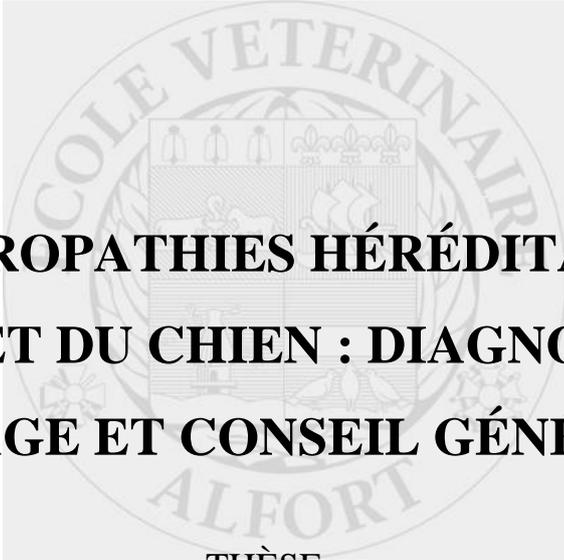


Année 2015



**LES NÉPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES DU
CHAT ET DU CHIEN : DIAGNOSTIC,
DÉPISTAGE ET CONSEIL GÉNÉTIQUE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

Alexane, Marie, Lucie BECHE

Née le 31 mars 1990 à Beaune (Côte-d'Or)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Marie ABITBOL

Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : Christelle MAUREY-GUENEC

Maître de conférences à l'ENVA

Invitée : Fanny PILOT-STORCK

Maître de conférences à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.
 Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CHERMETTE René, CLERIC Bernard, CRESPEAU François, M. COURREAU Jean-François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHOLON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>UNITE DE CARDIOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Yassilidi, Praticien hospitalier - Mme SECHI-TREHIOU Emilie, Praticien hospitalier <p>UNITE DE CLINIQUE EQUINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - Mme BERTONI Lélla, Maître de conférences contractuel - Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Praticien hospitalier <p>UNITE D'IMAGERIE MEDICALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier <p>UNITE DE MEDECINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier - Mme BENCHERKROUN Ghita, Maître de conférences - M. BLOT Stéphane, Professeur* - M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé - Mme FREICHE-LEGROS Valérie, Praticien hospitalier - Mme MAUREY-GUENECH Christelle, Maître de conférences <p>UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences 	<p>DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PARAGON Bernard, Professeur <p>DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences <p>UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier - M. GUILLOT Jacques, Professeur * - Mme MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Mme RISCO CASTILLO Yéronica, Maître de conférences (rattachée au DSBP) <p>UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur - Mme VIATEAU-DUVAL Yéronique, Professeur * - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme STEBLAJ Barbara, Praticien Hospitalier <p>DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier
---	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur <p>UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme DUFOUR Barbara, Professeur* - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel <p>UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur - Mme RAVARY-PLUMBOEN Bérangère, Maître de conférences - Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier 	<p>UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences* - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier <p>UNITE DE ZOOTECNIE, ECONOMIE RURALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ARNE Pascal, Maître de conférences - M. BOSSE Philippe, Professeur* - Mme DE PAULA REIS Aïline, Maître de conférences contractuel - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur - Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier
--	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. CHATEAU Henry, Professeur - Adjoint : Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences

<p>UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. CHATEAU Henry, Professeur* - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences <p>UNITE DE BACTERIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, VIROLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur* - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur <p>UNITE DE BIOCHIMIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* - Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié <p>DISCIPLINE : ETHOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences <p>UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur* 	<p>UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences <p>UNITE DE MANAGEMENT, COMMUNICATION, OUTILS SCIENTIFIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CONAN Mariel, Professeur certifié (Anglais) - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences (Biostatistiques, épidémiologie)* - Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel (Gestion et management) <p>UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. FERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Professeur* <p>UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - M. TIRET Laurent, Professeur *
---	--

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au professeur de l'université de Créteil,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommage respectueux.

A Mme Marie Abitbol,

Maître de conférences en Génétique Médicale et Moléculaire à l'ENVA,
Qui m'a fait l'honneur de diriger ma thèse.

Pour son encadrement, sa gentillesse, sa grande disponibilité et ses conseils avisés
Mes plus sincères remerciements.

A Mme Christelle Maurey,

Maître de conférences en Médecine Interne à l'ENVA.

Pour sa relecture attentive de ma thèse et sa pédagogie.

Pour m'avoir transmis le goût de cette formidable discipline qu'est la médecine interne.

Mes plus sincères remerciements.

A Mme Fanny Pilot-Storck,

Maître de conférences en Physiologie et Thérapeutique à l'ENVA.

Pour sa présence, sa bienveillance et son soutien inestimable durant toute ma scolarité.

Ma plus profonde gratitude.

A mes parents, car je n'en serais pas là sans vous. Pour votre immense amour, pour tout ce que vous faites pour moi, pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises et que je tente de suivre. A mon papa pour ton aide précieuse pour ce travail et ton soutien depuis toujours. A ma maman pour la chance de partager tant de choses avec toi.

A mes frères Stéphane et Pierrick et mes (belles) sœurs Valérie et Lucie, car j'ai tellement de chance de vous avoir. Parce que vous êtes toujours là pour moi. Pour le bonheur de vous voir heureux avec Roxane, Gabriel et Ava.

A ma Marianne, parce qu'avec toi, le mot amitié prend tout son sens.

A ma Mamie, pour l'amour que tu nous as transmis et pour avoir soudé notre grande famille.

A tous mes cousins, tantes et oncles, car je suis consciente de la chance d'avoir une famille si unie et présente les uns pour les autres. Tout particulièrement à Pierre-Antoine et Jean pour tous ces bons moments partagés ensemble, nos aventures et notre imagination sans limites.

A tous ceux qui nous ont quittés trop tôt, nous ne vous oublions pas.

A Sandra, pour ces mémorables soirées alforiennes, tout plein de bonheur pour l'année prochaine!

A Fiona, Marie, Marion, Céline, Lucille, Aude, Clémence, Juliette, Amandine, Alexandre, Eloi, Camille, Morgane, Sandrine, Kenneth pour tous ces moments partagés plus ou moins studieux durant ces cinq années... Très bonne continuation à vous tous.

Au cabaret de Véto Alfort pour le plaisir de danser et toutes ces folles représentations.

Aux bios, pour ces deux années de prépa pas si difficiles avec vous et en particulier à Charles-Edouard pour les allers-retours à la bibliothèque de Besac.

A mon Walid, que de chemin parcouru depuis la sixième mais toujours là. Tout plein de bonheur pour l'avenir.

A Falbala, Filou, Ulysse, Jasmine, Hugo, Cannelle, Othello, Robin, Elphy, Houna, Dungo, Noé, Vendrome, Kookaï, Natif, Jameson, Carla, Epicure, Stelle, Contine, Hélios et Quitus pour votre amour et votre fidélité inconditionnelle, pour m'avoir toujours accompagnée et donner de magnifiques sensations.

A Iris dont j'ai eu la chance de m'occuper au CHUVA et qui a inspiré cette thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
PARTIE 1 : PRESENTATION GENERALE DU REIN ET DES MALADIES HEREDITAIRES	21
I/ Présentation générale du rein	23
A) L'anatomie et l'histologie du rein	23
1. La localisation et l'anatomie externe du rein (Clarkson et Fletcher, 2011)	23
2. L'architecture interne du rein (Clarkson et Fletcher, 2011)	24
3. La description histologique du rein	25
B) La physiologie rénale (Brown, 2011)	29
II/ Les maladies héréditaires	33
A) Définition des maladies héréditaires	33
B) Les différents modes de transmission des maladies monogéniques	33
1. Mode de transmission autosomique récessif	33
2. Mode de transmission autosomique dominant	34
3. Mode de transmission récessif lié à l'X	35
4. Mode de transmission dominant lié à l'X	36
5. Mode de transmission lié à l'Y	36
6. Mode de transmission maternel	37
C) Diagnostic et dépistage des maladies héréditaires	37
1. Utilisation du test génétique	37
2. Choix du test génétique	38
3. Conseil génétique	38
3.1 Maladie autosomique récessive	39
3.2 Maladie autosomique dominante	39
3.3 Maladie récessive liée à l'X	39
3.4 Maladie dominante liée à l'X	40
PARTIE 2 : LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES DU CHAT.....	41
I/ L'amyloïdose rénale	43
A) Définition, présentation clinique et diagnostic	43
1. Définition	43
1.1 Composition et structure de l'amyloïde	43
1.2 Pathogénie de l'amyloïdose réactive systémique	44
2. Présentation clinique	45
3. Diagnostic	45

3.1 Examens biologiques	45
3.2 Examens d'imagerie médicale.....	46
3.2.1 Radiographie.....	46
3.2.2 Méthode scintigraphique	46
3.3 Examen anatomopathologique	46
3.3.1 Lésions macroscopiques	47
3.3.2 Lésions histologiques	48
B) Etude spécifique des amyloïdoses rénales familiales.....	50
1. L'amyloïdose rénale de l'Abyssin.....	50
1.1 Présentation clinique.....	50
1.2 Mise en évidence du type d'amyloïdose.....	50
1.3 Analyse clinique et histologique.....	52
1.4 Pathogénie de l'amyloïdose rénale de l'Abyssin	52
1.5 Aspect génétique	53
1.5.1 Analyse des pedigrees	53
1.5.2 Actualités.....	55
2. L'amyloïdose des Siamois et Orientaux.....	55
2.1 Présentation clinique.....	55
2.2 Diagnostic.....	56
2.2.1 Examens biologiques	56
2.2.2 Examens d'imagerie	56
2.2.3 Laparotomie exploratrice et examen post-mortem	56
2.2.4 Examen anatomopathologique	56
2.3 Caractérisation de la nature de l'amyloïde.....	57
2.4 Aspect génétique	58
2.4.1 Mode de transmission	58
2.4.2 Actualités.....	58
II/ La polykystose rénale du chat Persan et des races apparentées	59
A) Définition	59
B) Présentation clinique	60
C) Pathogénie	60
D) Diagnostic	61
1. Examens biologiques	61
2. Examens d'imagerie	61
3. Examen anatomopathologique	63
4. Test génétique de dépistage	65
E) Aspect génétique.....	65
1. Découverte et confirmation du mode de transmission (1996).....	65
2. Mise en évidence de la région PKD1 responsable	67
3. Identification de la mutation dans le gène <i>PKD1</i> et élaboration de tests génétiques	68
3.1 Identification de la mutation et test génétique PCR-RFLP.....	68
3.2 Test génétique par PCR en temps réel avec sonde Taqman®.....	69
3.3 Test génétique par PCR en temps réel avec sondes FRET	70
3.4 Test génétique par ARMS PCR.....	70
4. Corrélation phénotype/génotype.....	70
5. Evolution de la prévalence chez le Persan	71
6. Schéma de sélection et conseils aux éleveurs pour le Persan et l'Exotic Shorthair	73

7.La PKD dans les autres races et questionnement sur une éventuelle hétérogénéité génétique.....	73
7.1Présence de la mutation PKD1 chez d'autres races	73
7.2La PKD féline : une maladie génétiquement hétérogène ?	74
III/ Les urolithiases.....	77
A)Définition, présentation clinique et diagnostic	77
1.Définition.....	77
2.Présentation clinique.....	77
3.Diagnostic.....	78
B)Les urolithiases liées à un défaut génétique	79
1. L'hyperoxalurie primaire	79
1.1Définition.....	79
1.2Présentation clinique.....	80
1.3Diagnostic.....	80
1.3.1Examens biologiques	80
1.3.2Examen électromyographique.....	81
1.3.3Examen anatomopathologique	81
1.3.4Diagnostic différentiel.....	82
1.4Pathogénie	82
1.5Aspect génétique	85
1.5.1Mode de transmission	85
1.5.2Mise en évidence de la mutation responsable de l'hyperoxalurie primaire féline.....	85
2.La xanthinurie	87
2.1Définition.....	87
2.2Métabolisme des purines	88
2.3Présentation clinique.....	89
2.4Diagnostic.....	89
2.4.1Examens biologiques	90
2.4.2Examens d'imagerie	91
2.4.3Mise en évidence de la nature des lithiases	91
2.4.4Examen anatomopathologique	92
2.5Pathogénie	92
2.6Aspect génétique	92
2.6.1Comparaison avec les autres espèces	92
2.6.2Evaluation d'un gène candidat pour la xanthinurie féline	93
3.La cystinurie.....	94
3.1Définition.....	94
3.2Présentation clinique.....	94
3.3Diagnostic.....	95
3.4Aspect génétique	95
IV) le Ragdoll: une race prédisposée aux maladies rénales.....	97
PARTIE 3 : LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES DU CHIEN	99
I/ Les anomalies de développement et anomalie vasculaire	101
A)L'organogénèse du rein (Sinowatz, 2010)	101

B)La dysplasie rénale.....	102
1.Définition.....	102
2.Présentation clinique.....	102
3.Diagnostic.....	103
3.1Examens biologiques	103
3.2Examens d'imagerie	103
3.3Examen anatomopathologique	104
4.Aspect génétique	106
C)La télangiectasie du Pembroke Welsh Corgi (Moore et Thornton, 1983)	107
1.Définition.....	107
2.Présentation clinique.....	107
3.Diagnostic.....	108
3.1Examens biologiques	108
3.2Examen anatomopathologique	108
4.Aspect génétique	108
II/ Les glomérulopathies familiales	109
A)Définition, présentation clinique et diagnostic	109
1.Définition.....	109
2.Présentation clinique et examens biologiques	109
3.Diagnostic des glomérulopathies familiales (Vaden, 2010)	111
B)Les glomérulopathies héréditaires	112
1.Les glomérulonéphrites.....	112
1.1La glomérulonéphrite membranoproliférative	112
1.1.1Description	112
1.1.2La glomérulonéphrite membranoproliférative du Bouvier Bernois.....	113
1.1.3La glomérulonéphrite membranoproliférative de l'Epagneul Breton.....	116
1.2La néphropathie membraneuse	118
1.2.1Description	118
1.2.2La néphropathie membraneuse du Doberman	120
2.La glomérulosclérose segmentaire focale	123
2.1Description	123
2.2La glomérulosclérose segmentaire focale du Terrier Irlandais à poil doux....	123
2.3La glomérulosclérose segmentaire focale du Bullmastiff.....	127
3.Les néphrites héréditaires, une anomalie du collagène IV	128
3.1Description des néphrites héréditaires.....	128
3.1.1Définition.....	128
3.1.2Le collagène de type IV	129
3.1.3Présentation clinique.....	129
3.1.4Examen histologique.....	130
3.1.5Aspect génétique	132
3.2La néphrite héréditaire liée au chromosome X du Samoyède	133
3.3La néphrite héréditaire liée au chromosome X des chiens américains originaire de la ville de Navasota.....	138
3.4La néphrite héréditaire autosomique récessive du Cocker Anglais.....	139
3.5La néphrite héréditaire autosomique récessive du Springer Anglais	143
3.6La néphrite héréditaire autosomique dominante du Bull Terrier et du Dalmatien.....	145
3.7Autres races touchées par les néphrites héréditaires	150

4.Cas particuliers	151
4.1La glomérulopathie juvénile du Dogue de Bordeaux (Lavoué <i>et al.</i> , 2010)	151
4.2La glomérulopathie juvénile du Terre-Neuve (Koeman et al., 1994)	153
5.L'amyloïdose rénale	155
5.1Description de l'amyloïdose rénale.....	155
5.2L'amyloïdose rénale du Beagle (Bowles et Mosier, 1992)	155
5.3L'amyloïdose rénale du Foxhound Anglais (Mason et Day, 1996).....	156
5.4L'amyloïdose rénale du Shar Pei	157
III/ Tubulopathies familiales	163
A)Définition	163
B)Les tubulopathies héréditaires.....	163
1.Le syndrome de Fanconi du Basenji	163
2.La cystinurie.....	165
2.1Description	165
2.1.1Définition.....	165
2.1.2Présentation clinique.....	166
2.1.3Diagnostic.....	166
2.1.4Pathogénie	167
2.2La cystinurie du Terre-Neuve.....	168
2.3La cystinurie du Bulldog Anglais et du Bouledogue Français.....	169
2.4La cystinurie du Labrador Retriever, du Bouvier Australien et du Pinscher nain.....	170
IV/ La polykystose rénale	175
A)Définition	175
B)Les polykystoses rénales héréditaires.....	175
1.La polykystose rénale du Bull Terrier.....	175
1.1Présentation clinique.....	175
1.2Diagnostic.....	176
1.2.1Examens biologiques	176
1.2.2Examens d'imagerie	176
1.2.3Examen anatomopathologique	176
1.3Aspect génétique	178
2.La polykystose rénale du Cairn Terrier et du West Highland White Terrier.....	180
2.1Présentation clinique.....	180
2.2Diagnostic.....	180
2.2.1Examens biologiques	180
2.2.2Examens d'imagerie	181
2.2.3Examen anatomopathologique	181
2.3Aspect génétique	181
V/ Le cystadénocarcinome rénal du Berger Allemand	183
A)Présentation clinique	183
B)Diagnostic	183
1.Examens biologiques	183
2.Examens d'imagerie	183
3.Examen anatomopathologique	185
C)Aspect génétique	189

