

## 4.4 Endocrinopathie

### 4.4.1 RCCU

Les concentrations urinaires en cortisol varient dès la moindre stimulation de l'axe corticotrope (Osborne et Finco, 1995). Par conséquent, pour avoir une mesure fiable du cortisol urinaire il est nécessaire de l'évaluer sur les urines de 24 heures. Pour s'affranchir de ce recueil difficile en médecine vétérinaire, certains scientifiques recommandent l'utilisation du rapport cortisol urinaire sur créatinine urinaire (Stolp *et al.*, 1983 ; Galac *et al.*, 2009).

Après avoir étudié sa technique de mesure, nous nous intéresserons à ses limites d'interprétations ainsi qu'à ses applications en médecine vétérinaire.

#### 4.4.1.1 Définition et technique de mesure

##### a) Définition

###### ◆ Le RCCU

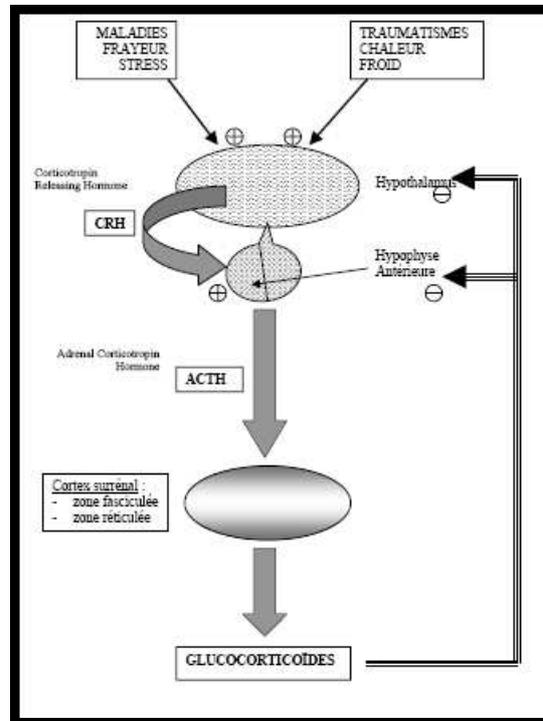
Le RCCU est la mesure du rapport des concentrations urinaires en cortisol sur les concentrations urinaires en créatinine (Osborne, Stevens, 1999).

###### ◆ Le cortisol

Les corticoïdes sont sécrétés par les surrénales suite à une stimulation par l'ACTH de l'hypophyse, elle-même sécrétée après action de la CRH (corticotropine releasing hormone) synthétisée par l'hypothalamus (*cf.* Figure 34). Cet axe constitue l'axe corticotrope. La surrénale est composée d'une zone centrale (la medullosurrénale) et d'une zone périphérique (la corticosurrénale) à l'origine de la synthèse du cortisol. Cette corticosurrénale est, elle-même, divisée en 3 zones : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée. La zone glomérulée est responsable de la synthèse de minéralocorticoïdes alors que les 2 autres parties de la surrénale synthétisent les corticoïdes. Le cortisol est un corticoïde produit à partir du cholestérol. Une fois dans la

circulation sanguine, 90 % du cortisol se fixe aux protéines CBP (*Cortisol Binding Protein*).

Figure 34 : Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes par les zones fasciculées et réticulées du cortex surrénal (Kemppainen *et al.*, 1997 ; Zerbe, 1999).



La plus grosse partie des glucocorticoïdes est éliminée grâce au métabolisme hépatique : les stéroïdes sont transformés et conjugués afin de devenir hydrosolubles, et donc

de circuler dans le torrent sanguin pour ensuite être excrétés dans les urines. Un faible pourcentage de cortisol plasmatique libre est directement filtré par le glomérule rénal pour ensuite être éliminé dans l'urine (Kemppainen *et al.*, 1997).

Cette concentration de cortisol urinaire peut être utilisée lors du diagnostic de l'hypercorticisme dans la mesure où elle reflète la production de cortisol par l'organisme sur une plus longue période qu'une simple cortisolémie.

#### b) Technique de mesure

La mesure du RCCU nécessite un prélèvement urinaire unique. Le tout est ensuite acheminé au laboratoire d'analyse (Osborne et Stevens, 1995).

Une fois les résultats obtenus, l'interprétation nécessite de prendre en compte certaines considérations.

