et cardio-vasculaires).

I-D-2-e- Effets indésirables de l'alfuzosine

Chez l'homme, les effets indésirables les plus souvent rencontrés lors de traitements par l'alfuzosine sont des troubles digestifs (nausées, gastralgies, diarrhée) et des tendances lipothymiques (étourdissements, sensations vertigineuses ou malaises, céphalées).

D'autres effets indésirables ont été plus rarement signalés : bouche sèche, tachycardie, douleurs thoraciques, asthénie, somnolence, prurit, ...

De l'hypotension orthostatique a été rapportée, particulièrement chez les patients hypertendus traités ou chez des personnes particulièrement sensibles à l'utilisation de l'alfuzosine.

Il faut noter la faible incidence d'effets secondaires majeurs de l'alfuzosine par rapport à la molécule

"mère", la prazosine.

I-D-2-f- Toxicité de l'alfuzosine

L'alfuzosine est dépourvue de toxicité pouvant requérir des attentions particulières. Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été noté. Aucune action cancérogène n'a été mise en évidence. Les études de toxicité n'ont révélé aucun trouble important des grandes fonctions ni d'atteinte parenchymateuse des divers organes.

I-D-2-g- Indications de l'alfuzosine

L'indication classique de l'alfuzosine en médecine humaine correspond au traitement des manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

En médecine vétérinaire, l'indication majeure correspond également aux affections du tractus urinaire inférieur chez le chien, liées à une augmentation des résistances urétrales ou à un tonus urétral trop élevé pour permettre une exonération urinaire satisfaisante : obstruction urinaire fonctionnelle, dyssynergie vésico-sphinctérienne, etc.

L'effet principal recherché de l'alfuzosine dans le traitement de ces troubles est en effet la diminution de la pression urétrale et la facilitation de la miction.

I-D-2-h- Posologie de l'alfuzosine chez l'homme

La posologie journalière de l'alfuzosine chez l'homme est de 7.5mg par jour, en trois prises (matin, midi et soir) pour la forme classique (soit 1 comprimé, 3 fois par jour).

Les nouvelles formes galéniques à libération prolongée devraient permettre de réduire les prises à 1 prise quotidienne.

I-D-2-i- Posologie de l'alfuzosine chez le chien

La posologie journalière recommandée de l'alfuzosine chez le chien est classiquement de 0.1 mg/kg/j, répartie sur 2 à 3 prises dans la journée. Il faut remarquer ici que ces données sont essentiellement empiriques : cette posologie chez le chien est, en fait, tout à fait similaire à la posologie recommandée chez l'homme (de l'ordre de 0.1 mg/kg/j, plutôt un peu plus selon le poids de la personne).

De plus, des responsables du laboratoire commercialisant l'alfuzosine chez l'homme trouvent cette posologie assez faible; suite à leurs travaux expérimentaux, mais qui ne se situent généralement pas dans un contexte clinique comme notre travail, ils semblent conclure que des doses journalières proches de 1mg/kg/j peuvent être envisagées chez le chien...

I-D-2-j- Présentations commerciales de l'alfuzosine

L'alfuzosine est présentée en médecine humaine sous la dénomination commerciale de XATRAL (N.D.) par les laboratoires SYNTHELABO depuis 1987. L'alfuzosine est aujourd'hui disponible en deux formes pour voie orale : comprimés pelliculés dosés à 2.5mg et des comprimés pelliculés à libération prolongée dosés à 5mg (XATRAL LP, depuis 1993).

En médecine vétérinaire, l'alfuzosine est utilisée grâce aux présentations disponibles en médecine humaine ci-dessus.

I-D-2-k- Résultats cliniques de l'alfuzosine chez l'homme

En médecine humaine, une amélioration clinique des patients atteints de troubles obstructifs urinaires traités par l'alfuzosine est tout à fait reconnue et demande généralement 8 à 15 jours de traitement. Cela permet de considérer vraisemblablement que l'effet "plateau" de l'alfuzosine est obtenu au bout d'une quinzaine de jours de traitement, délai nécessaire pour obtenir une concentration stable d'alfuzosine dans l'organisme, en particulier au niveau du tractus urinaire inférieur.

De nombreuses études comme celle de MARTORANA et al.(34) ont évalué les effets cliniques, et même urodynamiques, de traitements par l'alfuzosine chez l'homme atteint d'hypertrophie bénigne de la prostate : les études à court terme ou à long terme mettent en évidence une amélioration des signes cliniques urinaires et de certains paramètres urodynamiques (augmentation du débit urinaire, diminution des pressions mesurées au niveau du detrusor...).

Il est admis d'ailleurs que l'alfuzosine agit en améliorant les manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate, celles-ci étant liées non seulement au volume de l'adénomyofibrome prostatique mais pour une part importante à la composante nerveuse sympathique qui, par stimulation des α 1-adrénorécepteurs post-jonctionnels, entraîne une augmentation de la tension de la musculature lisse des voies urinaires inférieures (et du stroma prostatique en particulier).

I-D-2-l- Résultats cliniques de l'alfuzosine chez le chien

En médecine vétérinaire, l'alfuzosine est reconnue dans le cadre de la thérapeutique des troubles de la miction : obstruction fonctionnelle urétrale, dyssynergie vésico-sphinctérienne, etc. mais essentiellement sur des bases empiriques. Dans le cadre de ces troubles urinaires, la posologie de 0.1 mg/kg/j d'alfuzosine provoque très généralement une nette diminution des signes cliniques et permet une amélioration du flux urinaire, dans un délai d'une à deux semaines de traitement par voie orale. Ces observations cliniques en urologie canine n'ont pas beaucoup fait l'objet d'études expérimentales, et notre travail souhaite contribuer à l'évaluation et à la compréhension de l'activité directe de l'alfuzosine sur la pression urétrale, mode d'action supposé de la molécule : une comparaison avec la nicergoline, autre molécule α 1-bloquante utilisée classiquement pour les troubles urinaires obstructifs chez le chien, nous semble intéressante.

I-D-2-m- Action de l'alfuzosine sur la pression urétrale

Chez le rat, une dose de 10 μ g/kg par voie IV provoque très rapidement (c'est-à-dire de l'ordre de la minute) une nette diminution de la pression urétrale ; des mesures répétées pendant l'heure suivant l'administration montrent que la pression urétrale n'est plus modifiée au bout de 15 à 20 minutes après l'embol IV d'alfuzosine. De plus, des doses plus élevées d'alfuzosine permettent d'obtenir des durées d'action supérieures.

Chez le chat anesthésié, des travaux de LEFEVRE-BORG et al.(26) confirment les propriétés α 1-bloquantes de l'alfuzosine : l'inhibition de l'augmentation provoquée (par stimulation des nerfs sympathiques ou par administration de phényléphrine) de la pression urétrale est forte et dose-dépendante.

Dans l'espèce canine, des travaux expérimentaux montrent l'action α 1-bloquante de l'alfuzosine chez des chiens atteints de vessies neuropathes : la pression maximale de clôture de l'urètre peut être abaissée de presque 50% suite à son administration par voie intraveineuse (à la posologie de 2 mg par animal).

Chez l'homme, les travaux de PERRIGOT et al.(37) ont permis de mettre en évidence une corrélation entre la baisse de la pression urétrale (mesurée par des outils urodynamiques) et l'administration unique d'alfuzosine comme α -bloquant par voie intraveineuse, chez des patients atteints de troubles neurogènes (vessies neuropathes) : la baisse de la pression urétrale s'effectue de manière dose-dépendante.

Jusque là, de rares études ont tenté d'apporter la preuve d'une corrélation entre la baisse de pression urétrale (objectivée par des mesures urodynamiques) et l'amélioration des symptômes obstructifs urinaires suite à l'administration par voie orale d'un α -bloquant, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal : cette constatation

est à la base de l'élaboration de notre protocole expérimental.

Or, les substances α -bloquantes sont connues pour leurs effets cardio-vasculaires : le problème qui se présente alors est de trouver un moyen d'obtenir une action α -bloquante au niveau du bas appareil urinaire (baisse de la pression urétrale) tout en évitant des effets α -bloquants sur le plan cardio-vasculaire (hypotension principalement). Des substances potentiellement efficaces au niveau du tractus urinaire inférieur sans effets systémiques sont recherchées, et la notion d'urosélectivité va s'imposer...

II- La notion d'urosélectivité et la caractérisation des sous-types d' α -adrénorécepteurs du bas appareil urinaire

La distribution large des α 1-adrénorécepteurs explique leur implication dans de nombreuses actions des catécholamines endogènes : les α 1-adrénorécepteurs sont en effet responsables de la contraction de la musculature lisse vasculaire (artérielle et veineuse) et non vasculaire (sphincters urinaires en particulier).

Les α 1-adrénorécepteurs constituent un groupe de protéines hétérogènes. Leur caractérisation en sous-types fait appel à des propriétés structurales et d'affinité par rapport aux différents α -bloquants.

De nombreux travaux, comme ceux d'ANDERSSON (3) (4), de KUNISAWA et al. (24), ou de LANGER (25), ont été menés afin de caractériser les différents sous-types d' α 1-adrénorécepteurs présents dans la musculature lisse du bas appareil urinaire de plusieurs espèces, par des études de liaison et des études fonctionnelles, relevant de techniques de biologie moléculaire.

Nous remarquerons ici que la prostate et l'urètre sont proches aussi bien anatomiquement qu'embryologiquement : l'étude des α -adrénorécepteurs du bas appareil urinaire peut donc être menée sur la musculature lisse de la prostate et les résultats validés au niveau urétral.

Nous allons voir, après avoir rapidement rappelé les principales avancées dans la caractérisation des α -adrénorécepteurs du bas appareil urinaire, l'importance et le rôle de la notion d'urosélectivité : terme qui peut se décliner sous une forme pharmacologique, physiologique (ou fonctionnelle), ou encore sous une forme clinique.

II-A- Quelques travaux expérimentaux à la base de la caractérisation des adrénorécepteurs du bas appareil urinaire

II-A-1- Le sous-type α 1A semble prédominant dans la contraction noradrénergique de l'urètre

TESTA et al.(41) ont en particulier étudié la caractérisation de ces α -adrénorécepteurs dans l'urètre prostatique et la prostate de diverses espèces (chien, rat, lapin et homme).

Dans le cadre des études de liaison, ils utilisent différentes substances sélectives vis-à-vis de certains récepteurs, comme le 5-méthylurapidil, α 1A-bloquant sélectif. L'affinité des substances pour les sous-types de récepteurs est évaluée par la capacité de modification de la liaison avec la prazosine marquée, dans des tissus préparés spécifiquement ; les trois sous-types d' α 1-adrénorécepteurs reconnus alors (α 1A, α 1B et α 1D) présentent tous une grande affinité pour la prazosine, et les modifications de cette liaison spécifique sont intéressantes à exploiter. Plusieurs concentrations tissulaires de chaque substance sont nécessaires afin d'obtenir des résultats plus précis. La chloréthylclonidine (C.E.C.), dérivé de la clonidine, permet de distinguer le sous-type α 1A, seul sous-type insensible à cette molécule.

Les études fonctionnelles analysent les effets de différentes substances sur les contractions noradrénergiques de l'urètre, chez le chien et le lapin. Les préparations tissulaires sont prétraitées par des agents bloquant les α 2- et les β -adrénorécepteurs, avant d'être soumises à l'action de la noradrénaline. Différentes concentrations des substances étudiées sont utilisées pour déterminer leurs effets sur les récepteurs présents.

Les résultats montrent que la liaison spécifique de la prazosine avec les sites des membranes du bas appareil urinaire (prostate et urètre prostatique) des différentes espèces est saturable, et la population des α 1-adrénorécepteurs semble dominée par un type particulier. Le nombre de récepteurs, assez stable dans le tissu prostatique, varie beaucoup plus dans l'urètre selon l'espèce considérée (nettement inférieur chez le lapin que chez le rat). De plus, les récepteurs présents dans ces tissus constituent une population insensible à la chloréthylclonidine : la plupart des α 1-adrénorécepteurs des tissus urétraux et prostatiques appartiennent

donc vraisemblablement au sous-type $\alpha 1A$.

Les études fonctionnelles confirment ce résultat, en suspectant la présence d'un sous-type fonctionnel $\alpha 1$, résistant à la chloroéthylclonidine. L'action de la nifédipine, inhibiteur calcique provoquant une baisse des contractions noradrénergiques déclenchées, laisse supposer que ce sous-type d' $\alpha 1$ -adrénorécepteurs présent dans ces tissus est lié à des canaux calciques.

Des substances sélectives sont identifiées pour les $\alpha 1A$ -adrénorécepteurs (5-méthylurapidil, phentolamine). Une bonne corrélation est établie entre l'affinité de substances étudiées pour les $\alpha 1A$ -adrénorécepteurs et leur pouvoir d'inhibition des contractions noradrénergiques chez le lapin en particulier.

La prazosine se montre non sélective par rapport aux différents sous-types d' $\alpha 1$ -adrénorécepteurs.

Une bonne corrélation entre le pouvoir d'inhibition des contractions noradrénergiques par les $\alpha 1$ -bloquants et leur affinité pour les $\alpha 1A$ -adrénorécepteurs montre que les récepteurs de l'urètre chez le chien et le lapin sont majoritairement de type $\alpha 1A$.

II-A-2- Le sous-type $\alpha 1A$: une action urétrale majeure, des effets vasculaires limités

YAZAWA et HONDA (42) ont cherché à caractériser chez le rat les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs présents au sein du tissu prostatique, en comparaison avec la population de récepteurs présents dans l'aorte. Le comportement des récepteurs est analysé par rapport à divers α -bloquants et α -agonistes. Des études de liaison sont menées pour déterminer la densité des $\alpha 1$ -adrénorécepteurs ; les études fonctionnelles utilisent les contractions noradrénergiques des préparations tissulaires de prostate et d'aorte.

La liaison spécifique des $\alpha 1$ -adrénorécepteurs dans la prostate de rat est saturable et à affinité élevée, avec un nombre important de sites de liaison. Les α -agonistes et α -bloquants modifient la liaison avec l'efficacité suivante dans un ordre décroissant : prazosine, phénoxybenzamine (ou 5-méthylurapidil), phentolamine, yohimbine, noradrénaline, adrénaline. Un pré-traitement à la chloréthylclonidine ne modifie pas significativement les données pour la prostate, alors qu'il provoque au niveau du tissu aortique une diminution du nombre des sites de liaison et de l'amplitude des contractions noradrénergiques. Les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs présents dans l'aorte sont donc sensibles à la chloréthylclonidine alors que ceux présents dans le tissu prostatique y sont insensibles.

Ces résultats indiquent donc que les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs sont majoritairement du sous-type $\alpha 1A$ dans la prostate de rat ; les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs présents dans l'aorte de rat sont, eux, sensibles à la présence de chloréthylclonidine, donc appartenant à un (des) sous-type (s) différent (s).

La répartition tissulaire des sous-types d' $\alpha 1$ -adrénorécepteurs varie selon l'espèce considérée, mais ces résultats obtenus chez le rat semblent proches de la répartition de ces récepteurs chez le chien, l'homme et le lapin.

Une telle répartition des $\alpha 1$ -adrénorécepteurs dans les systèmes urinaire et vasculaire peut laisser envisager l'existence de molécules sélectives pour le sous-type $\alpha 1A$, intéressantes dans un but thérapeutique pour privilégier une action au niveau du bas appareil urinaire sans modification importante des données cardiovasculaires. En effet, les molécules α -bloquantes peu sélectives comme la prazosine provoquent des baisses significatives de la pression artérielle aux doses efficaces permettant de réduire les troubles obstructifs du bas appareil urinaire.

II-A-3- Le sous-type $\alpha 1L$: vrai responsable de la contraction noradrénergique de l'urètre ?

Comme le résumait LEONARDI et al.(27), les différents travaux existants montrent généralement que le sous-type d' $\alpha 1$ -adrénorécepteur responsable de la contraction de la musculature lisse du bas appareil urinaire a les propriétés pharmacologiques du sous-type $\alpha 1A$. La recherche d' $\alpha 1$ -bloquants avec une grande affinité pour les $\alpha 1A$ -adrénorécepteurs est intéressante et est l'objet de leurs études (chez le chien, le rat et le lapin). L'affinité de différents α -bloquants est analysée vis-à-vis de nombreux récepteurs : des molécules présentant une grande affinité pour les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs - par rapport aux $\alpha 2$ -adrénorécepteurs, aux récepteurs dopaminergiques (D2) et sérotoninergiques (5-HT1A) - sont recherchées. Plus particulièrement, le

comportement de substances $\alpha 1A$ -sélectives par rapport aux sous-types $\alpha 1B$ et $-D$, avec une faible affinité pour les autres récepteurs, comme la tamsulosine par exemple, permettrait de compléter l'arsenal thérapeutique...

Des études de liaison spécifique avec la prazosine marquée sur des préparations membranaires de prostate et d'aorte de chien montrent que certains composés agissent préférentiellement sur la prostate (exemple du 5-méthylurapidil), d'autres sur l'aorte (exemple de la prazosine et de dérivés quinazolines), et encore d'autres se sont montrés non sélectifs (exemple de tamsulosine, phentolamine).

D'autres résultats évoquent nettement une contribution importante, mais non suffisante, du sous-type $\alpha 1A$: le rôle fonctionnel des $\alpha 1L$ -adrénorécepteurs est alors fortement envisagé, sous-type qui a uniquement été étudié pour le moment par des essais fonctionnels, le récepteur n'ayant toujours pas été cloné. Le sous-type $\alpha 1L$ est caractérisé par une faible affinité des adrénorécepteurs pour la prazosine. Une distinction des sous-types $\alpha 1L$ et $\alpha 1N$ a pu être faite, avec la présence supposée d' $\alpha 1L$ -adrénorécepteurs dans le bas appareil urinaire, le sous-type $\alpha 1N$ n'y étant pas important fonctionnellement...

TANIGUCHI et al.(40) concluent de manière similaire, après d'autres travaux : une corrélation forte entre l'affinité des molécules testées pour les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs urétraux et celle pour le sous-type $\alpha 1A$; cependant, certains résultats avec la prazosine ne correspondent pas. Les auteurs supposent fortement que le sous-type prédominant dans l'urètre de l'homme est le sous-type $\alpha 1A$, mais qu'un sous-type $\alpha 1L$ semble également présent, caractérisé par une faible affinité pour la prazosine. Leur importance relative fonctionnelle reste à éclaircir.

Schématiquement, l'action des $\alpha 1$ -bloquants sur le bas appareil urinaire semble pouvoir être reliée à leur affinité pour le sous-type $\alpha 1A$, et peut-être davantage pour le sous-type $\alpha 1L$; à l'opposé, l'action des $\alpha 1$ -bloquants sur l'appareil circulatoire serait à relier à leur affinité pour le sous-type $\alpha 1B$, et au sous-type $\alpha 1D$ dans une moindre mesure.

Les études de sélectivité in vivo chez le chien entre bas appareil urinaire et système cardio-vasculaire mènent aisément à la notion d'urosélectivité que nous allons développer, sujet de beaucoup d'attention en recherche vétérinaire depuis quelques années.

II-B- L'amélioration de la thérapeutique des troubles de la miction nécessite le développement de la notion d'urosélectivité

L'hypertrophie bénigne de la prostate (H.B.P.) ainsi que d'autres troubles du bas appareil urinaire provoquent chez le chien, comme chez l'homme, des symptômes obstructifs et irritatifs. Les symptômes obstructifs du tractus urinaire inférieur sont liés à l'hypertrophie de la glande, ou composante statique, et au tonus élevé de la musculature lisse de l'urètre et du stroma de la prostate, ou composante dynamique (augmentation des résistances urétrales par stimulation $\alpha 1$ -adrénergique des récepteurs par la noradrénaline), les symptômes irritatifs au dysfonctionnement de la vessie dû à une augmentation des résistances urétrales au flux urinaire.

