

#### 4.1.2.1 Origine, distribution dans l'organisme et élimination

##### a) Origine de la créatinine

La créatinine est une substance azotée non protéique qui se forme au cours du métabolisme de la créatine, de la phosphocréatine et de la phosphocréatinine du muscle. Elle provient d'une déshydratation interne, spontanée et irréversible de la créatine et d'une déphosphorylation de la phosphocréatine. Cette conversion en créatinine concerne 2% de la créatine totale de l'organisme par jour.

Il s'agit d'une petite molécule (PM 113 Da) issue du catabolisme musculaire qui circule librement dans le sérum et qui est librement filtrée par le glomérule. Cela en fait à première vue une substance intéressante pour évaluer le DFG (Dussol, 2011).

Sa production endogène a été estimée à  $380 \pm 45 \mu\text{mol/l/j}$  chez des beagles sains présentant un DFG de  $3,3 \pm 0,23 \text{ ml/min/kg}$  et une concentration plasmatique en créatinine moyenne de  $80 \pm 12 \mu\text{mol/l}$  (Watson *et al.*, 2002).

L'autre source de créatinine est l'origine alimentaire avec l'ingestion de viande cuite (Osborne *et al.*, 1976).

Après une production endogène et une administration exogène, la créatinine diffuse dans le compartiment sanguin de l'organisme.

##### b) Distribution de la créatinine dans l'organisme

Son volume de distribution a été évalué à 400-500 ml/kg et plus récemment, à 600ml/kg chez les chiens sains et chez les individus ayant eu une réduction rénale chirurgicale (Greenberg, 1952 ; Schloerb, 1960 ; Labato et Ross, 1991 ; Watson *et al.*, 2002). La créatinine a été ainsi retrouvée dans le liquide péritonéal dans lequel sa concentration était extrêmement basse ( $<80 \mu\text{mol/l}$ ), dans le liquide synoviale, dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire, dans l'humeur aqueuse et le vitré (Bjorling, 1983). Dans le même temps, la concentration en créatinine dans le sang était 2 fois supérieure aux concentrations mesurées dans ces compartiments (Hanna *et al.*, 1990).

Après son passage dans le milieu sanguin, la créatinine n'est pas réutilisée par l'organisme et par conséquent, elle est excrétée dans l'urine (Osborne *et al.*, 1976).

### c) Elimination de la créatinine dans l'urine

#### ◆ Créatinurie

La créatinine plasmatique est filtrée librement par le glomérule sanguin. Chez le chien et spécifiquement chez le mâle, la créatinine est ensuite sécrétée dans le tube rénal proximal. Cependant, cette quantité reste négligeable même chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique (Watson *et al.*, 2002 ; Labato et Ross, 1991).

La quantité de créatinine produite et excrétée dépend de la masse musculaire des muscles squelettiques et de l'excrétion rénale. Chez les animaux sains, il est décrit que la concentration en créatinine tend à rester constante dans le temps (Osborne *et al.*, 1976). Mais son élimination dans l'urine n'est pas si stable que cela.

Chez l'homme, il est également décrit que la créatinine n'est pas seulement filtrée par le glomérule mais également sécrétée par le tube contourné proximal et dans le tube digestif (Dussol, 2011). En plus de cette sécrétion, la créatinine est soumise à des fluctuations de son taux sérique qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire (Dussol, 2011). Nous allons voir qu'il en est de même chez l'animal.

#### ◆Variation de la créatinurie

##### ●Variations interindividuelles

Chez le chien, il a été rapporté que le sexe de l'animal n'influçait pas de manière significative l'élimination de la créatinine, malgré une concentration urinaire plus élevée chez le mâle que chez la femelle (Braun *et al.*, 2003).

Or chez l'homme, il existe une différence significative. En effet, la créatinurie est variable en fonction du sexe du patient. La créatinurie est plus basse chez la femme et diminue avec l'âge. Elle passe en moyenne de 0,16 mmol/kg par jour à 20 ans et diminue à 0,07 mmol/kg par jour dans la neuvième décennie (Dussol, 2011).