#### 4.4.1.2 Interprétation

Pour que le RCCU soit fiable, il est nécessaire que la concentration urinaire en cortisol soit constante sur 24 heures, tout comme la créatinurie et le débit de filtration glomérulaire (Osborne et Stevens, 1999).

Or, la moindre stimulation de l'axe corticotrope, comme le stress, augmente l'excrétion urinaire du cortisol.

##### a) Limite de la cortisolurie

###### ◆ Effet du stress sur la cortisolurie

De nombreux auteurs se sont intéressés à évaluer l'effet du stress sur l'excrétion urinaire du cortisol.

###### ● Chez le chien

Hiby, Rooney et Bradshaw ont comparé le RCCU de 26 chiens pendant 10 jours, dont la moitié restait en kennel durant les 10 jours alors que l'autre moitié rentrait chez leurs propriétaires.

Les auteurs ont considéré que la mise en kennel était l'épreuve stressante pour les animaux. Une corrélation fut observée entre les animaux qui buvaient le plus et le RCCU ; chez ces individus, le RCCU était plus bas. Plus les jours passèrent, plus les RCCU diminuaient de valeurs comme si le stress induit par le kennel était moins important. Mais, c'est sur les RCCU des urines recueillies à la maison au bout de 5 jours pour la moitié des chiens que les résultats furent les plus significatifs. En effet, chez ces animaux, le RCCU diminuait beaucoup plus vite. Les propriétaires récupéraient les urines par miction spontanée. En hospitalisation, les urines étaient recueillies par les cages à métabolisme (kennel). Durant cette étude, les auteurs mirent en évidence, que les individus en kennel présentaient une cortisolurie supérieure aux animaux dont l'urine était recueillie par les propriétaires à la maison (Hiby *et al.*, 2006).

Chez le chien, un stress peut engendrer un RCCU, faussement élevé. Mais quand est-il chez le chat ?

#### ● Chez le chat

Cauvin *et al.*, ont mesuré le RCCU chez 31 chats sains sur les urines recueillies à la maison dans un premiers temps puis après une bref période d'hospitalisation. Les RCCU calculés sur les urines prélevées au cours de l'hospitalisation, étaient significativement supérieurs à ceux calculés sur les urines recueillies chez le propriétaire. A la maison, les urines du chat furent recueillies par miction spontanée grâce à l'utilisation d'une litière non absorbante. Alors que l'étude ne révèle pas comment les urines de la clinique furent recueillies (Cauvin *et al.*, 2003).

Quoiqu'il en soit les auteurs mettent tout de même en évidence que les stress engendrés par l'hospitalisation chez le chat, augmente le RCCU.

Par conséquent, la mesure d'un RCCU devrait toujours être réalisée sur les urines prélevées par le propriétaire dans l'environnement de l'animal. De plus, cette épreuve devrait avoir lieu, loin de tout évènement pouvant engendrer un stress chez le chat (déménagement, travaux, nouveau congénère, etc.) En effet, il a été montré que la cortisolurie suite à un stress pouvait persister plusieurs jours après l'évènement concerné.

#### ◆ Persistance de l'augmentation de la cortisolurie après le stress

#### ● Chez le rat

Brennan *et al.*, ont étudié l'effet d'un stress sur la concentration plasmatique et urinaire en cortisol chez des rats.

Pour cela, ils ont réalisé 3 stimulations électriques sur la queue de 34 rats mâles. Les urines de 24 heures furent recueillies 2 jours avant ces épreuves, 5 jours après, et 3 semaines plus tard. Les échantillons plasmatiques furent prélevés à 8h et 20h le lendemain des stimulations électriques puis 2 semaines après. Les concentrations plasmatiques furent élevées le lendemain matin uniquement (prélèvement de 8h). En revanche, la concentration urinaire en cortisol était augmentée durant les stimulations, et encore 3 jours après (Brennan *et al.*, 2000).

Par conséquent, un stress stimule bien l'axe corticotrope et entraîne une élévation des concentrations urinaires en cortisol pendant plusieurs jours après.

Cette étude révèle qu'un stress peut modifier la cortisolurie sur plusieurs jours. Akana et al, ont également mis en évidence que les rats soumis au froid, excrétaient beaucoup plus de cortisol dans les urines que les individus contrôle (85% des cas), et cela encore 5 jours après l'arrêt du stress. Mais, il s'agit encore d'une expérience réalisée chez les rongeurs.