La contribution des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques du bas appareil urinaire est clairement démontrée au sein de la pathogénie des troubles du tractus urinaire inférieur ; les récepteurs incriminés sont les $\alpha 1$ -adrénorécepteurs non seulement prostatiques, mais aussi extra-prostatiques : ceux localisés dans le reste du tractus urinaire et ceux intervenant par le biais du contrôle spinal. Par exemple, des études in vitro des sous-types d' α -adrénorécepteurs de la musculature lisse de l'urètre prostatique chez l'homme ont montré que les récepteurs présents sont de type $\alpha 1$ (par opposition au type $\alpha 2$). Ces récepteurs post-synaptiques, responsables des contractions du trigone vésical et de l'urètre prostatique, ont été étudiés par l'action d' α -agonistes (noradrénaline) et d' α -bloquants (prazosine, yohimbine). La contraction adrénérgique de la musculature lisse du stroma prostatique participe fortement à l'obstruction de l'urètre proximal dans le cadre de l'hypertrophie de la prostate, pour une contribution estimée à environ 40 % de la pression qu'exerce la prostate sur l'urètre.

La thérapeutique de ces troubles du bas appareil urinaire, comme l'hypertrophie bénigne de la prostate, vise donc à diminuer les symptômes obstructifs par l'utilisation privilégiée d' $\alpha 1$ -bloquants :

l'amélioration clinique des symptômes urinaires par ces produits est clairement reconnue, tant chez l'homme que dans l'espèce canine. Chez le chien au départ, in vitro puis in vivo, les α -bloquants ont montré une diminution de la résistance urétrale, une augmentation du flux urinaire et une nette diminution des symptômes urinaires.

Des études chez l'homme en particulier ont montré que des patients traités par des α 1-bloquants (exemples : prazosine, phénoxybenzamine) pour une hypertrophie bénigne de la prostate peuvent présenter des effets indésirables mal supportés : vertiges, céphalées, asthénie, hypotension orthostatique, etc. Ces effets secondaires, présents dans environ 10 % des cas, sont à relier à l'action des α 1-bloquants utilisés sur les α 1-adrénorécepteurs extra-prostatiques, plus précisément ceux localisés au système cardio-vasculaire. Il apparaît ainsi que les divers effets des molécules α 1-bloquantes dépendent essentiellement de la variété pharmacologique des récepteurs sur lesquels elles vont agir.

De là, la recherche de molécules à propriétés α 1-bloquantes avec un site d'action privilégié au niveau du bas appareil urinaire se révèle être tout à fait intéressante, afin de limiter au maximum les effets secondaires liés à l'action des molécules dans d'autres sites de l'organisme : des α 1-bloquants "urosélectifs", actifs au niveau urinaire et dépourvus d'effets systémiques, permettraient d'améliorer davantage la thérapeutique des troubles de la miction. La recherche doit de plus viser des substances qui bloquent les α 1-adrénorécepteurs post-jonctionnels, ayant le moins d'effets possibles sur les α 2-adrénorécepteurs pré- ou post-jonctionnels, qui tendraient à s'opposer à l'effet désiré.

La notion d'urosélectivité est primordiale pour optimiser l'évaluation et la qualité du traitement des troubles de la miction ; elle doit être étudiée pour chaque molécule potentielle et au sein de chaque espèce. L'intérêt de l'urosélectivité d'une molécule à but thérapeutique semblant assez aisé à appréhender, il convient cependant de définir avec clarté ce terme d'urosélectivité. Pour cela, nous allons voir qu'une distinction s'impose et qu'il existe trois sortes d'urosélectivité pour la même molécule au sein de la même espèce :

- urosélectivité pharmacologique
- urosélectivité physiologique ou fonctionnelle
- urosélectivité clinique.

II-C- Urosélectivité pharmacologique

L'urosélectivité pharmacologique consiste, en théorie, en une action privilégiée d'une molécule vis-à-vis d'un (ou plusieurs) type(s) de récepteurs fortement représenté(s) dans l'appareil urinaire et non ou faiblement représenté(s) dans le reste de l'organisme.

Mais, comme nous allons le voir, la distribution des différents types de récepteurs adrénergiques dans l'organisme est complexe et la notion d'urosélectivité pharmacologique reste délicate à appliquer.

Certaines données présentées ci-dessous ont été validées chez l'homme ; les résultats semblent similaires dans l'espèce canine.

II-C-1- Rappels sur les α 1-adréno0231 Tc 0.0329 10.021.2 0 10.9T016 -0.2 refSpan MCID 16 BDCBT/TT8 1lec

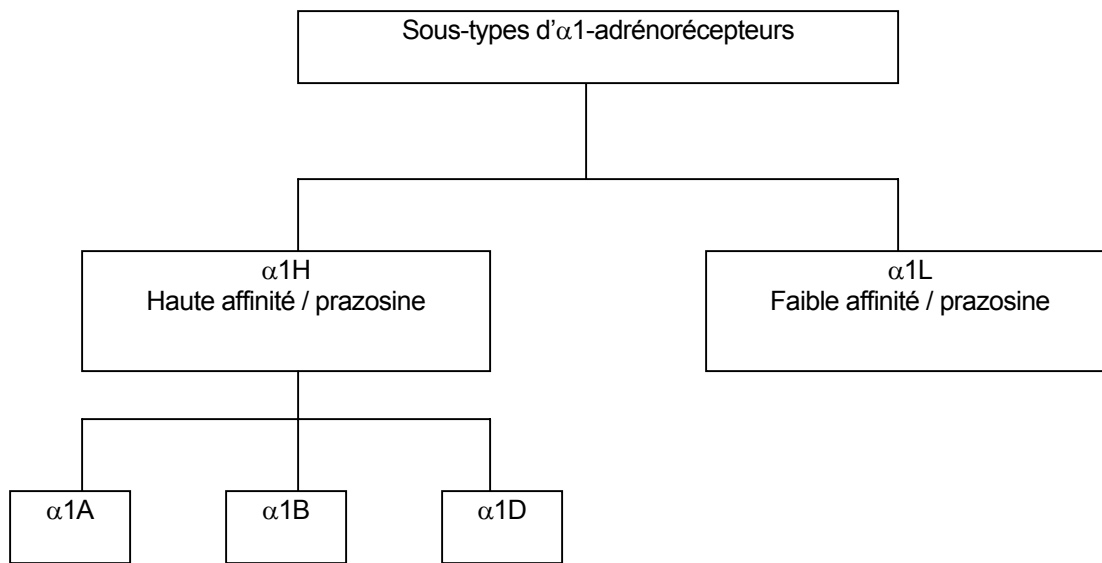


Figure 11 : Classification des sous-types d'α1-adrénocepteurs.

Les α1-adrénocepteurs sont prédominants dans l'urètre proximal, le trigone et le col vésical au niveau du bas appareil urinaire ; ils sont présents aussi dans de nombreux autres tissus : les vaisseaux et le système nerveux central en particulier.

II-C-2- α1-adrénocepteurs de la prostate et de l'urètre

Le tonus de la musculature lisse de la prostate (capsule et tissu trabéculaire) dépend essentiellement de l'innervation par des nerfs adrénergiques (système orthosympathique), sans influence des fibres cholinergiques ou de fibres N.A.N.C. (non adrénergiques non cholinergiques). Ce sont ainsi les α1-adrénocepteurs prostatiques, stimulés par les neurotransmetteurs adrénergiques, qui contribuent pour environ 50 % à la pression urétrale, exercée à ce niveau, dans la pathogénie de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Parmi les différents sous-types d'α1-adrénocepteurs, le sous-type α1A semble majoritaire dans le stroma prostatique.

Si un seul sous-type d'α1-adrénocepteurs était représenté au sein de la musculature lisse du tractus urinaire inférieur et donc seul responsable possible de sa contractilité, des substances sélectives pour ce sous-type agiraient fortement au niveau urétral sans présenter d'effets indésirables notoires. La réalité est toute différente, les sous-types étant plus ou moins représentés mais tous détectés dans le bas appareil urinaire...

Par ailleurs, il a été démontré que dans le cadre de l'H.B.P. (hypertrophie bénigne de la prostate), la densité des α1-adrénocepteurs du stroma de la prostate est augmentée significativement. La présence de tous les sous-types d'α1-adrénocepteurs connus (essentiellement α1-A, -B et -D) est mise en évidence au sein de la prostate chez l'homme, avec toutefois une prédominance constante du sous-type α1A, représentant de 60 à 85 % de la population des α1-adrénocepteurs prostatiques. De plus, le sous-type d'adrénocepteurs α1D semble plus représenté dans la prostate chez l'homme que le sous-type α1B.

De nombreux travaux, comme ceux de BRUNE et al.(9), semblent abonder dans le sens d'une assez bonne corrélation entre l'affinité in vitro pour le sous-type α1A des molécules testées (par des études de liaison et de sélectivité fonctionnelle) et leur urosélectivité in vivo, définie par leur action privilégiée sur la pression urétrale par rapport à la pression artérielle. Des résultats inexpliqués, voire parfois contradictoires, sont retrouvés expérimentalement et montrent que l'urosélectivité ne peut être rigoureusement à l'heure actuelle

prédite par l'affinité pour un sous-type unique d' α 1-adrénorécepteur.

Des travaux comme ceux de MARTIN et al.(30) (31) montrent que le sous-type d' α 1-adrénorécepteur responsable des contractions de l'urètre chez le rat n'a pas toutes les caractéristiques du sous-type α 1A.

Le sous-type α 1A a, d'une manière logique, été initialement pressenti comme majoritairement responsable de la contraction noradrénergique de la prostate ; des travaux plus récents ont privilégié l'hypothèse du rôle probable du sous-type α 1L, mais la contribution relative de ces sous-types reste toujours à déterminer plus précisément. Il est même possible de supposer que les sous-types α 1A et α 1L soient des sites pharmacologiquement distincts du même récepteur... En fait, les adrénorécepteurs de sous-type α 1L seraient majoritairement responsables de l'effet contractile de la noradrénaline sur la musculature lisse du bas appareil urinaire, prostatique en particulier. Les deux sous-types α 1A et α 1L jouent vraisemblablement un rôle essentiel dans la contraction de la musculature lisse du bas appareil urinaire.

II-C-3- α 1-adrénorécepteurs du système cardio-vasculaire

Les études ont permis de mettre en évidence au niveau de la musculature lisse des vaisseaux la présence des quatre sous-types connus d' α 1-adrénorécepteurs : α 1A, -B, -D et -L.

Cependant, des variations ont été remarquées selon le type de vaisseau et l'espèce étudiée. Par exemple, les α 1-adrénorécepteurs cardiaques sont majoritairement du sous-type α 1A. Par contre, d'autres études chez l'homme montrent une prédominance des α 1B- et de α 1D-adrénorécepteurs dans l'aorte.

II-C-4- α 1-adrénorécepteurs du système nerveux

Diverses études ont permis la mise en évidence d' α 1-adrénorécepteurs fonctionnels dans différentes structures du système nerveux périphérique : noyaux sympathiques et parasympathiques de la colonne lombosacrée, voies bulbo-spinales, ganglions vésicaux, terminaisons nerveuses, etc.

II-C-5- α 1-adrénorécepteurs localisés dans le reste de l'organisme

Les études réalisées montrent une grande diversité de la distribution tissulaire des différents sous-types d' α 1-adrénorécepteurs.

En conclusion, la population d' α 1-adrénorécepteurs du bas appareil urinaire n'est pas uniforme : les différents sous-types sont présents, dans diverses proportions, et le sous-type majoritairement responsable de la contraction de la musculature lisse du tractus urinaire inférieur reste à définir. Les différents sous-types d' α 1-adrénorécepteurs sont par ailleurs aussi présents dans le reste de l'organisme, répartis dans les différents appareils. Il semble toutefois que la recherche de molécules α 1-bloquantes sélectives pour le(s) sous-type(s) α 1A et / ou α 1L par rapport aux sous-types α 1B et α 1D peuvent faire progresser les possibilités thérapeutiques des troubles obstructifs urinaires, tout en limitant l'intensité des effets secondaires cardio-vasculaires.

Ainsi, ce(s) récepteur(s) responsable(s) de la contraction lisse du bas appareil urinaire, présent(s) non seulement dans la prostate mais aussi dans le reste du tractus urinaire inférieur pouvant expliquer les symptômes de l'H.B.P., est(ont) sûrement présent(s) dans le reste de l'organisme : le sous-type α 1A ayant été initialement pressenti, le sous-type α 1L est aujourd'hui plus d'actualité, nécessitant toutefois un approfondissement des connaissances le concernant.

A l'heure actuelle, l'urosélectivité pharmacologique ne peut donc pas être définie comme la sélectivité pour l' α 1-adrénorécepteur prostatique, celui-ci n'étant pas reconnu spécifiquement.

II-C-6- Urosélectivité pharmacologique : application à l'alfuzosine

La pharmacologie préclinique de l'alfuzosine est similaire à celle des autres quinazolines. Les études de liaison montrent l'absence de sélectivité de l'alfuzosine par rapport aux divers sous-types d' α 1-

adrénorécepteurs.

Les travaux de KENNY et al.(22) révèlent une haute affinité de l'alfuzosine pour les trois sous-types d' $\alpha 1$ -adrénorécepteurs $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ et $\alpha 1D$, mais pas de sélectivité envers l'un d'eux ; dans cette même étude, une urosélectivité relative est avancée pour l'alfuzosine. Il s'avère, dans leur conclusion, que la contraction de la musculature lisse uréthro-prostatique chez l'homme n'est pas imputable à l'un des sous-types évoqués d'adrénorécepteurs ($\alpha 1A$, $\alpha 1B$ ou $\alpha 1D$), même si l' $\alpha 1$ -adrénorécepteur responsable semble posséder des similitudes avec le sous-type $\alpha 1A$.

Nous avons vu que l'alfuzosine présente une distribution tissulaire sélective pour le tractus urinaire inférieur par rapport au reste de l'organisme : de nombreuses études cherchent à déterminer le(s) sous-type(s) d' α -adrénorécepteurs responsable(s) de l'état de contraction de la musculature lisse urétrale, mais aucune certitude n'est établie jusque lors dans ce domaine. Une hypothèse récente fait intervenir le sous-type $\alpha 1L$, qui semble présent de manière importante dans le bas appareil urinaire (chez l'homme par exemple), caractérisé par sa faible affinité pour la prazosine. Une grande affinité de l'alfuzosine pour ce sous-type est parfois avancée et pourrait en effet expliquer une possible urosélectivité.

II-D- Urosélectivité physiologique ou fonctionnelle

De nombreuses expériences montrent les effets différents que peuvent engendrer les $\alpha 1$ -bloquants sur la pression urétrale ou sur la pression artérielle, chez l'homme, le chien et d'autres espèces animales. Chaque molécule peut en effet avoir une action plus ou moins intense sur le bas appareil urinaire et sur le système cardio-circulatoire, variant selon la dose administrée, la voie d'administration, l'espèce choisie et le statut initial de chaque appareil.

II-D-1- Quelques travaux expérimentaux illustrant la notion d'urosélectivité fonctionnelle

Par exemple, les travaux de BRUNE et al.(9) montrent que la térazosine, comme la doxazosine, a un effet inhibiteur sur l'augmentation provoquée de la pression artérielle supérieur à l'effet sur la pression urétrale, chez des chiens mâles vigiles ; à l'opposé, la tamsulosine se montre urosélective avec un effet plus marqué sur la pression urétrale que sur la pression artérielle. Dans les études de liaison et d'affinité fonctionnelle, il apparaît que la doxazosine et la térazosine sont plus sélectifs pour les $\alpha 1B$ -adrénorécepteurs que pour le sous-type $\alpha 1A$, alors que la tamsulosine semble $\alpha 1A$ -sélective.

La sélectivité in vivo des molécules pour l'appareil urinaire par rapport à l'appareil cardio-circulatoire semble donc pouvoir être pressentie par des études in vitro de sélectivité pour les différents sous-types d' $\alpha 1$ -adrénorécepteurs : d'une manière générale, l'urosélectivité in vivo est corrélée à l'affinité in vitro pour le sous-type $\alpha 1A$ et cela semble confirmer le rôle des $\alpha 1A$ -adrénorécepteurs dans la contraction urétrale suite à l'administration d'agonistes adrénergiques. Des écarts expérimentaux restent inexpliqués jusqu'à maintenant, et le possible rôle d'un autre sous-type d' $\alpha 1$ -adrénorécepteur est régulièrement avancé.

Les travaux de MARTIN et al.(31) (32) déterminent trois groupes distincts de substances selon leur urosélectivité : substances réellement urosélectives (baisse de la pression urétrale sans variation de la pression artérielle), substances partiellement urosélectives (baisse de la pression urétrale avec une baisse de pression artérielle inférieure à 10 %) et substances non urosélectives (baisse de la pression urétrale avec une baisse de pression artérielle supérieure à 10 %) selon le protocole. Les résultats montrent que l'urosélectivité fonctionnelle des $\alpha 1$ -bloquants ne peut être réellement prédite par leur sélectivité pour le sous-type $\alpha 1A$: la tamsulosine, $\alpha 1A$ -sélective, ne présente ici qu'une urosélectivité partielle, alors que l'alfuzosine, non sélective pour un sous-type particulier, présente une réelle urosélectivité.

De plus, notons ici que l'amplitude et la durée de l'action sur les pressions urétrales et artérielles varient pour chaque molécule selon la dose utilisée, le mode d'administration et autres propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme) : autant de causes de variations entre les différents travaux expérimentaux.

II-D-2- Intérêt de la notion d'urosélectivité fonctionnelle

L'intérêt thérapeutique de cette différence d'effets des α 1-bloquants est évident, dans le but d'obtenir une diminution de la résistance à l'écoulement de l'urine sans pour autant affecter les valeurs de pression artérielle. De là il paraît possible de déterminer un ordre de sélectivité, correspondant à une action privilégiée sur les valeurs de pression urétrale par rapport à l'action sur les valeurs de pression artérielle, pour chaque molécule à propriétés α -bloquantes, dans une espèce déterminée.

Cette notion d'urosélectivité physiologique ou fonctionnelle, intéressante dans le cadre de sa définition ci-dessus, connaît toutefois des limites, clairement mises en évidence chez l'homme. D'autres effets indésirables sont en effet notés suite à l'administration de molécules α -bloquantes, effets secondaires non liés à l'action sur le système cardio-circulatoire, ne concernant donc pas la chute de pression artérielle. Ces effets indésirables sont en fait dus à l'action directe des molécules utilisées sur le système nerveux central et consistent principalement en des vertiges, "bouffées de chaleur", céphalées, etc. Ces effets indésirables sont dépendants en fait du passage de la barrière hémato-méningée par les substances exogènes : les données expérimentales montrent que les α 1-bloquants passant la barrière hémato-méningée présentent le plus d'effets secondaires indésirables. L'importance du passage de la barrière hémato-méningée peut être évaluée par la concentration locale de sérotonine dans l'hippocampe, la libération de sérotonine étant sous contrôle de l'activation α 1-adrénergique. Il est évident que ces effets indésirables sont peu décelables chez l'animal, le chien en particulier, et qu'ils seront donc à inclure dans la notion de sélectivité pour un appareil chez l'homme essentiellement.

En conclusion, l'urosélectivité fonctionnelle ou physiologique d'une molécule α -bloquante au sein d'une espèce déterminée peut être évaluée par l'importance de la baisse des résistances urétrales par rapport aux variations des autres fonctions physiologiques (appareil cardio-circulatoire et système nerveux central en particulier).

L'urosélectivité fonctionnelle ne peut, en l'état actuel des connaissances, être prédite par l'urosélectivité pharmacologique.

II-D-3- Urosélectivité fonctionnelle : application à l'alfuzosine

Les travaux de MARTIN et al.(30) (31) (33) montrent que l'alfuzosine est dotée d'une urosélectivité fonctionnelle "totale" chez le rat selon la définition de son protocole (i.e. pouvant diminuer la pression urétrale sans modifier la pression artérielle du rat) suite à son administration par voie intraveineuse. Des doses de 10 à 30 μ g/kg IV semblent optimales pour illustrer les propriétés urosélectives de l'alfuzosine chez le rat vigile : l'effet inhibiteur sur la pression urétrale dépend strictement de la dose. En effet, des doses inférieures ne provoquent aucune modification des pressions urétrale ou artérielle ; par contre, des doses plus élevées sont responsables d'une baisse de la pression artérielle en plus de l'action sur la pression urétrale.