Néanmoins, chez l'animal les variations interindividuelles sont majeures et cela même avec la mesure de la créatinurie sur les urines de 24 heures (Barsanti et Finco, 1979). Les valeurs s'étendent de 170 à 425  $\mu\text{mol/kg/J}$  (Barsanti et Finco, 1979 ; Uechi *et al.*, 1994 ; Watson *et al.*, 2002).

Ces différences peuvent s'expliquer par l'influence du poids vif sur la concentration urinaire en créatinine.

Il existe une corrélation positive entre le poids des animaux et la clairance endogène de la créatinine (Van Der Brom et Bienwega, 1981).

En ce qui concerne, l'âge de l'animal, la clairance de la créatinine ne fut pas étudiée chez le jeune chiot. En revanche, on sait cette clairance diminue de 50% entre 2 et 7 mois pour atteindre les valeurs de l'adulte (Lane *et al.*, 2000).

L'autre élément important expliquant chez le chiens, ces variations interindividuelles de créatinurie est l'alimentation.

Chez l'animal, on sait aujourd'hui que le régime alimentaire influence directement la concentration urinaire en créatinurie.

Les chiens nourris avec un aliment comportant 31,4% de protéines, éliminent plus de créatinine dans l'urine que les chiens nourris avec un aliment à 10,4% de protéines (Bartges *et al.*, 1995).

#### ● Variations intra-individuelles

Il est rapporté que le rythme circadien n'influence par la clairance de la créatinine (Center *et al.*, 1985 ; Uechi *et al.*, 1994).

Une étude a évalué la clairance urinaire de la créatinine chez les mêmes chiennes pendant 6 ans, en mesurant ce paramètre 4 jours consécutifs. Le coefficient de variation observé fut uniquement de 10% (Bovée *et al.*, 1979).

Chez l'homme, il est décrit des fluctuations importantes et quotidiennes de la créatinurie. Certaines situations physiologiques et pathologiques influencent également la créatinurie. L'immobilisation, les dysthyroïdies et certains médicaments (corticoïdes) augmentent l'excrétion de la créatinine (Dussol, 2011).

La clairance de la créatinine est rapportée diminuée chez les carnivores domestiques lors de pyométre, d'hypercalcémie ou encore d'intoxication à l'arsenic (Tsukamoto *et al.*, 1983 ; Weller *et al.*, 1992).

Chez le chien, la ciplastine, l'amphotéricine B et la gentamicin diminue la clairance de la créatinine (Hardie, 1991).

On sait, également, à l'heure actuelle que chez l'animal, une déshydratation entraîne une diminution de la clairance en créatinine endogène et exogène, et donc une diminution de la créatinurie (Tabaru *et al.*, 1993). Une étude a montré que la clairance en créatinine était

plus faible (d'environ 15%) chez des individus déshydratés à 10% comparé à des individus normo-hydratés. Par ailleurs, chez ces derniers, la clairance en créatinine était plus faible (de 15%) que chez les individus hyper-hydratés (Tabaru *et al.*, 1993).

Il existe donc de nombreux facteurs qui influencent directement la créatinurie. Or, la créatinurie est le paramètre essentiel pour l'utilisation des méthodes d'extrapolation. De plus, la créatinémie est également très variable.

#### 4.1.2.2 Facteurs influençant la concentration plasmatique en créatinine

Les principaux facteurs de variation de la créatinémie sont la prise alimentaire et l'état d'hydratation. D'autres facteurs comme l'âge, le poids corporel et la masse musculaire sont documentés.

##### a) Sa production

###### ◆ Age, sexe et mode de vie de l'animal

Matsuzawa *et al.*, ont montré que le sexe de l'animal n'influçait pas significativement la concentration plasmatique de la créatinine (Matsuzawa, 1993).