VI/ La néphropathie juvénile du Boxer	191
A)Présentation clinique	191
B)Diagnostic	191
1.Examens biologiques	191
2.Examens d'imagerie	191
3.Examen anatomopathologique	192
C)Aspect génétique	194
VII/ Les urolithiases	197
A)Présentation.....	197
B)Les urolithiases liées à un défaut génétique	197
1.L'hyperuricosurie.....	197
1.1Définition.....	198
1.1.1Le métabolisme des purines	198
1.1.2Diagnostic.....	198
1.2L'hyperuricosurie du Dalmatien	199
1.2.1Description	199
1.2.2Pathogénie	199
1.2.3Aspect génétique	200
1.3L'hyperuricosurie du Bulldog Anglais et du Terrier noir russe	203
1.4L'hyperuricosurie des autres races	204
2.L'hyperoxalurie primaire	205
2.1Définition.....	205
2.2L'hyperoxalurie primaire du Coton de Tuléar	205
2.2.1Présentation clinique et examen nécropsique.....	205
2.2.2Aspect génétique	206
3.L'hyperxanthinurie primaire	207
3.1Définition.....	207
3.2La xanthinurie primaire du Cavalier King Charles et du Teckel	207
3.2.1Présentation clinique.....	207
3.2.2Aspect génétique	208
CONCLUSION.....	211
BIBLIOGRAPHIE.....	213
ANNEXE.....	233

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie externe du rein.....	23
Figure 2 : Localisation radiographique des reins chez le chien.....	24
Figure 3 : Coupe sagittale du rein (d'après Degueurce et Robert, 2010).....	24
Figure 4 : Schéma du corpuscule rénal (d'après Mescher, 2009).....	26
Figure 5 : Schéma du filtre glomérulaire avec visualisation des trois couches : endothélium, membrane basale et podocyte (d'après Mescher, 2009).....	26
Figure 6 : Ultrastructure du filtre glomérulaire.	27
Figure 7 : Schéma du tube urinaire.....	28
Figure 8 : Schéma des principaux transferts de réabsorption tubulaire (d'après Combrisson, 2010).....	31
Figure 9 : Schémas des principaux transferts de sécrétion tubulaire (d'après Combrisson, 2010).....	32
Figure 10 : Mode de transmission autosomique récessif (d'après Strachan et Read, 1998).....	34
Figure 11 : Mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète (d'après Strachan et Read, 1998).....	35
Figure 12 : Mode de transmission récessif lié à l'X (d'après Strachan et Read, 1998).....	35
Figure 13 : Mode de transmission dominant lié à l'X (d'après Strachan et Read, 1998).....	36
Figure 14 : Mode de transmission lié à l'Y (d'après Strachan et Read, 1998).....	36
Figure 15 : Schéma de l'organisation des fibrilles d'amyloïde en feuillet plissé bêta (d'après DiBartola et Benson, 1989).....	44
Figure 16 : Aspect de l'amyloïde colorée au rouge congo dans des glomérules rénaux (d'après Fontaine, 2012).....	47
Figure 17 : Apparence de l'amyloïde déposée dans la médullaire d'un rein d'Abyssin après teinte au Lugol (d'après DiBartola, 1995).....	47
Figure 18 : Dépôts d'amyloïde interstitiels et sous-épithéliaux dans un tube collecteur.....	48

Figure 19 : Glomérule avec dépôts d'amyloïde mésangiaux et sous-épithéliaux (A) (d'après Boyce <i>et al.</i> , 1984).....	49
Figure 20 : Nécrose papillaire (NP) associée à des dépôts amyloïdes (A) (HE), (d'après Boyce <i>et al.</i> , 1984).....	49
Figure 21 : Pathogénie de l'amyloïdose.....	53
Figure 22 : Pedigree de chats Abyssins atteints d'amyloïdose rénale.....	54
Figure 23 : Comparaison de la séquence d'acides aminés de la protéine amyloïde AA du chat Abyssin, du chat domestique (DSH) et du chat Siamois (d'après van der Linde-Sipman <i>et al.</i> , 1997).....	57
Figure 24 : Comparaison de la séquence d'acides-aminés de la protéine amyloïde AA chez plusieurs espèces (d'après Niewold <i>et al.</i> , 1999).....	58
Figure 25 : Images d'échographie chez un chat sain et des chats atteints de polykystose rénale.....	63
Figure 26 : Rein polykystique.....	64
Figure 27 : Examen histologique de rein de chat atteint de polykystose rénale.....	65
Figure 28 : Pedigree de la colonie de chats atteints de PKD créée par Biller <i>et al.</i> (1996)	66
Figure 29 : Analyse RFLP pour la mutation PKD1 féline. Amplification de l'exon 29 et digestion par l'enzyme de restriction <i>MLY1</i>	69
Figure 30 : Pedigree des chats Maine Coons sélectionnés pour l'étude de Gendron <i>et al.</i> (2013).....	75
Figure 31 : Cristaux d'oxalate de calcium dans le rein visualisés sous lumière polarisée (coloration hématoxyline-éosine, *400) (d'après De Lorenzi <i>et al.</i> , 2005).....	81
Figure 32 : Tuméfaction d'un axone proximal dans la corne ventrale de la moelle épinière (coloration hématoxyline-éosine, *90) (McKerrel <i>et al.</i> , 1991)..	82
Figure 33 : Métabolisme supposé du glyoxylate dans les cellules hépatiques du chat et de l'homme.....	84
Figure 34 : Pedigree de chats atteints d'hyperoxalurie primaire.....	85
Figure 35 : Séquence nucléotidique de l'extrémité 3' de l'intron 4 et de l'extrémité 5' de l'exon 5.....	86

Figure 36 : Electrophorèse des amplicons d'ADNc des exons 4 à 7 du gène <i>GRHPR</i>	86
Figure 37 : Comparaison de la protéine GRHPR humaine, de la protéine GRHPR féline présumée d'un chat non affecté (cat wt) et de la protéine GRHPR féline présumée d'un chat affecté (cat -).....	87
Figure 38 : Métabolisme des purines (d'après Benchekroun et Maurey-Guenec, 2012)	88
Figure 39 : Urolithiase composée de 95 % de xanthine (d'après Tsuchida <i>et al.</i> , 2007)	91
Figure 40 : Localisation du SNP A/G matérialisé par la flèche et site de restriction de <i>Pst1</i> souligné.	93
Figure 41 : Chromatogramme de l'exon 8 du gène <i>SLC3A1</i> d'un chat indemne et du chat atteint de cystinurie montrant la mutation responsable d'un changement d'acide aminé. (d'après Mizukami <i>et al.</i> , 2015).....	96
Figure 42 : Organogénèse du rein (d'après Barone, 2001).....	101
Figure 43 : Apparence échographique de reins dysplasiques atteints à des stades différents de la maladie.....	103
Figure 44 : Reins dysplasiques d'un Schnauzer miniature atteint de dysplasie rénale montrant une surface irrégulière (d'après Morton <i>et al.</i> , 1990)	104
Figure 45 : Anomalies dysplasiques primaires.	105
Figure 46 : Schémas des lésions glomérulaires des glomérulonéphrites membranoprolifératives de type I en haut et de type II en bas (d'après Brocheriou, 2010).....	113
Figure 47 : Glomérules de Bouvier Bernois atteints de glomérulonéphrites membranoprolifératives.	114
Figure 48 : Aspect lobulé du glomérule et épaissement des parois des capillaires glomérulaires observés au microscope optique chez un chien de 8 ans déficient en facteur C3 du complément (d'après Cork <i>et al.</i> , 1991).....	117
Figure 49 : Les 4 étapes de la progression de la néphropathie membraneuse.....	119
Figure 50 : Stade 2 de la néphropathie membraneuse.....	121
Figure 51 : Coupes histologiques de reins de chiens SCWT atteint de glomérulosclérose segmentaire focale.....	124
Figure 52 : Pedigree des Bullmastiffs atteints de glomérulopathies.	128
Figure 53 : Comparaison de l'aspect d'un capillaire glomérulaire entre un chien atteint de néphrite héréditaire et un chien normal.....	131

Figure 54 : Capillaire glomérulaire observé au microscope électronique chez un Samoyède mâle de un mois atteint de néphrite héréditaire.	134
Figure 55 : Portion de membrane basale glomérulaire présentant une division en plusieurs couches de la <i>lamina densa</i> accompagnée de dépôts de particules électroniquement denses chez un chien mâle Samoyède de 2 mois (tête de flèche) (d'après Jansen <i>et al.</i> , 1986).....	135
Figure 56 : Glomérule chez un chien Samoyède mâle de 4 mois observé au microscope électronique montrant l'épaississement et la division d'un capillaire glomérulaire isolé (flèche) et un dépôt de fibrine dans l'espace capsulaire (tête de flèche) (d'après Jansen <i>et al.</i> , 1986a).....	136
Figure 57 : Glomérule observé au microscope optique d'un Cocker Anglais de 6mois affecté présentant une prolifération mésangiale (flèche) (d'après Lees <i>et al.</i> , 1998b)	140
Figure 58 : Comparaison de l'aspect des glomérules observés au microscope électronique entre un chien non affecté et un Cocker Anglais atteint de néphrite héréditaire.....	141
Figure 59 : Immunomarquage des glomérules pour les différentes chaînes du collagène IV.....	142
Figure 60 : Diagramme du gène <i>COL4A4</i> présentant la mutation responsable de la néphrite héréditaire chez le Springer Anglais.	145
Figure 61 : Persistance d'un glomérule immature chez un chien Bull Terrier adulte affecté de néphrite héréditaire (d'après Hood <i>et al.</i> , 2002a)	147
Figure 62 : Glomérule sclérotique chez un chien Bull Terrier adulte atteint de néphrite héréditaire avec une fonction rénale normale (d'après Hood <i>et al.</i> , 2002a)	147
Figure 63 : Rein d'un Bull Terrier adulte atteint de néphrite héréditaire avec une fonction rénale anormale présentant un réseau glomérulaire capillaire élargi (flèche), une atrophie glomérulaire, une dilatation capsulaire, une fibrose périglomérulaire et interstitielle et une dilatation kystique de l'espace de Bowman (d'après Hood <i>et al.</i> , 2002a).....	148
Figure 64 : Membrane basale glomérulaire de Dalmatiens atteints de néphrite héréditaire observée en microscopie électronique.	149
Figure 65 : Tissu rénal d'un Beagle adulte observé au microscope électronique présentant une membrane basale avec plusieurs couches et épaissie (flèches) (d'après Rha <i>et al.</i> , 2000).....	150

Figure 66: Coupe sagittale d'un rein de Dogue de Bordeaux affecté de glomérulopathie juvénile. De nombreux petits kystes sont visibles dans le cortex (d'après Lavoué <i>et al.</i> , 2010)	151
Figure 67 : Atrophie kystique glomérulaire dans le cortex d'un rein affecté (flèche). Le réseau capillaire est absent dans plusieurs glomérules (*) (d'après Lavoué <i>et al.</i> , 2010)	152
Figure 68 : Lésions rénales observées au microscope électronique chez deux Terre-Neuve souffrant de glomérulopathie juvénile.....	154
Figure 69 : Glomérule (gauche) et médullaire rénale (droite) d'un chien atteint d'amyloïdose rénale avec coloration au rouge congo et observés en lumière polarisée. Les flèches indiquent les dépôts de substance amyloïde (d'après Rivas <i>et al.</i> , 1992)	159
Figure 70 : (A-C) Phénotype du Shar Pei issu d'une forte sélection pour une peau épaissie et ridée (D) Aspect ancestral du Shar Pei encore communément rencontré en Chine (d'après Olsson <i>et al.</i> , 2011).....	160
Figure 71 : Manhattan Plot des zones d'hétérozygotie réduite dans le génome des Shar Pei (d'après Olsson <i>et al.</i> , 2011)	160
Figure 72 : Expression des gènes <i>ELMO1</i> , <i>AOAH</i> , <i>IL6</i> et <i>HAS2</i> dans des biopsies rénales contenant la substance amyloïde ou non (d'après Olsson <i>et al.</i> , 2013)	162
Figure 73 : Cristaux de cystine observés à l'examen du sédiment urinaire (d'après Benchekroun et Maurey-Guenec, 2012).....	166
Figure 74 : Mutations faux-sens des gènes <i>SLC3A1</i> et <i>SLC7A9</i> observées chez le Bulldog Anglais et le Bouledogue Français.....	170
Figure 75 : Chromatogrammes exposant les mutations et leur conséquence sur la séquence primaire des protéines pour la cystinurie du Labrador Retriever, du Bouvier Australien et du Pinscher nain.....	171
Figure 76 : Rein de Bull Terrier atteint de polykystose rénale présentant de multiples kystes au sein du parenchyme (flèche longue) et de la médullaire (flèche courte) (d'après Burrows <i>et al.</i> , 1994)	177
Figure 77 : Kyste rénal chez un chien Bull Terrier atteint de polykystose rénale, contenant des cellules dégénérées et des macrophages. (d'après O'Leary <i>et al.</i> , 2002)	177
Figure 78 : Pedigree de Bull Terrier affecté par la polykystose rénale (d'après Burrows <i>et al.</i> , 1994)	179

Figure 79 : Reins et foie d'un chien Cairn Terrier atteint de polykystose rénale montrant les nombreux kystes présents dans ces deux organes (d'après McKenna et Carpenter, 1980)	181
Figure 80 : Pedigree des deux portées de Cairn Terrier atteints de polykystose rénale montrant l'existence d'ancêtres communs.	182
Figure 81 : Examen d'imagerie chez des Bergers Allemands atteints de cystadénocarcinome rénal	184
Figure 82 : Scanner d'un Berger Allemand atteint de cystadénocarcinome.....	185
Figure 83 : Rein de taille augmenté avec nombreux kystes.	186
Figure 84 : Multiples nodules cutanés avec une alopecie, des ulcérations et une inflammation secondaire (d'après Lium et Moe, 1985)	187
Figure 85 : Utérus présentant de multiples léiomyomes (d'après Lium et Moe, 1985)	187
Figure 86 : Prolifération épithéliale intratubulaire et formation d'un kyste dans le cortex rénal (d'après Lium et Moe, 1985)	188
Figure 87 : Fibres de collagène denses et bien différenciées d'un nodule sous-cutané (d'après Lium et Moe, 1986).....	189
Figure 88 : Coupe d'un rein de Boxer atteint de néphropathie juvénile (d'après Kolbjornsen <i>et al.</i> , 2008)	192
Figure 89 : Coupe sagittale d'un rein d'un Boxer souffrant de néphropathie juvénile et présentant de très nombreux kystes à la jonction cortico-médullaire (d'après Basile <i>et al.</i> , 2011).....	192
Figure 90 : Coupe histologique de reins de Boxer atteint de néphropathie juvénile.	193
Figure 91 : Glomérule immature chez un Boxer atteint de néphropathie juvénile (d'après Kolbjornsen <i>et al.</i> , 2008)	194
Figure 92 : Calculs d'urates d'ammonium	198
Figure 93 : Rapport acide urique urinaire/créatinine urinaire selon les différents génotypes au locus de l'hyperuricosurie (<i>huu</i>) (d'après Bannasch et Henthorn, 2009).....	201
Figure 94 : Modèle caractéristique du chien Dalmatien (d'après Bannasch <i>et al.</i> , 2008)	201
Figure 95 : Chromatogramme d'une séquence du gène <i>SLC2A9</i> chez un chien non Dalmatien (+/+), un chien produit du backcross hétérozygote (<i>huu/+</i>) et un Dalmatien (<i>huu/huu</i>).....	202

Figure 96 : Nombreux cristaux d'oxalate dans les tubules rénaux (flèche) associés à une nécrose de l'épithélium (d'après Vidgren *et al.*, 2011).....206

