

THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES VÉTÉRINAIRES

Résumé

- Orientation :** Médecine vétérinaire
- Titre de la thèse en français :** Contribution à l'étude de la fonction vésico-urétrale chez la chienne
- Titre de la thèse en anglais :** Contribution to the investigation of the vesico-urethral function in the bitch
- Candidat :** Annick Hamaide
- Promoteur :** Dr. John Verstegen
- Co-promoteur :** Prof. Marc Balligand
- Département et Service :** Département des Sciences cliniques – Service de Chirurgie des petits Animaux
- Date de la défense publique :** le 7 novembre 2005
- Composition du Jury :** *Membres extérieurs à la faculté :*
Jean de Leval, Peter Holt, Sylvie Daminet
Membres internes à la faculté de Médecine vétérinaire :
Hélène Amory, Tania Art, Jean-François Bekers, Cécile Clercx, Pascal Gustin

DESCRIPTION DU SUJET DE RECHERCHE ABORDÉ

Parmi les causes d'incontinence urinaire, l'incompétence du sphincter urétral (ISU) est la cause la plus fréquente chez la chienne adulte (Holt, 1985a ; 1990a ; Krawiec, 1989). Ce terme décrit une incontinence urinaire, répondant à un traitement oestrogénique ou pas, due à une diminution de la résistance urétrale. Chez la moitié des chiennes immatures atteintes d'ISU, l'incontinence peut disparaître ou s'améliorer après les premières chaleurs (Holt, 1985a ; 1990a). Dans 75 % des cas d'incontinence chez les femelles adultes stérilisées, les signes cliniques apparaissent au cours des 3 années suivant la stérilisation (Holt, 1985a ; Arnold *et al.*, 1989a). En outre, de nombreuses chiennes adultes stérilisées souffrant d'ISU répondent

au traitement à base d'oestrogènes. Cependant, l'influence des hormones sexuelles endogènes et exogènes sur le tractus urinaire de la chienne a été peu étudiée. Une étude a objectivé les changements fonctionnels au niveau de l'urètre après l'ovariectomie (Reichler *et al.*, 2004).

Les récepteurs α_1 -adrénergiques jouant un rôle majeur dans le maintien de la résistance urétrale (Hashimoto *et al.*, 1992 ; Auguet *et al.*, 1995 ; Modiri *et al.*, 2000), les substances α -adrénergiques sont souvent utilisées dans le traitement de l'ISU (DiBartola et Adams, 1983 ; Krawiec et Rubin, 1985 ; Krawiec, 1988). Cependant, les dosages utilisés sont empiriques et basés sur des observations cliniques ou extrapolés de dosages pédiatriques. De plus, les effets cardio-vasculaires de ces substances chez la chienne ne sont pas connus.

L'investigation de l'incontinence uri-

naire requiert des examens urodynamiques. Cependant, la reproductibilité des résultats de profilométrie urétrale obtenus avec un cathéter à perfusion a été peu étudiée en médecine vétérinaire (Combrisson *et al.*, 1993 ; Nickel et van den Brom, 1996), alors que la reproductibilité des mesures enregistrées lors de cystométries rétrogrades n'a pas été étudiée. Les mesures enregistrées lors de cystométries par diurèse forcée se sont avérées être reproductibles (Nickel et van den Brom, 1996).

Dès lors, il semble rationnel de valider, chez des chiennes saines, des techniques d'investigation urodynamique de la fonction urétrale et vésicale, afin de définir des valeurs de référence pour l'étude de chiennes souffrant d'ISU, et de décrire les changements fonctionnels et morphologiques du tractus urinaire en réponse à différents stimuli

endogènes ou exogènes.