#### ● Chez le chien

Stephen et Ledger ont montré que le RCCU élevé lors d'hospitalisation de chiens, restait élevé encore 7 jours après, une fois que l'animal était récupéré par le propriétaire.

En effet, ils ont évalué le RCCU chez 20 chiens, hospitalisés dans des cages à métabolismes. A J31, les chiens furent récupérés par les propriétaires qui recueillirent les urines par miction spontanée afin de calculer le RCCU dans l'environnement de l'animal. Le RCCU fut donc calculé à J2 (2<sup>ème</sup> jour dans le kennel), J5, J10, J17, J24 et J31.

Les résultats ont montré un pic de cortisolurie à J17 chez tous les animaux. Le RCCU était significativement plus élevé lorsque les animaux étaient en kennel. Puis, il diminuait mais est restait élevé jusqu'à 7 jours après le retour chez le propriétaire. Aucune différence significative de cortisolurie ne fut mise en évidence entre les mâles et les femelles, ni entre les animaux de différents âges.

En conclusion, la cortisolurie peut également persister à des valeurs hautes, après une expérience stressante chez le chien.

Etant donné que le chat est très sensible au stress, tout comme certains chiens et que certains auteurs ont prouvé que cela modifiait le RCCU, la mesure du RCCU doit préférablement être réalisée loin d'évènement stressant, sur le recueil urinaire effectué par le propriétaire et dans l'environnement de l'animal.

Mais, malgré cela, d'autres facteurs peuvent influencer la cortisolurie et doivent être pris en compte dans l'interprétation de cette mesure.

## b) Limite de l'interprétation

### ◆ Variations inter-essai

Cauvin *et al.*, ont montré que le RCCU était très variable d'un individu à l'autre. Néanmoins, aucune différence significative ne fut mise en évidence en ce qui concerne le sexe et l'âge de l'animal (Stephen et Ledger, 2006).

### ◆ Variations intra-essai

L'excrétion urinaire du cortisol varie avec le cycle circadien : elle est plus élevée la nuit (Bandelow *et al.*, 2000).

De plus, cette excrétion est très dépendante de l'activité physique et du stress (Abelson, 1996). Par conséquent, étant donné que le RCCU se calcul sur un prélèvement urinaire unique, ses valeurs peuvent être différentes selon l'heure à laquelle le prélèvement a été effectué.

Chez l'homme, il a même été montré que l'excrétion journalière de cortisol dans l'urine augmentait avec la fatigue (Jerjes *et al.*, 2005) et la dépression (Bandelow *et al.*, 2000). Par conséquent, on peut se demander s'il n'en est pas de même chez l'animal.

Pour s'affranchir de ces variations, il serait donc intéressant de calculer le RCCU plusieurs jours d'affilés et de faire une moyenne.

### 4.4.1.3 Application pratique

Chez les carnivores domestiques, de nombreuses pathologies entraînent une augmentation d'excrétion urinaire en cortisol. C'est le cas, par exemple, de l'hypercorticisme chez le chien ou de l'hyperthyroïdie chez le chat.

## a) RCCU et diagnostic de l'hypercorticisme chez le chien

### ◆ Définition de l'hypercorticisme ou syndrome de Cushing

L'hypercorticisme ou syndrome de Cushing est une affection courante chez le chien, rare chez le chat.

La maladie de Cushing est causée par une tumeur de l'hypophyse (adénome hypophysaire, 85 % des cas). La présence de cet adénome entraîne une sécrétion non régulée d'ACTH. Il y a donc une sécrétion en excès de cortisol. Le rétrocontrôle négatif des corticoïdes sur l'hypothalamus à lieu ; la CRH s'effondre mais il n'y a pas de chute de la sécrétion d'ACTH par rétrocontrôle négatif. La dernière hypothèse serait que les cellules tumorales hypophysaires ont leurs récepteurs membranaires modifiés et ne répondent pas à l'action des corticoïdes.

Le syndrome de Cushing surrénalien (15 % des cas), lui, provient d'une tumeur cortico-surrénalienne qui secrète des corticoïdes de manière autonome.

Enfin, le Cushing iatrogène est une diminution de CRH, d'ACTH, et de cortisol suite à un excès de corticoïdes exogènes. Ces corticoïdes iatrogènes effectuent leur rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire mais les symptômes du Cushing sont dus à l'imprégnation de l'organisme par les corticoïdes.