Figure 97 : Chromatogramme de la mutation de l'exon 2 du gène *AGXT* chez un chien affecté (a), un chien porteur (b) et un chien sain (c) (d'après Vidgren *et al.*, 2011).....206

Figure 98 : Calcul de xanthine (d'après Flegel *et al.*, 1998).....208

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Séquences comparées des acides aminés de la protéine AA chez différentes espèces (d'après DiBartola <i>et al.</i> , 1985).....	51
Tableau 2 : Résultats de chaque famille pour l'analyse de liaison entre le marqueur FCA476 et le phénotype de la maladie PKD.....	68
Tableau 3 : Comparaison du test génétique PCR en temps réel, du test génétique PCR-RFLP et de l'échographie pour le dépistage de la PKD féline (d'après Helms <i>et al.</i> , 2007b).....	69
Tableau 4 : Evolution de la prévalence de la PKD chez les chats Persan et Exotic Shorthair.....	72
Tableau 5 : Comparaison des taux de purines sanguins et urinaires dans plusieurs études concernant des chats atteints de xanthinurie primaire.....	89
Tableau 6 : Distribution des allèles du SNP A/G (A/G) chez les chats contrôles (d'après Tsuchida <i>et al.</i> , 2007).....	93
Tableau 7 : Présentation des quatre néphrites héréditaires dont la mutation causale a été mise en évidence (d'après Lees, 2013).....	132
Tableau 8 : Taux urinaires de cystine et d'autres acides-aminés chez des chiens indemnes et cystinuriques (d'après Bannasch et Hanthorn, 2009).....	168
Tableau 9 : Nouvelle classification de la cystinurie chez le chien (COLA : Cystine, Ornithine, Lysine, Arginine) (d'après Brons <i>et al.</i> , 2013).....	173
Tableau 10 : Concentration en acide urique dans le sérum et l'urine chez le Dalmatien, d'autres races de chien et l'homme (d'après Bannasch et Henthorn, 2009).....	199

LISTE DES ABREVIATIONS

A	Adénine
AA	Amyloid associated protein
ADH	Hormone antidiurétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
ADPKD	Polykystose rénale forme autosomique dominante (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease)
AGXT	Gène <i>Alanine-glyoxylate aminotransferase</i>
AL	Amyloid light chains
ALAT	Alanine aminotransferase
AOAH	Gène <i>Acyloxyacyl Hydrolase</i>
ARMS	Amplification refractory mutation system
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ATP	Adénosine triphosphate
BHD	Gène <i>Birt-Hogg-Dubé</i>
C	Cytosine
C3	Gène <i>Complement component 3</i>
C3	Fraction 3 du complément
Cl-	Chlore
COL4A1	Gène <i>Collagen, Type IV, Alpha 1</i>
COL4A2	Gène <i>Collagen, Type IV, Alpha 2</i>
COL4A3	Gène <i>Collagen, Type IV, Alpha 3</i>
COL4A4	Gène <i>Collagen, Type IV, Alpha 4</i>
COL4A5	Gène <i>Collagen, Type IV, Alpha 5</i>
COL4A6	Gène <i>Collagen, Type IV, Alpha 6</i>
COLA	Cystine, Ornithine, Lysine, Arginine
COX-2	Gène codant la cyclooxygénase-2
DSH	Chat domestique (domestic shorthair)
ELMO 1	Gène <i>Engulfment and Cell Motility 1</i>
EPO	Erythropoïétine
FAN1	Gène <i>Fanconi Associated Nuclease 1</i>
FLCN	Gène <i>Folliculin</i>
FMF	Fièvre méditerranéenne familiale
FRET	Fluorescent resonance energy transfert
G	Guanine
GRHPR	Gène <i>glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase</i>
H+	Hydrogène
HAD	Hormone antidiurétique
HAS 2	Gène <i>Hyaluronan synthase 2</i>
HAS1	Acide hyaluronique synthétase 1
HAS2	Acide hyaluronique synthétase 2
HAS3	Acide hyaluronique synthétase 3
HCO3-	Bicarbonate
HDL	High density lipoproteins
huu	Locus de l'hyperuricosurie
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IL1	Interleukine 1

IL6	Gène <i>Interleukin 6</i>
IRC	Insuffisance rénale chronique
K+	Potassium
Kb	Kilobase
KIRREL 2	Gène <i>kin of IRRE like 2</i>
LOD	Logarithm of odds
MHz	Mégahertz
MYH9	Gène <i>Myosin heavy chain 9</i>
Na+	Sodium
NaCl	Chlorure de sodium
NCSU	Université de Caroline du Nord
Nek 8	Gène <i>nimA-related kinase 8</i>
NPHS1	Gène <i>Nephrosis 1, Congenital, Finnish Type (Nephrin)</i>
OMIA	Online mendelian inheritance in animals
pANCA	Périnucléar antineutrophilic cytoplasmic antybodies
Pb	Paire de bases
PCR	Réaction par polymérisation en chaîne (polymerase chain reaction)
pH	Potentiel hydrogène
PHKD1	Gène <i>Polycystic kidney and hepatic disease 1</i>
PKD	Polykystose rénale (polycystic kidney disease)
PKD1	Gène <i>Polycystic kidney disease 1</i>
PKD2	Gène <i>Polycystic kidney disease 2</i>
PLAT	Polycystine 1 lipoxigénase alpha toxine
PLE	Protéin losing enteropathy
PLN	Protein losing nephropathy
PUPD	Polyuro-polydipsie
RCND	Renal Cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis
RFLP	Polymorphisme de longueur des fragments de restriction (restriction fragment length polymorphism)
RPCU	Rapport protéine/créatinine urinaire
RT-PCR	Réaction par polymérisation en chaîne après transcription inverse (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
SAA	Sérum associated amyloid
SAP	Sérum Amyloïd P component
SCWT	Soft Coated Wheaten Terrier
SLC2A9	Gène <i>Solute Carrier Family 2, Member 9</i>
SLC3A1	Gène <i>Solute Carrier Family 3, Member 1</i>
SLC7A9	Gène <i>Solute Carrier Family 7, Member 9</i>
SNP	Single nucleotide polymorphism
SRAA	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
T	Thymine
Th1	Cellule T-helper type 1
Th2	Cellule T-helper type 2
TNF	Tumor necrosis factor
USA	Etats Unis D'Amérique
XDH	Gène <i>Xanthine dehydrogenase</i>

INTRODUCTION

L'importance des maladies héréditaires chez les espèces canines et félines est aujourd'hui tout à fait reconnue au sein de la profession vétérinaire. La sélection génétique réalisée sur les carnivores domestiques, et tout particulièrement sur le chien, a permis de créer une incroyable diversité de races se définissant chacune par des caractères morphologiques propres. Cette sélection stricte a cependant souvent mené à la conservation de caractères non souhaités. Des maladies héréditaires font désormais partie du patrimoine génétique de nombreuses races.

Les maladies héréditaires sont aujourd'hui de mieux en mieux appréhendées en médecine vétérinaire du fait de l'évolution des connaissances sur le génome du chien et du chat et du développement de méthodes de génétique moléculaire avancées permettant entre autres l'étude et l'identification des mutations responsables de ces maladies. C'est à partir de ces découvertes que des tests génétiques peuvent être mis en place, permettant de connaître le statut d'un animal pour une maladie héréditaire. Ces tests représentent pour le vétérinaire praticien un outil supplémentaire de diagnostic et de dépistage des maladies héréditaires et sont essentiels pour adapter au mieux la conduite d'élevage afin de prévenir la production d'animaux malades et espérer aboutir à terme à l'éradication des maladies pour chacune des races concernées.

De nombreuses néphropathies héréditaires ont été décrites chez le chien et le chat et les progrès en génétique de ces dernières années ont permis pour certaines d'entre elles de mieux appréhender leur mode de transmission, leur pathogénie voire de connaître la mutation responsable de la maladie. Ces néphropathies héréditaires sont de nature très diverses (glomérulopathie, anomalie de développement, tubulopathie, urolithiase,...) et se caractérisent le plus souvent par une insuffisance rénale chronique qui apparaît chez les animaux à un jeune âge. Si leur sévérité et leur mode de progression est variable, ces maladies sont pour la plupart fatales, soulignant l'importance et la nécessité de leur éradication. Le vétérinaire praticien a alors un rôle capital de conseil et doit encourager leur dépistage chez les races à risque.

Ce travail réalise une synthèse des connaissances acquises sur les néphropathies du chien et du chat pour lesquelles une origine héréditaire a pu être démontrée ou fortement suspectée. Il propose une aide pour le vétérinaire praticien concernant les particularités de ces maladies, les races prédisposées, les mutations responsables lorsqu'elles ont pu être mises en évidence et les tests ADN disponibles.

Après une présentation générale concernant l'anatomie, la biologie du rein et les maladies héréditaires, ce travail s'intéresse dans un premier temps aux néphropathies héréditaires décrites chez le chat puis à celles décrites dans l'espèce canine avant de conclure par un tableau récapitulatif de toutes ces maladies précisant la ou les races concernées, le mode de transmission, le gène porteur de la mutation et s'il existe le test génétique.

**PARTIE 1 : PRESENTATION GENERALE DU REIN ET DES MALADIES
HEREDITAIRES**

I/ PRESENTATION GENERALE DU REIN

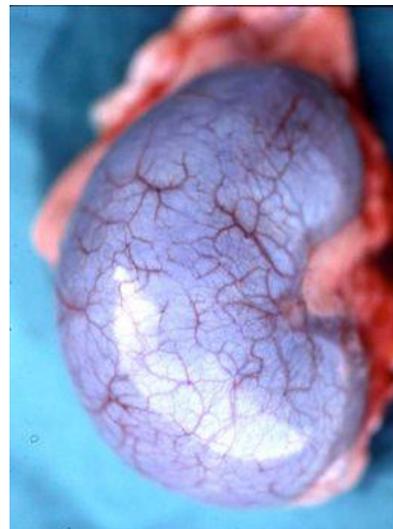
A) L'anatomie et l'histologie du rein

1. La localisation et l'anatomie externe du rein (Clarkson et Fletcher, 2011)

Les reins du chat et du chien sont similaires dans leur structure. Le rein est un organe pair, en forme de haricot et situé dorsalement dans la cavité abdominale. Les reins sont rétro-péritonéaux et recouverts par une capsule adipeuse (figure 1). Leur face latérale est convexe et leur face médiale concave, celle-ci présente en son centre le hile du rein d'où entrent et sortent les vaisseaux, les nerfs et l'uretère (figure 1).

FIGURE 1 : ANATOMIE EXTERNE DU REIN.

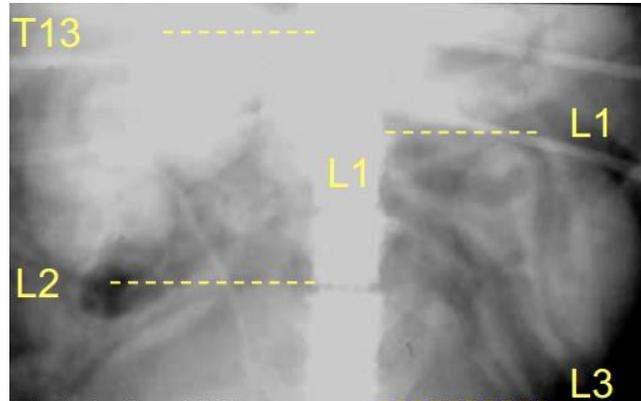
Image de gauche : Reins en position rétro-péritonéale, dorsalement dans la cavité abdominale et recouverts d'une capsule adipeuse. Image de droite : Rein isolé de chien (d'après Begon et Degueurce, 2012)



Pour les deux espèces, le rein droit est situé crânialement au rein gauche, son pôle crânial étant logé dans le processus caudé du lobe caudé du foie. Chez le chien, le rein droit est situé entre la 13^{ème} vertèbre thoracique et la 2^{ème} vertèbre lombaire et le rein gauche entre la 1^{ère} et la 3^{ème} vertèbres lombaires (figure 2). Chez le chat, les reins sont plus caudaux et plus mobiles, entre la 1^{ère} vertèbre lombaire et la 3^{ème} vertèbre lombaire pour le rein droit et entre la 2^{ème} vertèbre lombaire et la 4^{ème} vertèbre lombaire pour le rein gauche.

FIGURE 2 : LOCALISATION RADIOGRAPHIQUE DES REINS CHEZ LE CHIEN.

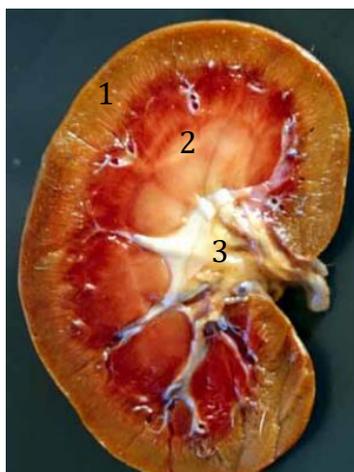
T13 : 13^{ème} vertèbre thoracique, L1 : 1^{ère} vertèbre lombaire, L2 : 2^{ème} vertèbre lombaire, L3 : 3^{ème} vertèbre lombaire (d'après Degueurce et Robert, 2010)



2. L'architecture interne du rein (Clarkson et Fletcher, 2011)

En coupe sagittale, le rein apparaît constitué d'une couche externe de couleur foncée, le cortex entourant une couche plus claire, la médullaire (figure 3).

FIGURE 3 : COUPE SAGITTALE DU REIN (D'APRES DEGUEURCE ET ROBERT, 2010)



- 1 : Cortex
- 2 : Médullaire
- 3 : Sinus rénal

Le cortex rénal a une texture rugueuse due aux nombreux glomérules et tubes rénaux qui le constituent. La médullaire rénale entoure le sinus rénal, elle est formée de pyramides dont l'apex se dirige vers le bassinnet. L'urine est collectée au niveau du bassinnet qui se rétrécit ensuite progressivement pour se continuer par l'uretère. Chez le chien et le chat, le bassinnet est simple mais forme 5 ou 6 prolongements qui pénètrent dans la médullaire, ce sont les récessus du bassinnet.

La vascularisation artérielle du rein est de type terminale. Une seule artère rénale se porte vers le hile du rein avant de se diviser en plusieurs artères interlobaires, puis artères arquées au niveau de la jonction corticomédullaire, puis artères interlobulaires se divisant pour former le glomérule constitué d'artéριοles afférentes, glomérulaires et efférentes. Ce premier réseau capillaire se prolonge ensuite par l'artéριοle glomérulaire efférente pour former au niveau cortical les capillaires pérیتubulaires et au niveau médullaire le *vasa recta*.

Les veines sont généralement satellites des artères et convergent pour former les veines arquées, interlobaires puis la veine rénale au niveau du hile du rein.

3. La description histologique du rein

Le tube urinaire, constitué du néphron et du tube collecteur, est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Le néphron, responsable de la production d'urine, est formé : du corpuscule rénal, du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé et du tube contourné distal. Les tubes urinaires sont entourés d'un tissu conjonctif, l'interstitium.

- Le corpuscule rénal

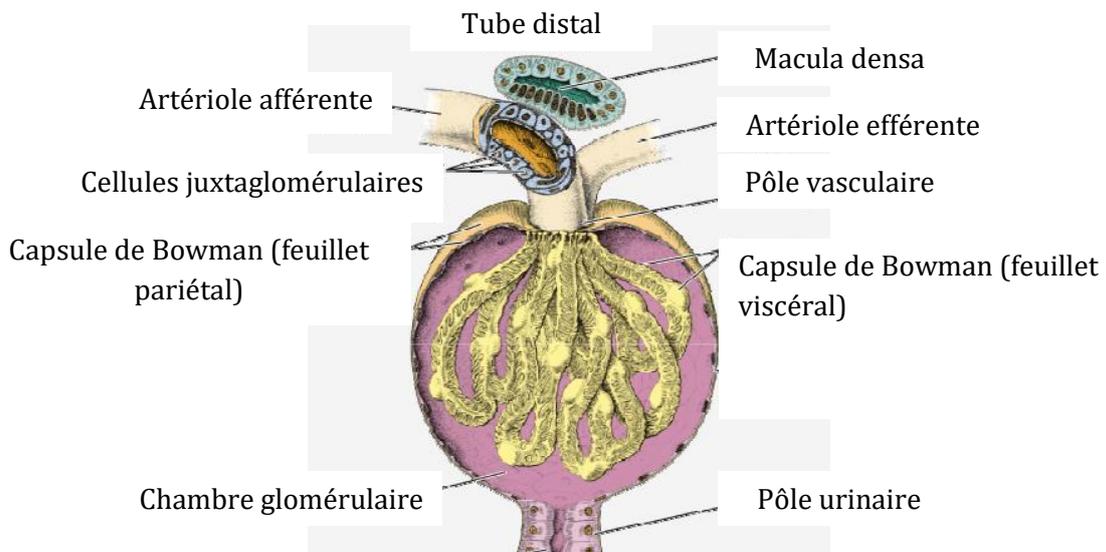
Le corpuscule rénal comprend la capsule glomérulaire, et un réseau complexe de capillaires sanguins : le glomérule rénal. Les corpuscules rénaux sont dispersés dans le cortex rénal et leur nombre par rein varie de 400 000 à 600 000 chez le chien, il est d'environ 200 000 chez le chat. Les artéριοles entrent et sortent au pôle vasculaire alors que l'urine primitive quitte le corpuscule rénal au pôle urinaire (figure 4).