Les objectifs suivants ont donc été établis:

1. Valider les techniques d'investigation urodynamique utilisées pour les expérimentations (étude 1).
2. Définir un débit de cystométrie pour l'utilisation chez la chienne (étude 1).
3. Etudier les modifications urodynamiques et morphologiques du tractus urogénital au cours des différentes phases du cycle oestral chez la chienne (étude 2).
4. Etudier les effets urodynamiques et hémodynamiques de différents dosages de phénylpropanolamine (PPA) et d'éphédrine utilisés en médecine vétérinaire (étude 3).
5. Etudier les modifications urodynamiques et morphologiques du tractus urogénital chez la chienne après l'administration orale d'oestriol et l'administration combinée de PPA et d'oestriol (étude 4).

RÉSULTATS

Dans la première étude, six chiennes Beagle entières en anoestrus ont été anesthésiées 6 fois, par une infusion de propofol, pour effectuer, de manière randomisée, un test urodynamique consistant en 3 profils de pression urétrale (UPP) suivis soit d'une cystométrie rétrograde à 5, 10 ou 20 ml/min, soit d'une cystométrie par diurèse forcée. La cystométrie rétrograde à 5 ml/min a été répétée 3 fois pour étudier la reproductibilité de la technique. La technique de cystométrie par diurèse forcée a été modifiée par rapport à la technique de Nickel et van den Brom (1996), l'urine étant aspirée de la vessie au moment du réflexe de miction afin de déterminer le volume seuil.

A partir des UPP, les paramètres suivants ont été mesurés : pression urétrale maximale (MUP) et de fermeture

(MUCP), surface fonctionnelle (IP), longueur fonctionnelle (FPL) et anatomique (APL) du profil. La pression et volume seuil ainsi que la compliance vésicale ont été mesurés à partir des cystométries.

Une bonne reproductibilité a été observée pour tous les paramètres urodynamiques. Des différences inter-individuelles ont cependant été observées pour tous ces paramètres.

La pression vésicale seuil était significativement plus élevée durant la cystométrie à 20 ml/min. Du sang était macroscopiquement visible dans l'urine de 3 des 6 chiennes. La pression seuil n'était pas différente durant les cystométries à 5 et 10 ml/min et était significativement plus basse durant la cystométrie par diurèse forcée, comparé aux valeurs durant les cystométries à 5 ou 10 ml/min.

Le volume seuil et la compliance vésicale n'étaient pas différents entre les cystométries à 5, 10 ou 20 ml/min mais étaient significativement plus élevés durant la cystométrie par diurèse forcée, comparés aux valeurs obtenues durant les cystométries rétrogrades.

Dans la deuxième étude, les tests urodynamiques comprenant 3 UPP et une cystométrie par diurèse forcée, suivis d'une vaginouréthrographie, ont été réalisés chez 7 chiennes Beagle entières au cours des différentes phases oestrales (prooestrus, oestrus, début, milieu et fin de dioestrus, début et fin d'anoestrus). Les paramètres urodynamiques et morphologiques suivants ont été mesurés : MUP, MUCP, IP, FPL, APL, pression et volume seuil, compliance, longueur urétrale, longueur et largeur vaginales.

Durant le prooestrus, caractérisé par une concentration élevée en oestrogènes, les valeurs d'IP, d'APL, de la pression vésicale seuil et de tous les para-

mètres morphologiques ont augmenté significativement par rapport aux valeurs en anoestrus. Durant l'oestrus et le début du dioestrus, au cours desquels la concentration plasmatique en oestrogènes chute alors que celle de la progestérone augmente, les valeurs de MUP, MUCP et IP ont diminué significativement par rapport aux valeurs durant les autres phases du cycle. Les valeurs maximales de volume seuil et de compliance vésicale ont été observées lors des phases lutéales.

Cette étude a également permis d'observer chez des chiennes âgées continentales, une diminution des pressions urétrale et vésicale, couplée à une augmentation de la compliance vésicale, ainsi qu'une diminution des dimensions vaginales, par rapport aux chiennes continentales d'âge moyen, et ce à toutes les phases du cycle.