Dans chacune de ces situations, le cortisol est présent dans l'organisme en quantité beaucoup plus élevée.

### ◆ Intérêt du RCCU

#### ● Diagnostic de l'hypercorticisme

Stolp et al ont montré que les chiens souffrant de syndrome de Cushing présentaient des RCCU nettement supérieurs aux individus sains.

Ils ont mesuré le RCCU chez 28 chiens sains et sur 27 chiens atteints d'hypercorticisme. Dans le même temps, ils ont calculé les concentrations urinaires de cortisol sur les urines de 24 heures chez tous ces individus.

Chez les sujets sains, la concentration urinaire en cortisol variaient de 0,5 à 3,3 mmol/kg/j contre 4,4 à 35,7 mmol/kg/j chez les sujets malades.

Une différence significative fut mise en évidence entre le RCCU des individus sains et ceux des individus malades. Le RCCU des individus sains était nettement inférieur à celui des individus malades (Stolp *et al.*, 1983).

Par conséquent, mesurer le RCCU chez des individus suspects de syndrome de cushing peut nous orienter dans notre suspicion diagnostique. Néanmoins, certains auteurs rapportent également son utilité dans le suivi du patient atteint de cette dysendocrinie.

#### ● Evaluation de l'efficacité du traitement au trilostane

Une étude récente a montré que le RCCU était également utile pour détecter des chiens avec un risque de développement d'hypocorticisme pendant le traitement au trilostane (Vétoryl ®, inhibiteur de la stéroïdogénèse) (Galac *et al.*, 2009).

Le trilostane est un inhibiteur compétitif de la 3  $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase/isomérase (3 $\beta$ -HSD). Cette enzyme est essentielle dans la synthèse du cortisol à partir du cholestérol mais aussi, dans la production d'aldostérone. Le risque de la mise en place de ce traitement est donc un hypoaldostéronisme (Galac *et al.*, 2009).

Galac, Buijtels et Kooistra se sont donc intéressés à mesurer le RCCU chez 18 chiens atteints d'hypercorticisme hypophysaire 2 semaines avant le traitement au trilostane et 2 mois après. Pour cela, l'urine de chaque patient fut collectée par le propriétaire par miction spontanée. Les résultats ont montré une différence significative avant et après le traitement avec un RCCU nettement supérieur avant le traitement. Un test de stimulation à l'ACTH fut réalisé 15 et 22 semaines après l'initiation du traitement. Sur les 18 sujets, 2 individus ont présenté un RCCU plus faible que les autres individus à 8 semaines de traitement, ont développé un hypocorticisme diagnostiqué par test de stimulation à l'ACTH 15 et 22 semaines plus tard.

Le RCCU plus faible 8 semaines après le traitement serait donc un indicateur d'un possible hypoaldostéronisme par la suite (Galac *et al.*, 2009).

Néanmoins, cette étude ne compte que 2 individus dont la corrélation entre le RCCU et le test de stimulation à l'ACTH fut mise en évidence. Par conséquent, on peut s'interroger sur la fiabilité de cette étude.

## b) RCCU et suspicion d'hyperthyroïdie chez le chat

### ◆ Définition de l'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est la principale dysendocrinie du chat âgé. Il s'agit d'une tumeur bénigne des thyroïdes (adénome thyroïdien dans 98 % des cas) à l'origine de sécrétion en excès de T3 et T4. Dans 70 % des cas, les chats thyroïdiens sont atteints de la forme bilatérale. Dans 20 % des cas, il s'agit de forme unilatérale et dans 5 % des cas, de nodule médiastinal.

Le diagnostic usuel s'effectue par le dosage sérique de la T4 totale. En revanche certains examens peuvent nous orienter sur le diagnostic de cette dysendocrinie. C'est le cas du RCCU.

### ◆ RCCU lors de suspicion d'hyperthyroïdie

Il a été prouvé que le ratio cortisol/créatinine urinaire peut être mesuré lors d'une suspicion d'hyperthyroïdie chez le chat (De lange *et al.*, 2004).