La capsule glomérulaire ou capsule de Bowman entoure le glomérule. Elle est formée d'un feuillet viscéral constitué de cellules particulières, les podocytes et d'un feuillet pariétal en continuité avec les cellules épithéliales des tubules. La cavité située entre ces deux couches, la chambre glomérulaire, reçoit l'urine primitive (figure 4).

Les glomérules sont formés par une artéριοle afférente donnant naissance aux capillaires glomérulaires qui convergent ensuite en une artéριοle efférente. Des cellules mésangiales ou mésangium occupent l'espace entre les capillaires (figure 4).

Le glomérule est le premier élément où se forme l'urine, il a pour fonction la filtration du sang. Il permet le passage depuis le sang circulant dans les capillaires glomérulaires jusqu'à la chambre glomérulaire d'une solution de composition voisine de celle du plasma dite « urine provisoire ».

FIGURE 4 : SCHEMA DU CORPUSCULE RENAL (D'APRES MESCHER, 2009)



Les podocytes recouvrent les cellules endothéliales des capillaires dont ils sont séparés par la membrane basale glomérulaire. Ces trois couches : cellules endothéliales, membrane basale glomérulaire et podocytes forment le filtre glomérulaire (figure 5 et 6).

FIGURE 5 : SCHEMA DU FILTRE GLOMERULAIRE AVEC VISUALISATION DES TROIS COUCHES : ENDOTHELIUM, MEMBRANE BASALE ET PODOCYTE (D'APRES MESCHER, 2009)

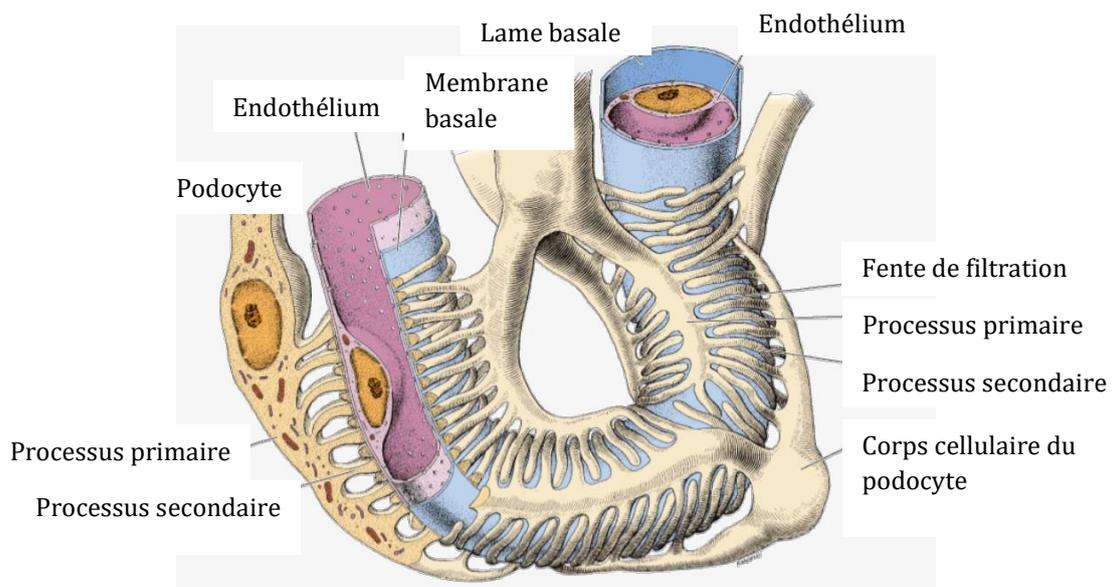


FIGURE 6 : ULTRASTRUCTURE DU FILTRE GLOMERULAIRE.

E=endothélium, BL=membrane basale, P=podocytes, tête de flèche=pore du capillaire fênétré, flèche : fentes de filtration (d'après Mescher, 2009)



Les cellules mésangiales sont situées entre les capillaires glomérulaires mais aussi à l'extérieur du glomérule où elles sont associées à l'appareil juxtaglomérulaire. Celui-ci est également constitué des cellules juxtaglomérulaires, cellules musculaires lisses modifiées situées dans la paroi de l'artériole afférente ; et des cellules de la macula densa, cellules épithéliales spécialisées du tube distal (figure 4). Ces dernières ont la capacité de détecter la concentration urinaire en ions chlorures et sodium et de jouer sur la libération de rénine par les cellules juxtaglomérulaires, à l'origine d'une cascade de réactions menant à une augmentation de la pression artérielle systémique et à une augmentation de la pression de filtration glomérulaire.

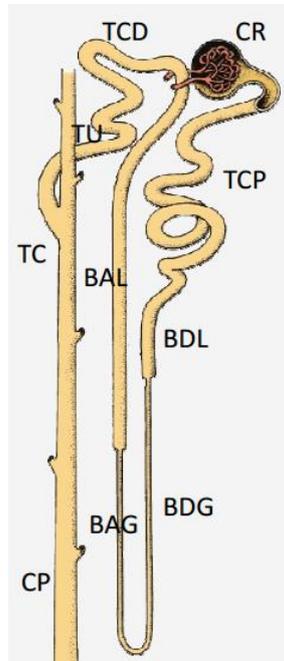
- Tube contourné proximal, anse de Henlé et tube contourné distal

L'urine primitive issue du glomérule passe dans un premier temps dans le tube contourné proximal formé d'un épithélium cubique simple dont les cellules contiennent beaucoup de mitochondries et une bordure en brosse apicale qui augmente la surface et facilite les phénomènes de réabsorption (figure 7).

L'anse de Henlé ou anse du néphron forme une boucle qui descend initialement du cortex vers la médullaire, puis remonte vers le cortex. Elle est composée de la branche descendante large souvent décrite avec le tube proximal, de la branche descendante grêle, de la branche ascendante grêle et de la branche ascendante large. Les branches grêles sont constituées d'un épithélium simple pavimenteux et jouent un rôle important pour la concentration des urines par l'établissement d'un gradient de pression cortico-médullaire. La branche ascendante large comme le tube contourné distal sont formés d'un épithélium simple cubique sans bordure en brosse (figure 7).

FIGURE 7 : SCHEMA DU TUBE URINAIRE

CR : Corpuscule rénal, TCP : Tube Contourné Proximal, BDL : Branche descendante Large, BDG : Branche Descendante Grêle, BAG : Branche Ascendante Grêle, BAL : Branche Ascendante Large, TCD : Tube Contourné Distal, TU : Tube d'Union, TC : Tube Collecteur, CP : Conduit Papillaire (d'après Mescher, 2009)



- Tube collecteur

Plusieurs néphrons rejoignent le même tube collecteur. Les tubes collecteurs sont constitués d'un épithélium cubique à cylindrique simple, sans bordure en brosse. Ils jouent un rôle dans la réabsorption d'eau et de sels mais également dans la régulation acido-basique.

Tout au long des différents tubes rénaux, des phénomènes de réabsorption et de sécrétions participent à la formation de l'urine.

- Interstitium

L'interstitium donne un support structurel au rein, il est composé de myofibroblastes, de fibroblastes, de fibres de collagène, de nerfs et de vaisseaux. Peu visible au niveau de la corticale, il augmente graduellement en taille vers la papille.

B) La physiologie rénale (Brown, 2011)

Le rein est un organe essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Sa fonction première est de réguler la composition des fluides extracellulaires en éliminant les substances toxiques de l'organisme. Le rein joue aussi un rôle majeur dans le maintien de la volémie, de la pression artérielle, de l'hématocrite, des équilibres hydro-électriques et acido-basiques et il possède une fonction endocrinienne.

La formation de l'urine est réalisée dans un premier temps par la filtration du sang au niveau des glomérules donnant l'urine primitive. Celle-ci va ensuite être progressivement transformée lors de son passage dans les tubes urinaires par des phénomènes de réabsorption et de sécrétions. La formation de l'urine contribue à trois équilibres fondamentaux de l'organisme : l'équilibre hydrique, l'équilibre ionique et l'équilibre acido-basique. D'autres mécanismes jouent également sur ces équilibres mais le rein en reste l'acteur principal.

- La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire repose sur des forces hydrostatiques et oncotiques entraînant le sang à travers le lit des capillaires glomérulaires. Cette filtration à travers la membrane glomérulaire est possible sous l'effet de la pression d'ultrafiltration. Une molécule passant le filtre glomérulaire est entraînée par la pression capillaire et freinée à la fois par la pression urinaire dans la chambre glomérulaire et par la pression oncotique plasmatique.

Comme cité précédemment, le filtre glomérulaire est constitué de trois couches : cellules endothéliales, membrane basale glomérulaire et podocytes. Cette structure complexe est perméable à l'eau et aux petites molécules organiques mais retient les cellules et la plupart des macromolécules comme les protéines (Vaden, 2010). La sélection repose à la fois sur la taille des molécules et la charge ionique. La membrane basale glomérulaire semble être le déterminant majeur de la sélection par la taille. Il existe une atténuation progressive du passage des molécules, les substances sont retenues avec plus d'efficacité au fur et à mesure que leur taille augmente autour de 60 000 à 70 000 daltons. Des phénomènes d'attraction/répulsion électrostatiques sont également responsables de la sélection. Les podocytes tout comme la membrane basale glomérulaire et l'endothélium sont riches en glycoprotéines chargées négativement. Les molécules cationiques sont donc favorisées. Malgré la complexité de ce système, des petites quantités d'albumine et d'autres protéines sont retrouvées dans l'ultrafiltrat, dégradées puis excrétées en fragments peptidiques non détectables aux examens de routine (Vaden, 2010).

La pression d'ultrafiltration associée au coefficient de perméabilité des capillaires permettent de définir le débit de filtration glomérulaire représentant la capacité de filtration du rein.

De nombreux facteurs extra-rénaux et intra-rénaux sont capables d'ajuster la filtration glomérulaire comme la volémie ou le débit cardiaque. La pression capillaire est en particulier contrôlée par les résistances des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes. Une vasoconstriction de l'artériole afférente produit une diminution du débit de filtration glomérulaire alors que la vasoconstriction de l'artériole efférente produit une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Ceci est principalement régulé par l'appareil juxta-glomérulaire. Le rein est ainsi capable de maintenir un débit sanguin

rénal et donc un débit de filtration glomérulaire approprié même lorsque la pression artérielle systémique varie. Cette capacité est appelée autorégulation rénale.

- Rôle des tubes rénaux

Tout au long des tubes rénaux, des phénomènes de réabsorption et de sécrétion existent. L'épithélium tubulaire est le siège de ces transports qui peuvent être transcellulaires et dépendant d'un transporteur membranaire ou paracellulaires lorsque les molécules s'insinuent dans l'espace entre deux cellules.

Concernant les substances organiques, la réabsorption se fait à la fois par un transport actif comme pour les glucides, les acides organiques réabsorbés au niveau du tube contourné proximal ou les substances azotées, ou par un transport passif selon la liposolubilité des substances.

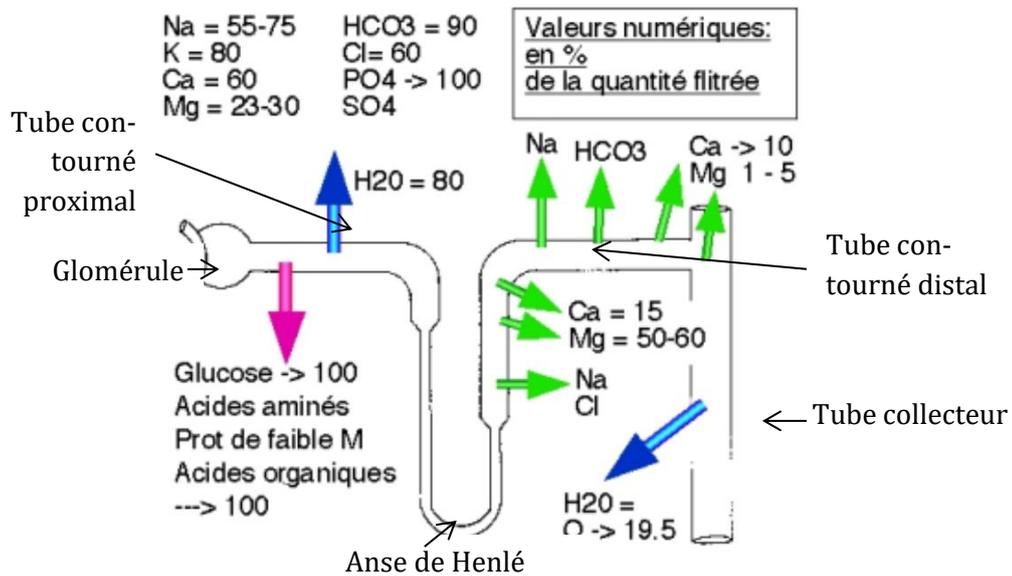
La réabsorption des ions se réalise tout le long des tubules. Au niveau du tubule proximal, il s'agit essentiellement de la réabsorption massive de 50 à 75 % du Na^+ (sodium) filtré et de 90 % du K^+ (potassium) filtré dans le tube contourné proximal, très coûteuse en énergie. Il existe deux modalités pour la réabsorption du Na^+ . Une première phase se déroule au niveau des parties initiale et médiane du tube contourné proximal avec un transport actif couplé à l'absorption de molécules organiques et l'intervention de l'enzyme anhydrase carbonique permettant la réabsorption conjointe de Na^+ et de HCO_3^- (bicarbonate). Une deuxième phase se réalise au niveau des parties médiane et terminale du tube contourné proximal avec une reprise de NaCl (chlorure de sodium) pratiquement pur.

Dans l'anse de Henlé, il s'agit principalement d'une réabsorption couplée de Na^+ , K^+ et Cl^- au niveau de la partie large de la branche ascendante, « segment de dilution » qui est le point de départ du mécanisme de concentration de l'urine.

Dans le tubule distal, le sodium est à nouveau réabsorbé avec le Cl^- (chlore) dans la partie initiale du tube contournée distal et par un mécanisme d'échange Na^+/K^+ . Une réabsorption de HCO_3^- se fait également (figure 8).

La réabsorption de l'eau se réalise tout d'abord massivement dans le tubule proximal, elle est dite « obligatoire » car ne dépend que de transports ioniques peu variables en fonction des situations physiologiques. La réabsorption de l'eau à partir de l'anse de Henlé participe à la concentration de l'urine avec l'établissement d'un gradient de pression cortico-papillaire. Suite à la réabsorption de NaCl dans la partie large de la branche ascendante, il s'installe une hypertonie dans l'interstitium ce qui entraîne un appel d'eau à partir des tubes collecteurs. La perméabilité des tubes collecteurs est réglée par l'hormone anti-diurétique (HAD ou ADH), on parle alors de « réabsorption facultative ». Cette réabsorption d'eau permet la concentration de l'urine (figure 8).

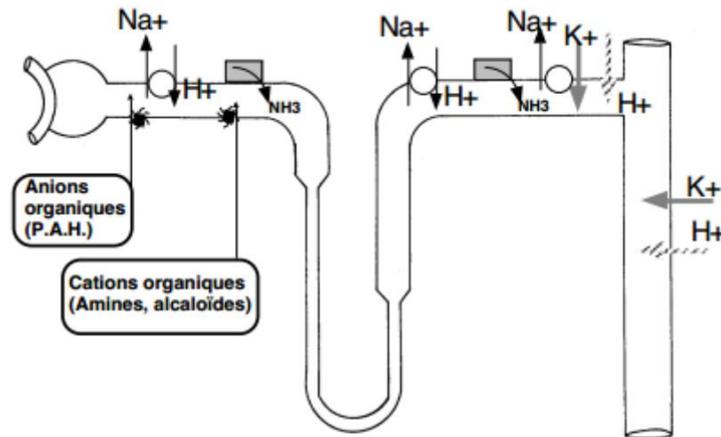
FIGURE 8 : SCHEMAS DES PRINCIPAUX TRANSFERTS DE REABSORPTION TUBULAIRE (D'APRES COMBRISSEON, 2014).