Ces résultats expérimentaux sont illustrés dans les figures 12 et 13.

Or, les études n'ont pas pu montrer de corrélation entre l'urosélectivité fonctionnelle de l'alfuzosine et une affinité pour un sous-type d' α 1-adrénorécepteurs : la distribution tissulaire de l'alfuzosine semble, par contre, davantage expliquer cette urosélectivité fonctionnelle expérimentale. Les travaux de MARTIN et al.(33) mettent en évidence une bonne corrélation entre, d'une part, la concentration prostatique de l'alfuzosine et ses effets sur la pression urétrale, et d'autre part, la concentration plasmatique de l'alfuzosine et ses effets sur la pression artérielle.

Chez le chat anesthésié, les résultats montrent une urosélectivité fonctionnelle, pouvant être liée à une accumulation sélective dans le tissu uréthro-prostatique. Les travaux de LEFEVRE-BORG et al.(26) confirment l'urosélectivité fonctionnelle de l'alfuzosine chez le chat anesthésié, sélectivité encore plus nette suite à l'administration intraduodénale qui provoque une baisse de la pression urétrale sans agir sur la pression artérielle de l'animal.

Chez le chien anesthésié, les résultats sont parfois contradictoires et certaines études ne sont pas en faveur d'une urosélectivité pharmacologique ou fonctionnelle de l'alfuzosine...

La dose de 30 μ g/kg IV d'alfuzosine semble valable chez l'homme comme chez les animaux pour

mettre en évidence son urosélectivité fonctionnelle.

Les études pré-cliniques et cliniques permettant d'objectiver l'urosélectivité fonctionnelle et clinique de l'alfuzosine, comme l'étude de BUZELIN et al.(10), ne mettent en évidence que des effets minimes sur la pression artérielle aux doses efficaces sur la pression urétrale chez les animaux, ou sur les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme.

II-E- Urosélectivité clinique

L'urosélectivité physiologique, que nous venons de décrire, fait appel à des mesures expérimentales s'intéressant aux différents appareils ; sur un plan clinique, il semble plus utile d'évaluer l'amélioration du patient ou de l'animal par la thérapeutique α -bloquante utilisée, en provoquant le moins d'effets indésirables possibles.

II-E-1- Intérêt de la notion d'urosélectivité clinique

La notion d'urosélectivité clinique d'une molécule α -bloquante au sein d'une espèce déterminée apparaît donc intéressante à étudier, définissable d'une manière générale comme l'importance des effets désirés sur l'obstruction urétrale et les symptômes du bas appareil urinaire par rapport aux effets indésirables. L'estimation de l'urosélectivité clinique est beaucoup plus aisée chez l'homme, déterminant avec plus de précision le gain thérapeutique (l'amélioration clinique) comme l'apparition d'effets secondaires, très variés. Il est toutefois nécessaire de standardiser rigoureusement cette évaluation afin de limiter au maximum les écarts probables liés à la subjectivité de ces données.

Chez l'animal, il sera utile de se fixer ainsi des critères très précis permettant d'évaluer aussi bien l'efficacité thérapeutique que l'importance des effets indésirables.

Pour cela, l'index thérapeutique clinique permet d'évaluer l'urosélectivité clinique d'un α -bloquant. Cet index est calculé par le rapport : dose pour l'action thérapeutique désirée / dose produisant des effets secondaires. Il est déterminé pour chaque molécule étudiée et diffère pour chaque espèce. Des variations importantes peuvent influencer sur cet index : propriétés pharmacocinétiques de la molécule, statut médical initial de l'organisme traité... Par exemple, une substance α -bloquante peut faire baisser la pression artérielle sans modifications de la pression urétrale chez un animal hypertendu, alors que cette même molécule fera baisser la pression urétrale sans modifier la pression artérielle chez l'animal normotendu.

L'urosélectivité clinique d'une molécule α -bloquante chez le chien se définit donc comme le rapport entre les effets désirés de levée de l'obstruction urinaire et les effets secondaires. D'une manière certaine, cette définition est uniquement précise chez l'homme.

II-E-2- Urosélectivité clinique : application à l'alfuzosine

Des travaux effectués lors de la mise sur le marché de l'alfuzosine pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate ont montré une urosélectivité clinique de l'alfuzosine chez l'homme. D'autres avancent que cette urosélectivité de l'alfuzosine n'est pas démontrée rigoureusement, et que les effets indésirables décrits au niveau vasculaire sont parfois retrouvés avec l'alfuzosine...

L'étude clinique de KIRBY (23) chez l'homme montre une amélioration nette des symptômes obstructifs et irritatifs du tractus urinaire inférieur, à court terme (dès 1 à 2 semaines) et à long terme (plus de trois ans) : augmentation du débit urinaire, diminution du volume résiduel urinaire, de la rétention urinaire, et baisse de l'importance de la nocturie et des mictions impérieuses. La tolérance clinique de l'alfuzosine est bonne et supérieure à celle de la prazosine, voire de la tamsulosine : risque faible d'effet de "première dose", permettant une posologie directement applicable au début du traitement ; effets cardio-vasculaires rares (hypotension orthostatique), même chez les patients sensibles (personnes âgées, patients hypertendus) ; effets secondaires liés au système nerveux central limités par un faible passage de la barrière hémato-méningée.

Parmi ces études cliniques sur l'alfuzosine, des traitements par l'alfuzosine administrée chez l'homme en continu sur du long terme ne provoquent aucune modification au niveau des mécanismes adaptatifs de la pression artérielle (exemple de l'orthostatisme).

L'urosélectivité clinique de l'alfuzosine permet manifestement de la classer en α 1-bloquant urosélectif, doté d'un intérêt particulier dans la thérapeutique des troubles obstructifs urinaires.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, l'urosélectivité clinique (ou rapport entre les bénéfices atteints et les risques encourus par le traitement) est un paramètre qui peut être étudié plus facilement chez l'homme que chez l'animal, les données chez ce dernier étant ainsi plus rares.

En conclusion, la définition de l'urosélectivité apparaît délicate en ce qui concerne l'urosélectivité pharmacologique (les α 1-adrénorécepteurs du bas appareil urinaire étant de sous-types différents, présents, de plus, ailleurs dans l'organisme) ou l'urosélectivité physiologique (rôle de la prostate, mais aussi contribution extra-prostatique). La définition est plus nette pour l'urosélectivité clinique, mais ne peut être précise que chez l'homme : elle sera estimée chez le chien pour chaque molécule étudiée, par étude du gain thérapeutique par rapport aux effets indésirables.

Des différences importantes sont rapportées entre les divers travaux traitant ce sujet : il s'avère en fait que l'urosélectivité, quelle que soit sa définition précise, subit de nombreuses influences suivant les conditions expérimentales, l'espèce étudiée, la dose des substances utilisées, les récepteurs clônés pris en compte, etc.

L'urosélectivité, comme la sélectivité vasculaire, ne peut donc être clairement associée à l'affinité à un sous-type précis d' α 1-adrénorécepteurs. Par contre, la confrontation des nombreux travaux laisse supposer que les adrénorécepteurs de sous-type α 1A et / ou α 1L jouent un rôle prédominant au niveau du tractus urinaire inférieur, et que les α 1-bloquants avec une grande affinité pour ces sous-types puissent se révéler urosélectifs. La distinction entre les sous-types α 1A et α 1L, leurs rôles respectifs, est tout à fait délicate jusqu'à présent, et de nombreux α 1-bloquants présentent de plus une affinité équivalente pour les deux sous-types.

Des α 1A-bloquants sélectifs ont d'abord été recherchés (ayant une faible affinité pour les sous-types α 1-B et -D), mais certains de ces composés, malgré une affinité élevée pour les α 1A-adrénorécepteurs, sont peu actifs sur les valeurs de pression urétrale. Cela semble confirmer l'importance fonctionnelle d'une autre population d' α 1-adrénorécepteurs : le sous-type α 1L est fortement pressenti, avec un rôle probablement supérieur au sous-type α 1A.

Au niveau vasculaire, les adrénorécepteurs des sous-types α 1B et α 1D semblent majoritaires et leur importance fonctionnelle prédominante : l'affinité des α 1-bloquants pour ces sous-types semble leur conférer des effets cardio-vasculaires significatifs.

Ces données sont bien illustrées par les résultats expérimentaux de TESTA et al.(41) : l'urosélectivité fonctionnelle est modérée et comparable entre l'alfuzosine, la tamsulosine et la phentolamine chez le chien anesthésié, alors que l'affinité pour les α 1A-adrénorécepteurs du bas appareil urinaire canin est nettement supérieure pour la tamsulosine et la phentolamine, par rapport à l'alfuzosine. Les auteurs trouvent ainsi une bonne corrélation statistique entre les effets in vivo d' α 1-bloquants sur le tractus urinaire du chien et leur affinité pour le sous-type α 1A, mais des écarts restent à expliquer... La corrélation semble excellente entre les effets in vivo sur le tractus urinaire inférieur du lapin et l'affinité pour le sous-type α 1L ; des résultats semblables sont obtenus in vitro sur du tissu prostatique de chien. Le pouvoir α 1-bloquant sur les contractions noradrénergiques de l'urètre de chien ou de lapin semble ainsi être plus corrélé au sous-type α 1L qu'au sous-type α 1A. De nombreux α 1-bloquants présentent apparemment une affinité équivalente pour les sous-types α 1A et α 1L : cela peut expliquer la bonne corrélation trouvée en général entre urosélectivité fonctionnelle et affinité pour le sous-type α 1A. Les écarts observés seraient dus à des différences d'affinité de certains composés entre les deux sous-types.

Enfin, une bonne corrélation est démontrée entre les effets secondaires hypotenseurs des α 1-bloquants in vivo et leur affinité pour les α 1D-adrénorécepteurs. L'importance fonctionnelle du sous-type α 1D à ce niveau semble en effet supérieure à celle du sous-type α 1B ; le rôle des autres sous-types (α 1A et α 1L éventuellement) est nettement inférieur, mais peut contribuer toutefois au maintien de la pression artérielle.

L'urosélectivité fonctionnelle des α 1-bloquants (favorisant ici une action sur le bas appareil urinaire par rapport au système vasculaire) peut dans le cadre de cette étude être associée à une sélectivité des composés pour le sous-type α 1L (uréthro-prostatique) par rapport au sous-type α 1D (vasculaire).

Des progrès importants ont été réalisés en urologie humaine et canine depuis la phénoxybenzamine, α -bloquant non sélectif, avec la prazosine dans un premier temps, α 1-bloquant sélectif diminuant fortement des effets secondaires très nombreux; les études pharmacocinétiques et d'urosélectivité ont ensuite permis de découvrir des molécules α 1-bloquantes sélectives, permettant des traitements plus faciles (1 prise quotidienne avec la doxazosine ou la térazosine) et / ou mieux tolérés grâce à une urosélectivité clinique améliorée, avec l'alfuzosine en particulier, ou encore avec la tamsulosine.

L'alfuzosine et la nicergoline sont les molécules α -bloquantes les plus fréquemment utilisées dans la thérapeutique des troubles de la miction chez le chien : leur utilisation empirique a permis de confirmer une efficacité clinique intéressante, mais peu de travaux expérimentaux ont étudié et quantifié leurs effets pharmacologiques présumés (baisse de la pression urétrale essentiellement).

Nous allons donc dans cette dernière partie contribuer à l'étude expérimentale de l'activité α -bloquante de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le profil de pression urétrale chez le chien.

QUATRIEME PARTIE : Etude expérimentale de l'activité de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le profil de pression urétrale dans l'espèce canine

Dans cette partie expérimentale, nous allons étudier l'activité comparée sur le tractus urinaire inférieur de la chienne de deux molécules à propriétés α -bloquantes : l'alfuzosine (D.C.I.) et la nicergoline (D.C.I.), commercialisées respectivement sous le nom de Xatral (N.D.) et de Sermion (N.D.) ou Fitergol (N.D.).

L'objectif de ce travail consiste concrètement à comparer les modifications des valeurs des pressions maximales de clôture de l'urètre et de la longueur fonctionnelle urétrale à la suite de l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine, d'abord par voie orale puis par voie intraveineuse.

Pour cela, nous allons utiliser les profils de pression urétrale de chiens sains afin d'étudier le fonctionnement urétral, avec ou sans l'administration d' α -bloquants (alfuzosine, nicergoline) dans un protocole expérimental que nous allons détailler ci-dessous.

I- Animaux, matériel et méthodes

I-A- Animaux utilisés

Les animaux utilisés sont sept chiennes adultes en bonne santé et non castrées : 3 de race Beagle (poids de 11 à 15kg) et 4 croisées Golden Retriever (poids de 21 à 23kg). Le suivi médical des chiennes est instauré durant toute l'étude : aucune affection n'est présente au début, et toute anomalie est notée. Les animaux inclus ici ne rentrent pendant ce temps dans aucun autre protocole expérimental.

L'anesthésie nécessaire à l'obtention des profils de pression urétrale est réalisée par administration intraveineuse de propofol, D.C.I. (Rapinovel, N.D.) : le propofol se présente sous la forme d'une émulsion injectable, utilisée exclusivement par voie intraveineuse. L'administration de l'anesthésique se fait par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux se situant au niveau de la veine céphalique de l'avant-bras droit de l'animal. La posologie d'induction est de 6.5 mg/kg de poids vif (soit 6.5 ml/10kg PV), par une administration lente intraveineuse (temps d'injection = 1 minute), l'anesthésie étant entretenue si nécessaire de façon discontinue par des injections à la demande.

La vitesse d'injection s'avère importante à respecter, afin d'obtenir une anesthésie satisfaisante et le moins d'effets secondaires.

Les études pharmacodynamiques montrent que le propofol possède une activité cardio-vasculaire pouvant faire diminuer la pression artérielle systolo-diastolique ainsi que la fréquence cardiaque.

I-B- Matériel nécessaire et mesures réalisées

Les profils de pression urétrale (P.P.U.) sont réalisés à l'aide d'un appareil appelé "Médi Trace" (N.D.), élaboré par la société Electromed (91600 Savigny-sur-Orge).

Cet appareil est composé de quatre compartiments primordiaux :

- l'enregistreur : à deux voies, il permet d'obtenir deux tracés de couleurs différentes (rouge et bleu). L'opérateur possède le choix de la vitesse du défilement du papier millimétré
- les modules de mesure de pression : au nombre de deux, ils permettent de mesurer d'une part la pression intravésicale, et d'autre part la pression urétrale
- les capteurs de pression : au nombre de deux également, chaque capteur de mesure de pression est en contact avec la sonde d'un côté, et avec le soluté de perfusion de l'autre côté
- le module d'urétroprofilométrie, équipé d'un moteur entraînant le retrait progressif de la sonde urétrale, à une vitesse choisie par l'opérateur, après sa mise en place dans les voies urinaires.

Des accessoires complètent le dispositif d'enregistrement :

- des sondes Bard Fr 7, à trois voies, destinées à être introduites dans le bas appareil urinaire des animaux étudiés : une voie s'ouvre par un orifice situé à l'extrémité de la sonde et l'autre à quelques centimètres en retrait, une voie n'est pas utilisée ;
- des solutés de perfusion (sérum physiologique salé isotonique stérile), utilisés à température ambiante : un soluté est nécessairement relié aux capteurs de pression, un autre pouvant être relié éventuellement à une voie de perfusion vésicale ;
- une pompe, sur le trajet de la tubulure de perfusion vésicale, responsable d'un débit de perfusion connu et constant.

Une description plus précise du module de pression s'impose, module qui comprend :

- un afficheur numérique de pression, avec pour unité le centimètre d'eau (cm H₂O) ;

- un commutateur de sensibilité, permettant de choisir l'échelle en amplitude du tracé obtenu : la position 100 choisie d'une manière générale fait correspondre 5 cm H₂O à 1 cm sur le papier (ou position 200 : 10 cm H₂O pour 1 cm sur le papier) ;
- un commutateur de fonction, proposant la position de travail "MESURE", la position "ETALONNAGE" et la position "ARRET" ;
- un bouton "Zéro capteur", permettant de tarer la sonde avant son introduction dans le bas appareil urinaire de l'animal : le zéro correspond alors à la pression atmosphérique, la sonde étant placée horizontalement, au même niveau que la vessie de l'animal.

Les enregistrements des profils de pression urétrale donnent des courbes dessinées sur du papier millimétré, permettant une interprétation aisée.

Une étude des profils de pression urétrale témoins (avant administration d'un α -bloquant) sera d'abord réalisée pour évaluer les paramètres sur des chiens sains.

En ce qui concerne le protocole par voie orale, il nous a semblé intéressant de se rapprocher des conditions d'utilisation thérapeutique de ces substances pour le choix des posologies et du nombre de prises quotidiennes.

Pour le protocole par voie intraveineuse, la notion de sélectivité relative pour l'appareil urinaire ou pour le système cardio-vasculaire nous conduit à mesurer simultanément aux mesures urodynamiques les paramètres de pression artérielle (systolique et diastolique) et de fréquence cardiaque.

Les mesures des paramètres cardio-vasculaires utilisés (fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique) sont obtenues par l'intermédiaire d'un tensiomètre mobile de type hospitalier, entièrement automatisé, utilisant la méthode oscillométrique (modèle Dynamap - Moniteur de P.A., de la marque Critikon). Cette technique est validée expérimentalement chez le chien anesthésié et vigile. Les valeurs exploitées sont notées simultanément au déroulement du profil de pression urétrale, dans le protocole par voie intraveineuse.

La totalité des profils de pression urétrale fera objet d'une analyse approfondie afin d'étudier la localisation du pic de pression de clôture au sein de la longueur fonctionnelle urétrale mesurée - déterminant ainsi la région de l'urètre jouant majoritairement la fonction de sphincter, primordiale pour la continence urinaire.

Afin de prendre en compte d'éventuelles interactions du cycle sexuel des chiennes sur les paramètres étudiés, des dosages des hormones sexuelles (œstradiol, progestérone) sont systématiquement réalisés durant la totalité de l'étude.

Les prises de sang nécessaires aux dosages hormonaux sont faites alors sur tube sec hépariné, le sérum étant prélevé immédiatement après centrifugation (environ 1 millilitre de sérum pour chaque dosage). Les dosages sont tous réalisés au Laboratoire de Dosages Hormonaux de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes.

Les substances utilisées dans notre étude expérimentale ont été fournies par l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (service de Physiologie et Thérapeutique) et par les laboratoires commercialisant, d'une part, la nicergoline (Laboratoires MERIAL), et d'autre part, l'alfuzosine (Laboratoires SYNTHELABO).

La description de la nicergoline et de l'alfuzosine est présentée dans la troisième partie (*cf I-D*) ; celle du propofol est située dans la deuxième partie (*cf IV-C-1- a- et b*).

I-C- Méthodes appliquées : description des protocoles

Nous allons distinguer ici deux protocoles réalisés dans notre étude expérimentale, dont la principale différence concerne la voie d'administration des substances utilisées :

- un premier protocole utilisant l'administration par voie orale de la nicergoline et de l'alfuzosine
- un second protocole utilisant l'administration par voie intraveineuse de la nicergoline et de l'alfuzosine.

I-C-1- Premier protocole expérimental : administration orale des molécules testées

Le premier protocole expérimental consiste à réaliser un tracé témoin de profil de pression urétrale (ou P.P.U.) pour toutes les chiennes, puis à les traiter par une substance α -bloquante par voie orale pendant 14 jours ; un nouveau tracé de P.P.U. est réalisé à la fin du traitement, 4 heures après la dernière prise du médicament.

Le protocole est divisé en deux temps, les 7 chiennes étant leur propre témoin : chaque chienne reçoit chacun des deux produits dans un ordre tiré au sort. Un intervalle de deux semaines sépare les deux parties de l'expérience, aucun traitement n'étant alors administré ("wash-out period").

La nicergoline est administrée à la posologie de 0.4 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes, l'alfuzosine à la posologie de 0.2 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes; les prises de produits respectent un intervalle d'environ 12 heures.