En revanche, la concentration plasmatique de la créatinine diminue durant les premiers jours de la vie, reste stable pendant les 2 premiers mois puis augmente modérément jusqu'à l'âge de 1 an. La créatinine plasmatique est stable ou augmente modérément jusqu'à l'âge de 8-10 ans pour diminuer ensuite malgré un poids vif stable (Fukuda *et al.*, 1989).

Enfin, il a été mis en évidence que les chiens vivant en extérieur présentaient des concentrations plasmatiques en créatinine supérieures aux chiens vivants en kennel. Ceci, peut s'expliquer par le développement de la masse musculaire par l'exercice physique (Kuhn *et Hardegg*, 1988).

D'ailleurs, la créatinine plasmatique voit sa concentration augmentée juste après un effort physique (Hammel *et al.*, 1977).

### ◆ Métabolisme musculaire

La production quotidienne de créatinine par le métabolisme du muscle influence directement la créatinémie. Cependant cette production est relativement constante chez les carnivores domestiques (Osborne *et al.*, 1976). La masse musculaire, extrêmement variable d'une race de chien à une autre est probablement en médecine vétérinaire, le facteur le plus influent de la concentration plasmatique en créatinine. La créatinine plasmatique est significativement plus élevée chez les grandes races (cas du Greyhounds par exemple) (Freeman *et al.*, 2003).

Chez l'homme, il a été montré que certaines atteintes musculaires comme une sarcopénie du sujet âgé, une amputation, ou une maladie neuromusculaire, entraînent une diminution de la production de créatine (Dussol, 2011).

Bien que l'excrétion de créatinine soit proportionnelle à la masse de muscle maigre, sa production n'est pas facilement influencée par des facteurs cataboliques qui affectent la formation d'urée (fièvre, infection, corticostéroïdes et autres) (Osborne *et al.*, 1976).

### ◆ Alimentation

La concentration de créatinine n'est pas influencée de façon significative par l'alimentation (Osborne *et al.*, 1976). Néanmoins, certains auteurs rapportent un pic de concentration de la créatinine plasmatique 1 à 4 heures après le repas. L'augmentation est plus importante lorsque la nourriture est constituée de viande cuite car la créatine est en fait transformée en créatinine par la chaleur au cours de la cuisson (Bovee et Joyce, 1979).

Lors de la cuisson 20 à 65 % de la créatine est transformé en créatinine (Braun *et al.*, 2003). Chez l'homme, certains auteurs ont mis en évidence qu'un régime alimentaire végétarien diminuait la production de créatine alors qu'un régime alimentaire de type carné l'augmentait (Dussol, 2011).

### b) Volémie et créatinine

Une déshydratation est à l'origine d'une augmentation mineure de la concentration de créatinine (Osborne *et al.*, 1976).

Tabaru *et al.*, ont montré que si un chien sain présentait une déshydratation subclinique par un traitement au furosémide et une restriction à l'abreuvement, le débit de filtration

glomérulaire (DFG) diminuait de façon significative d'environ 20%. L'admission orale d'eau à raison de 30 ml/kg de poids vif, permettait de rétablir la valeur du DFG. Une diminution du DFG étant à l'origine d'une augmentation de la créatinémie, on peut suggérer que l'état d'hydratation de l'animal conditionne l'élimination et/ou la distribution de la créatinine et donc sa concentration plasmatique (Tabaru *et al.*, 1993).

Par ailleurs, toute substance qui diminue le DFG, entraîne une augmentation de la créatinine plasmatique.

#### c) DFG et créatinine

Toute anomalie (pré-rénale, rénale ou post-rénale) qui diminue le débit de filtration glomérulaire, entraînera une augmentation de la concentration de créatinine plasmatique.

Une insuffisance rénale pré-rénale induite par du furosémide, une insuffisance cardiaque ou de la digoxine, entraîne une augmentation de la créatinine plasmatique (Roudebush, 1994).