En effet, l'hyperthyroïdie est associée à une réponse exagérée du cortex surrénalien. De la même manière que l'étude précédente concernant le risque d'hypocorticisme lors de traitement du syndrome de Cushing, le RCCU fut mesuré en calculant la moyenne des RCCU de plusieurs recueils urinaires sur des chats sains (45 sujets) et hyperthyroïdiens non traités (32 sujets). De lange et al, ont ensuite montré que le RCCU chez les chats hyperthyroïdiens était significativement supérieur à celui des chats sains. Le traitement à base d'anti-thyroïdiens a d'ailleurs engendré une diminution du RCCU chez 47% des chats hyperthyroïdiens (De lange *et al.*, 2004).

Cependant, aucune étude ne prouve l'apparition précoce de la cortisolurie par rapport à l'excès de T4 dans le sang chez les chats qui deviennent hyperthyroïdiens.

Ce test est moins coûteux et moins invasif que la mesure de la T4 sérique mais il ne suffit pas à lui-même dans le cadre du diagnostic de l'hyperthyroïdie féline. Il serait intéressant d'étudier si tous les chats diagnostiqués hyperthyroïdiens par la mesure de la T4, présentaient un RCCU nettement supérieur aux valeurs usuelles.

Le RCCU a donc de nombreuses applications en médecine vétérinaire, mais le stress de l'animal peut fausser le résultat et l'interprétation reste donc délicate.

Etant donné que le cortisol, hormone synthétisée par les surrénales, est extrêmement variable tout au long de la journée, on peut se demander si c'est le cas des autres hormones surrénaliennes (ex : catécholamine) et si leurs méthodes d'extrapolations sont fiables.

#### 4.4.2 Cathécolamines urinaires/ créatinine urinaire

De nombreux scientifiques rapporte l'utilisation du ratio catécholamine urinaire / créatinine urinaire et cela en médecine humaine comme en médecine vétérinaire.

##### 4.4.2.1 Définition et technique de mesure

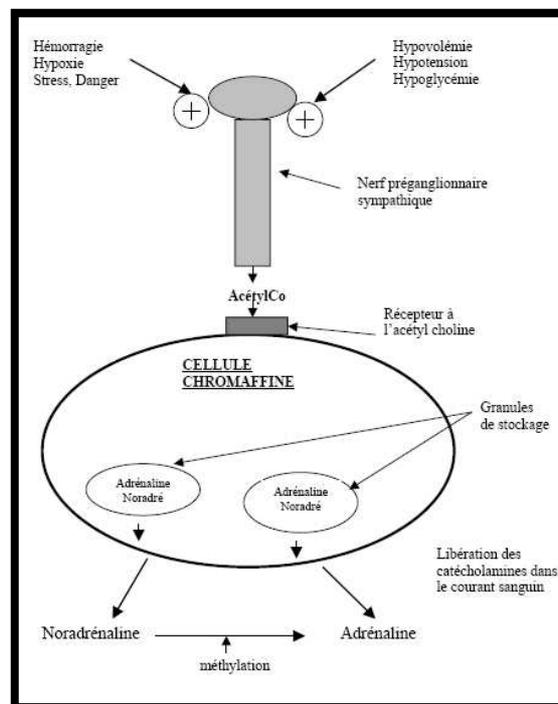
###### a) Définition

###### ◆ Les catécholamines

Les catécholamines sont les hormones synthétisées au niveau de la médullosurrénale par les cellules chromaffines. Elles regroupent d'une part les catécholamines « vraies » (épinéphrine et norépinéphrine) et les métanéphrines (métanéphrines et normétanéphrine). L'adrénaline est une épinéphrine et la noradrénaline une norépinéphrine (Cameron *et al.*, 2010).

L'augmentation de la libération de catécholamines est la conséquence d'une activation des récepteurs des cellules chromaffines par l'acétyl choline libérée par les nerfs préganglionnaires sympathiques. Le résultat de cette activation est le déplacement des granules de catécholamines et leur fusion avec la membrane des cellules, et la libération de leur contenu dans le courant sanguin (*cf.* Figure 35). De nombreux stimuli sont responsables d'une élévation de la libération de catécholamines : l'hypovolémie, l'hypotension, les hémorragies, l'hypoglycémie, l'hypoxie, la perception du danger entre autres (Kemppainen *et al.*, 1997).

Figure 35 : Régulation de la sécrétion des catécholamines par les cellules chromaffines de la médullosurrénale (Kemppainen *et al.*, 1997).