Les deux substances sont présentées sous des formes galéniques similaires, un reconditionnement en gélules ayant été réalisé par une officine pharmaceutique afin d'administrer d'une manière pratique la dose désirée à chaque chienne pour chaque substance. Les gélules sont dosées à 1.25 mg d'alfuzosine ou à 2.5 mg de nicergoline : l'administration d' 1 à 2 gélules, 2 fois par jour, est assurée, selon le format de la chienne. Les chiennes sont pour cela divisées aisément en 2 groupes selon leur poids corporel : les chiennes de race Beagle d'une part, et les croisées Golden Retriever d'autre part, les poids différant peu au sein de chaque groupe.

I-C-2- Second protocole expérimental : administration intraveineuse des molécules testées

Le second protocole expérimental consiste à réaliser pour toutes les chiennes un tracé témoin de profil de pression urétrale (ou P.P.U.) immédiatement avant de traiter par un α -bloquant les animaux par voie intraveineuse; deux tracés sont ensuite réalisés pour chaque chienne : 1 minute et 5 minutes après l'administration intraveineuse du produit.

Ce protocole est également divisé en deux temps, les 7 chiennes étant leur propre témoin : chaque chienne reçoit chacun des deux produits dans un ordre tiré au sort. Un intervalle de deux semaines sépare les deux parties de l'expérience, aucun traitement n'étant alors administré ("wash-out period").

La nicergoline est administrée à la posologie de 0.04 mg/kg IV, l'alfuzosine à la posologie de 0.02 mg/kg IV ; l'injection des produits se fait en IV lente, d'une durée fixe d'une minute, par l'intermédiaire du cathéter intraveineux implanté antérieurement.

Les deux substances sont présentées sous des formes galéniques similaires, une mise en solution aqueuse (dilution dans du sérum physiologique) du principe actif étant réalisée à une concentration déterminée, afin d'administrer d'une manière pratique la dose désirée à chaque chienne pour chaque substance. Les principes actifs sont obtenus à partir de la substance pure pour l'alfuzosine, fournie par le laboratoire pharmaceutique, et à partir des lyophilisats oraux de nicergoline commercialisés par le second. Les concentrations des solutions obtenues sont de 0.05 mg d'alfuzosine par millilitre et de 1 mg de nicergoline par millilitre de solution. Le volume injecté à chaque chienne est toujours le même : 8 à 10 millilitres, après dilution dans du sérum physiologique. Les chiennes sont divisées aisément en 2 groupes selon leur poids corporel : les chiennes de race Beagle, d'environ 12.5 kg d'une part (recevant 0.25 mg d'alfuzosine ou 0.5 mg de nicergoline), et les croisées Golden Retriever, de 20 à 25 kg d'autre part (recevant 0.4 à 0.5 mg d'alfuzosine ou 0.8 à 1 mg de nicergoline), les poids différant peu au sein de chaque groupe.

L'administration intraveineuse de la nicergoline ou de l'alfuzosine est réalisée aussitôt après l'obtention du profil de pression urétrale témoin. Les tracés suivants sont commencés précisément 1 minute et 5 minutes après la fin de l'injection IV du produit.

Simultanément aux enregistrements des profils de pression urétrale, les paramètres cardio-vasculaires (fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique) sont mesurés et les différentes valeurs obtenues notées. L'appareillage utilisé permet en outre une surveillance cardio-vasculaire de l'animal et un maintien contrôlé du niveau d'anesthésie pendant la durée des enregistrements successifs.

I-C-3- Description du déroulement d'un tracé de profil de pression urétrale

Après tonte et désinfection de la zone, un cathéter intraveineux est implanté et fixé au niveau de la veine céphalique du membre antérieur droit de l'animal. L'injection de l'anesthésique est alors réalisée, puis l'animal placé en décubitus latéral droit sur la table d'examen.

La région vulvaire est nettoyée et désinfectée, un speculum vaginal stérile mis alors en place.

La sonde propre et désinfectée, reliée à l'appareil enregistreur, est d'abord placée horizontalement à la même hauteur que la vulve de l'animal pour la mise à zéro de la pression au niveau des capteurs (correspondant à la pression atmosphérique) ; une fois le zéro calibré au niveau des deux voies de l'enregistreur, la sonde est délicatement introduite par le méat urinaire dans l'urètre de la chienne. Le speculum est retiré.

Lors de son introduction progressive, l'observation des valeurs de pression mesurées par l'appareil au niveau de chacun des deux capteurs permet de placer l'extrémité distale de la sonde dans la lumière de la vessie : les valeurs affichées sont inférieures à celles obtenues dans l'urètre et les valeurs au niveau des deux capteurs s'égalisent. Le retrait de la sonde permet, dans ces conditions, le tracé correct du profil de pression urétrale.

La vessie est alors vidangée de l'urine stockée par l'intermédiaire de la sonde par aspiration : l'aspect ainsi que le volume des urines collectées sont observés, afin de vérifier l'absence de tout signe anormal.

Une fois la vessie vidée, tous les appareils sont contrôlés, la partie extérieure de la sonde est horizontale et mise en face de la vulve de la chienne dans une trajectoire rectiligne.

Il est important que la vessie soit vidée intégralement pour la reproductibilité d'un protocole : il semble en effet que le volume vésical et la pression intra-vésicale puissent modifier les valeurs de longueurs fonctionnelles urétrales essentiellement, une vessie pleine diminuant nettement la longueur fonctionnelle urétrale par action au niveau du col vésical.

Le tracé de profil de pression urétrale peut alors commencer : le moteur entraînant le retrait de la sonde à vitesse constante est mis en marche de façon synchrone au déroulement du papier millimétré enregistrant le tracé. La vitesse de retrait de la sonde et celle du défilement du papier sont identiques dans notre étude : 5 centimètres par minute (cm/mn) ; ceci permet d'obtenir des profils de pression urétrale de format réel, la longueur fonctionnelle de l'urètre de l'animal pouvant être directement mesurée.

Le tracé dure ainsi quelques minutes, durant lesquelles l'animal est surveillé et d'éventuelles causes de modifications notées (spasmes, contractions abdominales, etc.). L'enregistrement est arrêté lorsque l'extrémité distale de la sonde ressort au niveau du méat urinaire de la chienne.

Les paramètres cardio-vasculaires sont relevés en parallèle à l'enregistrement du tracé lors du protocole par voie veineuse ; le prélèvement sanguin est réalisé pour le dosage des hormones sexuelles.

Le réveil des animaux se passe sous surveillance jusqu'à un état de vigilance et une sécurité satisfaisants.

I-C-4- Interprétation d'un tracé de profil de pression urétrale

Le tracé obtenu par l'enregistrement détaillé ci-dessus est réalisé sur du papier millimétré, ce qui facilite grandement la lecture et l'interprétation du profil de pression urétrale. En fait, la sonde utilisée étant à trois voies (deux capteurs de pression distants de quelques centimètres), le tracé se compose de deux courbes décalées : une première courbe rouge correspondant au capteur de pression proximal (c'est-à-dire entrant en contact en premier avec les composantes anatomiques étudiées), suivie d'une courbe bleue correspondant au capteur de pression le plus distal par rapport à la sonde. Afin d'éviter des difficultés de lecture suite à la possible superposition des enregistrements, les marqueurs dessinant la courbe sont décalés dans le sens de la hauteur du papier millimétré (la rouge en dessous de la bleue).

Dans un souci de standardisation de la lecture des tracés, il est logiquement admis que seule la courbe rouge sera utilisée dans les résultats de cette étude : ce profil de pression urétrale est analysé, le deuxième

tracé est ignoré.

Le profil de pression urétrale est lu sur deux axes.

Le premier axe, horizontal, traduit la longueur fonctionnelle de l'urètre - longueur du tracé sur laquelle la pression enregistrée est supérieure à la pression intra-vésicale, mesurée initialement. La longueur fonctionnelle urétrale représente donc la distance entre l'extrémité proximale du sphincter lisse urétral et l'extrémité distale du sphincter strié chez la chienne. Cette longueur fonctionnelle de l'urètre (notée Lf) est mesurée en centimètres (cm) : elle doit être distinguée de la longueur anatomique de l'urètre. La longueur fonctionnelle illustre plus précisément l'urètre comme région dont un rôle physiologique essentiel est la continence urinaire, le tonus urétral permettant un stockage de l'urine dans la vessie.

Le second axe, vertical, représente la pression mesurée au niveau de la paroi tout au long de l'urètre, au fur et à mesure que la sonde est retirée jusqu'au méat urinaire. Chaque point de l'urètre est alors caractérisé par une pression urétrale (notée P.U.), exprimée en centimètres d'eau (cm H₂O).

La différence entre la pression directement mesurée (P.U.) et la pression initiale intra-vésicale (Pv) définit précisément la pression de clôture de l'urètre : $P_c = P_U - P_v$.

La pression de clôture représente donc le tonus urétral s'opposant au passage de l'urine depuis la vessie : il est intéressant de connaître la force maximale que présente la paroi urétrale, qui correspond au point le plus haut de la courbe tracée. Nous allons donc utiliser principalement la valeur de ce pic maximum pour l'exploitation des profils de pression urétrale : la pression maximale de clôture de l'urètre (notée P.M.C.U.), exprimée en centimètres d'eau.

Tout profil de pression urétrale est donc analysé par ces deux paramètres essentiels : la pression maximale de clôture de l'urètre et sa longueur fonctionnelle. Ces données permettront d'étudier et de comparer les effets de la nicergoline et de l'alfuzosine sur les profils de pression urétrale, et donc sur l'activité de l'urètre chez la chienne. De plus, il est indispensable que tous les profils de pression urétrale soient interprétés par le même lecteur.

Chaque profil de pression urétrale est ensuite traité de manière plus détaillée afin d'étudier la position du pic maximal de pression (pression urétrale maximale de clôture) dans le segment urétral.

Une fois la longueur fonctionnelle urétrale mesurée, la division en deux segments de longueur égale est réalisée : la localisation du pic maximum de pression dans la moitié proximale ou la moitié distale de l'urètre est notée (P.U.M.C. relatifs).

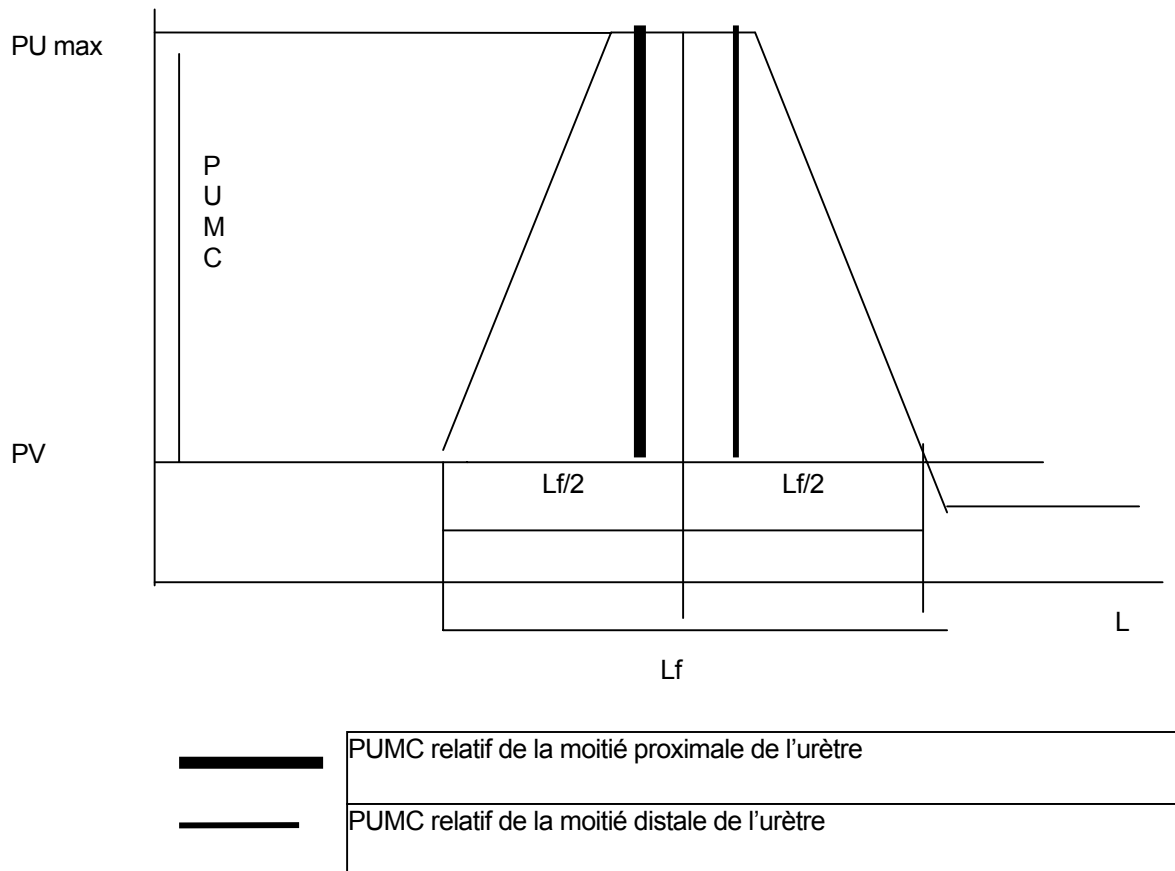


Figure 14 : Détermination des P.U.M.C. relatifs lors de la division de l'urètre en 2 segments égaux.

La même chose est effectuée après division en trois segments égaux de la longueur fonctionnelle de l'urètre : la localisation du même pic est notée dans le tiers proximal, moyen ou distal de l'urètre (détermination de 3 P.U.M.C. relatifs).

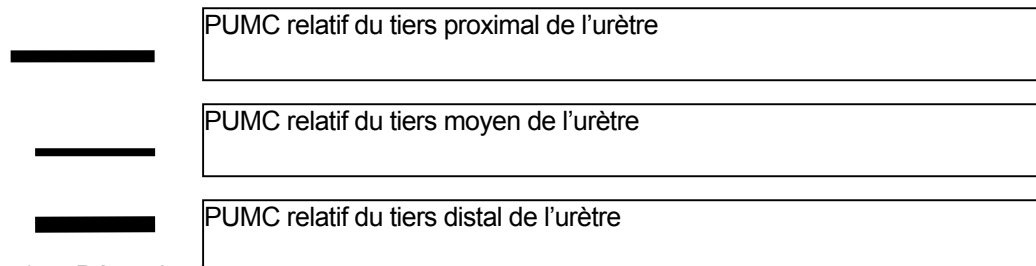
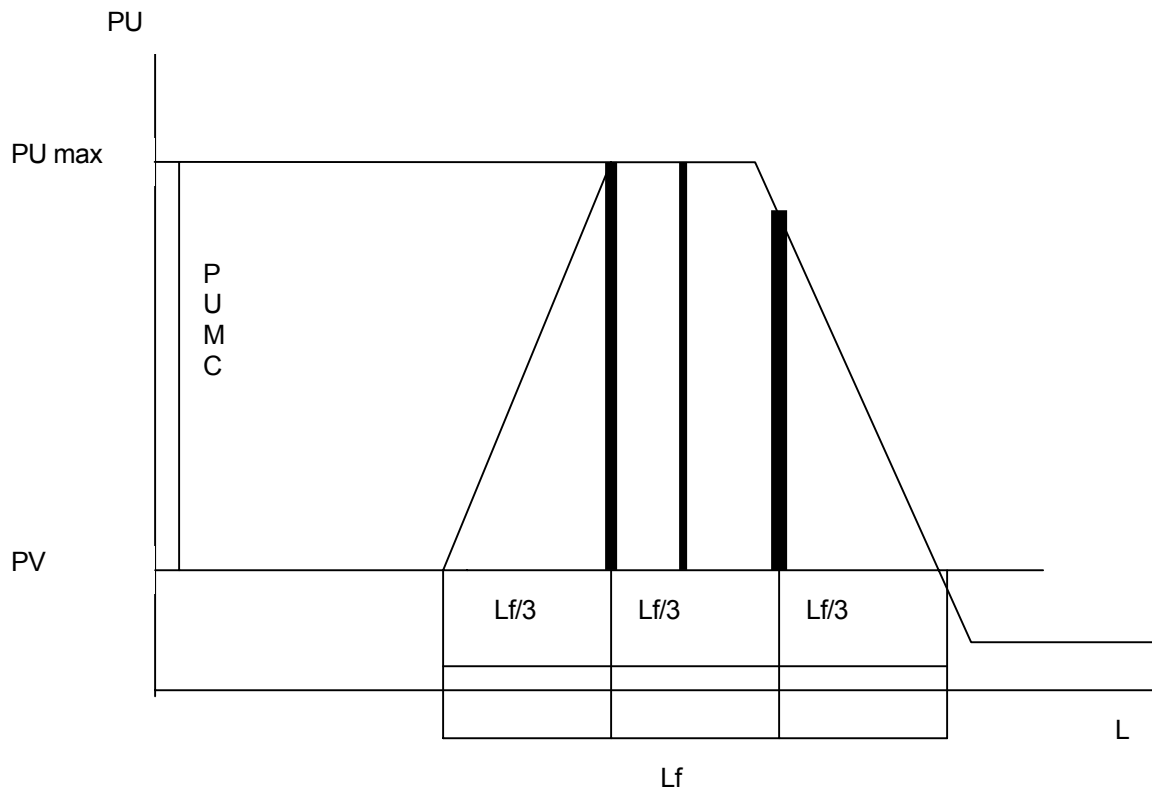


Figure 15 : Détermination des P.U.M.C. relatifs lors de la division de l'urètre en 3 segments égaux.

I-D- Outils statistiques

Tous les résultats sont comparés par le test de Anova - mesures répétées. Ils sont considérés significatifs si p est inférieur à 0,05 dans la table statistique PLSD de Fisher.

II- Résultats expérimentaux

II-A- Pressions maximales de clôture et longueur fonctionnelle de l'urètre pour les profils de pression urétrale témoins

L'ensemble des profils de pression urétrale témoins (c'est-à-dire sur des animaux sains ne suivant aucun traitement) réalisés durant les différents protocoles de cette étude expérimentale est intéressant à exploiter. Par opposition à un profil de pression urétrale isolé, le calcul des moyennes des paramètres mesurés sur les tracés de ces 28 profils de pression urétrale nous permet de valider nos résultats expérimentaux en les confrontant à ceux d'autres travaux. Ainsi, la moyenne des pressions maximales de clôture de l'urètre, calculée sur tous les tracés témoins, est égale à 61,6 (+/- 18,2) cm H₂O et la longueur fonctionnelle urétrale moyenne égale à 7.8 (+/- 0.9) cm. Ces valeurs correspondent ici à des paramètres mesurés sur des chiennes adultes non stérilisées de format moyen (11 à 23 kg). Pour chaque chienne, les profils témoins des différents protocoles présentent une relativement bonne homogénéité.

Des exemples expérimentaux de profils de pression urétrale témoins sont illustrés dans les figures 16, 17, 18 et 19 : notons ici que le tracé pris en compte dans l'ensemble de notre étude expérimentale correspond toujours à la première courbe (rouge sur l'enregistrement original, en position inférieure) dans un souci de standardisation.

II-B- Pressions maximales de clôture et longueur fonctionnelle de l'urètre pour les profils de pression urétrale du protocole par voie orale

II-B-1- Pressions maximales de clôture de l'urètre (P.M.C.U.)

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le tableau I.

	Témoin à J0	PPU à J14	
Nicergoline	60,7 +/- 17,1	63,9 +/- 13,8	NS
Alfuzosine	62,7 +/- 14,5	73,9 +/- 17,6	NS
		NS	

Tableau I : Résultats expérimentaux des pressions maximales de clôture de l'urètre (cm H₂O) pour le protocole par voie orale (moyenne sur les 7 chiennes). Ecart-types et niveau de signification.
(NS = Non Significatif)

Pour les pressions maximales de clôture de l'urètre dans le protocole par voie orale, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine.

Des profils de pression urétrale illustrant ces résultats sont représentés dans les figures 16 et 17.

II-B-2- Longueurs fonctionnelles de l'urètre (Lf)

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le tableau II.