Des phénomènes de sécrétion tubulaire se produisent également par des processus actifs d'excrétion d'anions, d'acides organiques, de cations, de bases et d'amines ou par des processus passifs d'excrétion d'anions et de cations organiques faibles.

Les reins participent activement à l'équilibre acido-basique par le processus d'acidification de l'urine (figure 9). Au niveau du tube proximal, l'abaissement du pH est faible. Le tube distal permet au contraire contre un fort gradient de concentration de l'urine la sécrétion de H⁺ (hydrogène) qui se continue dans les tubes collecteurs pour une acidification maximale de l'urine. L'ammoniogénèse permettant de lutter contre l'acidose se déroule sur toute la longueur du néphron. L'ammoniac est formé dans l'épithélium tubulaire par désamination à partir de la glutamine. Lipophile, il traverse les membranes et se retrouve dans l'urine où il s'associe avec un H⁺ pour former une molécule d'ammonium hydrophile qui restera dans l'urine.

FIGURE 9 : SCHEMAS DES PRINCIPAUX TRANSFERTS DE SECRETION TUBULAIRE (D'APRES COMBRISSEAU, 2014)



- Le rôle endocrinien du rein

Le rein est responsable de la sécrétion de plusieurs hormones et peut être sensible à certaines d'entre elles.

L'autorégulation du débit sanguin rénal met en jeu l'appareil juxta-glomérulaire. Celui-ci est constitué des cellules mésangiales extra-glomérulaires, des cellules de la *macula densa* et des cellules juxta-glomérulaires, il est situé au pôle vasculaire du rein. Les cellules juxta-glomérulaires libèrent de la rénine en réponse à plusieurs stimuli et en particulier à une baisse de la pression de perfusion rénale. Une fois sécrétée, la rénine déclenche une cascade de réactions appelée activation du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA). Elle clive l'angiotensinogène produite par le foie en un peptide inactif l'angiotensine I qui sera activée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Au niveau rénal, l'angiotensine II entraîne la vasoconstriction de l'artériole efférente et dans une moindre mesure celle de l'artériole afférente. De plus, la rénine augmente la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné proximal et la sécrétion d'aldostérone. Par ces différentes actions, ce mécanisme permet à court terme de maintenir le débit de filtration glomérulaire.

Le rein participe à plusieurs autres synthèses et notamment à la production d'érythropoïétine (EPO) au niveau du cortex rénal par les cellules péri-tubulaires. Cette hormone est produite lors d'hypoxie tissulaire et est essentielle pour la croissance des cellules souches érythroïdes. Le rein joue également un rôle dans le métabolisme phosphocalcique en participant à la synthèse du calcitriol. Cette hormone est hypercalcémiant et hyperphosphatémiant, elle favorise l'absorption intestinale de calcium, la libération de calcium osseux lors d'hypocalcémie et la réabsorption rénale de calcium et phosphates.

Ainsi, le rein apparaît comme un organe complexe, aux fonctions multiples dont la régulation permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme.

II/ LES MALADIES HEREDITAIRES

A) Définition des maladies héréditaires

Une maladie héréditaire résulte d'une altération du génome et peut se transmettre de génération en génération.

L'hérédité mendélienne ou monogénique correspond à la transmission d'une anomalie par l'intermédiaire d'un seul gène et suit les lois de Mendel. C'est un modèle simple à étudier et l'analyse des pedigrees permet le plus souvent de connaître le mode de transmission de la maladie. Chaque gène étant présent en double exemplaire sous forme de deux allèles (dont l'un est hérité du père, l'autre de la mère), un individu peut être homozygote (c'est-à-dire présenter deux allèles identiques d'un même gène) ou hétérozygote (dans ce cas, les allèles sont différents). On peut définir pour les maladies mendéliennes cinq modes de transmission : autosomique ou lié à l'X, selon que le gène muté est situé sur un autosome ou sur le chromosome X et dans chacun de ces cas, dominant (la maladie est exprimée si un seul allèle est défectueux) ou récessif (la maladie n'est présente que si les deux allèles sont mutés), et enfin lié à l'Y où le gène causal est porté par le chromosome Y. Pour certaines maladies héréditaires mendéliennes, la pénétrance est incomplète et il est alors possible d'avoir un animal génétiquement atteint et qui ne présente pas les symptômes de la maladie. Une affection peut également présenter une expressivité variable si, pour un même génotype, l'intensité des symptômes exprimés varie d'un individu à l'autre. Une maladie mendélienne est dite génétiquement hétérogène si plusieurs gènes différents, lorsqu'ils sont mutés, sont responsables de la même maladie.

Une maladie héréditaire peut aussi résulter de l'action de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux, il s'agit de l'hérédité polygénique ou multifactorielle. Il n'y a plus une seule anomalie d'un gène mais une combinaison de plusieurs variations minimales du matériel génétique qui, associées à des facteurs environnementaux, prédisposent à la maladie. Ces multiples interactions entre gènes et environnement rendent l'étude de ces affections beaucoup plus difficiles.

La base de données OMIA (*Online Mendelian Inheritance in Animals*) dénombre aujourd'hui 651 maladies ou caractères d'intérêt héréditaires chez le chien, et 318 chez le chat (<http://omia.angis.org.au/>). Cette émergence des maladies héréditaires chez les carnivores domestiques peut s'expliquer par l'intérêt croissant que suscitent le chat et le chien pour la profession de vétérinaire, les propriétaires et les éleveurs et en particulier pour les animaux de race, par un meilleur contrôle des maladies environnementales (infectieuses, désordres nutritionnels par exemple) et par l'intérêt des carnivores domestiques en tant que modèles pour des maladies humaines équivalentes.

B) Les différents modes de transmission des maladies monogéniques

1. Mode de transmission autosomique récessif

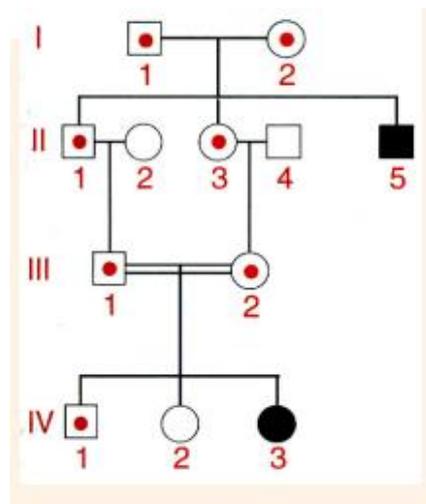
Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène muté est porté par un autosome et si la présence de deux allèles mutés est nécessaire pour le développement de la maladie. Les individus malades sont donc homozygotes pour l'allèle en cause et les porteurs sains hétérozygotes ne développent pas l'affection. Un individu affecté est généralement issu de parents non affectés. Les mâles et les femelles sont at-

teints dans les mêmes proportions et les malades ne sont généralement pas retrouvés à toutes les générations. L'accouplement de deux porteurs sains produit en moyenne 25 % d'animaux malades (homozygotes mutés), 50 % d'animaux porteurs sains (hétérozygotes) et 25 % d'animaux indemnes homozygotes sains. L'accouplement d'un porteur sain et d'un malade entraîne en moyenne la naissance de 50 % d'animaux malades et 50 % d'animaux porteurs sains alors que l'accouplement de deux individus malades ne produit que des animaux atteints. La fréquence d'une maladie transmise selon le mode autosomique récessif sera plus élevée dans le cas de mariages consanguins. Ce mode de transmission est le mode monogénique rencontré le plus fréquemment chez le chien et le chat en particulier du fait de l'utilisation de la consanguinité dans ces espèces afin de maintenir les caractéristiques d'une race. La consanguinité n'est pas responsable de l'apparition des mutations mais en est révélatrice (figure 10).

FIGURE 10 : MODE DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIF (D'APRES STRACHAN ET READ, 1998)

□ : Mâle ○ : Femelle ■ ● : Atteints □ ○ : Non atteints ◻ ◻ : Porteurs sains
 == : accouplement consanguin

(La légende est commune aux figures 10, 11, 12, 13 et 14)

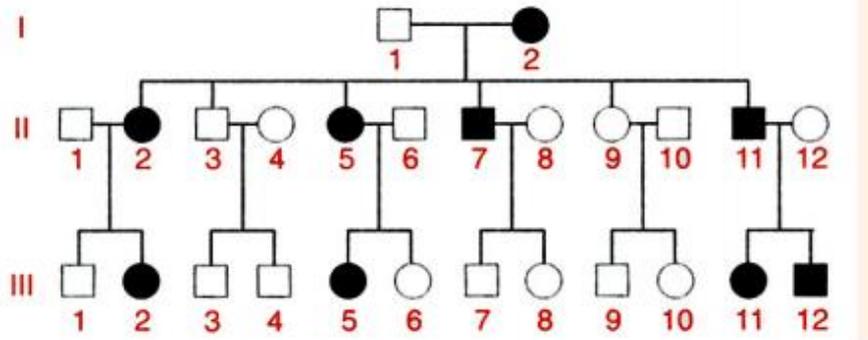


2. Mode de transmission autosomique dominant

Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant si le gène muté est porté par un autosome et si la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus malades sont hétérozygotes et il arrive que l'homozygotie pour l'allèle muté ne soit pas viable. Les mâles et les femelles sont atteints dans les mêmes proportions. Un individu malade a au moins un de ses deux parents malades. L'accouplement d'un individu atteint avec un individu sain produit 50 % d'animaux ma-

lades (figure 11). La pénétrance incomplète est fréquemment observée pour les maladies autosomiques dominantes ce qui complique l'étude des pedigrees, un individu hétérozygote donc génétiquement atteint pouvant ne pas développer la maladie.

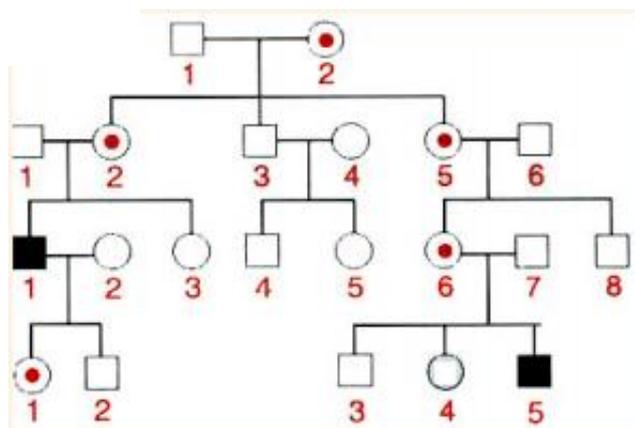
FIGURE 11 : MODE DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANT A PENETRANCE COMPLETE (D'APRES STRACHAN ET READ, 1998)



3. Mode de transmission récessif lié à l’X

Les maladies se transmettant selon ce mode de transmission affectent presque exclusivement des individus mâles. Lors d’un accouplement entre une femelle hétérozygote, porteuse saine et un mâle sain, la moitié des mâles produits seront malades et la moitié des femelles produites seront porteuses saines tandis que l’autre moitié des mâles et des femelles ne porteront pas la mutation. Le gène muté situé sur le chromosome X n’est jamais transmis d’un individu mâle à un individu mâle. Les femelles malades sont homozygotes mutées et ne sont produites que par l’accouplement d’un mâle malade avec une femelle porteuse ce qui est relativement rare (figure 12).

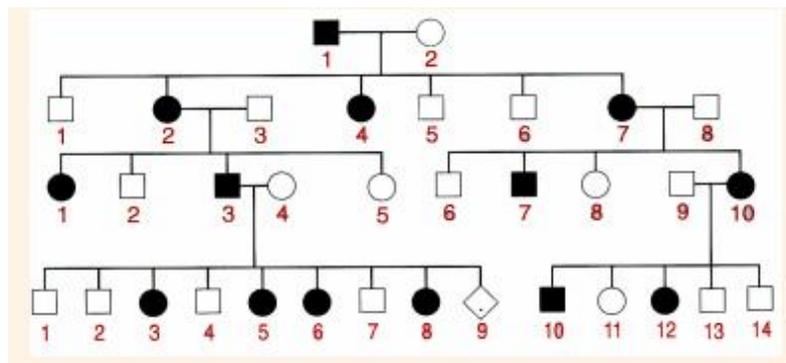
FIGURE 12 : MODE DE TRANSMISSION RECESSIF LIE A L’X (D’APRES STRACHAN ET READ, 1998)



4. Mode de transmission dominant lié à l'X

Les maladies transmises selon le mode dominant lié à l'X touchent les deux sexes mais plus fréquemment les femelles que les mâles. Un individu né d'une femelle affectée à 50 % de risque de développer la maladie quelque soit son sexe. Un mâle affecté transmet la mutation à toutes ses filles mais à aucun de ses fils (figure 13). Ce mode de transmission est très rare chez le chien et n'a pas été décrit chez le chat à ce jour (OMIA).

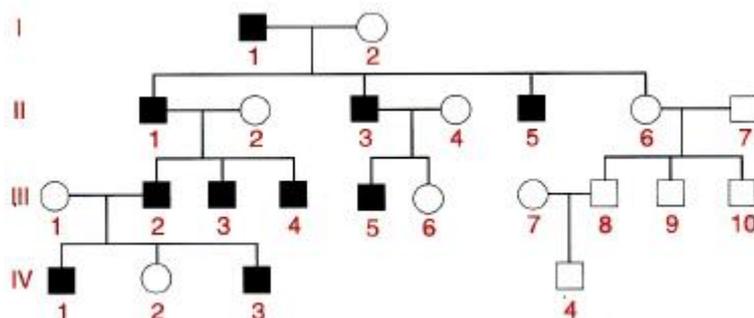
FIGURE 13 : MODE DE TRANSMISSION DOMINANT LIE A L'X (D'APRES STRACHAN ET READ, 1998)



5. Mode de transmission lié à l'Y

Seul les individus mâles sont affectés par les maladies transmises par le chromosome Y. Tous les mâles atteints ont un père malade et tous les fils d'un individu affecté sont malades (figure 14).

FIGURE 14 : MODE DE TRANSMISSION LIE A L'Y (D'APRES STRACHAN ET READ, 1998)



6. Mode de transmission maternel

La mutation responsable de la maladie se situant sur l'ADN mitochondrial, la transmission se fait exclusivement par les mères. L'anomalie génétique est généralement présente dans une partie seulement des mitochondries transmises à la génération suivante. L'expressivité et la pénétrance de la maladie est donc variable selon le nombre de mitochondries mutées. Ce mode de transmission est très rare chez le chien et pas décrit à ce jour chez le chat (OMIA).

C) Diagnostic et dépistage des maladies héréditaires

La première mutation responsable d'une maladie héréditaire canine a été publiée en 1989 (Evans *et al.*, 1989). Depuis les années 90, de nombreux outils et méthodes de génétique moléculaire ont été développés afin d'étudier le génome des carnivores domestiques. Le génome du chien, *Canis familiaris* a été séquencé en 2005. Tous ces outils ont permis de développer les connaissances sur les maladies héréditaires et les possibilités de leur diagnostic, de leur dépistage et de leur traitement. L'identification de la mutation causale d'une maladie héréditaire permet en particulier la réalisation d'un test ADN nécessaire pour réduire l'incidence de la maladie (Bannasch et Henthorn, 2009). La base de donnée OMIA (*Online Mendelian Inheritance in Animals*) dénombre aujourd'hui pour le chien 188 mutations identifiées et pour le chat 49 mutations identifiées à partir desquelles peuvent être développés des tests génétiques.

1. Utilisation du test génétique

Les tests génétiques font aujourd'hui partie intégrante des examens complémentaires permettant d'aboutir au diagnostic tout comme les examens biochimiques, hématologiques ou d'imagerie. Cependant, leur domaine d'utilisation principal est le dépistage.

Les tests génétiques renseignant sur le statut génétique de l'animal, permettent le dépistage des individus atteints d'une maladie héréditaire, avant l'apparition des symptômes, ce qui est particulièrement intéressant pour les maladies d'apparition tardive ou les maladies autosomiques dominantes à pénétrance incomplète. La connaissance de l'atteinte génétique d'un animal permettra un meilleur suivi par le vétérinaire traitant ainsi que la mise en place précoce d'un traitement, s'il existe.