Au cours de la troisième étude, vingt chiennes Beagle entières en anoestrus ont été divisées en 4 groupes recevant 1,5 mg/kg de PPA soit une fois par jour (SID), soit deux fois par jour (BID), soit trois fois par jour (TID), ou de l'éphédrine 1,5 mg/kg BID, pendant 14 jours. Des UPP ont été obtenus aux jours 0, 7 et 14. Les pressions artérielles directes systolique, diastolique et moyenne ainsi que la pression veineuse centrale ont été mesurées avant l'anesthésie, puis 10 et 35 minutes après l'induction.

Les paramètres urodynamiques suivants ont été mesurés : MUP, MUCP, IP, FPL, APL, plateau, la distance avant MUP (BMUP), et la pression au niveau du méat urinaire (MMP).

Les valeurs de MUP, MUCP et IP ont augmenté significativement après l'administration de PPA une fois par jour, alors qu'elles n'ont pas été modifiées par l'administration de PPA plusieurs fois par jour, par rapport aux valeurs

de base. L'administration d'éphédrine a entraîné une augmentation de la pression urétrale mais pas de la surface fonctionnelle. Les autres paramètres mesurés n'ont pas été modifiés au cours des différents traitements. Aucune modification des valeurs des paramètres urodynamiques n'a été observée entre J 7 et J 14.

Les pressions artérielles diastolique et moyenne ont augmenté significativement au cours du traitement dans les 4 groupes.

Au cours de la quatrième étude, 6 chiennes Beagle (3 entières en anoestrus et 3 stérilisées) ont reçu 2 mg d'oestriol par jour pendant 1 semaine. Cette dose est recommandée comme dose d'attaque lors du traitement de l'ISU. Après 1 semaine de traitement à l'oestriol, 1,5 mg/kg de PPA SID a été associé au 2 mg d'oestriol quotidien. Cette dose de PPA avait été déterminée comme étant efficace pour augmenter la résistance urétrale au cours de la troisième étude. Les tests urodynamiques comprenant 3 UPP et une cystométrie par diurèse forcée, suivis par une vaginouréthrographie, ont été effectués aux jours 0, 7 et 14. Les paramètres suivants ont été mesurés : MUP, MUCP, IP, FPL, APL, plateau, BMUP, MMP, pression et volume seuil, compliance, longueur urétrale, longueur et largeur vaginales.

Avant tout traitement, aucune différence urodynamique n'a été observée entre les chiennes entières et les chiennes stérilisées. Les dimensions vaginales étaient par contre plus petites chez les chiennes stérilisées.

Aux jours 7 et 14, 2 chiennes entières et 2 chiennes stérilisées présentaient des signes de maturation oestrogénique sur leur frottis vaginal ; les 2 dernières chiennes présentaient des frottis vaginaux caractéristiques d'un

prooestrus.

Les valeurs de MUP, MUCP et IP ont augmenté significativement après une semaine de traitement à l'oestriol chez toutes les chiennes. Par contre, aucune modification des autres paramètres urodynamiques et morphologiques n'a été observée. Le traitement à l'oestriol seul s'est avéré plus efficace que l'association PPA-oestriol pour augmenter les valeurs de MUP, MUCP et IP par rapport aux valeurs de base.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les techniques de profilométrie et de cystométrie validées au cours de ce travail nous ont permis d'établir des valeurs de référence des paramètres urodynamiques chez la chienne saine. Lors des cystométries rétrogrades, un débit d'infusion vésicale de 20 ml/min s'est avéré trop rapide car il engendre une augmentation brutale de la pression vésicale, entraînant la présence de sang dans les urines chez la moitié des chiennes. Lors de débit de remplissage rapide non physiologique, la pression n'est pas liée au remplissage vésical mais reflète uniquement une réponse du muscle détrusor au débit rapide qui entraîne des dommages mécaniques aux récepteurs pariétaux, terminaisons nerveuses, cellules et jonctions cellulaires (Klevmark, 1999). Par contre, un débit d'infusion vésicale de 10 ml/min peut être recommandé pour l'investigation clinique de la fonction vésicale, puisque les valeurs urodynamiques obtenues sont comparables à celles obtenues avec une cystométrie à 5 ml/min. Cela permet de raccourcir le temps d'anesthésie générale. La cystométrie par diurèse forcée est par contre la technique de choix pour l'investigation expérimentale de la fonction vésicale. En effet, elle permet d'obtenir un remplissage vésical plus « physiologi-

que », résultant en un volume seuil et une compliance vésicale plus élevées. La longueur d'anesthésie générale requise la rend cependant peu envisageable en clinique.