	Témoin à J0	PPU à J14	
Nicergoline	7,3 +/- 1,2	7,6 +/- 0,7	NS
Alfuzosine	7,6 +/- 0,5	7,7 +/- 0,9	NS
		NS	

Tableau II : Résultats expérimentaux des longueurs fonctionnelles de l'urètre (cm) pour le protocole par voie orale (moyenne sur les 7 chiennes). Ecarts-types et niveau de signification.

Pour les longueurs fonctionnelles de l'urètre dans le protocole par voie orale, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine.

Des profils de pression urétrale illustrant ces résultats sont représentés dans les figures 16 et 17.

II-C- Pressions maximales de clôture et longueur fonctionnelle de l'urètre pour les profils de pression urétrale du protocole par voie intraveineuse

II-C-1- Pressions maximales de clôture de l'urètre (P.M.C.U.)

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le tableau III et la figure 20.

	PPU Témoin	PPU 1 min	PPU 5 min
Nicergoline	65,7 +/- 18	43,3 +/- 20,4 p= 0,0239	35,7 +/- 11,3 p= 0,004
Alfuzosine	57,4 +/- 24,8	18,3 +/- 12,2 p= 0,0006	21,4 +/- 13,2 p= 0,0013
		p= 0,0075	NS

Tableau III : Pressions urétrales maximales de clôture (cm H₂O) avant et après l'administration intraveineuse d'alfuzosine et de nicergoline (moyennes sur les 7 chiennes). Ecarts-types et niveau de signification.

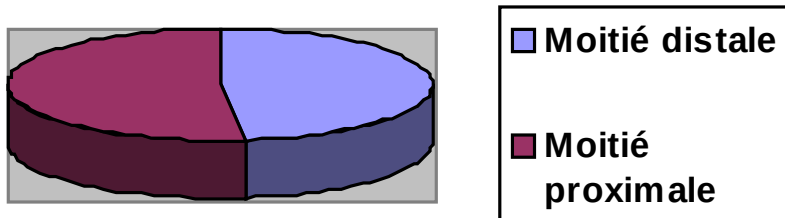


Figure 20 : Pressions urétrales maximales de clôture (cm H₂O) avant et après l'administration intraveineuse d'alfuzosine et de nicergoline (moyennes sur les 7 chiennes).

A la suite des administrations intraveineuses de nicergoline, la moyenne des pressions maximales de clôture de l'urètre sur l'ensemble des chiennes est égale à 43.3 cm H₂O une minute après l'injection et à 35.7 cm H₂O cinq minutes après l'injection, par rapport à une moyenne de 65.7 cm H₂O pour les tracés témoins.

Une chute des pressions maximales de clôture est constatée après l'administration IV de nicergoline : chute d'environ 34 % une minute après l'injection et d'environ 46 % cinq minutes après la même injection.

Une différence très significative entre les pressions maximales de clôture témoins et celles mesurées cinq minutes après l'injection IV de nicergoline est trouvée dans l'ensemble des tables statistiques utilisées ($p=0,004$); à une minute après l'injection IV de nicergoline, seule la table PLSD de Fisher montre une différence très significative avec les pressions maximales de clôture témoins ($p=0,0239$). Aucune différence significative n'est notée entre les moyennes de pressions maximales de clôture à une minute et à cinq minutes après l'injection.

Des profils de pression urétrale illustrant ces résultats sont représentés dans la figure 18.

A la suite des administrations intraveineuses d'alfuzosine, la moyenne des pressions maximales de clôture de l'urètre sur l'ensemble des chiennes est égale à 18.3 cm H₂O une minute après l'injection et à 21.4 cm H₂O cinq minutes après l'injection, par rapport à une moyenne de 57.4 cm H₂O pour les tracés témoins.

Une chute des pressions maximales de clôture est constatée après l'administration IV d'alfuzosine : chute d'environ 68 % une minute après l'injection et d'environ 63 % cinq minutes après la même injection.

Des différences hautement significatives sont mises en évidence, dans l'ensemble des tables statistiques utilisées, entre les pressions maximales de clôture témoins et celles mesurées aussi bien à une minute ($p=0,0006$) qu'à cinq minutes ($p=0,0013$) après l'injection d'alfuzosine IV. En outre, aucune différence significative n'est notée entre les valeurs des moyennes de pressions maximales de clôture à une minute et à cinq minutes après l'injection.

Des profils de pression urétrale illustrant ces résultats sont représentés dans la figure 19.

En conclusion, une différence très significative est montrée entre les pressions maximales de clôture des profils témoins et celles mesurées cinq minutes après l'injection pour les deux produits étudiés ; à une minute après l'injection, l'alfuzosine présente aussi une différence très significative, alors que la nicergoline ne

présente une différence significative que dans une seule table statistique utilisée. Ainsi, la comparaison entre les deux produits n'est significative que pour l'enregistrement à une minute ($p=0.0075$), en faveur d'une action supérieure pour l'alfuzosine.

II-C-2- Longueurs fonctionnelles de l'urètre (Lf)

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le tableau IV.

	PPU Témoin	PPU 1 min	PPU 5 min
Nicergoline	8,0 +/- 0,6	8,2 +/- 0,8 NS	8,1 +/- 0,9 NS
Alfuzosine	8,3 +/- 1,0	8,0 +/- 1,5 NS	8,1 +/- 1,5 NS
		NS	NS

Tableau IV : Résultats expérimentaux des longueurs fonctionnelles de l'urètre (cm) avant et après l'administration intraveineuse d'alfuzosine et de nicergoline (moyennes sur les 7 chiennes). Ecarts-types et niveau de signification.

Pour les longueurs fonctionnelles de l'urètre dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine.

Des profils de pression urétrale illustrant ces résultats sont représentés dans les figures 18 et 19.

II-D- Localisation fonctionnelle du pic de pression urétrale

II-D-1- Pour les profils urétraux témoins

La localisation par moitié ou par tiers de l'urètre est d'abord réalisée sur les profils de pression urétrale témoins (au nombre de 28 tracés).

En ce qui concerne la subdivision du profil de pression urétrale en deux parties de longueur égale, il apparaît que, sur les 28 tracés, 17 pics de pression de clôture sont situés dans la moitié proximale (soit 61%), 8 dans la moitié distale (soit 28%) et 3 exactement à mi-urètre (soit 11%).

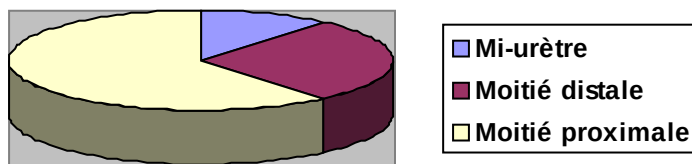


Figure 21 : Répartition de la pression urétrale maximale de clôture pour les profils témoins (n=28) : division de la

longueur fonctionnelle urétrale en 2 portions égales.

En ce qui concerne la subdivision du profil de pression urétrale en trois parties de longueur égale, il apparaît que, sur les 28 tracés, 22 pics de pression de clôture sont situés dans le tiers moyen (soit 78%), 5 à la limite tiers proximal - tiers moyen (soit 18%) et 1 à la limite tiers moyen - tiers distal (soit 4%).



Figure 22 : Répartition de la pression urétrale maximale de clôture pour les profils témoins (n=28) : division de la longueur fonctionnelle urétrale en 3 portions égales.

Ainsi, pour les profils de pression urétrale témoins, la pression maximale de clôture se situe systématiquement dans le tiers moyen de l'urètre ; pour être plus précis, elle est plus fréquemment localisée proximale par rapport au milieu de l'urètre (environ 2 cas sur 3). Si nous divisons en six portions égales l'urètre en partant de la jonction vésico-urétrale, le pic de pression de clôture se situe alors en général dans le troisième segment ainsi défini.

II-D-2- Pour les profils urétraux suite à l'administration de nicergoline

La localisation de la pression maximale de clôture par moitié ou par tiers de l'urètre est ensuite réalisée sur les profils de pression urétrale suite à l'administration de nicergoline, par voie orale ou intraveineuse.

En ce qui concerne la subdivision du profil de pression urétrale en deux parties de longueur égale, il apparaît que, sur les 21 tracés suivant une administration de nicergoline, 11 pics de pression de clôture sont situés dans la moitié proximale (soit 52%), 9 dans la moitié distale (soit 43%) et 1 exactement à mi-urètre (soit 5%).

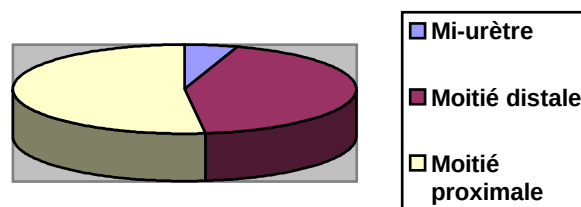


Figure 23 : Répartition de la pression urétrale maximale de clôture suite à l'administration de nicergoline (n=21) : division de la longueur fonctionnelle urétrale en 2 portions égales.

En ce qui concerne la subdivision du profil de pression urétrale en trois parties de longueur égale, il apparaît que, sur les 21 tracés, 18 pics de pression de clôture sont situés dans le tiers moyen (soit 85%), 1 dans le tiers proximal (soit 5%), 1 à la limite tiers proximal - tiers moyen (soit 5%) et 1 à la limite tiers moyen - tiers distal (soit 5%).

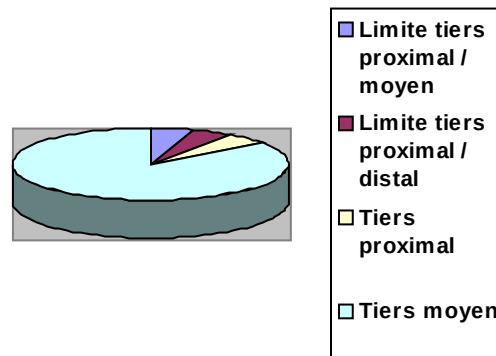


Figure 24 : Répartition de la pression urétrale maximale de clôture suite à l'administration de nicergoline (n=21) : division de la longueur fonctionnelle urétrale en 3 portions égales.

Ainsi, pour les profils de pression urétrale obtenus suite à l'administration par voie orale ou intraveineuse de nicergoline, la pression maximale de clôture se situe quasi-systématiquement dans le tiers moyen de l'urètre (1 exception située dans le tiers proximal) ; pour être plus précis, la localisation de la pression maximale de clôture se situe vraiment à mi-urètre, les pics se trouvant autant juste proximale que juste distale par rapport au milieu de la longueur fonctionnelle urétrale.

II-D-3- Pour les profils urétraux suite à l'administration d'alfuzosine

La localisation de la pression maximale de clôture par moitié ou par tiers de l'urètre est enfin réalisée sur les profils de pression urétrale suite à l'administration d'alfuzosine, par voie orale ou intraveineuse.

En ce qui concerne la subdivision du profil de pression urétrale en deux parties de longueur égale, il apparaît que, sur les 21 tracés suivant une administration d'alfuzosine, 10 pics de pression de clôture sont situés dans la moitié proximale (soit 48%), 11 dans la moitié distale (soit 52%).



Figure 25 : Répartition de la pression urétrale maximale de clôture suite à l'administration d'alfuzosine (n=21) : division de la longueur fonctionnelle urétrale en 2 portions égales.

En ce qui concerne la subdivision du profil de pression urétrale en trois parties de longueur égale, il apparaît que, sur les 21 tracés, 15 pics de pression de clôture sont situés dans le tiers moyen (soit 71%), 3 dans le tiers distal (soit 14%), 1 dans le tiers proximal (soit 5%), 1 à la limite tiers proximal - tiers moyen (soit 5%) et 1 à la limite tiers moyen - tiers distal (soit 5%).

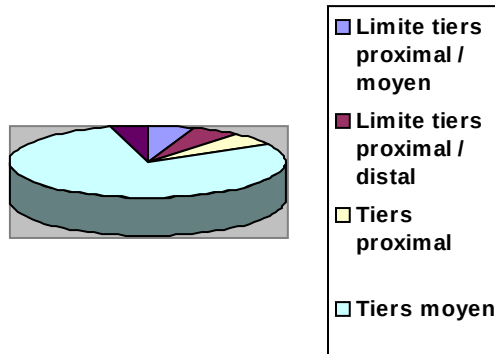


Figure 26 : Répartition de la pression urétrale maximale de clôture suite à l'administration d'alfuzosine (n=21) : division de la longueur fonctionnelle urétrale en 3 portions égales.

Ainsi, pour les profils de pression urétrale obtenus suite à l'administration par voie orale ou intraveineuse d'alfuzosine, la pression maximale de clôture se situe très majoritairement dans le tiers moyen de l'urètre (environ 3 cas sur 4) ; pour être plus précis, la localisation de la pression maximale de clôture se situe généralement à mi-urètre, les pics se trouvant autant juste proximale ou juste distale par rapport au milieu de la longueur fonctionnelle urétrale. Quelques exceptions se présentent : trois cas de pics de pression dans le tiers distal et un dans le tiers proximal.

En conclusion, le pic de pression de clôture de l'urètre se situe toujours dans le tiers moyen pour les profils de pression urétrale témoins, majoritairement dans la partie proximale de ce segment.

Suite à l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine, ce pic reste très majoritairement localisé au tiers moyen de l'urètre, mais sans prédominance au sein de ce segment : la pression maximale de clôture est donc localisée un peu plus distalement au sein de l'urètre.

II-E- Paramètres cardio-vasculaires pour le protocole par voie intraveineuse

Les paramètres cardio-vasculaires (fréquence cardiaque, pressions artérielles systolique et diastolique) ont été mesurés simultanément à la réalisation des profils de pression urétrale successifs, avant puis une minute et cinq minutes après l'administration intraveineuse d'alfuzosine ou de nicergoline.

II-E-1- Fréquence cardiaque

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le tableau V.

	PPU Témoin	PPU 1 min	PPU 5 min
Nicergoline	106 +/- 9	110 +/-13 NS	102 +/- 14 NS
Alfuzosine	114 +/- 16	117 +/- 15 NS	113 +/- 20 NS
		NS	NS

Tableau V : Valeurs de fréquence cardiaque (bpm) avant et après l'administration intraveineuse d'alfuzosine et de nicergoline (moyennes sur les 7 chiennes). Ecart-types et niveau de signification.

Pour les valeurs de fréquence cardiaque dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine. Ni la nicergoline ni l'alfuzosine ne provoquent donc de modifications de la fréquence cardiaque dans les conditions de ce protocole.

II-E-2- Pression artérielle

II-E-2-a- Pression artérielle systolique

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le tableau VI.

	PPU Témoin	PPU 1 min	PPU 5 min
Nicergoline	120 +/- 10	113 +/- 4 NS	110 +/- 8 NS
Alfuzosine	129 +/- 22	115 +/- 14 NS	116 +/- 15 NS
		NS	NS

Tableau VI : Valeurs de pression artérielle systolique (mm Hg) avant et après l'administration intraveineuse d'alfuzosine et de nicergoline (moyennes sur les 7 chiennes). Ecart-types et niveau de signification.

Pour les valeurs de pression artérielle systolique dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine. Ni la nicergoline ni l'alfuzosine ne provoquent donc de modifications notables de la pression artérielle systolique dans les conditions de ce protocole.

II-E-2-b- Pression artérielle diastolique

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le tableau VII.

	PPU Témoin	PPU 1 min	PPU 5 min
Nicergoline	65 +/- 11	61 +/- 8 NS	58 +/- 7 NS
Alfuzosine	86 +/- 20	65 +/- 14 p= 0,0094	77 +/- 20 NS
		NS	p= 0,0164

Tableau VII : Valeurs de fréquence cardiaque (bpm) avant et après l'administration intraveineuse d'alfuzosine et de nicergoline (moyennes sur les 7 chiennes). Ecart-types et niveau de signification.

Cette chute de la pression artérielle diastolique de 26% une minute après l'administration intraveineuse d'alfuzosine correspond à la seule différence significative intéressante, avec un niveau de signification atteint uniquement dans la table statistique PLSD de Fisher (p= 0,0094).

Notons également une différence significative entre les valeurs de pression artérielle diastolique mesurées cinq minutes après l'administration intraveineuse de nicergoline et d'alfuzosine (p= 0,0164).

Pour les valeurs de pression artérielle diastolique dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence pour la nicergoline. Une différence significative est par contre mise en évidence pour l'alfuzosine, mais seulement une minute après l'administration IV.

II-F- Dosages hormonaux : détermination des phases du cycle sexuel des chiennes

Les résultats des dosages d'hormones sexuelles (œstradiol et progestérone) des sept chiennes lors des différents protocoles sont présentés dans le tableau VIII.

		Protocole oral 1/2		Protocole IV		Protocole oral 2/2	
Chienne 1	Oestradiol	56	30	24	26	7	13
	Progestérone	34	13	4	2	0	0
		Métoestrus		Anoestrus		Anoestrus	
Chienne 2	Oestradiol	36	5	26	17	2	7
	Progestérone	9	1	0	0	0	0
		Anoestrus		Anoestrus		Anoestrus	
Chienne 3	Oestradiol	22	15	34	20	32	34
	Progestérone	3	0	0	0	0	0
		Anoestrus		Anoestrus		Anoestrus	
Chienne 4	Oestradiol	35	26	282	37	54	28
	Progestérone	3	5	10	124	39	16
		Anoestrus		Oestrus		Métoestrus	
Chienne 5	Oestradiol	23	22	68	15	27	35
	Progestérone	5	4	0	57	43	48
		Anoestrus		Oestrus		Métoestrus	
Chienne 6	Oestradiol	12	31	46	142	25	33
	Progestérone	0	1	3	0	55	76
		Anoestrus		Oestrus		Métoestrus	
Chienne 7	Oestradiol	33	12	55	137	23	14
	Progestérone	4	5	24	11	44	64
		Anoestrus		Oestrus		Métoestrus	

Tableau VIII : Résultats des dosages hormonaux d'oestradiol (pmol/l) et de progestérone (nmol/l) réalisés sur les chiennes lors des 6 séances successives de profils de pression urétrale. Détermination de la phase du cycle sexuel.

Lors du protocole par voie orale, réalisé en deux temps (deux quinzaines de jours espacées), toutes les chiennes se trouvaient dans la même phase de cycle sexuel - donc présentant des dosages similaires - pour chacune d'entre elles lors du profil témoin et lors du profil de pression urétrale réalisé au terme de 14 jours d'administration orale de l'un des deux produits. Par contre, un produit a pu être testé dans une phase de cycle et le second dans une phase différente. Les phases de cycle déterminées par ces dosages pour ce protocole par voie orale sont uniquement l'anoestrus et le métoestrus.

Lors du protocole par voie intraveineuse, réalisé en deux temps (à deux semaines d'intervalle), les résultats sont différents. Trois chiennes (celles de race Beagle) se trouvaient en anoestrus pour l'ensemble de ce protocole. Les quatre autres (croisées Golden Retriever) ont été déterminées en phase d'oestrus lors de ce protocole IV : une chienne lors des deux séries de profils, deux lors de la première série IV (l'une ayant reçu de la nicergoline, l'autre de l'alfuzosine) et une dernière lors de la seconde série IV (ayant alors reçu de l'alfuzosine).

En conclusion, lors du protocole par voie orale, le profil témoin et le profil de pression urétrale post-traitement ont toujours été réalisés dans la même phase de cycle pour chaque chienne ; pour le protocole par voie intraveineuse, les deux séries de profils de pression urétrale ont souvent été réalisées lors de deux phases différentes du cycle sexuel.

Aucune affection importante n'a été observée lors de l'ensemble de ce protocole. Seule une diarrhée bénigne et rétrocedant spontanément en moins de deux jours a été notée chez deux chiennes croisées Golden Retriever, au quatrième jour d'un traitement par voie orale. Aucune relation avec les principes actifs étudiés ne peut être établie.

III- Discussion

En ce qui concerne le protocole par voie orale, aucune variation significative des pressions maximales de clôture de l'urètre ni des longueurs fonctionnelles de l'urètre n'est mise en évidence suite à l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine.

En ce qui concerne le protocole par voie intraveineuse, la nicergoline et l'alfuzosine provoquent une diminution significative des pressions urétrales, et en particulier des pressions maximales de clôture de l'urètre. Au temps d'une minute après l'injection, l'alfuzosine montre une action significativement supérieure à celle de la nicergoline aux doses utilisées; à cinq minutes après l'injection, l'effet des deux molécules testées est comparable.