Une insuffisance rénale parenchymateuse, par réduction de la masse rénale de 3/4 à 7/8 augmente la concentration plasmatique en créatinine 1,5 à 2 fois (Lefebvre *et al.*, 2001). Conjointement à ce phénomène, la clairance de la créatinine est diminuée (Lefebvre *et al.*, 2001). Toujours en étudiant l'insuffisance rénale parenchymateuse, il est décrit que la gentamicine engendre une légère augmentation de la créatinémie. Cet antibiotique néphrotoxique, diminue le nombre de néphrons fonctionnels (Martinez, 1996). Ce phénomène est, par ailleurs, amplifié chez les individus souffrant déjà d'insuffisance rénale (Frazier *et al.*, 1988).

Dussol, rapporte également que chez l'homme, la cimétidine et le triméthoprime, diminuent la sécrétion tubulaire et ainsi augmentent la concentration sérique en créatinine (Dussol, 2011).

Chez les carnivores domestiques, il a été décrit que les traitements à base de morphine, de kétoprofène, de carprofène, et de butorphanol augmentent momentanément la créatinine plasmatique (Mathews *et al.*, 1996 ; Lobetti et Joubert, 2000)

#### 4.1.2.3 Valeurs normales de la créatinine

Les concentrations plasmatiques en créatinine entre 1 et 2 mg par 100 ml sont habituellement considérées comme normales.

Quand la concentration de créatinine excède 2 mg pour 100 ml, le débit de filtration glomérulaire est réduit (Osborne *et al.*, 1976).

L'utilisation de la créatinine dans les méthodes d'extrapolation peut être autorisée lorsque sa production est constante au cours de la journée tout comme son excrétion.

Or, on sait à l'heure actuelle que sa production est stable au cours de la journée sauf si l'animal se nourrit de viande cuite au milieu de l'expérience. Son excrétion est stable si l'état d'hydratation de l'animal est constant tout au long de la journée. Ces 2 derniers éléments peuvent être contrôlés afin d'utiliser la méthode d'extrapolation. Néanmoins, son excrétion urinaire sera directement influencée par les variations du débit de filtration glomérulaire, élément plus difficilement maîtrisé.

### 4.1.3 Le débit de filtration glomérulaire

#### 4.1.3.1 Définition

Le débit de filtration glomérulaire est actuellement considéré comme le meilleur indicateur direct de la fonction rénale. Il s'agit de la quantité de substance qui passe le glomérule sanguin par unité de temps (Osborne *et al.*, 1976).

Pour le déterminer, de nombreuses approches ont été proposées et validées au cours de ces 30 dernières années, toutes étant basées sur le calcul de la clairance urinaire ou plasmatique d'un marqueur approprié (Lefebvre *et al.*, 2005).

#### 4.1.3.2 Méthode de calcul

##### a) Généralité

Le débit de filtration glomérulaire peut être déterminé en mesurant l'excrétion et la concentration plasmatique d'une substance qui est librement filtrée par les glomérules et ni sécrétée ni réabsorbée par les tubules. C'est le cas de l'inuline (Osborne *et al.*, 1976).

La quantité d'une telle substance dans l'urine par unité de temps est fournie en épurant exactement le volume de plasma qui contient une quantité identique de cette substance.

Parce que la détermination du DFG avec l'inuline est longue, la technique est rarement utilisée en pratique clinique. D'ailleurs, chez le chien, c'est la clairance de la créatinine qui

est fréquemment employée pour déterminer le DFG, étant donné que cette molécule est ni réabsorbée, ni sécrétée par les tubules (Osborne *et al.*, 1976).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) d'une substance est égal à la concentration © de la substance dans l'urine (U), multiplié par le volume de l'urine (V) par unité de temps, divisé par la concentration du plasma artériel en cette substance (Pc) :

$$\text{DFG} = U_c V / P_c$$

(Osborne *et al.*, 1976)

Pour déterminer le débit de filtration glomérulaire, la clairance de la créatinine endogène est la première technique de mesure décrite (Osborne *et al.*, 1976 ; Lefebvre *et al.*, 2005).

#### b) Mesure de la clairance de la créatinine endogène

Ce test peut être utilisé car la concentration plasmatique de la créatinine endogène reste relativement stable durant la durée du test.