Le dépistage est également nécessaire pour rechercher les individus porteurs sains qui n'exprimeront pas la maladie mais pourront la transmettre. La connaissance du statut génétique des animaux est particulièrement intéressante pour les éleveurs afin d'orienter les schémas de reproduction, afin de diminuer l'incidence de la maladie au sein de la race concernée.

Dans le cadre d'une démarche préventive, le test génétique pourra être proposé pour les chats et chiens de race, si la maladie est fréquente dans la race, si l'animal est destiné à la reproduction, s'il existe un traitement pour la maladie, si l'animal a déjà produit un chiot ou un chaton malade.

En pratique, le test génétique est réalisé majoritairement à partir d'un frottis buccal mais peut également être fait à partir d'un prélèvement de sang, de tissus (biopsie) voir de sperme congelé. Le prélèvement fait ensuite l'objet d'une authentification (vérifica-

tion de l'identité de l'animal) par le vétérinaire avant d'être envoyé à un laboratoire spécialisé en génétique animale.

2. Choix du test génétique

Un test génétique permet de connaître le statut génétique d'un animal pour une mutation donnée, dans un gène précis et généralement pour une race en particulier. En effet, du fait d'un effet fondateur fort pour la majorité des maladies héréditaires canines et félines, un test ADN est souvent spécifique d'une race ou d'un groupe de race. Pour une même maladie, il peut ainsi exister différentes mutations causales, chacune spécifique d'une race. Il convient donc de choisir avec précision le test ADN, en fonction de la maladie mais aussi de la race de l'animal. De façon complémentaire, si la race de l'animal n'est pas déterminée, il ne sera pas pertinent de proposer un test ADN. Dans un cas d'hétérogénéité génétique, un seul test génétique ne permettra pas de détecter toutes les mutations responsables d'une même maladie. Il faudra alors réaliser les tests génétiques pour toutes les mutations connues.

Il existe deux types de tests ADN. Un test ADN indirect peut être commercialisé lorsque la mutation n'est pas connue mais que le locus en cause a été identifié (région chromosomique en cause). Il repose sur des marqueurs liés à la mutation causale. Ce type de test est long et complexe à mettre au point et peut présenter un taux important d'erreurs du fait des recombinaisons possibles entre les locus des marqueurs et le locus de la mutation. Ce type de test n'est pas commercialisé en France à ce jour. Le test ADN direct repose quant à lui sur la connaissance de la mutation causale et permet une identification très fiable du statut génétique des animaux. Les tests ADN directs sont très souvent spécifiques de race(s). La majorité des tests ADN aujourd'hui commercialisés pour le chien et le chat sont des tests directs.

Le choix du test génétique doit reposer sur plusieurs critères que sont la race de l'animal, la maladie recherchée mais également la population d'origine de l'animal. De nombreuses maladies héréditaires sont spécifiques de race(s) mais également de lignées ou de pays.

3. Conseil génétique

Dans le cas d'un animal génétiquement atteint, si la maladie est à pénétrance complète, l'animal développera les symptômes de la maladie. Si la pénétrance est réduite, l'animal peut rester indemne. Si l'expressivité de la maladie est variable, la gravité et l'âge à l'apparition des premiers symptômes ne pourront pas être précisés.

Pour un animal porteur sain, celui-ci ne présentera pas les symptômes de la maladie causée par la mutation pour laquelle il a été testé mais pourra transmettre la mutation à sa descendance.

Dans le cas d'un animal isolé (animal de propriétaire non destiné à reproduire) atteint ou porteur sain, il est recommandé d'éviter toute reproduction afin d'éviter le risque de transmission de la mutation.

Un animal sain non porteur ne présentera pas les symptômes de la maladie causée par la mutation pour laquelle il a été testé et il ne pourra pas transmettre cette mutation à sa descendance. Il pourra donc être mis à la reproduction sans risque de transmission de la mutation testée.

Dans le cadre d'un élevage, les recommandations concernant la reproduction ne sont pas aussi catégoriques que pour les animaux isolés et les conseils donnés à l'éleveur s'inscrivent dans le cadre d'une conduite d'élevage raisonnée afin de maintenir le potentiel et la diversité génétique de la race.

3.1 Maladie autosomique récessive

Dans le cas d'une maladie transmise selon le mode autosomique récessif, les malades homozygotes mutés devront être retirés de la reproduction. Concernant, les animaux porteurs sains, ceux-ci transmettent la mutation à 50 % de leur descendance. Il est possible de les mettre à la reproduction mais seuls les mariages avec un animal homozygote sain seront permis et tous les chiots ou chatons devront être testés car 50 % d'entre eux seront porteurs de la mutation.

La conservation des hétérozygotes, porteurs sains, dans les programmes de reproduction sera nécessaire dans le cas où la mutation est fréquente ou la race à petit effectif afin de conserver la diversité génétique de la race concernée.

3.2 Maladie autosomique dominante

Pour une maladie transmise selon le mode autosomique dominant, les malades homozygotes mutés, s'ils sont viables devront être écartés de la reproduction. Les hétérozygotes atteints (qui développent ou non les symptômes suivant la pénétrance de la maladie) transmettent la mutation à 50 % de leur descendance et peuvent produire des chiots ou chatons malades quelque soit le statut génétique de leur partenaire. L'utilisation de ces animaux comme reproducteurs ne pourra se faire que si l'individu concerné présente un intérêt fort pour la race, en fonction de la gravité de la maladie, de l'effectif de la race et de la fréquence de la mutation dans la race. Un animal hétérozygote malade ne devra être mis à la reproduction qu'avec un homozygote sain et toute la descendance devra être testée afin d'éviter la mise à la reproduction d'autres individus malades.

3.3 Maladie récessive liée à l'X

Concernant une maladie récessive liée à l'X, tous les mâles porteurs (hémizygoles) sont atteints de la maladie alors que les femelles peuvent être porteuses saines hétérozygotes ou homozygotes mutées et atteintes. La situation idéale serait de retirer de la reproduction tous les individus mâles atteints et les femelles atteintes ou porteuses. Le mariage d'un mâle atteint et d'une femelle homozygote saine est toutefois possible mais toutes les femelles issues de ce croisement devront être retirées de la reproduction car porteuses alors que les mâles pourront tous être conservés car indemnes. Le mariage d'un mâle sain avec une femelle porteuse est fortement déconseillé. La moitié des mâles issus de ce croisement seront atteints et devront être retirés de la reproduction tout comme la moitié des femelles qui seront porteuses. L'autre moitié des mâles et des femelles ne porteront pas la mutation et pourront être maintenus comme reproducteurs.

3.4 Maladie dominante liée à l'X

Ce mode de transmission très rare est décrit en particulier pour la néphrite héréditaire du Samoyède comme présenté au paragraphe II/B),3. sur les glomérulopathies familiales dans l'espèce canine. Les porteurs sains n'existent pas et il est recommandé de retirer de la reproduction les individus atteints.

Chez le chat et le chien, de nombreuses néphropathies présentent un caractère héréditaire. La plupart entraîne une insuffisance rénale chronique à un jeune âge mais certaines peuvent présenter des symptômes plus caractéristiques comme l'hématurie dans le cas de la télangiectasie rénale du Pembroke Welsh Corgi ou des symptômes liés à la présence d'urolithiases comme pour l'hyperuricosurie du Dalmatien. Si beaucoup de ces affections ont été décrites dans des publications anciennes, les nouveaux outils et méthodes de génétique moléculaire ont contribué à mieux comprendre le mécanisme de certaines de ces maladies et à développer des tests génétiques permettant leur diagnostic et leur dépistage.

Nous nous intéresserons dans les deux prochaines parties aux néphropathies héréditaires du chat et du chien. Dans la plupart des maladies présentées, des études moléculaires ont pu être réalisées. Le cas échéant, si un test ADN de dépistage existe, il sera mentionné.

Enfin, le tableau présenté en annexe regroupe les différentes maladies présentées dans ce document et indique des exemples de laboratoires commercialisant le test ADN correspondant lorsqu'il existe, race par race.

PARTIE 2 : LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES DU CHAT

I/ L'AMYLOÏDOSE RENALE

A) DEFINITION, PRESENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

1. Définition

L'amyloïdose regroupe diverses maladies caractérisées par le dépôt extracellulaire d'une substance protéique complexe, l'amyloïde. Celle-ci possède une conformation structurale particulière qui lui confère des propriétés optiques et tinctoriales uniques.

L'amyloïdose peut être généralisée et toucher alors plusieurs organes, ou localisée précisément à un seul organe. Les signes cliniques dépendent de l'organe atteint et de sa réaction à la présence de la substance amyloïde. Les reins sont une cible particulièrement sensible, l'amyloïdose rénale menant à leur dysfonctionnement et à la mort de l'animal par insuffisance rénale.

Cette maladie n'est pas courante dans l'espèce féline mais apparaît plus fréquemment chez certaines races comme l'Abyssin, l'Oriental et le Siamois pour lesquelles l'amyloïdose est héréditaire (DiBartola, 1995 ; Van der Linde-Sipman, 1997).

1.1 Composition et structure de l'amyloïde

La substance amyloïde est composée à 10 % d'une glycoprotéine, le *Serum Amyloid P component* (SAP) pouvant être associée à d'autres substances comme des glycosaminoglycanes sulfatés et à 90 % de protéines fibrillaires. Cette fraction protéique est variable selon les cas (Crespeau, 2006 ; Lees, 1996 ; August et Leib, 1984).

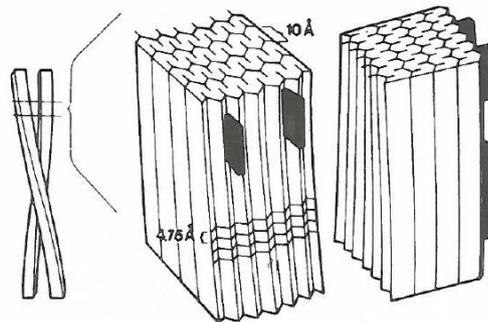
- L'amyloïdose « primaire », spontanée, est caractérisée par le dépôt de protéines dérivées de chaînes légères d'immunoglobulines dites protéines AL (*Amyloid Light chains*). Cette forme est la plus souvent généralisée mais peut aussi se situer sur un seul organe (tractus respiratoire, uro-génital). Elle fait suite à des maladies dysimmunitaires bénignes ou tumorales (Crespeau, 2006).

- L'amyloïdose systémique « secondaire » ou réactive, est caractérisée par le dépôt de protéines de type AA (*Amyloid Associated protein*) provenant d'un précurseur protéique non immunitaire synthétisé par le foie et appelé *Serum Associated Amyloid* (SAA). Elle est rencontrée notamment lors d'inflammation chronique, de processus infectieux ou de certaines tumeurs (Crespeau, 2006).

- D'autres types de protéines associées au SAP : bêta-2 microglobulin, cystatin C, procalcitonine, kératine ont également été décrites (Crespeau, 2006).

Structurellement, l'amyloïde est composée de fibrilles de 7 à 10 nm de large et de longueur variable. Ces fibrilles s'organisent en feuillets plissés bêta caractéristiques (Figure 15). Cette conformation est responsable du pouvoir polarisant de la substance amyloïde permettant l'obtention d'une biréfringence verte typique en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo (figure 16). Elle est également à l'origine des propriétés d'insolubilité et de résistance à la protéolyse *in vivo* de l'amyloïde.

FIGURE 15 : SCHEMA DE L'ORGANISATION DES FIBRILLES D'AMYLOÏDE EN FEUILLET PLISSE BETA (D'APRES DIBARTOLA ET BENSON, 1989)



L'amyloïdose réactive systémique est peu commune dans l'espèce féline (DiBartola et Benson, 1989 ; DiBartola, 1995). Cependant, elle existe chez la race Abyssin (DiBartola et Benson, 1989 ; DiBartola *et al.* 1985, DiBartola, 1995) pour laquelle cette maladie est familiale. La nature exacte de l'amyloïdose familiale des races Siamoise et Orientale n'est quant à elle pas encore clairement reconnue.

1.2 Pathogénie de l'amyloïdose réactive systémique

Cette maladie a été décrite chez le chat. Elle se caractérise par des dépôts au niveau du rein, du pancréas endocrine et exocrine, du foie, de la rate, des glandes thyroïdes, parathyroïdes et surrénales, de l'intestin grêle, de l'estomac, des poumons, du cœur, de la langue et de la vessie (August et Leib, 1984 ; DiBartola et Benson, 1989). Les dépôts les plus importants accompagnés de conséquences patho-physiologiques sont situés aux reins et au foie.

Il a été montré que la synthèse de SAA par les hépatocytes est accentuée particulièrement lors de stimulus inflammatoire et résulte de l'augmentation de la transcription des gènes SAA et de leur traduction au sein des hépatocytes. La concentration sanguine de SAA peut alors augmenter de 100 à 500 fois (DiBartola, 1995 ; DiBartola et Benson, 1989). Cette hypersécrétion de SAA est stimulée par la libération d'interleukine 1 (IL1), d'interleukine 6 (IL6), et du *tumor necrosis factor* (TNF), cytokines libérées par les macrophages (DiBartola et Benson, 1989 ; Crespeau, 2006). Cette apoprotéine est ensuite complexée aux lipoprotéines de haute densité (HDL=*High Density Lipoproteins*) dans la circulation sanguine (DiBartola et Benson, 1989 ; DiBartola, 1995 ; Crespeau, 2006).

Il a été montré que la cinétique de dépôt de la substance amyloïde se réalisait avec une première phase où la concentration en SAA augmentait et où aucun dépôt ne s'effectuait.

Ces derniers apparaissaient lors d'une deuxième phase de manière très rapide puis plus progressivement (DiBartola, 1995).

2. Présentation clinique

L'amyloïdose rénale est diagnostiquée habituellement chez des chats âgés en moyenne de 7 ans. Dans l'étude de DiBartola (1995), 65 % des chats atteints avaient plus de 5 ans (DiBartola, 1995). Le diagnostic peut se faire plus précocement pour les chats Abyssins, Orientaux et Siamois atteints d'amyloïdose familiale (Chew *et al.*, 1982 ; DiBartola *et al.*, 1986b ; Zuber, 1993).

L'amyloïdose rénale mène progressivement à une insuffisance rénale chronique (IRC). Les animaux présentent des signes cliniques liés à cette insuffisance comme une anorexie, une perte de poids, un poil terne et une léthargie (Chew *et al.*, 1982 ; August et Leib, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; DiBartola, 1995). La polyuro-polydipsie est présente mais souvent difficilement observable par les propriétaires chez les chats. Des vomissements sont très souvent présents et des diarrhées ont été rapportées (DiBartola, 1995).

L'examen clinique met en évidence des chats déshydratés, en état de maigreur voire de cachexie, normothermes ou hypothermes dans le cas où l'insuffisance rénale est très avancée. Ces chats peuvent présenter une gingivite avec pertes de dents, souvent accompagnée d'ulcères buccaux dus à l'urémie.

La palpation abdominale révèle des reins de taille diminuée et aux contours irréguliers (August et Leib, 1984).

Les phénomènes de thrombo-embolie, complication de l'IRC sont rarement observés chez les chats. De même, les symptômes liés au syndrome néphrotique comme des œdèmes sous-cutanés ou de l'ascite apparaissent rarement car les glomérules ne sont pas toujours impliqués (DiBartola, 1995).

3. Diagnostic

Les tests de laboratoire (analyse sanguine, analyse urinaire) sont caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique. Seul l'examen anatomo-pathologique permet d'émettre le diagnostic de certitude d'amyloïdose.

3.1 Examens biologiques

- Paramètres sanguins

Il a été montré que les numération et formule sanguines révèlent une lymphopénie attribuée au caractère chronique de l'affection ainsi qu'une leucocytose pouvant indiquer un phénomène inflammatoire sous-jacent ou être une manifestation de stress. Une anémie non-régénérative peut être observée, elle résulte du défaut de production d'érythropoïétine par le rein (Chew *et al.*, 1982 ; August et Leib, 1984 ; DiBartola, 1995).

Une hyperprotéïnémie causée par une hyperglobulinémie est communément retrouvée chez les chats avec une amyloïdose rénale familiale (Chew *et al.*, 1982 ; DiBartola, 1995). Celle-ci s'accompagne d'une hypoalbuminémie non expliquée par une perte de protéines au niveau glomérulaire mais par une réponse à l'inflammation. L'albumine est en effet un réactif négatif de l'inflammation aiguë, sa synthèse hépatique décroît lors d'une ré-

ponse inflammatoire (DiBartola, 1995). Or, l'amyloïdose familiale est de nature réactive avec dépôt de protéines amyloïdes AA relié à une inflammation chronique.