Pour ce même protocole, aucune variation significative des longueurs fonctionnelles de l'urètre n'est mise en évidence suite à l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine.

Les résultats de l'étude de la localisation fonctionnelle du pic urétral montrent que le pic de pression de clôture de l'urètre se situe toujours dans le tiers moyen pour les profils de pression urétrale témoins, majoritairement dans la partie proximale de ce segment.

Suite à l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine, ce pic reste très majoritairement localisé au tiers moyen de l'urètre, mais sans prédominance au sein de ce segment : la pression maximale de clôture est donc localisée un peu plus distalement au sein de l'urètre.

Les mesures des paramètres cardio-vasculaires lors du protocole par voie intraveineuse ne montrent aucun effet notable suite à l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine.

III-A- A propos de l'influence des hormones sexuelles sur la fonction urétrale

Dans notre étude, les animaux utilisés sont des chiennes non castrées, ce qui nous permet de valider nos résultats sur des animaux sains n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale pouvant éventuellement interférer avec les valeurs mesurées. Par contre, la question de l'influence du cycle hormonal des chiennes sur les valeurs de pression urétrale et sur nos résultats doit être posée. En effet, le tonus urétral dépend en partie de la concentration locale en hormones sexuelles, avec un rôle trophique prédominant des œstrogènes renforçant le tonus musculaire lisse de l'urètre.

Le point essentiel qui nous intéresse est d'écarter une influence pouvant agir sur nos résultats expérimentaux. Cela est en effet possible pour l'ensemble des chiennes : trois d'entre elles se trouvent en anœstrus pendant l'ensemble de l'étude. Les quatre autres chiennes présentent, elles, un cycle hormonal complet, avec la phase œstrale se déroulant lors du protocole par voie intraveineuse : les profils de pression urétrale analysés sont réalisés successivement (une minute et cinq minutes après le tracé témoin), une influence hormonale étant donc impossible sur la comparaison entre ces trois tracés. L'importance d'un profil témoin pour chaque série se révèle par contre être capitale.

Pour le protocole par voie orale, le problème est différent puisque les profils de pression urétrale comparés sont réalisés à 14 jours d'intervalle : là, chaque chienne se trouve être dans la même phase du cycle (anœstrus ou métoœstrus) pour le tracé témoin et le tracé post-traitement. Il est donc normal de considérer comme quasi-nulle l'influence des hormones sur le protocole défini, dans les conditions décrites ici.

La comparaison entre les profils témoins des différentes séries pour chaque chienne est plus délicate : l'influence des hormones sexuelles est alors probable, les concentrations en œstrogènes ou en progestérone pouvant être très différentes d'un enregistrement à un autre. Les trois chiennes en anœstrus tout le long de l'étude expérimentale montrent d'ailleurs des valeurs de pression de clôture de l'urètre beaucoup plus semblables entre les tracés que pour les quatre autres chiennes, pour lesquelles ces valeurs diffèrent davantage.

En conclusion, le cycle sexuel des chiennes n'interfère pas sur les résultats de notre étude

expérimentale dans les conditions décrites, notre but étant d'évaluer et de comparer l'activité α -bloquante de la nicergoline et de l'alfuzosine sur la fonction urétrale. Cela n'exclut pas pour autant une influence des hormones sexuelles de la chienne sur les paramètres du profil de pression urétrale selon la phase du cycle durant laquelle celui-ci est réalisé.

III-B- A propos de l'influence de l'anesthésique utilisé

L'anesthésique utilisé dans cette étude expérimentale est le propofol, rassemblant un ensemble de qualités nécessaires au bon déroulement de notre travail.

Le propofol présente d'abord une grande sécurité d'emploi : sur des chiens en bonne santé, les contre-indications ainsi que les effets secondaires sont négligeables. Les modalités pratiques de son emploi correspondent aux besoins présents : l'induction de l'anesthésie est rapide et calme, l'anesthésie de bonne qualité et d'une durée courte (5 à 8 minutes après la dose d'induction ; des réinjections sont possibles en cas de nécessité sans aucun problème), durée qui permet normalement l'ensemble des examens à réaliser (profil(s) de pression urétrale, mesures cardio-vasculaires, prise de sang). Le réveil est rapide et calme, l'animal est capable de marcher au bout d'une vingtaine de minutes.

Comme nous allons le voir ci-dessous, l'anesthésie au propofol ne modifie pas de manière significative le profil de pression urétrale : les valeurs de pressions urétrales et de longueur fonctionnelle de l'urètre sont respectées par rapport à un profil de pression urétrale obtenu sur un animal vigile.

Il est indispensable de choisir une molécule anesthésique modifiant le moins possible la fonction urétrale pour notre étude expérimentale.

La xylazine, anesthésique très utilisé pour la réalisation des cystométrogrammes, tend à nettement diminuer les valeurs de pression urétrale, par baisse de la concentration locale de noradrénaline (par action pharmacologique sélective pour les α_2 -adrénorécepteurs périphériques pré-synaptiques, modulant son relargage) : il devient même difficile d'interpréter des tracés de profils urétraux obtenus sous tranquillisation par la xylazine.

Ainsi, les tracés de profils de pression urétrale ne doivent pas être réalisés lors d'une tranquillisation avec la xylazine : le propofol semble en fait l'anesthésique de choix pour l'obtention des profils de pression urétrale, modifiant de manière la plus minime la pression urétrale, comme le montrent sans ambiguïté divers travaux expérimentaux.

COMBRISSEON et al.(12) ainsi que ROBAIN et al. (38) ont comparé les effets de la xylazine et du propofol sur les profils urétraux chez le chien, afin de trouver un protocole précis ne modifiant pas, ou le moins possible, les valeurs de pression urétrale. La xylazine, très utilisée pour la cystomanométrie, baisse nettement les valeurs de pression urétrale, alors que divers anesthésiques généraux (acépromazine, kétamine, pentobarbital, isoflurane, etc.) inhibent le réflexe de miction. La recherche d'un agent anesthésique souple d'emploi, c'est-à-dire ne nécessitant pas d'intubation et de durée d'action courte, les a poussés à comparer propofol et xylazine. L'étude comparative a porté sur des chiennes en bonne santé de format moyen (environ 15kg) et le protocole expérimental est tout à fait similaire à celui que nous avons utilisé dans notre étude. La xylazine est administrée par voie intramusculaire à la posologie de 1.1 mg/kg et le propofol par voie intraveineuse à la posologie de 6.5 mg/kg (puis par perfusion à 0.25-0.5 mg/kg/mn). Les longueurs fonctionnelles et les pressions maximales de l'urètre sont comparées : aucune différence n'est observée entre les deux produits pour les longueurs fonctionnelles (environ 6 cm), mais les valeurs de pression urétrale mesurées avec le propofol sont significativement supérieures à celles mesurées avec la xylazine (respectivement 51 et 23.3 cm H₂O). Les valeurs maximales de pression urétrale mesurées avec le propofol sont, d'après d'autres travaux, supérieures aux valeurs mesurées avec la xylazine, le pentobarbital ou l'halothane, mais restent a priori inférieures aux valeurs obtenues chez des chiennes vigiles. D'une manière générale, chez ces dernières, les mouvements intempestifs rendent malheureusement ininterprétables les profils urétraux.

En conclusion, l'intérêt d'utiliser le propofol comme anesthésique pour les profils de pression urétrale est de conserver les valeurs de pression les plus proches de celles des chiennes vigiles et d'étudier ainsi

correctement la fonction urétrale des animaux : le propofol est l'anesthésique de choix pour l'obtention de profils de pression urétrale chez le chien.

III-C- A propos des profils urétraux témoins et de la validation du protocole

Selon la méthode utilisée, la moyenne des pressions maximales de clôture de l'urètre, calculée sur tous les tracés témoins, s'élève à 61,6 (+/- 18,2) cm H₂O et la longueur fonctionnelle urétrale moyenne est égale à 7.8 (+/- 0.9) cm. Les valeurs trouvées correspondent assez à celles rencontrées dans la littérature : la longueur fonctionnelle urétrale est, d'une manière générale, proche de 7 cm (de 6 à 8 cm selon les travaux). Les pics de pression de clôture de l'urètre sont régulièrement entre 50 et 60 cm H₂O chez les femelles, et plus élevés chez les mâles (plutôt entre 80 et 90 cm H₂O). L'allure générale du profil de pression urétrale de la chienne (différente de celle du chien) est caractéristiquement retrouvée : augmentation lente et progressive de la pression mesurée depuis la jonction vésico-urétrale jusqu'à atteindre la pression maximale de clôture à mi-urètre, suivie d'une chute plus brutale de la pression jusqu'au niveau initial.

Ces résultats valident ainsi d'une manière générale notre protocole expérimental.

Notre étude expérimentale se déroule sur des chiennes non stérilisées ; il est clair que la stérilisation des animaux aurait modifié leur profil de pression urétrale par la diminution de la concentration locale en œstrogènes essentiellement, et l'inclusion de tels animaux ne semble ici pas intéressante.

Le même travail pourrait par contre être réalisé sur des chiens mâles entiers, leur profil de pression urétrale différant nettement de celui des femelles tant au niveau de l'allure générale (augmentation de la pression urétrale en deux phases distinctes : lente puis plus rapide) que pour la pression maximale de clôture de l'urètre, significativement plus élevée que chez les femelles.

Il est également admis, comme nous l'avons développé dans la deuxième partie (*cf IV-B-*), que des facteurs liés au matériel et à la méthode utilisés peuvent influencer sur les valeurs de pression urétrale et sur la validité du profil de pression urétrale : le type de sonde urétrale, son orientation dans l'espace, la vitesse de retrait, le débit de perfusion sont autant de sources possibles de variations pour les profils de pression urétrale. Il est donc nécessaire de conserver strictement toutes ces caractéristiques similaires afin d'assurer un protocole expérimental cohérent.

Dans notre cas, la vitesse de retrait de la sonde urétrale est la même que celle du défilement du papier d'enregistrement pour des raisons logiques et pratiques, et correspond aux normes conseillées généralement (5 centimètres par minute). Le type de sonde urétrale est inchangé tout au long de notre étude expérimentale, et son orientation toujours identique.

III-D- A propos des longueurs fonctionnelles urétrales

III-D-1- Pour le protocole par voie intraveineuse

Pour les longueurs fonctionnelles de l'urètre dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine, entre les profils de pression urétrale témoins et ceux réalisés une minute et cinq minutes après l'administration IV de l' α -bloquant.

La méthode utilisée nous montre donc que l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine ne modifie pas la longueur fonctionnelle urétrale chez la chienne en bonne santé : ce résultat semble logique, ce paramètre étant fortement corrélé à la longueur anatomique de l'urètre, longueur stable dans le temps et quelque soit le traitement administré. Ces résultats concordent d'ailleurs avec d'autres travaux expérimentaux, démontrant par exemple que les tracés successifs de profils de pression urétrale donnent des mesures similaires entre eux.

III-D-2- Pour le protocole par voie orale

Pour les longueurs fonctionnelles de l'urètre dans le protocole par voie orale, aucune différence

significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine, entre les profils de pression urétrale témoins et ceux réalisés en fin de traitement.

De la même façon que pour le protocole par voie intraveineuse, notre méthode montre l'absence d'effets de la nicergoline ou de l'alfuzosine administrées par voie orale sur la longueur fonctionnelle de l'urètre, liée intrinsèquement à la longueur anatomique urétrale. Ces résultats semblent valider les connaissances physiologiques et les modes d'actions établis quant à l'effet de ces molécules sur l'urètre, sur les pressions urétrales et non sur la longueur de l'urètre.

III-E- A propos des pressions maximales de clôture de l'urètre

III-E-1- Pour le protocole par voie intraveineuse

La méthode utilisée permet de mettre en évidence la nette diminution de pression maximale de clôture de l'urètre provoquée par l'administration intraveineuse d' α -bloquants (nicergoline, alfuzosine) et de comparer l'efficacité de ces produits.

Une différence très significative entre les pressions maximales de clôture témoins et celles mesurées cinq minutes après l'injection IV de nicergoline est trouvée dans l'ensemble des tables statistiques utilisées ; à une minute, seule une de ces tables montre une différence très significative avec les pressions maximales de clôture témoins.

Des différences hautement significatives sont mises en évidence, dans l'ensemble des tables statistiques utilisées, entre les pressions maximales de clôture témoins et celles mesurées aussi bien à une minute qu'à cinq minutes après l'injection d'alfuzosine IV.

L'activité α -bloquante de l'alfuzosine sur la fonction urétrale apparaît donc beaucoup plus intense que celle de la nicergoline au temps le plus précoce (1 minute), mais il n'est plus possible de noter de différence significative entre les deux produits au temps de 5 minutes après l'injection IV.

En conclusion, la nicergoline et l'alfuzosine sont des molécules α -bloquantes montrant une efficacité nette sur la diminution de la pression maximale de clôture de l'urètre suite à une administration intraveineuse (du dixième de la dose administrée par voie orale dans notre protocole). Cependant, l'activité de l'alfuzosine se montre supérieure à celle de la nicergoline par sa précocité d'action au niveau urétral ; ensuite, les efficacités des deux produits sont comparables.

Ceci confirme ainsi l'action de ces molécules α -bloquantes sur le tonus urétral, la chute des pressions urétrales mesurées correspondant à l'effet sur la musculature lisse de l'urètre, particulièrement riche en récepteurs α -adrénergiques. La différence d'efficacité dans le temps des deux produits étudiés peut être expliquée par leurs propriétés pharmacologiques : un effet α -bloquant plus puissant pour l'alfuzosine au niveau urétral, pouvant faire intervenir le facteur de distribution tissulaire ; des propriétés pharmacocinétiques différentes, pouvant simplement décaler les effets des deux molécules dans le temps, l'action de l'alfuzosine observée ici plus précocement pouvant peut-être se montrer également plus fugace que celle de la nicergoline, etc.

Il serait intéressant pour cela de réaliser des profils de pression urétrale plus nombreux et plus distants de l'administration intraveineuse, permettant de comparer plus longtemps les effets de la nicergoline et de l'alfuzosine, jusqu'à même la fin de leur efficacité sur la pression de clôture de l'urètre. La bonne réalisation de ce genre d'étude imposerait automatiquement une durée d'anesthésie beaucoup plus longue, compliquant la conduite du protocole sur de tels animaux.

L'administration lente intraveineuse d'alfuzosine ou de nicergoline utilisée ici donne des résultats expérimentaux tout à fait satisfaisants. Or, les différents travaux que nous avons pu lire ainsi que les modes thérapeutiques d'administration n'utilisent guère d'injection intraveineuse d'aussi courte durée, c'est-à-dire une IV lente durant une minute. L'alfuzosine a été administrée chez des rats en IV lente, mais d'une durée approximative de cinq minutes. La nicergoline est administrée classiquement par voie intraveineuse par l'intermédiaire d'une perfusion, permettant un rythme d'administration très lent. L'injection intraveineuse de nicergoline en embol est déconseillée (pour éviter surtout une chute de la pression artérielle trop brutale), mais une administration intraveineuse lente peut être envisagée, comme dans notre protocole.

Nous verrons un peu plus loin l'absence d'effets indésirables observés dans les conditions expérimentales présentées.

III-E-2- Pour le protocole par voie orale

Pour les pressions maximales de clôture de l'urètre dans le protocole par voie orale, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine, entre les profils de pression urétrale témoins et ceux réalisés en fin de traitement. La méthode utilisée ne permet donc pas de démontrer l'activité de ces deux molécules α -bloquantes sur la fonction urétrale, lors d'administration par voie orale.

III-E-3- Quelques facteurs pouvant expliquer les résultats obtenus

La question doit alors se poser de la relation entre l'absence d'effets observés sur la pression urétrale après l'administration orale et les effets obtenus en clinique lors de traitements par voie orale.

Différents points à étudier s'imposent : la concentration plasmatique des produits, dépendant de leurs propriétés pharmacologiques, de la posologie et du rythme d'administration ; la durée du traitement par voie orale ; l'intervalle entre la dernière administration orale de produit et la réalisation du profil de pression urétrale ; l'effet des deux molécules -nicergoline et alfuzosine- sur la pression urétrale de chiens sains...

III-E-3-a- Les doses d' α -bloquants utilisées

Comme nous l'avons vu dans le protocole par voie intraveineuse, les deux molécules α -bloquantes (nicergoline et alfuzosine) sont capables dans les conditions données de faire baisser significativement la pression de clôture de l'urètre. La différence de résultats tend ainsi à prouver que la concentration plasmatique (et donc locale dans le tractus urinaire inférieur) en α -bloquant doit être insuffisante dans les conditions du protocole par voie orale pour provoquer une baisse du tonus urétral.

Or, la posologie utilisée lors des administrations par voie orale (nicergoline : 0.4 mg/kg/jour et alfuzosine : 0.2 mg/kg/jour) est nettement supérieure aux doses thérapeutiques appliquées classiquement en pratique (nicergoline : 0.2 mg/kg/jour et alfuzosine : 0.1 mg/kg/jour) où une amélioration clinique est normalement observée. Les doses quotidiennes administrées dans le protocole par voie orale aux chiennes correspondent d'ailleurs à dix fois la dose administrée dans notre étude par voie intraveineuse.

III-E-3-b- Le rythme d'administration des α -bloquants

Le rythme d'administration utilisé lors du protocole par voie orale est celui de deux prises quotidiennes de doses égales (la moitié de la dose journalière pour chaque produit) régulièrement espacées d'une douzaine d'heures entre elles. En pratique, le nombre de prises quotidiennes conseillé pour une efficacité optimale est de deux ou trois prises, étant donné les propriétés pharmacologiques de ces deux molécules. Le choix présent de deux prises quotidiennes pour notre protocole, compatible avec les données cliniques, s'est imposé en partie pour des raisons pratiques d'administration aux animaux.

III-E-3-c- La durée du traitement par les α -bloquants

La durée du traitement par voie orale avec chacun des deux produits étudiés est de deux semaines précises, soient 28 administrations orales.

Cette durée de traitement a été choisie pour différentes raisons : suivant les données disponibles pharmacologiques et en particulier pharmacocinétiques sur ces deux molécules, un effet recherché de "plateau" thérapeutique (qui correspond à une concentration régulière au niveau du site d'action) est évalué à ce terme. De plus, l'amélioration clinique (diminution de l'intensité des symptômes urinaires) des chiens traités par la nicergoline ou par l'alfuzosine apparaît généralement au bout de 10 à 15 jours de traitement oral. Cette

coïncidence d'observations nous a ainsi déterminé à fixer ce délai de deux semaines de traitement oral séparant deux profils de pression urétrale.

III-E-3-d- L'intervalle entre la dernière prise orale d' α -bloquant et le profil de pression urétrale

Le dernier de ces points correspond au choix de l'intervalle entre la dernière administration orale de produit et la réalisation du profil de pression urétrale pour les tracés post-traitement. Les propriétés pharmacocinétiques de la nicergoline et de l'alfuzosine sont pour cela essentielles : pour bénéficier de l'effet de "plateau" thérapeutique et afin d'optimiser la recherche d'effets des α -bloquants sur la pression urétrale, le moment choisi doit correspondre à une concentration locale forte en nicergoline ou en alfuzosine. Pour cela, nous avons choisi un intervalle de 4 heures (+- un quart d'heure en pratique) entre la dernière administration orale de produit et la réalisation du profil de pression urétrale.

Pour anecdote, un essai initial, qui nous a permis de définir plus justement ces derniers paramètres expérimentaux, avait été réalisé sur quelques animaux. Le traitement par voie orale utilisait alors des posologies deux fois inférieures, c'est-à-dire celles utilisées classiquement en pratique canine. Le rythme d'administration était identique à celui décrit, mais un intervalle supérieur à douze heures séparait la dernière prise orale de produit et le profil de pression urétrale. Enfin, la durée de traitement n'était que d'une semaine. Les résultats ne montraient pas de différences significatives suite à l'administration des produits, mais une réflexion et une discussion avec les laboratoires commercialisant les molécules nous ont poussé à établir un protocole plus rigoureux finalement appliqué.