##### ◆ Technique de mesure

Le principe de ce test est de sonder l'animal avec une sonde urinaire adéquate laissée à demeure. Avant le début de ce test, la vessie est rincée plusieurs fois au sérum physiologique. La solution de rinçage est jetée. A partir de ce moment là, le temps est chronométré afin d'évaluer le temps de formation de l'urine immédiatement après le rinçage. L'urine est recueillie toutes les 20 minutes pendant 24 heures. Le contenu vésical est aspiré doucement avec une seringue. A 12 h, une prise de sang est réalisée et la concentration plasmatique en créatinine est déterminée par la méthode au picrate alcalin. Au même moment, la créatinurie est évaluée sur le recueil urinaire par la méthode au picrate alcalin. Les multiples recueils urinaires nous permettent d'évaluer le volume urinaire par unité de temps (V) (Levinsky et Levy, 1973 ; Osborne *et al.*, 1976, Bovee et Joyce, 1979 ; Lefebvre *et al.*, 2005).

Une fois, la créatinurie et la créatinémie mesurée par le laboratoire d'analyse et le volume urinaire émis par unité de temps (V) calculé, le DFG peut être évalué par la formule décrite précédemment (DFG = U.V/P)



U : concentration urinaire en créatinine (mmol/l)

V : débit urinaire en L/j

P : concentration sérique en créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )

Cette méthode de mesure n'est pas obligatoirement à effectuer sur 24 heures. La clairance urinaire de la créatinine endogène peut également se déterminer sur une période plus courte de 20 minutes (Bovee et Joyce, 1979). Chez l'homme, en revanche, cette mesure de clairance nécessite le recueil des urines de 24 heures afin de déterminer le débit urinaire (V). Les erreurs sont très fréquentes, suite au recueil des urines de 24 heures, qui perturbe beaucoup le quotidien du malade ambulatoire et est difficile chez le sujet âgé (Dussol, 2011).

#### ◆ Avantages/Inconvénients

Si elle est bien faite, la détermination du DFG permettra une évaluation plus précise du fonctionnement rénal que celle obtenue par l'évaluation du poids spécifique de l'urine, de l'osmolalité de l'urine et de l'azotémie.

D'ailleurs, au cours d'une maladie rénale généralisée, les anomalies de la fonction rénale peuvent être détectées plus précocement par l'évaluation du DFG que par l'analyse urinaire de routine ou que par l'évaluation de l'azotémie (Levinsky et Levy, 1973 ; Osborne *et al.*, 1976, Bovee et Joyce, 1979 ; Lefebvre *et al.*, 2005).

Néanmoins, cette méthode de mesure du DFG est très contraignante. Elle nécessite un sondage urinaire et donc une hospitalisation de l'animal associée systématiquement à une anesthésie générale pour le sondage urinaire chez le chat. Bien que ce test de clairance urinaire soit très utile en recherche, il n'est pas réalisable en pratique vétérinaire car il prend beaucoup de temps, est fastidieux, et nécessite d'effectuer plusieurs prélèvements urinaires à des moments précis avec le risque d'infection urinaire causé par les sondages urétraux répétés (Levinsky et Levy, 1973 ; Osborne *et al.*, 1976 ; Bovee et Joyce, 1979 ; Lefebvre *et al.*, 2005).

Il est également possible de recueillir les urines de 24 heures dans une cage à métabolisme, mais cela oblige à rincer plusieurs fois la cage pour récupérer le maximum de marqueur et éviter ainsi de sous-estimer la clairance (Levinsky et Levy, 1973 ; Osborne, *et al.*, 1976).

C'est pour ces raisons, que des tests de clairance plasmatique, et notamment les tests réalisés avec une seule injection en bolus, ont été proposés comme alternative à la mesure de DFG. Il s'agit, en particulier du test de la clairance en créatinine exogène.

### c) Mesure de la clairance de la créatinine exogène

#### ◆ Technique de mesure

Le principe de mesure est d'administré par voie intraveineuse une dose de charge de créatinine afin d'augmenter sa concentration plasmatique.