Il a été montré que les paramètres créatinine plasmatique et urée plasmatique étaient augmentés, révélant l'atteinte fonctionnelle des reins avec plus de 75 % des néphrons atteints, la déshydratation participant également à l'augmentation de l'urée plasmatique (Chew *et al.*, 1982 ; August et Leib, 1984, DiBartola *et al.*, 1986b ; DiBartola, 1995). Une hyperphosphatémie peut évoluer parallèlement aux critères précédents et révéler la diminution du débit de filtration glomérulaire (August et Leib, 1984 ; DiBartola, 1995). Elle peut s'accompagner d'une acidose métabolique du fait de la diminution de réabsorption d'ions bicarbonates et de l'excrétion d'ions hydrogènes (August et Leib, 1984).

- Paramètres urinaires

L'amyloïdose rénale ne touche pas toujours les glomérules. Il a été montré que 25 % des chats Abyssins affectés par l'amyloïdose familiale n'avaient pas d'atteinte glomérulaire. C'est pourquoi, la protéinurie est souvent faible voire absente (Chew *et al.*, 1982 ; August et Leib, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; DiBartola, 1995).

Une forte baisse de la densité urinaire est présente, démontrant l'incapacité des reins à concentrer l'urine. Il est ainsi souvent observé des chats présentant une isosthénurie sans protéinurie (DiBartola, 1995).

3.2 Examens d'imagerie médicale

3.2.1 Radiographie

Cet examen n'apporte pas d'aide au diagnostic précis de l'amyloïdose. On peut parfois observer radiographiquement une diminution de la taille des reins inférieurs à deux fois la longueur de la deuxième vertèbre lombaire (DiBartola, 1995).

3.2.2 Méthode scintigraphique

Une étude réalisée en 1994 par une équipe de vétérinaires et inspirée de la médecine humaine a prouvé la possibilité de détecter la présence de la substance amyloïde au niveau hépatique chez des chats Siamois et Orientaux (Piirsalu *et al.*, 1994). La détection se faisant chez les animaux cliniquement atteints mais également chez les chats asymptomatiques.

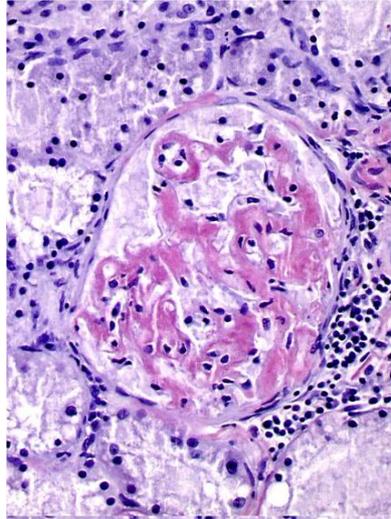
3.3 Examen anatomopathologique

Le diagnostic précis de l'amyloïdose rénale repose sur l'étude anatomo-pathologique des lésions rénales.

A l'examen histologique, une coloration au rouge Congo est indispensable en plus de celle avec de l'hématoxyline et de l'éosine couramment utilisée pour la détection des dépôts d'amyloïdes. Ceux-ci vont alors apparaître d'une couleur rose à rouge en lumière conventionnelle (Figure 16) et montrer une biréfringence verte caractéristique en lumière polarisée (Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; DiBartola, 1995 ; Crespeau,

2006). L'utilisation de thioflavine-T peut-être préférée (Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986b) au rouge Congo car elle colore plus intensément l'amyloïde identifiée alors par une forte fluorescence jaune-verte sous lumière ultraviolette.

FIGURE 16 : ASPECT DE L'AMYLOÏDE COLOREE AU ROUGE CONGO DANS DES GLOMERULES RENAUX (D'APRES FONTAINE, 2012)



3.3.1 Lésions macroscopiques

A l'examen macroscopique il a été noté que les reins étaient de taille diminuée, pâles, à la surface lisse ou légèrement granuleuse (Fontaine, 2012). Des zones de rétraction fibreuse s'étendant jusqu'à la médulla interne leur donnent un aspect irrégulier, cabossé, cet aspect particulier est visible sur la figure 17 (Chew *et al.*, 1982). Les papilles rénales apparaissent blanches et irrégulières (Boyce *et al.*, 1984).

Une teinte par un réactif ioduré comme le Lugol permet de révéler une grande quantité d'amyloïde apparaissant brun foncé au niveau de la médulla (DiBartola, 1995 ; Fontaine, 2012).

FIGURE 17 : APPARENCE DE L'AMYLOÏDE DEPOSEE DANS LA MEDULLAIRE D'UN REIN D'ABYSSIN APRES TEINTE AU LUGOL (D'APRES DIBARTOLA, 1995)



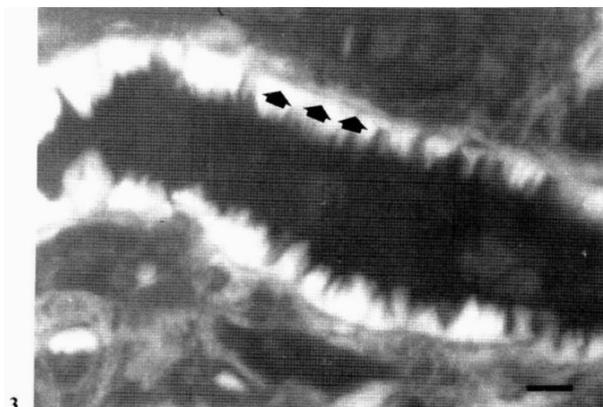
3.3.2 Lésions histologiques

-Lésions rénales primaires.

Il a été identifié que les dépôts d'amyloïde étaient retrouvés chez tous les chats atteints principalement au niveau interstitiel au sein de la médulla rénale (Chew *et al.*, 1982 ; Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; DiBartola et Benson, 1989 ; DiBartola, 1995). Ils se concentraient surtout dans la médulla interne et les papilles. Les fibrilles d'amyloïdes étaient situées entre les cellules épithéliales du tube urinaire (branche grêle de l'anse de Henlé, tubes collecteurs, (Figure 18) avec une augmentation de l'espace entre celles-ci et perte des interdigitations cellulaires basolatérales, au niveau de l'endothélium des vaisseaux et de la substance interstitielle (Chew *et al.*, 1982 ; DiBartola *et al.*, 1985). Les membranes basales des tubes urinaires apparaissaient irrégulières et laminées ou présentaient un épaissement associé à une atrophie tubulaire (Boyce *et al.*, 1984).

FIGURE 18: DEPOTS D'AMYLOÏDE INTERSTITIELS ET SOUS-EPITHELIAUX DANS UN TUBE COLLECTEUR

La membrane basale est montrée par les flèches (coloration à la Thioflavine T) (d'après Boyce *et al.*, 1984)

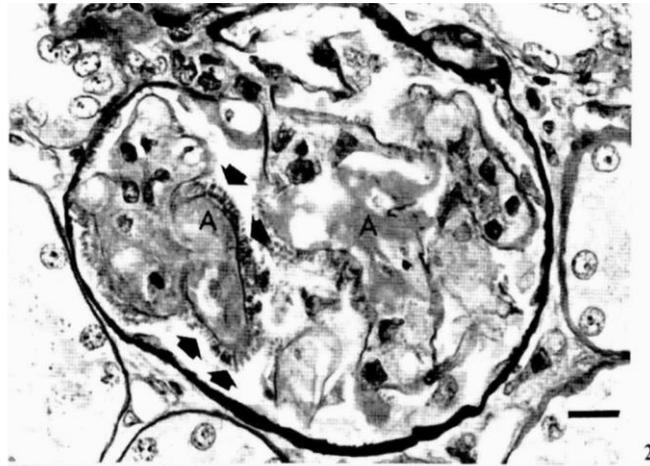


Les dépôts d'amyloïde se retrouvent également de manière moins constante au niveau glomérulaire (Chew *et al.*, 1982 ; Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; DiBartola et Benson, 1989 ; DiBartola, 1995). Ainsi, 25% des cas de chats Abyssin atteints d'amyloïdose médullaire rapportés par DiBartola (1995) ne présentaient pas d'implication des glomérules (DiBartola, 1995).

Cette atteinte inconstante des glomérules peut rendre le diagnostic *in vivo* difficile car les biopsies ne comprennent la plupart du temps que du cortex rénal (DiBartola *et al.*, 1986a).

La substance amyloïde s'insinue dans le mésangium du corpuscule de Malpighi, sous l'endothélium des capillaires (Figure 19) et peut atteindre la membrane basale (Chew *et al.*, 1982 ; Fontaine, 2012).

FIGURE 19 : GLOMERULE AVEC DEPOTS D'AMYLOÏDE MESANGIAUX ET SOUS-EPITHELIAUX (A) (D'APRES BOYCE ET AL., 1984)

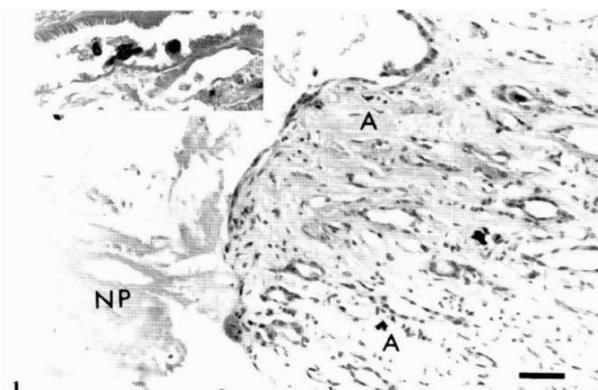


-Lésions rénales secondaires

Des lésions de nécrose papillaire (Figure 20), fibrose médullaire interstitielle et néphrites interstitielles mononucléaires sont très régulièrement observées lors d'amyloïdose rénale chez l'Abyssin (Chew *et al.*, 1982 ; Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; Fontaine, 2012). Certaines études ont pu montrer une forte corrélation entre les dépôts de substance amyloïde et ces lésions (Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a) suggérant une pathogénie commune.

Le dépôt d'amyloïde au sein de la médullaire serait responsable de ces lésions par une altération de la vascularisation médullaire et de la production de prostaglandines par les cellules interstitielles. Ces molécules modulent en effet le flux sanguin et sa distribution au sein de la médullaire. La baisse du débit sanguin médullaire entraînerait la nécrose papillaire elle-même à l'origine de la fibrose (Chew *et al.*, 1982 ; Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; DiBartola, 1995).

FIGURE 20 : NECROSE PAPILLAIRE (NP) ASSOCIEE A DES DEPOTS D'AMYLOÏDES (A) (HE), (D'APRES BOYCE ET AL., 1984)



-Lésions extra-rénales

Lors d'amyloïdose systémique, les dépôts d'amyloïdes se retrouvent majoritairement au niveau des reins, du foie et de la rate (DiBartola *et al.*, 1986a ; Crespeau, 2006). D'autres organes peuvent être également impliqués en particulier lors d'amyloïdose familiale : glandes surrénales, glandes thyroïdes, myocarde, tractus gastro-intestinal, nœuds lymphatiques, pancréas endocrines et exocrine, vessie (August *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986 ; DiBartola, 1995). Cependant ces dépôts n'entraînent pas de signes cliniques pour l'animal (DiBartola, 1995).

B) ETUDE SPECIFIQUE DES AMYLOÏDOSES RENALES FAMILIALES

1. L'amyloïdose rénale de l'Abyssin

1.1 Présentation clinique

Les signes cliniques apparaissent précocement par rapport aux autres races de chats souffrant d'amyloïdose. Dans l'étude de DiBartola (1995), l'âge moyen au diagnostic de 127 abyssins atteints d'amyloïdose familiale était de 3,9 ans (de 1 à 7 ans) et 74 % de ces chats étaient âgés de 5 ans ou moins lors de leur décès (DiBartola, 1995).

Les Abyssins atteints présentent les signes cliniques caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique comme décrits précédemment.

1.2 Mise en évidence du type d'amyloïdose

L'étude de DiBartola *et al.* (1985) a permis d'isoler et de séquencer les acides-aminés constituant la substance amyloïde retrouvée chez les Abyssins souffrant d'amyloïdose. Cette étude a permis de confirmer la nature réactive de l'amyloïdose familiale de l'Abyssin en comparant la structure primaire de cette protéine à celle des protéines AA retrouvées lors d'amyloïdose réactive spontanée ou induite expérimentalement chez d'autres espèces (Tableau 1).

1.3 Analyse clinique et histologique

Chez l'Abyssin, aucune corrélation n'a été démontrée entre l'âge et le degré de dépôt d'amyloïde au niveau médullaire ou le degré de sévérité des lésions (Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a). Ceci montre que l'évolution de la maladie est très différente d'un animal à l'autre. Certains chats peuvent être touchés rapidement et sévèrement avec le développement d'une insuffisance rénale chronique à un jeune âge alors que d'autres présenteront une atteinte modérée sans altération visible de la fonction rénale jusqu'à un âge avancé (DiBartola *et al.*, 1986a).

Le mécanisme responsable du dépôt majoritaire d'amyloïde au sein de la médullaire n'est pas connu. Si une composante génétique est démontrée pour l'amyloïdose rénale de l'Abyssin, celle-ci ne semble pas expliquer cette localisation particulière car elle a été rencontrée chez des chats non Abyssins et dans d'autres espèces comme le lapin (Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1986a ; DiBartola et Benson, 1989).

1.4 Pathogénie de l'amyloïdose rénale de l'Abyssin

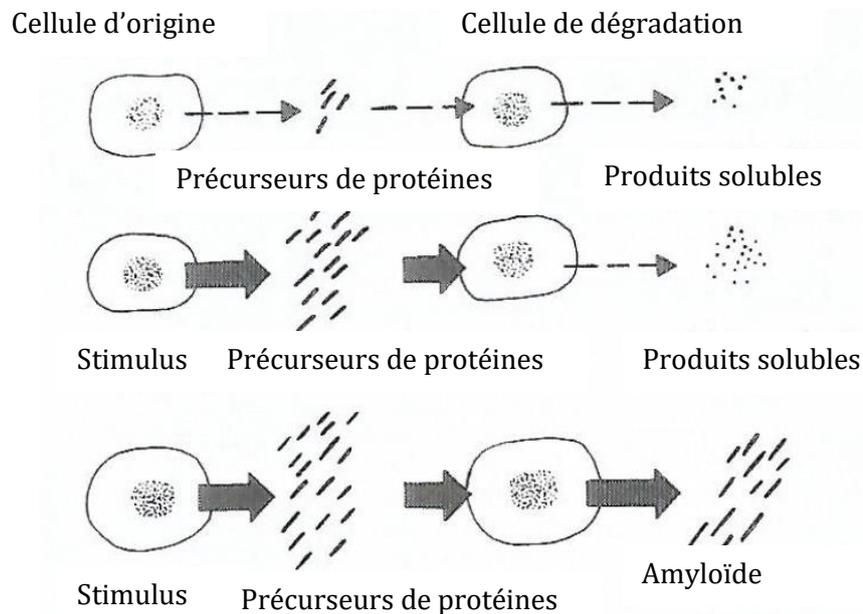
L'étude de DiBartola *et al.* (1989b) a cherché à apporter des éléments quant à la pathogénie de l'amyloïdose réactive rencontrée chez l'Abyssin. Ce type d'amyloïdose se produit lors d'inflammation chronique. Or, dans la plupart des études réalisées, aucune prédisposition inflammatoire n'a été trouvée chez les chats souffrant d'amyloïdose rénale (DiBartola *et al.*, 1986a).

Cette étude a comparé la concentration moyenne du précurseur protéique SAA dans quatre groupes de chats : des chats Abyssins atteints d'amyloïdose rénale, des chats Abyssins sans signes clinique d'amyloïdose rénale, des chats non Abyssins hospitalisés, des chats non Abyssins en bonne santé. Les résultats ont montré que les chats Abyssins atteints d'amyloïdose rénale avaient une concentration moyenne de SAA supérieure aux chats Abyssins en bonne santé, aux chats non Abyssins hospitalisés et aux chats non Abyssins en bonne santé. Une condition indispensable au développement d'amyloïdose rénale serait donc une concentration importante en SAA. Celle-ci n'est pas suffisante puisque moins de 10% des patients humains souffrant d'une inflammation chronique développe une amyloïdose (DiBartola *et al.*, 1989b).