Les catécholamines sont excrétées dans l'urine en faible proportion, et cela qu'il s'agisse de la forme libre comme de la forme conjuguée. Leur excrétion est dépendante de l'activité physique du patient : chez l'homme, elle augmente avec les efforts intellectuels et musculaires. Enfin, lorsque l'on souhaite doser les catécholamines urinaires, il est préférable de doser les catécholamines libres car les catécholamines d'origine alimentaire sont éliminées sous forme conjuguée (Kemppainen et Behrend, 1997).

Par ailleurs, leur excrétion urinaire est évaluée par l'utilisation du ratio catécholamine urinaire / créatinine urinaire.

#### ◆ Le rapport catécholamine/créatinine urinaire

Le rapport de la concentration urinaire en catécholamine sur la concentration urinaire en créatinine peut concerner les différents types de catécholamine.

En effet, on peut calculer le ratio épinéphrine urinaire / créatinine urinaire, normétanéphrine urinaire / créatinine urinaire, métanéphrine urinaire / créatinine urinaire et enfin, noradrénaline urinaire / créatinine urinaire (Quante *et al.*, 2010).

La technique de mesure de ces ratios reste simple et semblable à la mesure du RCCU.

## b) Technique de mesure

La technique de mesure consiste à recueillir un prélèvement urinaire et à envoyer ce prélèvement au laboratoire d'analyse. Une fois les résultats reçus, il reste seulement à calculer le rapport des deux concentrations.

Mais, quel est l'intérêt de l'utilisation de ces rapports chez les carnivores domestiques.

### 4.4.2.2 Application

Aujourd'hui, il a été prouvé que les chiens atteints de phéochromocytome avaient des rapports catécholamines urinaires / créatinine urinaire supérieurs à ceux des chiens sains (Kook *et al.*, 2007).

#### a) Le phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur de la médullasurrénale qui naît des cellules chromaffines et qui engendre une sécrétion accrue de catécholamine (Monroe et Lieb, 1996).

Les signes cliniques résultent de l'action directe des catécholamines et de leurs métabolites. Ils peuvent être dus à l'espace occupé par la tumeur. Les signes subtils et épisodiques rendent le diagnostic de cette maladie difficile. Les signes d'hypertension artérielle systémique chez l'homme sont paroxystiques chez l'animal et inconstant (25 à 86%). Chez l'homme, le diagnostic de cette tumeur s'effectue par le dosage des sécrétions de la masse surrénalienne. Kook et ses collaborateurs se sont donc intéressés à mesurer cela chez l'animal.

#### b) Rapport catécholamine urinaire/créatinine urinaire et diagnostic de phéochromocytome

Kook et al, ont évalué les rapports épinéphrine/créatinine, norépinéphrine/créatinine et normétanéphrine/créatinine chez 6 chiens dont le diagnostic de phéochromocytome fut établi après analyse histologique de la masse. Ils ont comparé ces résultats à ceux de 10 chiens sains. Les ratios, épinéphrine/créatinine, norépinéphrine/créatinine n'étaient significativement pas différents chez les individus atteints de phéochromocytome. Or, le ratio normétanéphrine/créatinine était significativement supérieur chez les individus

malades (Kook *et al.*, 2010). C'est également ce qui est décrit chez l'homme : ce ratio serait le plus sensible dans le cadre du diagnostic de phéochromocytome. L'explication possible est que la majorité des cellules de la masse surrénalienne sont des cellules produisant la norépinéphrine laquelle est métabolisée en normétanéphrine (Kook *et al.*, 2010).

Bien que cette étude ne comporte peu d'individus, elle met tout de même en évidence une différence significative en ce qui concerne l'excrétion en normétanéphrine chez les sujets atteints de phéochromocytome. Mesurer son rapport à l'excrétion urinaire de la créatinine semble donc un examen complémentaire intéressant pour explorer cette pathologie.

Cependant, d'autres facteurs peuvent augmenter le ratio catécholamine urinaire/créatinine urinaire.

#### 4.4.2.3 Interprétation

##### a) Variations intra-individuelles

###### ◆ Stress et ratio catécholamine/créatinine urinaire

Certaines études se sont appliquées à démontrer la fiabilité de la mesure du rapport catécholamine/créatinine urinaire sur un seul échantillon d'urine.