Les hormones endogènes influencent la fonction et la morphologie du tractus urinaire chez la chienne. Ainsi, les oestrogènes augmentent la résistance urétrale et la pression vésicale. Cependant, la modification urodynamique la plus importante au cours du cycle oestral, c'est-à-dire la diminution franche de la résistance urétrale, est détectée lors de l'inversion hormonale survenant à l'oestrus et au début du dioestrus. Il semble que les 2 changements hormonaux concomitants affectent la fonction sphinctérienne de manière plus importante que le changement de concentration en oestrogènes seule. La diminution de la résistance urétrale peut être expliquée par la concentration élevée en progestérone, qui, chez la femme, antagonise l'augmentation du flux sanguin urétral induite par les oestrogènes (Batra *et al.*, 1985), et dont l'effet facilitateur sur les récepteurs α -adrénergiques urétraux a été mis en évidence chez la chienne et chez la femme (Levin *et al.*, 1980). L'augmentation de la pression vésicale associée à une faible compliance observée lors du prooestrus et de l'oestrus peut être attribuée à l'augmentation de la concentration en oestrogènes, qui augmentent la concentration en récepteurs α -adrénergiques et muscariniques vésicaux, entraînant une stimulation de la contraction du muscle détrusor. Par contre, l'augmentation de la pression vésicale, sans diminution associée de la compliance, observée au cours des phases lutéales peut être due aux propriétés natriurétiques et diurétiques

de la progestérone (O'Brien *et al.*, 1980 ; Elkik *et al.*, 1981), puisqu'une augmentation du volume seuil est observée lors du dioestrus.

Les dimensions urétrales et vaginales sont augmentées durant les chaleurs. L'augmentation de la longueur urétrale, pourrait être liée à une augmentation du volume tissulaire vésico-urétral sous l'effet de la concentration maximale en oestrogènes (Shapiro, 1986 ; Batra et Andersson, 1989 ; Longhurst *et al.*, 1992).

Il est intéressant de noter que les modifications urodynamiques rencontrées chez les chiennes âgées, à savoir une diminution des pressions urétrale et vésicale, couplée à une augmentation du volume seuil et de la compliance vésicale sont identiques à celles observées chez des chiennes d'âge moyen lors des phases lutéales et chez des chiennes incontinentes souffrant d'ISU (Nickel et van den Brom, 1997).

L'administration de PPA SID augmente significativement la résistance urétrale en termes de pression urétrale et de surface fonctionnelle, alors que l'administration d'éphédrine BID n'augmente que les pressions urétrales. La surface fonctionnelle est une meilleure estimation de la compétence du sphincter urétral que les valeurs de MUCP et FPL (Wolters *et al.*, 2002) et constitue un paramètre important dans l'évaluation de la fonction urétrale. A l'inverse, l'administration de doses quotidiennes multiples de PPA n'a modifié aucun des paramètres urodynamiques par rapport à leurs valeurs de base. Bien que la désensibilisation des récepteurs urétraux α -adrénergiques soit un sujet controversé, cette observation pourrait suggérer qu'un certain degré de désensibilisation puisse apparaître après l'admini-

nistration de doses multiples de PPA. Il apparaît donc que l'administration quotidienne unique de PPA soit plus efficace que les autres protocoles étudiés pour augmenter la résistance urétrale. L'efficacité de ce protocole reste à confirmer chez des animaux souffrant d'ISU.

Il est à noter qu'aucun traitement n'a modifié la forme de la courbe du profil urétral en région distale, suggérant une absence de stimulation adrénergique dans la partie distale de l'urètre.