En conclusion, l'absence d'effets observés sur la pression urétrale suite à l'administration orale de nicergoline et d'alfuzosine dans la méthode utilisée peut être la conséquence de concentrations plasmatiques et tissulaires trop faibles ; mais l'observation d'une amélioration clinique des animaux dans des conditions similaires ne peut alors s'expliquer.

Pour espérer des résultats de baisse de pression urétrale sur des chiennes en bonne santé dans ces conditions expérimentales, il est possible d'augmenter la durée de traitement oral de une à deux semaines supplémentaires. Une augmentation des posologies quotidiennes semble à proscrire : celles utilisées dans notre protocole sont proches des doses maximales conseillées chez l'animal ou chez l'homme. Un rythme d'administration de trois prises quotidiennes est envisageable mais ne devrait pas tellement modifier les résultats. Des intervalles différents entre la dernière prise de produit et le profil de pression urétrale seraient intéressants à tenter afin de prendre en compte des cinétiques d'élimination rapides.

D'une autre façon, nous pouvons raisonnablement considérer que les résultats trouvés ne seraient pas modifiés par de tels essais expérimentaux ; il reste alors à expliquer la distorsion de résultats entre l'expérimentation et la situation clinique.

III-E-3-e- L'état fonctionnel initial du bas appareil urinaire

Le travail présenté ici est effectué sur des chiennes en bonne santé, donc présentant un tonus urétral normal. Les administrations orales de nicergoline ou d'alfuzosine ne diminuent pas significativement les pressions urétrales mesurées.

Dans le contexte clinique, l'amélioration observée sur les animaux traités rapporte en fait une diminution de signes urinaires, liés initialement à une obstruction urétrale fonctionnelle : les molécules α -bloquantes sont alors données à des chiens atteints, par différents mécanismes, d'hypertonie urétrale. Il est alors possible d'émettre l'hypothèse selon laquelle la nicergoline et l'alfuzosine, utilisées dans les conditions cliniques, sont capables de diminuer un tonus urétral exacerbé par une affection, mais que ces deux molécules, dans des conditions expérimentales proches, ne peuvent modifier un tonus urétral physiologique. Pour confirmer cela, il serait donc opportun de réaliser ce même protocole expérimental sur des chiens présentant une affection avec hypertonie urétrale : la confrontation entre les résultats expérimentaux et l'amélioration

clinique serait alors directe.

III-E-3-f- Un autre mode d'action que celui présumé des α 1-bloquants au niveau du bas appareil urinaire ?

Enfin, la possibilité d'un autre mécanisme que celui suspecté pour expliquer cette amélioration clinique sur les chiens traités ne peut être totalement écartée. Une action des molécules α 1-bloquantes (nicergoline et alfuzosine en particulier) sur une autre zone du tractus urinaire inférieur que l'urètre est alors à envisager et est développée depuis peu dans diverses parutions : de nouveaux récepteurs adrénergiques ont été identifiés au sein de la paroi de la vessie récemment, dénommés pour le moment par le sous-type d' α 1L-adrénorécepteurs. Un effet adrénergique par des substances α 1-bloquantes sur ces récepteurs vésicaux pourrait donc être responsable d'une facilitation de la vidange par action sur la paroi de la vessie, en plus de leur action sur les α 1-adrénorécepteurs classiques de la paroi urétrale. Cette action sur les récepteurs α -adrénergiques vésicaux pourrait d'ailleurs être présente à des posologies inférieures à celles responsables d'une action sur les récepteurs α -adrénergiques urétraux...

III-F- A propos de la localisation fonctionnelle du pic de pression urétrale

Pour les profils de pression urétrale témoins, la pression maximale de clôture se situe systématiquement dans le tiers moyen de l'urètre, majoritairement dans la partie proximale de ce segment.

Pour les profils de pression urétrale obtenus suite à l'administration par voie orale ou intraveineuse de nicergoline ou d'alfuzosine, la pression maximale de clôture se situe très généralement dans le tiers moyen de l'urètre, mais d'une manière comparable proximale ou distale par rapport au milieu de la longueur fonctionnelle urétrale. Quelques exceptions se présentent : plutôt des pics de pression de clôture situés dans le tiers distal de l'urètre, suite à l'administration intraveineuse d'alfuzosine.

En conclusion, le pic de pression de clôture, localisé essentiellement au tiers moyen de l'urètre, se situe un peu plus distalement suite à l'administration de nicergoline ou d'alfuzosine, par rapport aux tracés témoins.

Ces résultats semblent concorder assez aisément avec les connaissances actuelles d'anatomie et de physiologie du bas appareil urinaire. En effet, la musculature lisse, composante essentielle du tonus urétral et de la continence urinaire par son rôle de "sphincter lisse", est prédominante dans les deux tiers proximaux de l'urètre. Le tiers distal voit l'importance de la musculature striée s'accroître pour former le "sphincter strié", second pilier de la continence urinaire, dont l'importance fonctionnelle est toutefois moindre. La localisation du pic de pression de clôture à mi-urètre dans notre étude correspond donc à la prédominance du muscle lisse urétral à ce niveau, à fort tonus α -adrénergique. Quelques fibres musculaires striées proximales peuvent éventuellement s'ajouter pour renforcer la pression de clôture mesurée.

Les données anatomiques ne sont évidemment pas modifiées suite à l'administration orale ou intraveineuse de nicergoline ou d'alfuzosine, mais la distribution du tonus urétral est différente : la musculature lisse, sur laquelle agissent les α -bloquants, est fortement inhibée, et le tonus qu'elle confère à la paroi urétrale ainsi diminué. La musculature striée n'est aucunement modifiée par la présence d' α -bloquants, puisque dépourvue de récepteurs α -adrénergiques : le tonus strié reste intact. La pression mesurée au niveau de la paroi urétrale est donc diminuée dans la moitié proximale de l'urètre, alors que la pression n'est que peu modifiée dans les zones plus distales. Ainsi, logiquement, le pic de pression de clôture de l'urètre se situe plus distalement après l'administration des α -bloquants utilisés par rapport aux tracés témoins. L'abolition du tonus musculaire lisse est telle -et cela est nettement plus observé avec l'alfuzosine IV- que la pression de clôture peut se situer dans le tiers distal de l'urètre : la fermeture de l'urètre à l'écoulement urinaire est alors essentiellement due au "sphincter externe" que forme la musculature striée.

Cette étude de la localisation du pic de pression de clôture de l'urètre illustre le fait que la diminution des pressions urétrales mesurées soit la conséquence de l'action des molécules α -bloquantes (nicergoline, alfuzosine) sur la musculature lisse urétrale, par baisse du tonus α -adrénergique. Les résultats confirment

également l'action plus forte de l'alfuzosine par rapport à la nicergoline suite à leur administration intraveineuse sur la fonction urétrale, avec une abolition plus nette du tonus musculaire lisse, localisé essentiellement dans la moitié proximale de l'urètre.

III-G- A propos des paramètres cardio-vasculaires lors du protocole par voie intraveineuse

Les paramètres cardio-vasculaires (fréquence cardiaque, pressions artérielles systolique et diastolique) ont été mesurés simultanément aux profils de pression urétrale du protocole par voie intraveineuse.

III-G-1- Fréquence cardiaque

Pour les valeurs de fréquence cardiaque dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine, entre les mesures effectuées lors des profils témoins et les mesures effectuées une minute ou cinq minutes après l'injection IV de l' α -bloquant. Ni la nicergoline ni l'alfuzosine ne provoquent donc de modifications de la fréquence cardiaque dans les conditions de ce protocole.

III-G-2- Pression artérielle

III-G-2-a- Pression artérielle systolique

Pour les valeurs de pression artérielle systolique dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence tant pour la nicergoline que pour l'alfuzosine, entre les mesures effectuées lors des profils témoins et les mesures effectuées une minute ou cinq minutes après l'injection IV de l' α -bloquant. Ni la nicergoline ni l'alfuzosine ne provoquent donc de modifications notables de la pression artérielle systolique dans les conditions de ce protocole.

III-G-2-b- Pression artérielle diastolique

Pour les valeurs de pression artérielle diastolique dans le protocole par voie intraveineuse, aucune différence significative n'est mise en évidence pour la nicergoline, entre les mesures effectuées lors des profils témoins et les mesures effectuées une minute ou cinq minutes après l'injection IV de l' α -bloquant.

Une différence significative, avec diminution des pressions mesurées, est par contre mise en évidence pour l'alfuzosine, mais seulement au temps d'une minute après l'administration IV. Il faut souligner ici que cette baisse de pression artérielle diastolique suite à l'administration intraveineuse d'alfuzosine n'est statistiquement significative que dans une des trois tables utilisées. La même chose est remarquée pour les valeurs de pression artérielle diastolique mesurées cinq minutes après l'injection IV d'alfuzosine et de nicergoline.

Or, l'observation des moyennes de pression artérielle, diastolique en particulier, correspondant à l'enregistrement des profils témoins montre une nette différence entre les valeurs initiales avant administration de nicergoline ou d'alfuzosine : respectivement une pression diastolique moyenne de 65 mm Hg et de 86 mm Hg. Les conditions de départ laissent supposer que les activités des deux molécules α -bloquantes sur la pression artérielle peuvent être plus proches entre elles que les résultats expérimentaux ne l'évoqueraient...

Il est difficile d'expliquer rigoureusement cette différence de valeurs moyennes de pression artérielle diastolique entre nicergoline et alfuzosine, les produits ayant été administrés de façon aléatoire à chaque chienne. Comme nous l'avons vu plus haut, les propriétés cardio-vasculaires du propofol peuvent également expliquer une baisse de la pression artérielle, et la réaction des animaux à l'anesthésique peut varier d'un individu à l'autre de telle sorte que des doses différentes de propofol peuvent être nécessaires afin d'obtenir un niveau d'anesthésie comparable. Cela peut être une cause partielle de la différence de valeurs de pression artérielle observée entre les deux groupes traités.

En conclusion, la méthode utilisée montre des effets minimes de la nicergoline et de l'alfuzosine sur les

paramètres cardio-vasculaires que sont fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique.

III-H- A propos de la notion d'urosélectivité

Cette importante différence entre les effets des deux molécules α -bloquantes sur les paramètres cardio-vasculaires et les effets sur les paramètres urodynamiques de la chienne nous pousse à réfléchir sur la notion d'urosélectivité. Etudier l'urosélectivité d'un α -bloquant correspond en effet à évaluer l'amplitude de son action au niveau du tractus urinaire inférieur par rapport à son action générale sur l'organisme, en particulier au niveau du système circulatoire. Des récepteurs α -adrénergiques, et même de sous-type α_1 , sont présents dans la paroi de tous les vaisseaux de l'organisme comme dans la paroi de l'urètre ; ces récepteurs se situent précisément au sein de la musculature lisse de ces structures anatomiques. L'action des molécules α -bloquantes va donc pouvoir avoir lieu tant au niveau vasculaire qu'au niveau urétral : ce sont les propriétés pharmacologiques de ces molécules qui vont conditionner leurs actions relatives, par leur pharmacocinétique et essentiellement leur distribution tissulaire.

Dans notre étude, les deux α -bloquants étudiés, administrés par voie intraveineuse, montrent une efficacité nette au plan urétral : la nicergoline et l'alfuzosine, à des posologies respectives de 0.04 mg/kg et de 0.02 mg/kg IV, provoquent une chute significative des pressions de clôture de l'urètre des chiennes. Sur le plan cardio-vasculaire, les deux α -bloquants ne modifient pas d'une manière réellement significative les paramètres mesurés de fréquence cardiaque ou de pression artérielle, aux posologies utilisées avec des mesures réalisées simultanément à l'enregistrement urodynamique. Nous pouvons donc évidemment parler d'urosélectivité fonctionnelle (à distinguer des urosélectivités pharmacologique ou clinique) pour la nicergoline et pour l'alfuzosine dans les conditions ici définies. Les deux drogues semblent avoir un potentiel urosélectif similaire ici : l'alfuzosine montre une action plus intense au niveau urétral (différence significative entre les deux au temps d'une minute après l'injection), mais de faibles variations des valeurs cardio-vasculaires, en particulier de la pression artérielle diastolique, sont observées également plus facilement avec l'alfuzosine qu'avec la nicergoline.

L'urosélectivité fonctionnelle est fortement dépendante des doses de produit : une molécule peut se révéler urosélective dans une fourchette de posologies et pas du tout à des doses inférieures (aucun effet observé sur les systèmes étudiés, par exemple) ou supérieures (effet intense sur les pressions urétrales et sur la pression artérielle). D'ailleurs, des travaux existant sur la nicergoline et l'alfuzosine illustrent cela parfaitement. Des doses de 0.01 à 0.02 mg/kg d'alfuzosine IV ont été administrées chez le rat et ont montré des résultats comparables à notre travail : une diminution de la pression urétrale pendant quelques minutes, sans effet sur la pression artérielle également mesurée, et une disparition de toute action au bout de 15 à 20 minutes. Il semblerait que des doses supérieures d'alfuzosine IV provoqueraient des risques d'hypotension, par effet α -bloquant sur les récepteurs vasculaires. En ce qui concerne la nicergoline, des doses très supérieures à celles utilisées (0.04 mg/kg), c'est-à-dire environ 0.4 - 0.5 mg/kg IV, ne provoqueraient que peu d'effets indésirables et le risque d'hypotension resterait bas.

L'explication de l'urosélectivité fonctionnelle d'un α -bloquant comprend ainsi la notion d'urosélectivité pharmacologique et de distribution tissulaire. L'urosélectivité pharmacologique consiste en l'action préférentielle de l' α -bloquant envers un type, un (des) sous-type (s) spécifique par rapport aux autres sortes de récepteurs existants. La distribution tissulaire peut être étudiée par la mesure des concentrations dans différents tissus des produits étudiés après administration orale ou parentérale à des doses déterminées. Des travaux sur l'alfuzosine montrent ainsi que les concentrations mesurées dans le tractus urinaire inférieur de rats (en particulier dans le tissu prostatique) sont largement supérieures à celles mesurées dans le système circulatoire (prélèvements sanguins), ces concentrations étant encore nettement supérieures à celles mesurées dans le système nerveux central (prélèvements d'encéphale). La distribution de l'alfuzosine dans ce cas révèle une concentration forte dans le tractus urinaire, une présence discrète dans le sang et un très faible passage de la barrière hémato-méningée. La nicergoline, faisant l'objet de moins de travaux expérimentaux dans ce contexte, pourrait présenter des caractéristiques comparables.

En conclusion, pour le protocole expérimental par voie orale, les profils de pression urétrale ne montrent aucune variation significative suite à l'administration pendant 14 jours de nicergoline (0.4 mg/kg/j) ou d'alfuzosine (0.2 mg/kg/j) pour les paramètres considérés : la pression maximale de clôture de l'urètre et la longueur fonctionnelle de l'urètre.

Pour le protocole expérimental par voie intraveineuse, l'alfuzosine (0.02 mg/kg en IV lente) provoque une baisse hautement significative de la pression maximale de clôture de l'urètre à une minute et à cinq minutes après son administration ; la nicergoline (0.04 mg/kg en IV lente) est responsable d'une baisse significative de la pression maximale de clôture de l'urètre à une minute et d'une baisse hautement significative à cinq minutes après son administration. Une différence significative ($p=0.0075$) est ainsi observée en faveur de l'alfuzosine par rapport à la nicergoline au temps d'une minute après l'administration IV pour leur action de baisse de la pression maximale de clôture de l'urètre.

Parallèlement à cela, les paramètres cardio-vasculaires mesurés ne font l'objet d'aucune variation significative suite à l'administration de ces molécules par voie intraveineuse, à l'exception d'une différence significative, dans une seule table statistique utilisée, pour la pression artérielle diastolique une minute après l'administration d'alfuzosine IV.

La nicergoline et l'alfuzosine montrent ainsi expérimentalement une diminution des pressions urétrales, en particulier de la pression maximale de clôture de l'urètre, suite à leur administration intraveineuse. Cependant, ces deux molécules administrées par voie orale ne modifient pas les pressions urétrales des chiennes saines de l'étude. L'hypothèse, selon laquelle la nicergoline et l'alfuzosine ne pourraient modifier un tonus urétral normal aux posologies utilisées mais seraient capables d'abaisser un tonus urétral exacerbé dans le cadre d'une affection du bas appareil urinaire, peut être avancée.

CONCLUSION GENERALE

Les troubles de la miction dans l'espèce canine correspondent à des affections fréquemment rencontrées en pratique vétérinaire.

Devant des symptômes urinaires souvent peu spécifiques, le clinicien doit alors tenir une conduite diagnostique rigoureuse afin de déterminer précisément l'affection de l'animal, son origine, la composante neurogène ou non, dans le but de proposer un traitement approprié et efficace.

Les explorations urodynamiques, comme le profil de pression urétrale ou la cystomanométrie, peuvent s'avérer être des examens nécessaires pour l'établissement d'un diagnostic de certitude pour des troubles neurogènes de la miction.

Les troubles neurogènes de la miction concernant la phase de vidange vésicale nécessitent ainsi l'utilisation de substances capables de favoriser l'écoulement de l'urine et de diminuer les symptômes urinaires en provoquant un relâchement de la musculature lisse urétrale : les α 1-bloquants répondent à ces prérogatives, avec la nicergoline et l'alfuzosine qui sont utilisées largement chez le chien.

Notre étude expérimentale porte ainsi sur l'évaluation de l'activité α 1-bloquante de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le tractus urinaire inférieur chez le chien. La fonction urétrale est analysée par la réalisation de profils de pression urétrale chez sept chiennes non stérilisées et en bonne santé, avant et après l'administration par voie orale et par voie intraveineuse de nicergoline et d'alfuzosine, chaque chienne étant son propre témoin.

Pour le protocole expérimental par voie orale, les profils de pression urétrale ne montrent aucune variation significative suite à l'administration pendant 14 jours de nicergoline ou d'alfuzosine pour les paramètres considérés : la pression maximale de clôture et la longueur fonctionnelle de l'urètre.

Pour le protocole expérimental par voie intraveineuse, l'alfuzosine provoque une baisse hautement significative de la pression maximale de clôture de l'urètre à une minute et à cinq minutes après son administration; la nicergoline est responsable d'une baisse significative de la pression maximale de clôture de l'urètre à une minute et d'une baisse hautement significative à cinq minutes après son administration. Une différence significative est ainsi observée en faveur de l'alfuzosine par rapport à la nicergoline au temps d'une minute après l'administration IV pour leur action de baisse de la pression maximale de clôture de l'urètre.

Les longueurs fonctionnelles urétrales ne présentent pas de variations significatives suite à l'administration intraveineuse de nicergoline ou d'alfuzosine.

Parallèlement à cela, les paramètres cardio-vasculaires mesurés ne font l'objet d'aucune variation significative suite à l'administration de ces molécules par voie intraveineuse, à l'exception d'une baisse significative de la pression artérielle diastolique dans une seule table statistique utilisée une minute après l'administration d'alfuzosine IV.

En conclusion, la nicergoline et l'alfuzosine sont des molécules α -bloquantes pourvues d'une urosélectivité fonctionnelle nette et comparable, après administration intraveineuse de doses respectives de 0.04 mg/kg et de 0.02 mg/kg, dans les conditions réalisées dans notre étude.

Dans des conditions plus proches de la clinique, l'administration par voie orale lors de traitements de deux semaines par l'alfuzosine ou la nicergoline aux mêmes chiens n'a pas mis en évidence de modifications significatives de la pression urétrale ni d'urosélectivité de ces substances α -bloquantes par conséquent. Diverses hypothèses peuvent expliquer ces résultats, assez proches de ceux de certains travaux réalisés chez l'homme, mais apparemment contradictoires avec les résultats cliniques reconnus.