Ensuite, lorsque la créatinine exogène est bien répartie dans les liquides du corps, on recueille un échantillon d'urine après un laps de temps chronométré avec précision. Un échantillon de plasma est prélevé approximativement à la mi-temps du prélèvement de l'urine. Le taux de filtration glomérulaire est calculé en utilisant la formule citée précédemment (Osborne *et al.*, 1976).

#### ◆ Avantages/Inconvénients

L'avantage principal de cette technique de mesure est qu'il nécessite uniquement un recueil urinaire. Il s'agit d'une approche valide, peu onéreuse et rapide qui permet un diagnostic précoce de l'insuffisance rénale (Levinsky et Levy, 1973).

L'inconvénient majeur de l'utilisation de la clairance de la créatinine exogène est qu'il nécessite encore un recueil urinaire.

Pour cela, un test de clairance plasmatique de la créatinine exogène (TCPCE) a récemment été développé (Lefebvre *et al.*, 2005).

### d) Test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène (TCPCE)

Le TCPCE fut validé après comparaison avec les méthodes reconnues d'évaluation du DFG vu précédemment.

#### ◆ Technique de mesure

Le test débute par la mesure de la créatinémie basale à jeun. Ensuite un bolus IV d'une quantité donnée de créatinine est réalisé. Ensuite une prise de sang est réalisée, 6 heures minimum après l'injection IV de créatinine et la clairance plasmatique est calculée.

Cette mesure donne une estimation directe du DFG quelque soit le volume de distribution et la production endogène de créatinine (Lefebvre *et al.*, 2005).

#### ◆ Avantages/Inconvénients

Le TCPCE offre plusieurs avantages :

- Simple et rapide, il peut être réalisé en routine.
- 1 ml de sang suffit pour chaque prélèvement.
- La créatinine est parfaitement bien tolérée : des concentrations plasmatiques allant jusqu'à 8000 micromol/l ont été observés après injection de doses élevées en bolus IV sans aucun effet indésirable chez les chiens en IRC.
- Les résultats sont disponibles immédiatement après la fin du test.
- Le dosage de la créatinine peut être réalisé rapidement avec les analyseurs classiques de biologie vétérinaire (Lefebvre *et al.*, 2005).

Ce test présente cependant certaines limites. Il n'existe pas, sur le marché, de solution injectable de créatinine prête à l'emploi (Lefebvre *et al.*, 2005).

Etant donné que le prélèvement sanguin doit être réalisé au moins 6 heures après l'administration IV de la créatinine, l'animal doit être hospitalisé pendant une journée.

Enfin, on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune norme de référence pour les méthodes d'évaluation du DFG. Certains auteurs rapportent des valeurs usuelles comprises dans l'intervalle suivant : [2 – 4,5 ml/kg/min] (Levinsky et Levy, 1973).

Mais aucune étude sur un nombre conséquent d'individus n'a réellement été entreprise. On parle de diminution du DFG pour des valeurs inférieures à 1,5 ml/kg/min mais cette valeur seuil risque d'être modifiée à la suite d'études plus poussées.

De nombreux facteurs peuvent expliquer des variations du débit de filtration glomérulaire.

Il existe donc de nombreux facteurs qui influencent directement la créatinurie. Or, la créatinurie est le paramètre essentiel pour l'utilisation des méthodes d'extrapolation. Elle

sera utiliser afin d'évaluer l'excrétion des protéines dans les urines, les fractions d'excrétion des électrolytes et enfin, l'émission du cortisol dans les urines.

Nous étudierons dans un premier temps, l'évaluation de la protéinurie par la méthode de mesure du ratio protéine urinaire / créatinine urinaire : le RPCU.

## 4.2 Le RPCU

Le rapport protéine/créatinine donne une estimation fiable de l'excrétion protéique sur 24 heures (Lulich et Osborne, 1990).

De nombreux auteurs ont proposés cette méthode pour évaluer la protéinurie en considérant que l'excrétion de la créatinine et de la protéinurie étaient constantes au cours de la journée quand le débit de filtration glomérulaire était stable (Ginsberg *et al.*, 1983).