Aucune modification urodynamique n'a été observée entre la première et la deuxième semaine de traitement. L'efficacité clinique de l'administration de PPA ou d'éphédrine pourrait dès lors être déterminée après une semaine de traitement.

L'administration de PPA et d'éphédrine augmente la pression artérielle moyenne et diastolique, probablement suite à un accroissement de la résistance vasculaire due à la stimulation des récepteurs α_1 -adrénergiques présents au niveau artério-veineux. L'utilisation de substances α -adrénergiques chez des chiennes souffrant par ailleurs d'une pathologie cardiovasculaire nécessite donc un monitoring régulier, notamment lors d'emploi d'une multi-thérapie susceptible d'induire une tachycardie ou chez des races prédisposées à un tonus vagal exagéré.

Les oestrogènes exogènes agissent essentiellement au niveau du mécanisme sphinctérien urétral, en augmentant la résistance urétrale. Cet effet avait été observé, à une moindre échelle, sous l'influence des oestrogènes endogènes. Les mécanismes responsables restent à déterminer et pourraient inclure une augmentation du nombre de récepteurs α -adrénergiques, de la densité collagénique, de

la vascularisation sinusoïdale urétrale, ou encore un épaissement de la paroi urétrale. Des changements liés à la maturation épithéliale ont d'ailleurs été observés sur les frottis vaginaux des chiennes traitées, suggérant qu'un épaissement de la paroi urétrale pourrait effectivement jouer un rôle. L'ISU étant caractérisée par une diminution de la résistance urétrale, l'action des oestrogènes exogènes au niveau du mécanisme sphinctérien pourrait expliquer leur effet bénéfique dans le traitement de cette pathologie. Par ailleurs, l'augmentation de la surface fonctionnelle observée après le traitement à l'oestriol est due à un accroissement de la courbe de profil urétral dans sa partie distale. Cette observation pourrait suggérer que les oestrogènes puissent également jouer un rôle au niveau de la musculature striée urétrale ou péri-urétrale, de façon comparable au renforcement des muscles du plancher pelvien observé chez la femme après une supplémentation en oestrogènes.

Contrairement aux oestrogènes endogènes, les oestrogènes exogènes n'a pas induit de modification de la fonction vésicale. Cependant, le nombre limité d'animaux ne nous permet pas de tirer des conclusions quant à l'éventuelle absence d'effet de l'oestriol sur la fonction vésicale. De plus, le manque de connaissances des changements structurels vésicaux après la stérilisation rend difficile toute spéculation quant aux changements urodynamiques à attendre après une supplémentation oestrogénique.

L'ajout de PPA à l'administration d'oestriol n'a pas engendré de modifications urodynamiques supplémentaires, comparé au traitement à l'oestriol seul, qui par ailleurs est plus efficace que l'association médicamenteuse pour augmenter la résistance urétrale,

suggérant peut-être un certain degré de désensibilisation des récepteurs oestrogéniques. Ce phénomène a été décrit par Batra et Iosif (1992) qui ont observé, après une augmentation initiale de la densité des récepteurs oestrogéniques, une chute de cette densité après une semaine de traitement. Ils ont également décrit chez le lapin une diminution de l'activité de la peroxydase, marqueur de l'activité oestrogénique, après un traitement prolongé aux oestrogènes.

L'administration d'oestrogènes exogènes n'a entraîné aucune modification morphologique de la portion basse du tractus urogénital. Cette constatation ne corrobore ni l'augmentation de masse tissulaire observée après supplémentation oestrogénique chez le lapin et le rat (Shapiro, 1986 ; Batra et Andersson, 1989 ; Longhurst *et al.*, 1992), ni

l'élargissement du vagin décrit chez la chienne sous l'influence d'oestrogènes exogènes ou endogènes (Sokolowski *et al.*, 1973 ; Holt *et al.*, 1984). Il est possible qu'un traitement d'une durée totale de 2 semaines ne soit pas suffisamment long pour nous permettre d'observer des changements morphologiques chez la chienne, bien que des résultats obtenus après une semaine de supplémentation en oestrogènes aient été validés chez le lapin (Batra et Iosif, 1992 ; Ekstrom *et al.*, 1993).