Le travail de Kook et de ses collaborateurs en 2007 montre que les soins vétérinaires affectent les concentrations urinaires et plasmatiques en catécholamine et métanéphrine. Durant cette étude, les auteurs ont mesuré les ratios adrénaline/créatinine, noradrénaline/créatinine, normétadrénaline/créatinine et métadrénaline/créatinine chez des chiens atteints de phéochromocytomes diagnostiqués par analyse histologique après ponction des surrénales et chez des chiens sains. Les urines furent recueillies à J0, J1, et J7 lors de l'hospitalisation des animaux, puis 7 jours plus tard chez le propriétaire. L'étude comprenait seulement 7 individus atteints de phéochromocytome et 10 chiens sains. Les résultats ont montré que les ratios, calculés lors d'hospitalisation des individus, étaient significativement supérieurs à ceux calculés lorsque les animaux étaient retournés chez leurs propriétaires. De la même manière le rapport du premier jour était significativement supérieur à ceux des jours suivants. En effet, le premier recueil urinaire est le plus stressant pour l'animal. Au fil des jours, l'animal s'habitue au prélèvement (Kook *et al.*, 2007).

Bien que cette étude fût réalisée sur un nombre peu conséquent d'individus, elle met en évidence l'importance du stress sur les concentrations urinaires des catécholamines.

Mais d'autres facteurs influencent ces concentrations ; il s'agit par exemple de la prise de corticoïdes.

#### ◆ Glucocorticoïdes

Quante et al, ont montré que les animaux atteints d'hypercorticisme présentaient des ratios catécholamines urinaires/créatinine urinaire très élevés. Pour cela, ils ont calculé les ratios épinéphrine, norépinéphrine, et normétanéphrine urinaire sur créatinine urinaire chez 14 chiens souffrant d'hypercorticisme et ils ont comparé ces résultats à ceux d'individus sains (10 chiens). 50% des individus malades avaient les ratios épinéphrine, norépinéphrine, et normétanéphrine urinaire sur créatinine urinaire significativement supérieur à ceux des individus sains (Quante *et al.*, 2010). Par conséquent, un ratio catécholamine urinaire/créatinine urinaire n'est pas forcément en faveur d'un phéochromocytome. D'où l'intérêt de mesurer toutes les catécholamines urinaires. Les différents ratios pourront permettre au clinicien de distinguer une hypercorticisme d'un phéochromocytome. Mais attention, tous les individus souffrant d'un syndrome de cushing ne présentent pas ces modifications hormonales. Seulement 50% dans cette étude.

Chez l'homme, l'utilisation des glucocorticoïdes augmente la sécrétion des catécholamines dans l'urine (Rosas *et al.*, 2008). Aucune étude ne fut réalisée chez l'animal. Or, il serait intéressant de savoir si un traitement au corticoïde chez le chien, entraînerai ce type de modification. Chez l'homme, il a été prouvé que les corticoïdes activaient des enzymes de la synthèse des catécholamines (Rosas *et al.*, 2008).

#### b) Variations inter-individuelles

Une récente étude a mis en évidence que les individus souffrant de maladies graves avaient un rapport métanéphrine/créatinine urinaire élevé. Cameron et al, ont mesuré ce ratio sur 25 chiens atteints de pathologie grave (pancréatite, maladie auto-immune, affection hépatobiliaire, troubles respiratoires, affections neurologiques et néoplasie). Les ratios furent comparés à ceux de chiens sains du même âge. Les ratios épinéphrine, norépinéphrine, métanéphrine, et normétanéphrine sur la créatinine urinaire, étaient significativement supérieur chez les chiens souffrant de maladies graves (Cameron, 2010).

Il semble donc très difficile d'interpréter ce ratio dans ces conditions.

De nombreux facteurs influencent donc l'excrétion urinaire des catécholamines et modifient le rapport catécholamine urinaire sur créatinine urinaire. Si les individus souffrent de maladies systémiques graves l'interprétation de ce rapport sera faussé, tout comme lorsque les individus ont été soumis à un stress. Pour s'affranchir de ces biais, il est recommandé de laisser le propriétaire récupérer les urines pour les analyses et cela dans l'environnement de l'animal et tous les ratios des catécholamines doivent être évalués.

Chacune des méthodes d'extrapolation présente ses limites. Aucune ne peut réellement s'affranchir des variations nyctémérales des substances urinaires mesurées. Il existe donc un véritable intérêt à réaliser les analyses urinaires sur les urines de 24 heures.

Afin d'évaluer si cet examen complémentaire est réalisable en médecine vétérinaire, je me suis intéressé à la répétabilité du recueil des urines de 24 heures chez le chien par les propriétaires.