Les molécules α 1-bloquantes que sont la nicergoline et l'alfuzosine pourraient baisser une pression urétrale anormalement élevée chez les animaux malades, sans modifier pour autant une pression urétrale normale chez les animaux sains à ces posologies. L'action obtenue de baisse de la pression urétrale chez ces animaux sains après administration d'alfuzosine ou de nicergoline par voie intraveineuse serait liée à la dose utilisée, une dose inférieure pouvant ne pas mettre en évidence d'action au niveau urétral.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. ANDERSSON K.-E. : Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs*, 1988, **35**, 477-494
- 2. ANDERSSON K.-E. : Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacological Reviews*, 1993, **45**, 253-293
- 3. ANDERSSON K.-E. : The concept of uroselectivity. *Eur. Urol.*, 1998, **33**(suppl2), 7-11
- 4. ANDERSSON K.-E., LEPOR H. and WYLLIE M.G. : Prostatic alpha1-adrenoceptors and uroselectivity. *The Prostate*, 1997, **30**, 202-215
- 5. ARNOLD S., CHEW D.J., HUBLER M. et al. : Reproducibility of urethral pressure profiles in clinically normal sexually intact female dogs by use of microtransducer catheters. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 1347-1351
- 6. AUGSBURGER H.R. and CRUZ-ORIVE L.M. : Stereological analysis of the urethra in sexually intact and spayed female dogs. *Acta Anat*, 1995, **154**, 135-142
- 7. AUGSBURGER H.R., CRUZ-ORIVE L.M. and ARNOLD S. : Morphology and stereology of the female canine urethra correlated with the urethral pressure profile. *Acta Anat*, 1993, **148**, 197-205
- 8. AWAD S.A. and DOWNIE J.W. : Relative contributions of smooth and striated muscles to the canine urethral pressure profile. *British Journal of Urology*, 1976, **48**, 347-354
- 9. BRUNE M.E., KATWALA S.P., MILICIC I. et al. : Effects of selective and nonselective alpha1-adrenoceptor antagonists on intraurethral and arterial pressures in intact conscious dogs. *Pharmacology*, 1996, **53**, 356-368
- 10. BUZELIN J.M., DELAUCHE CAVALLIER M.C., MARTIN D. et al. : Clinical uroselectivity : evidence from patients treated with slow release alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction (correspondence). *British Journal of Urology*, 1998, **81**, 655
- 11. COMBRISSE H. et COTARD J.-P. : Intérêt des épreuves urodynamiques dans le diagnostic des incontinences urinaires chez le chien. *Rec. Méd. Vét.*, 1989, **165**, 839-846
- 12. COMBRISSE H., ROBAIN G. and COTARD J.-P. : Comparative effects of xylazine and propofol on the urethral pressure profile of healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 1986-1989
- 13. COTARD J.-P. : *Néphrologie et urologie du chien et du chat*. Paris : PMCAC/CNVSPA, 1993, 487 p.
- 14. CRAIG CULLEN W., FLETCHER T.F. and BRADLEY W.E. : Histology of the canine urethra (I. Morphometry of the female urethra. II. Morphometry of the male pelvic urethra). *The Anatomical Record*, 1981, **199**, 177-195
- 15. CREED K.E., VAN DER WERF B.A. and KAYE K.W. : Innervation of the striated muscle of the membranous urethra of the male dog. *The Journal of Urology*, 1998, **159**, 1712-1716
- 16. DEPLANNE V., PALEA S. and ANGEL I. : The adrenergic, cholinergic and NANC nerve-mediated contractions of the female rabbit bladder neck and proximal, medial and distal urethra. *British Journal of Pharmacology*, 1998, **123**, 1517-1524
- 17. GREGORY S.P., HOLT P.E. and PARKINSON T.J. : Comparison of two catheter withdrawal speeds

during simultaneous urethral pressure profilometry in anesthetized bitches. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, **53**, 355-358

- 18. HASHIMOTO S., KIGOSHI S. and MURAMATSU I. : Neurogenic responses of urethra isolated from the dog. *European Journal of Pharmacology*, 1992, **213**, 117-123

- 19. HOLT P.E. : 'Simultaneous' urethral pressure profilometry in the bitch : methodology and reproducibility of the technique. *Research in Veterinary Science*, 1989, **47**, 110-116

- 20. HOLT P.E. : Urethral pressure profilometry in the anaesthetised bitch : a comparison between double and single sensor recording, *Research in Veterinary Science*, 1989, **47**, 346-349

- 21. HOLT P.E. : Urinary incontinence in dogs and cats. *The Veterinary Record*, 1990, **127**, 347-350

- 22. KENNY B.A., MILLER A.M., WILLIMASON I.J.R. et al. : Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha1-adrenoreceptor antagonists at prostatic alpha1-adrenoceptors : binding, functional and in vivo studies. *British Journal of Pharmacology*, 1996, **118**, 871-878

- 23. KIRBY R.S. : Clinical uroselectivity of alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, 1998, **33** (suppl 2), 19-27

- 24. KUNISAWA Y., KAWABE K., NIJIMA T. et al. : A pharmacological study of alpha-adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra. *J. Urol.*, 1985, **134**, 396-398

- 25. LANGER S.Z. : Nomenclature and state of the art on alpha1-adrenoceptors. *Eur. Urol.*, 1998, **33**(suppl2), 2-6

- 26. LEFEVRE-BORG F., O'CONNOR S.E., SCHOEMAKER H. et al. : Alfuzosin, a selective alpha1-adrenoceptor antagonist in the lower urinary tract. *Br. J. Pharmacol.*, 1993, **109**, 1282-1289

- 27. LEONARDI A., HIEBLE J.P., GUARNERI L. et al. : Pharmacological characterization of the uroselective alpha1-antagonist Rec 15/2739 (SB 216469) : role of the alpha-1L adrenoceptor in tissue selectivity, Part I – Part II. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1997, **281**, 1272-1293

- 28. MAILLOT M.-C. : *Urodynamique du bas appareil urinaire. Contribution à l'étude du cystométrogramme et du profil urétral chez le chien normal*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1990, n° 84

- 29. MAILLOT P. : *Essai d'utilisation de la nicergoline en gériâtrie canine*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1981, n° 74

- 30. MARTIN D.J., JAMMES D. and ANGEL I. : Effects of alfuzosin on urethral and blood pressures in conscious male rats. *Life Sciences*, 1995, **57**, 387-391

- 31. MARTIN D.J., LLUEL P., GUILLOT E. et al. : Comparative alpha1-adrenoceptor subtype selectivity and functional uroselectivity of alpha1-adrenoceptor antagonists. *J. of Pharm. and Exp. Therapeutics*, 1997, **282**, 228-235

- 32. MARTIN D.J., ANGEL I. and ARBILLA S. : Functional uroselectivity. *Eur. Urol.*, 1998, **33**(suppl.2), 12-18

- 33. MARTIN D.J., LLUEL P., POUYET T. et al. : Relationship between the effects of alfuzosin on rat urethral and blood pressures and its tissue concentrations. *Life Sciences*, 1998, **63**, 169-176

- 34. MARTORANA G., GIBERTI C., DI SILVERIO F. et al. : Effects of short-term treatment with the alpha1-blocker alfuzosin on urodynamic pressure/flow parameters in patients with benign prostatic hyperplasia.

European Urology, 1997, **32**, 47-53

- 35. MOREAU P.M. : Disorders of the lower urinary tract in old dogs. *The Veterinary Record*, 1990, **126**, 415-425
- 36. MOREAU P.M. and LEES G.E. : Incontinence, enuresis and nocturia. In : *Ettinger's Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat*. Vol.1, 3rd ed., Philadelphia : W.B. Saunders, 1989, 148-154
- 37. PERRIGOT M., DELAUCHE CAVALLIER M.C., AMARENCO G. et al. : Effect of intravenous alfuzosin on urethral pressure in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Neurourology and urodynamics*, 1996, **15**, 119-131
- 38. ROBAIN G., COMBRISSE H. and PERRIGOT M. : Effects of metoclopramide on the urethral pressure profile of healthy dogs. *The Journal of Urology*, 1995, **154**, 1454-1547
- 39. ROSIN A.H. and ROSS L. : Diagnosis and pharmacological management of disorders of urinary continence in the dog. *The Compendium on continuing education*, 1981, **3**, 601-612
- 40. TANIGUCHI N., UKAI Y., TANAKA T. et al. : Identification of alpha1-adrenoceptor subtypes in the human prostatic urethra. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1997, **355**, 412-416
- 41. TESTA R., GUARNERI L., IBBA M. et al. : Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes in prostate and prostatic urethra of rat, rabbit, dog and man. *European Journal of Pharmacology*, 1993, **249**, 307-315
- 42. YAZAWA H. and HONDA K. : Alpha1-adrenoceptor subtype in the rat prostate is preferentially the alpha1A type. *Japan. J. Pharmacol.*, 1993, **62**, 297-304

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

ANNEE 2001

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ACTIVITE ALPHA-BLOQUANTE DE LA
NICERGOLINE ET DE L'ALFUZOSINE SUR LE
BAS APPAREIL URINAIRE DE L'ESPECE CANINE**

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Sébastien, David, François VAN KOTE

né le 25 juillet 1972 à Paris (75016)

JURY

Président : M

Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil

Membres

Directeur : M. J.-P. COTARD

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Assesseur : Mme H. COMBRISON

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

REMERCIEMENTS

A M le Professeur ,
Professeur à la faculté de Médecine de Créteil,
qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

A Jean-Pierre COTARD,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

A Hélène COMBRISSE,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
pour son aide précieuse et sa participation bienveillante à notre jury de thèse.

A Stéphane BLOT, Pierre MOISSONNIER, Bernard PARAGON,
Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
qui nous ont permis de mener à bien notre étude expérimentale.

Au personnel non enseignant de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, et en particulier à
Christophe CHAUMEIL,

Pour leur aide à la bonne conduite de notre protocole.

A Cinthia,
pour TOUT.

A mon père et à toute ma famille,
pour leur soutien et leur patience.

A ma mère et à mes grand-mères...

Figure 1 : Coupe transversale de l'urètre (partie caudale de sa moitié proximale)
D'après AUGSBURGER et al. (7)

Lu : lumière urétrale, bordée par l'épithélium
 VP : plexus vasculaire, dans la sous-muqueuse
 SM : musculature lisse

Corps de la vessie	col vésical	urètre (% longueur)
-----------------------	----------------	---------------------

Figure 2 : Structure de la paroi de la vessie et de l'urètre chez la chienne
(représentation des volumes relatifs des constituants tissulaires)

D'après CRAIG CULLEN et al. (14)

De haut en bas se succèdent l'épithélium, la musculature lisse, la musculature striée (uniquement dans l'urètre distal), le tissu conjonctif, puis les nerfs et vaisseaux.

Figure 3 : Distribution des récepteurs vésicaux et urétraux chez le chien

D'après COTARD (13)

Figure 4 : Activité des récepteurs vésicaux pendant le remplissage et la vidange de la vessie

D'après COTARD (13)

vessie

Méat urinaire externe

Figure 5 : Représentation de la contribution des composantes orthosympathique, somatique et non nerveuse dans le tonus de la paroi urétrale

D'après AWAD et DOWNIE (8)

Symbole à points noirs : composante non nerveuse

Symbole plein : composante orthosympathique

Symbole à traits noirs : composante somatique

Epithélium

Plexus vasculaire

Muscle lisse

Tissu conjonctif

Muscle strié

Longueur urétrale

Figure 6 : Représentation des volumes relatifs des composantes tissulaires de l'urètre de chiennes non stérilisées (à gauche) et de chiennes ovario-hystérectomisées (à droite)

D'après AUGSBURGER et CRUZ-ORIVE (6)

Figure 7 : Cystomanométrie (paramètres étudiés)

D'après COTARD (13)

Figure 8 : Profil de pression urétrale : P.P.U. (paramètres étudiés)

D'après COTARD (13)

Figure 9 : Montage réalisé pour les épreuves urodynamiques

D'après COMBRISON et COTARD (11)

Pression urétrale (cm H₂O)

Figure 10 :

Profils de pression urétrale
successifs d'une chienne
en bonne santé, anesthésiée
avec xylazine (A) ou propofol (B)

D'après COMBRISSON et al. (12)

Longueur (cm)

Figure 12 : Tracés de la pression artérielle (BP), de la fréquence cardiaque (HR) et de la pression urétrale (UP) chez le rat vigile, avec administration intraveineuse d'alfuzosine (30 µg/kg)

D'après MARTIN et al. (30)

Figure 13 : Effets de l'alfuzosine sur les pressions urétrale (haut) et artérielle (bas) chez le rat vigile

(variations en pourcentages)
D'après MARTIN et al. (30)

Tracé témoin J0

Tracé J14

5cm H₂O

Figure 16 : Profils de pression urétrale de la chienne 1 :
administration orale de nicergoline (première courbe)

Tracé témoin J0

Tracé J14

5cm H₂O

Figure 17 : Profils de pression urétrale de la chienne 4 :

administration orale d'alfuzosine (première courbe)

Tracé témoin

1 minute

5 minutes

5cm H₂O

Figure 18 : Profils de pression urétrale de la chienne 4 :
administration intraveineuse de nicergoline (première courbe)

Tracé témoin

1 minute

5 minutes

5cm H₂O

Figure 19 : Profils de pression urétrale de la chienne 6 :
administration intraveineuse d'alfuzosine (première courbe

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE ALPHA-BLOQUANTE DE LA NICERGOLINE ET DE L'ALFUZOSINE SUR LE BAS APPAREIL URINAIRE DE L'ESPECE CANINE

NOM et Prénom : VAN KOTE Sébastien

RESUME

Les affections du tractus urinaire inférieur dans l'espèce canine sont généralement responsables de troubles de la miction. Dans ce domaine, les affections concernant la phase de vidange vésicale sont dues à des résistances urétrales excessives et / ou à des contractions insuffisantes de la vessie : le traitement, visant principalement à restaurer des mictions complètes et efficaces, fait appel à des substances α 1-bloquantes comme l'alfuzosine et la nicergoline avec des résultats très satisfaisants en pratique canine. L'activité α 1-bloquante de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le bas appareil urinaire de l'espèce canine est étudiée par la réalisation de profils de pression urétrale chez sept chiennes adultes saines et non stérilisées, enregistrés avant et après l'administration de chacune de ces deux substances par voie orale et par voie intraveineuse, les profils de pression urétrale étant effectués dans ce dernier protocole juste avant, une minute et cinq minutes après l'injection. Pour le protocole expérimental par voie orale, les profils de pression urétrale ne montrent aucune variation significative suite à l'administration pendant 14 jours de nicergoline (0.4 mg/kg/j) ou d'alfuzosine (0.2 mg/kg/j) pour les paramètres considérés : la pression maximale de clôture de l'urètre et la longueur fonctionnelle de l'urètre. Pour le protocole expérimental par voie intraveineuse, l'alfuzosine (0.02 mg/kg en IV lente) provoque une baisse hautement significative de la pression maximale de clôture de l'urètre à une minute ($p=0,0006$) et à cinq minutes ($p=0,0013$) après son administration ; la nicergoline (0.04 mg/kg en IV lente) est responsable d'une baisse significative de la pression maximale de clôture de l'urètre à une minute ($p=0,0239$) et d'une baisse hautement significative à cinq minutes ($p=0,004$) après son administration. Une différence significative ($p=0,0075$) est ainsi observée en faveur de l'alfuzosine par rapport à la nicergoline au temps d'une minute après l'administration intraveineuse pour leur action de baisse de la pression maximale de clôture de l'urètre. Les longueurs fonctionnelles urétrales ne sont pas modifiées par l'administration intraveineuse des deux substances étudiées. Parallèlement à cela, les paramètres cardio-vasculaires mesurés ne font l'objet d'aucune variation significative suite à l'administration de ces molécules par voie intraveineuse, à l'exception d'une différence significative, dans une seule table statistique utilisée, pour la pression artérielle diastolique une minute après l'administration intraveineuse d'alfuzosine ($p=0,0094$). La nicergoline et l'alfuzosine montrent donc une activité α 1-bloquante urosélective nette et comparable chez les chiennes étudiées : une diminution de la pression de clôture de l'urètre, sans effet notable sur les paramètres cardio-vasculaires suite à leur administration intraveineuse. Le fait que la nicergoline et l'alfuzosine administrées par voie orale ne modifient pas les pressions urétrales des chiennes saines de l'étude, alors que ces deux molécules ont des effets bénéfiques sur des chiens atteints de troubles obstructifs du bas appareil urinaire en pratique clinique, peut être expliqué par l'hypothèse selon laquelle la nicergoline et l'alfuzosine ne pourraient modifier un tonus urétral normal aux posologies utilisées, mais seraient capables d'abaisser un tonus urétral exacerbé dans le cadre d'une affection du bas appareil urinaire.

Mots-clés : Alpha-bloquants, Alfuzosine, Nicergoline, Pression urétrale, Appareil urinaire, Chien.

JURY :

Président	Pr
Directeur	Pr COTARD
Assesseur	Pr COMBRISSE

Adresse de l'auteur :
118, rue de Silly
92100 Boulogne Billancourt

STUDY OF ALPHA-BLOCKADE ACTIVITY OF NICERGOLIN AND ALFUZOSIN ON THE LOWER URINARY TRACT OF DOG

SURNAME and first name : VAN KOTE Sebastien

SUMMARY

Diseases of the canine lower urinary tract are mainly related with disorders of micturition. In this matter, dysfunction of bladder emptying can come from amplified urethral resistance and / or weakened bladder contractions : treatment, whose goal is actually to restore efficient and complete micturitions, uses α 1-blocking agents like alfuzosin and nicergolin with good results in canine practice. The α 1-blockade of nicergolin and alfuzosin on the dog lower urinary tract is analyzed with urethral pressure profiles series in seven non-spayed healthy female dogs, with recordings before and after oral and intravenous administration of the two agents, with urethral pressure profiles just before, one minute and five minutes after intravenous injection. As far as oral administration is concerned, results of urethral pressure profiles are that nicergolin (0.4 mg/kg/day) and alfuzosin (0.2 mg/kg/day) administered during 14 days have no significant influence on considered parameters : urethral maximal closure pressure and urethral functional length. As far as intravenous administration is concerned, alfuzosin (0.02 mg/kg slowly injected IV) highly decreases urethral maximal closure pressure, one minute ($p= 0.0006$) and five minutes ($p= 0.0013$) after the intravenous administration; nicergolin (0.04 mg/kg slowly injected IV) respectively decreases and highly decreases urethral maximal closure pressure, one minute ($p= 0.0239$) and five minutes ($p= 0.004$) after the intravenous administration. A significant difference ($p= 0.0075$) between the two α 1-blocking agents at one minute after intravenous administration on urethral maximal closure pressure decrease shows a superior effect of alfuzosin. Urethral functional lengths are not influenced by intravenous administration of the two studied agents. Furthermore, measured cardio-vascular parameters are not really influenced by intravenous administration of nicergolin and alfuzosin, excepted a significant difference, only in one considered statistical scale, for diastolic blood pressure one minute after injection of alfuzosin ($p= 0.0094$). In conclusion, nicergolin and alfuzosin show high and similar α 1-blocking uroselective effects in studied bitches : a decrease of urethral maximal closure pressure, without any real effects on cardio-vascular parameters after their intravenous administration. The fact that nicergolin and alfuzosin orally given do not influence urethral pressures of the healthy female dogs of our experimental work, although these two agents show good results in treatment of dogs with obstructive diseases in the lower urinary tract on a clinical way, can be explained by the idea that nicergolin and alfuzosin could not decrease average urethral pressures with the used doses but could decrease amplified urethral pressures caused by lower urinary tract disorders.

Key words : Alpha-blockade, Alfuzosin, Nicergolin, Urethral pressure, Urinary tract, Dog.

JURY :

Président	Pr
Directeur	Pr COTARD
Assesseur	Pr COMBRISSE

Author's address :

118, rue de Silly
92100 Boulogne Billancourt

VAN KOTE S. CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE ALPHA-BLOQUANTE DE LA NICERGOLINE ET DE L'ALFUZOSINE SUR LE
BAS APPAREIL URINAIRE DE L'ESPECE CANINE 2001

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE ALPHA-BLOQUANTE DE LA NICERGOLINE ET DE
L'ALFUZOSINE SUR LE BAS APPAREIL URINAIRE DE L'ESPECE CANINE**

NOM et Prénom : VAN KOTE Sébastien

RESUME

Les affections du tractus urinaire inférieur dans l'espèce canine sont généralement responsables de troubles de la miction. Dans ce