Les résultats de ce travail laisse entrevoir de nombreuses perspectives d'investigations futures.

Les effets thérapeutiques de l'administration unique de PPA, ainsi que de l'association PPA-oestriol chez des chiennes souffrant d'ISU sont à déterminer.

Les mécanismes par lesquels les oestrogènes augmentent la résistance urétrale, parmi lesquels l'augmentation des récepteurs adrénergiques, de la vascularisation urétrale, et de l'urothélium urétral, sont à investiger respectivement par immunohistochimie, échographie Doppler, et histologie.

L'étude de la distribution des récepteurs urétraux, péri-urétraux et vésicaux, ainsi que leur éventuelle modification en cas de stérilisation, permettra d'interpréter les résultats urodynamiques obtenus au cours de ce travail.

Enfin, l'utilisation de la téléométrie nous permettrait d'acquérir des données importantes sur la physiologie de la miction, nous permettant ainsi de confirmer ou d'infirmer les connaissances physiologiques actuelles de la fonction vésico-urétrale chez la chienne.

REFERENCES

- ARNOLD S., ARNOLD P., HUBLER M., et al. Incontinentia urinae bei der kastriertem hunden: haufigkeit und rassedisposition. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*, 1989a, **131**, 259-263.
- AUGUET M., DELAFLOTTE S., CHABRIER P-E. Different α_1 -adrenoceptor subtypes mediate contraction in rabbit aorta and urethra. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, **287**, 153-161.
- BATRA S., ANDERSSON K.E. Oestrogen-induced changes in muscarinic receptor density and contractile responses in the female rabbit urinary bladder. *Acta Physiol. Scand.*, 1989, **137**, 135-141.
- BATRA S., IOSIF C.S. Effect of estrogen treatment on the peroxydase activity and estrogen receptors in the female rabbit urogenital tissues. *J. Urol.*, 1992, **148**, 935-938.
- BATRA S., BJELLIN L., IOSIF S., et al. Effects of oestrogen and progesterone on the blood flow in the lower urinary tract of the rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, 1985, **123**, 191-194.
- COMBRISSE H., ROBAIN G., 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.
- DIBARTOLA S.P., ADAMS W.M. Urinary incontinence associated with malposition of the urinary bladder. In : Kirk R.W. (ed). Current Veterinary Therapy VIII. Small Animal Practice. W.B. Saunders : Philadelphia, 1983, 1089-1092.
- EKSTROM J., IOSIF C.S., MALMBERG L. Effects of long-term treatment with estrogen and progesterone on in vitro muscle responses of the female rabbit urinary bladder and urethra to autonomic drugs and nerve stimulation. *J. Urol.*, 1993, **150**, 1284-1288.
- ELKIK F., CORVOL P., MILLIEZ P. Progesterone, progestatins and water and sodium metabolism. *Rev. Prat.*, 1981, **31**, 1397-1401.
- HASHIMOTO S., KIGOSHI S., MURAMATSU I. Neurogenic responses of urethra isolated from the dog. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, **213**, 117-123.
- HOLT P.E. Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: prevalence in referred dogs and retrospective analysis of sixty cases. *J. Small Anim. Pract.*, 1985a, **26**, 181-190.
- HOLT P.E. Urinary incontinence in dogs and cats. *Vet. Rec.*, 1990a, **127**, 347-350.
- HOLT P.E., GIBBS C., LATHAM J. An evaluation of positive contrast vaginourethrography as a diagnostic aid in the bitch. *J. Small Anim. Pract.*, 1984, **25**, 531-549.
- KLEVMARK B. Natural pressure-volumes curves and conventional cystometry. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.*, 1999, **201**, 1-4.
- KRAWIEC D.R. Urinary incontinence in dogs and cats. *Mod. Vet. Prat.*, 1988, **69**, 17-24.
- KRAWIEC D.R. Diagnosis and treatment of acquired canine urinary incontinence. *Comp. Anim. Pract.*, 1989, **19**, 12-20.