D'autres ont décrits l'utilisation de la densité urinaire ou de l'osmolarité de l'urine au dénominateur de ce rapport pour évaluer l'excrétion urinaire (Moore *et al.*, 1997).

Etant donné qu'aujourd'hui le ratio utilisé en pratique courante est le RPCU, nous nous attacherons à décrire sa technique de mesure, son interprétation et son application en pratique.

### 4.2.1 Définition et technique de mesure

#### 4.2.1.1 Définition

Le RPCU est la mesure du rapport de la concentration protéique dans l'urine sur celle de la créatinine (Lulich et Osborne, 1990).

Ce rapport se mesure un échantillon urinaire unique et permet ainsi de s'affranchir d'un recueil des urines de 24 heures. De nombreuses études ont montré qu'il existait une forte corrélation entre l'évaluation de la protéinurie par cette méthode et la mesure de l'excrétion urinaire sur 24 heures (White *et al.*, 1984 ; Lulich et Osborne, 1990 ; Price *et al.*, 2005).

Les rapports urinaires protéines-créatinine d'échantillons urinaires ponctuels prélevés par randomisation avaient une excellente corrélation avec le contenu protéique des échantillons urinaires de 24 heures obtenus chez des chiens ayant un dysfonctionnement glomérulaire (Lulich et Osborne, 1990).

Ces observations indiquent que lorsque la fonction rénale est stable, la filtration glomérulaire et les mécanismes de concentrations tubulaires modifient de façon identique les protéines et la créatinine. De ce fait, les rapports protéines-créatinine offrent la même précision que la mesure des protéines urinaires sur 24 heures.

#### 4.2.1.2 Technique de mesure du RPCU

##### a) Principe

Un des premiers auteurs à s'intéressé à la mesure du RPCU est JV. White et son équipe. Ce dernier publie en 1984 une étude comparative de la mesure du RPCU contre l'analyse quantitative des protéines urinaires de 24 heures sur 18 chiens. Sur ces 18 animaux, 8 sont des chiens de laboratoire et 10 sont des individus hospitalisés protéinuriques. L'auteur montra, par cette étude, une corrélation entre le RPCU et l'excrétion protéique sur 24 heures, sur les individus sains comme sur les individus protéinuriques (White *et al.*, 1984). Dans cette première étude, le RPCU fut évalué en recueillant 5 à 10 ml d'urine sur l'échantillon urinaire du milieu de la journée. Ensuite, le prélèvement est envoyé au laboratoire d'analyse qui détermine la protéinurie (mg/dl) et la créatinurie (mg/dl). Le ratio reste ensuite à calculer. Aujourd'hui, il existe des lecteurs automatiques de bandelette urinaire qui permette de mesurer la protéinurie et la créatinurie. Cependant, une étude récente à démontré qu'il n'y avait qu'une faible corrélation entre les résultats donnés par l'appareil et ceux reçus pas le laboratoire d'analyse (Bauer *et al.*, 2008).

##### b) Mode de prélèvement des urines

En ce qui concerne la technique de prélèvement des urines du RPCU, il est recommandé d'utiliser des échantillons urinaires recueillis par cystocentèse ou par miction spontanée (sans les premiers jets). L'échantillon, est ensuite centrifugé pour séparer les particules (cellules) des substances dissoutes (protéines). Le surnageant est gardé pour la détermination du RPCU (Osborne et Stevens, 1999).

Mais avant de réaliser cette mesure, il convient d'éliminer toute possibilité de protéinurie post-glomérulaire présente lors d'obstruction urétrale, de cystite, ou encore de tumeur vésicale, etc. Pour cela, un examen du sédiment urinaire doit être réalisé avec ces urines, avant d'envoyer le RPCU.