- KRAWIEC D.R., RUBIN S.I. Urinary incontinence in geriatric dogs. *Compend. Cont. Ed.*, 1985, **7**, 557-566.
- LEVIN R.M., SHOFRER F.S., WEIN A.J. Estrogen-induced alterations in the autonomic responses of the rabbit urinary bladder. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, **215**, 614-618
- LONGHURST P.A., KAUER J., LEGGETT R.E., et al. The influence of ovariectomy and estradiol replacement on urinary bladder function in rats. *J. Urol.*, 1992, **148**, 915-919.
- MODIRIA-R., FREDRICKSON M.G., GILLBERG P.G., et al. Selectivity of oxymetazoline for urethral pressure vs blood pressure in the anaesthetized female rabbit. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2000, **34**, 151-156.
- NICKEL R.F., VAN DEN BROM W.E. Simultaneous diuresis cystourethrometry and multichannel urethral pressure profilometry in continent female dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57**, 1131-1136.
- NICKEL R.F., VAN DEN BROM W.E. Simultaneous diuresis cystourethrometry and multichannel urethral pressure profilometry in female dogs with refractory urinary incontinence. *Am. J. Vet. Res.*, 1997, **58**, 691-696.
- O'BRIEN P.M., SELBY C., SYMONDS E.M. Progesterone, fluid, and electrolytes in premenstrual syndrome. *Br. Med. J.*, 1980, **280**, 1161-1163.
- REICHLER I.M., PFEIFFER E., PICHE C.A., et al. Changes in plasma gonadotropin concentrations and urethral closure pressure in the bitch during the 12 months following ovariectomy. *Theriogenology*, 2004, **62**, 1391-1402.
- SHAPIRO E. Effect of estrogens on the weight and muscarinic cholinergic receptor density of the rabbit bladder and urethra. *J. Urol.*, 1986, **135**, 1084-1087.
- SOKOLOWSKI J.H., ZIMBELMAN R.G., GOYINGS L.S. Canine reproduction: reproductive organs and related structures of the nonparous, parous, and postpartum bitch. *Am. J. Vet. Res.*, 1973, **34**, 1001-1013.
- WOLTERS M., METHFESSEL H.D., GOEPEL C., et al. Computer-assisted virtual urethral pressure profile in the assessment of female genuine stress incontinence. *Obstet. Gynecol.*, 2002, **99**, 69-74.
- Publications issues du travail de thèse
HAMAIDE A., BALLIGAND M., VERSTEGEN J. L'incompétence du sphincter urétral chez la chienne : revue de la littérature. *Ann. Med. Vet.*, 2005, **149**, 75-92.
- HAMAIDE A., VERSTEGEN J., SNAPS F., ONCLIN K., BALLIGAND M. Validation and comparison of the use of diuresis cystometry and retrograde filling cystometry at various infusion rates in female Beagle dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2003, **64**, 574-579.
- HAMAIDE A., VERSTEGEN J., SNAPS F., ONCLIN K., BALLIGAND M. Influence of the estrous cycle on urodynamic and morphometric measurements of the lower portion of the urogenital tract in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2005, **66**, 1075-1083.
- CAROFILIO F., HAMAIDE A., FARNIR F., BALLIGAND M., VERSTEGEN J. Evaluation of the urodynamic and hemodynamic effects of orally administered phenylpropanolamine and ephedrine in female dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2006, **67**, 723-730.
- HAMAIDE A., GRAND J.-G., FARNIR F., LE COULS G., SNAPS F., BALLIGAND M., VERSTEGEN J. Urodynamic and morphologic changes in the lower portion of the urogenital tract after administration of estriol alone and in combination with phenylpropanolamine in intact and spayed bitches. *Am. J. Vet. Res.*, 2006, **67**, 901-908.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par les Fonds Spéciaux pour la Recherche (crédits classiques 1999 et 2002).