La méthode de prélèvement de l'échantillon urinaire lors de la mesure du RPCU fut l'objet de nombreuses études. Certains auteurs ont mesuré le RPCU sur des échantillons recueillis par cystocentèse (Monroe *et al.*, 1989) et d'autres sur les urines de miction spontanée (Grauer *et al.*, 1985). Dans chacune de ces études, une corrélation fut établie entre le ratio protéine : créatinine et la concentration protéique urinaire sur 24 heures (Monroe *et al.*, 1989 ; Grauer *et al.*, 1985).

Les urines recueillies par miction spontanée étaient prélevées dans les cages à métabolisme. Mais, aucune étude ne compare les RPCU des urines de cystocentèse avec celles obtenues par miction spontanée.

Quoiqu'il en soit les 2 techniques peuvent être utilisées, mais l'heure du prélèvement reste à déterminer.

### c) Heure du prélèvement urinaire

Etant donné que la protéinurie varie selon le cycle nyctéméral, l'heure à laquelle le prélèvement urinaire est réalisé est importante pour l'interprétation du résultat. En revanche, aucune étude ne décrit le moment de la journée pendant lequel la protéinurie varie le moins.

Certains auteurs rapportent la nécessité de réaliser le prélèvement loin des repas et donc en milieu d'après-midi. Quoiqu'il en soit, on sait aujourd'hui que l'utilisation des premières urines du matin est déconseillée.

Une étude réalisée chez l'homme sur 68 patients atteints de protéinurie montra que la mesure du RPCU sur les urines du matin n'était pas idéale lors de recueil par miction spontanée. En effet, chez les individus avec une clairance en créatinine  $< 10$  ml/min, il n'y avait aucune corrélation entre le RPCU calculé sur les urines du matin et l'excrétion protéique de 24 heures (Xin *et al.*, 2004).

Le RPCU était surestimé suite à la forte concentration des urines du matin.

Or, les patients présentant une clairance en créatinine diminuée sont sujets à une néphropathie plus avancée. Par conséquent, il est essentiel de bien déterminer le degré de protéinurie. Or, avec les urines du matin, le RPCU n'est pas fiable sur ces individus.

Etant donné que la clairance de la créatinine n'est pas évaluée en pratique courante, il est donc recommandé de ne pas utiliser les urines du matin pour la détermination du RPCU.

Une fois le RPCU réalisé, les valeurs usuelles des carnivores domestiques sont à connaître afin d'interpréter correctement nos résultats.

## 4.2.2 Interprétation

### 4.2.2.1 Valeurs usuelles

#### a) Chez le chien

Chez les animaux sains, le RPCU est inférieur à 0,5 (Lees *et al.*, 2002). Des valeurs comprises entre 0,5 et 1 chez des individus non azotémiques sont considérées comme équivoque et nécessite de suivre l'évolution clinique de l'animal et de réitérer la mesure (Grauer *et al.*, 1985 ; Lulich, Osborne, 1990).

Une valeur supérieure à 1 est anormale et entraîne la nécessité d'une exploration plus poussée.

Enfin, un  $\text{RPCU} > 2$  est associé à une protéinurie d'origine glomérulaire (Grauer *et al.*, 1985 ; Chew, Dibartola, 1986).

#### b) Chez le chat

Chez le chat, un RPCU normal est un RPCU inférieur à 0,4 (Lees *et al.*, 2005). Des valeurs comprises entre 0,5 et 1 sont considérés comme équivoques chez des individus non azotémiques (Grauer *et al.*, 1985 ; Osborne, Stevens, 1995).

En revanche, des valeurs supérieures à 1 sur des animaux non azotémiques sont anormales et au-delà, de 2, ce rapport suggère, comme chez le chien, une glomérulopathie (Grauer *et al.*, 1985 ; Chew, Dibartola, 1986). Les causes majeures de glomérulopathie sont la glomérulonéphrite et l'amyloïdose (Littman, 2011).

Que ce soit chez le chien ou chez le chat, ces valeurs usuelles de RPCU sont à interpréter avec précautions. De nombreux facteurs peuvent modifier le ratio protéine urinaire sur créatinine urinaire. En effet, tous les éléments influençant la protéinurie, influence le RPCU.