La variabilité individuelle dans la capacité de dégradation de la protéine SAA est un autre élément pouvant expliquer la prédisposition de certains chats à développer une amyloïdose rénale. La figure 21 montre comment le défaut de dégradation associé à une production importante de SAA peut mener au dépôt d'amyloïde. La dégradation de la protéine SAA se fait par des protéases de surface contenues dans les monocytes, en un premier intermédiaire AA-like puis en petits peptides solubles. C'est cette deuxième étape qui semble être défectueuse chez certains chats (DiBartola et Benson, 1989).

FIGURE 21 : PATHOGENIE DE L'AMYLOÏDOSE

La troisième ligne montre une production accrue du précurseur de la protéine associée à un défaut de dégradation, d'où l'accumulation d'amyloïde (d'après DiBartola et Benson, 1989)



1.5 Aspect génétique

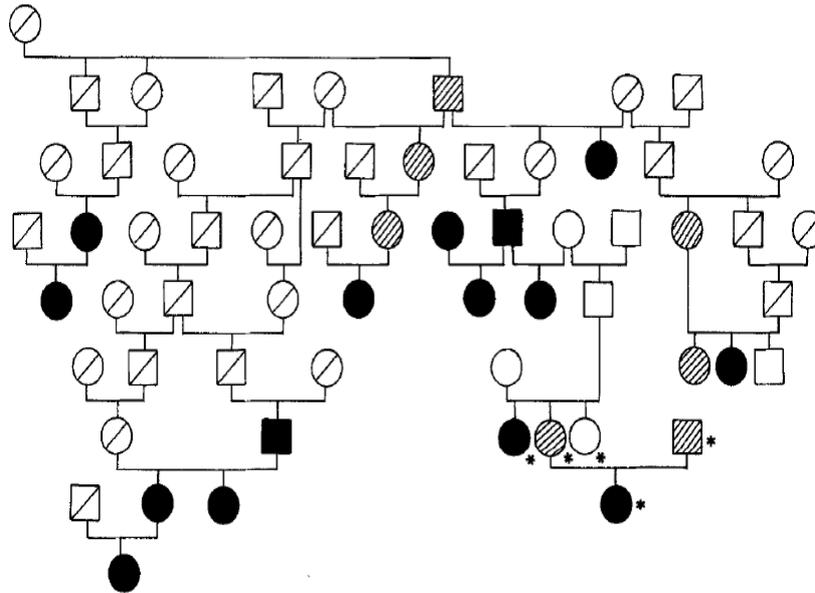
1.5.1 Analyse des pedigrees

La prévalence importante de cas d'amyloïdose chez les chats Abyssins, cas retrouvés en particulier chez des chats apparentés, a suggéré un caractère héréditaire pour cette maladie dans cette race (Chew *et al.*, 1982 ; Boyce *et al.*, 1984 ; DiBartola *et al.*, 1985 ; DiBartola *et al.*, 1986b). Le mode de transmission reste cependant toujours inconnu. Son étude est en effet compliquée puisque le diagnostic *in vivo* nécessite obligatoirement un examen histo-pathologique réalisé par biopsie, or celle-ci ne permet pas d'observer la médullaire rénale et l'atteinte glomérulaire n'est présente que dans 75 % des cas. De plus, l'expression de la maladie est très variable d'un animal à l'autre (DiBartola *et al.*, 1986b).

L'analyse des pedigrees (Figure 22) de chats affectés a suggéré un mode de transmission autosomique récessif ou autosomique dominant à pénétrance incomplète ou polygénique (DiBartola *et al.*, 1985 ; DiBartola *et al.*, 1986a).

FIGURE 22 : PEDIGREE DE CHATS ABYSSINS ATTEINTS D'AMYLOÏDOSE RENALE

- ● : chats atteints d'amyloïdose inclus dans cette étude,
- ▨ ▩ : chats atteints d'amyloïdose non inclus dans cette étude,
- ○ : chats non atteints,
- ◻ ◌ : statut inconnu,
- * : chats inclus dans une étude ultérieure (d'après DiBartola *et al.*, 1986a)



Une étude de DiBartola *et al.* (1986b) a comparé les pedigrees de deux lots de chats Abyssins, l'un constitué de 62 chats atteints d'amyloïdose et le deuxième comprenant 100 chats non atteints. La présence de certains chats Abyssins plus communément retrouvés au sein des pedigrees des chats atteints d'amyloïdose que dans les pedigrees des chats non atteints suggère l'existence de lignées particulièrement touchées par cette maladie.

Selon ces auteurs, la mise en cause d'un gène récessif rare est peu probable car alors les chats atteints devraient être consanguins avec un coefficient de consanguinité parmi cet échantillon très élevé. En effet, si un porteur sain (donc hétérozygote) était l'ancêtre de deux parents, alors la probabilité que les deux parents soient eux-mêmes porteurs augmenterait. Hors dans le cas de cette étude, la comparaison des moyennes des coefficients de consanguinité entre les deux groupes n'était pas significativement différente. Cette observation ne remet cependant en aucun cas en cause l'origine familiale de cette maladie car tous les chats Abyssins des Etats-Unis où a été effectuée l'étude présentaient le même fond génétique.

Si l'amyloïdose provenait d'un gène récessif non rare dans la population des Abyssins, les hétérozygotes porteurs et homozygotes atteints devraient apparaître plus fréquemment dans le pedigree des chats atteints.

Il semble donc que le mode de transmission de l'amyloïdose rénale de l'Abyssin puisse plutôt être complexe (polygénique ou bien monogénique avec présence de gènes modificateurs).

1.5.2 Actualités

Depuis les études réalisées dans les années 1980-1990, aucune avancée n'a été réalisée quant à la compréhension de la pathogénie de l'amyloïdose chez l'Abyssin, ni concernant son mode de transmission.

Il est aujourd'hui impossible pour les éleveurs et propriétaires de chats Abyssins de connaître le statut de leur animal vis-à-vis de l'amyloïdose rénale. Le diagnostic *in vivo* de cette maladie est difficile car il nécessite obligatoirement une biopsie qui peut ne pas mettre en évidence l'affection.

Il existe donc beaucoup d'inconnu au sujet de cette maladie pourtant non négligeable au vu de sa gravité et de son statut de modèle potentiel pour l'étude de la fièvre méditerranéenne familiale de l'homme.

Le laboratoire Antagene a mis en place un programme de recherche sur cette maladie afin de découvrir le/les gène(s) responsable(s) et développer un test génétique de dépistage (www.antagene.com).

2. L'amyloïdose des Siamois et Orientaux

L'amyloïdose est commune chez les races Siamois et Oriental pour lesquelles une origine familiale est suspectée. Cependant, contrairement à l'Abyssin, les dépôts de substance amyloïde sont particulièrement importants au niveau du foie et sont responsables d'hémorragies abdominales très souvent fatales avant l'âge de 5 ans. Ces chats peuvent également développer une insuffisance rénale chronique suite au dépôt d'amyloïde dans les reins (Zuber, 1993 ; Piirsalu *et al.*, 1994 ; Van der Linde-Sipman *et al.*, 1997 ; Godfrey et Day, 1998 ; Niewold *et al.*, 1999). Par cette atteinte hépatique majoritaire, la présentation clinique et le diagnostic diffèrent quelque peu de ceux de l'amyloïdose de l'Abyssin.

2.1 Présentation clinique

L'étude de van der Linde-Sipman *et al.* (1997) a montré un âge moyen au moment du diagnostic de 3,5 ans avec des écarts s'étendant de 13 mois à 7 ans. Les autres études concernaient toujours des animaux âgés de moins de 5 ans (Zuber, 1993 ; Piirsalu *et al.*, 1994 ; Godfrey *et al.*, 1998).

Les animaux atteints présentaient généralement un abattement associé à une anorexie, une déshydratation et des signes gastro-intestinaux (vomissements et diarrhées). L'examen clinique a montré des muqueuses pâles, une hépatomégalie et un signe du flot révélant la présence de liquide dans la cavité abdominale (Zuber, 1993 ; Godfrey *et al.*, 1998). D'autres signes pouvant être rapportés à une insuffisance rénale chronique comme une gingivite et une périodontite ont aussi été observés (Zuber *et al.*, 1993 ; Godfrey *et al.*, 1998).

2.2 Diagnostic

2.2.1 Examens biologiques

La numération et la formule sanguines ont montré une anémie non-régénérative accompagnée d'une leucocytose.

La biochimie a révélé une élévation plutôt modérée de l'ALAT (alanine aminotransférase) signant une souffrance hépatocytaire. Les paramètres urinaires et sanguins ont également montré une insuffisance rénale chronique comme décrit précédemment.

La paracentèse du liquide abdominal a mis en évidence un hémopéritoine (Zuber, 1993 ; Godfrey *et al.*, 1998 ; van der Linde-Sipman *et al.*, 1997).

2.2.2 Examens d'imagerie

L'étude réalisée par Piirsalu *et al.* en 1994 sur des chats Orientaux a montré la possibilité de détecter les dépôts de substance amyloïde par une méthode non invasive inspirée de la médecine humaine.

Il s'agit de la scintigraphie avec l'injection de glycoprotéine SAP marquée à l'iode 123. Sur les 23 chats étudiés (majoritairement de race Oriental), 16 ont montré un scan « positif », c'est-à-dire présentant une accumulation du traceur au niveau hépatique. Des biopsies hépatiques ont été réalisées pour six de ces chats et ont révélé la présence d'amyloïde.

Cette méthode semble donc tout à fait applicable pour le diagnostic et le dépistage de l'amyloïdose puisqu'elle a permis la détection de chat asymptomatique.

Il a été également démontré que la clairance du traceur était supérieure chez les chats affectés. Cependant, un chat asymptomatique a montré sans raison particulière une clairance plus rapide que pour les autres chats cliniquement normaux. La clairance du SAP nécessite donc d'autres études avant de pouvoir être utilisée comme élément de quantification de l'extension de la maladie (Piirsalu *et al.*, 1994).

2.2.3 Laparotomie exploratrice et examen post-mortem

Ces examens ont permis de mettre en évidence la présence de sang en nature dans l'abdomen et de caillots adhérents au foie ou au péritoine. Le foie est apparu de taille augmentée, de couleur noire, friable et suintant de sang. Les reins étaient petits, pâles et irréguliers (Zuber, 1993 ; Godfrey *et al.*, 1998).

2.2.4 Examen anatomopathologique

Si la scintigraphie utilisant du SAP radioactif semble être très prometteuse pour le diagnostic de l'amyloïdose, la biopsie pour la réalisation d'un examen anatomopathologique reste la référence pour confirmer le diagnostic.

Du fait de la consistance très friable du foie, la biopsie peut entraîner rapidement une hémorragie hépatique importante. Certains chats apparaissent ainsi saigner de manière inhabituelle (Zuber, 1993). Des troubles de la coagulation n'ont pas été mis en évidence mais l'accumulation d'amyloïde dans le parenchyme hépatique pourrait interférer avec le métabolisme hépatique et donc entraîner un défaut de coagulation.

Des dépôts d'amyloïde ont été retrouvés dans divers organes : foie, thyroïde, glandes surrénales, nœuds lymphatiques mésentériques, poumons, rate, myocarde, langue, rectum, reins (Zuber, 1993 ; van der Linde-Sipman *et al.*, 1997, Godfrey *et al.*, 1998). C'est au niveau du foie que les dépôts étaient les plus importants. L'amyloïde se situe dans cet organe au sein des espaces de Disse entraînant l'atrophie des travées hépatocytaires, associée à une dilatation des sinusoides (Crespeau, 2006 ; Godfrey *et al.*, 1998).

2.3 Caractérisation de la nature de l'amyloïde

Les dépôts d'amyloïdes des Siamois et Orientaux étudiés n'ont pas perdu leur affinité pour la coloration rouge congo après oxydation au permanganate de potassium (Zuber, 1993 ; Godfrey *et al.*, 1998). Ce test histochimique standard utilisé pour différencier le type d'amyloïdose doit cependant être interprété avec attention dans l'espèce féline car l'épaisseur des coupes histologiques peut faire varier le résultat (Boyce *et al.*, 1984). Ces résultats semblaient tout de même infirmer la nature réactive de l'amyloïdose des chats Siamois et Orientaux, contrairement à ce qui a été observé pour la race Abyssin.

Godfrey *et al.* (1998) ont utilisé pour un cas de chat atteint un test immunohistochimique se basant sur la réaction spécifique d'un sérum-immun de chèvre pour les chaînes légères kappa et delta des immunoglobulines. La réaction positive des tissus de l'animal atteint à ce test a suggéré une amyloïdose de type AL. Ce résultat est cependant en contradiction avec d'autres études antérieures sur l'amyloïdose du Siamois qui ont caractérisé une protéine amyloïde de type AA (van der Linde-Sipman *et al.*, 1997).

C'est à l'aide de plusieurs examens que van der Linde-Sipman *et al.* (1997) ont mis en évidence la nature de l'amyloïde présente chez les races Oriental et Siamois. Dans tous les tissus, l'amyloïde a réagi avec un sérum-immun anti-protéine amyloïde AA. Les fibrilles d'amyloïdes ont été purifiées à partir du foie d'un chat Siamois et d'un rein atteint d'amyloïdose d'un chat Abyssin. La comparaison des structures primaires de ces protéines a montré l'existence d'un autre type d'amyloïde AA chez les chats Siamois. En effet, la séquence d'acides-aminés présentait deux substitutions aux positions 46 et 52 que l'on ne retrouvait pas non plus chez le chat domestique (figure 23). Il est peu probable qu'il s'agisse d'une variation allélique car cela implique couramment une seule substitution d'acides-aminés. Deux substitutions pour une petite protéine comme la SAA ont dirigé les auteurs à suspecter l'existence d'un autre gène en cause dans la race Siamois.

FIGURE 23 : COMPARAISON DE LA SEQUENCE D'ACIDES AMINÉS DE LA PROTEINE AMYLOÏDE AA DU CHAT ABYSSIN, DU CHAT DOMESTIQUE (DSH) ET DU CHAT SIAMOIS (D'APRES VAN DER LINDE-SIPMAN ET AL., 1997)

Race	Séquence d'acides aminés							
	5	10	20	30	40	50	60	
Siam.						R	V	
Abys.	EWYSHLGEA	AQGARDMWRA	YSDMREANYI	GADKYFHARG	NYDAAQRGPG		GAWAAKVISD	AR
DSH				K		E	R	
	28	38	48	58	68	78		

L'analyse de la séquence primaire des protéines amyloïdes pourrait apporter des éléments de réponse quant à la localisation spécifique des dépôts.

Niewold *et al.* (1999) ont également purifié et analysé la séquence primaire en acides aminés des protéines amyloïdes d'un chat Abyssin et de deux chats Siamois. La comparaison des séquences des chats Abyssin, Siamois et domestique ainsi qu'avec la séquence

d'un guépard a montré également deux substitutions uniques aux positions 46 et 52 pour la race Siamois. Les auteurs ont conclu que la protéine amyloïde AA du chat Siamois serait dérivée d'un nouveau membre de la famille des gènes SAA. Cette étude a également présenté une comparaison de la séquence de la protéine SAA entre plusieurs espèces (figure 24). Ceci a montré que la substitution A->V en position 52 était commune chez l'homme, le mouton, la souris et le chat Siamois. La substitution Q->R en position 46 était non partagée par les autres mammifères étudiés ici mais se retrouvait chez les oiseaux. Il serait alors tentant de penser que cette substitution influencerait la structure de la protéine amyloïde AA et notamment la localisation préférentielle de ses dépôts au niveau du foie. Cependant, une telle conclusion demande d'autres démonstrations. Il a en effet été démontré chez les chiens que certains schémas de dépôts différents étaient associés à des séquences primaires de protéines AA similaires.

FIGURE 24 : COMPARAISON DE LA SEQUENCE D'ACIDES-AMINES DE LA PROTEINE AMYLOÏDE AA CHEZ PLUSIEURS ESPECES (D'APRES NIEWOLD ET AL., 1999)

	1	10	20	30	40	50	60
1. human	RSFFSFLGEAFD	GARDMWRAYS	DMREAN.YIG	SDKYFHARG	NYDAAKRG	PGGVWAAE	AISDA
2. sheep	wl-----ye--k-----	-----	-----	.fk-a-----	-----	q-----	v--ng
3. mink	qwy--f--aq--w--y-----	-----	-----	k-kn-----	-----	q-----	a--kv---
4. rabbit	gw--i---vr--g-----t-----	-----	-----	.na-----	-----	q-----	kv---v
5. duck	dnpftrggr-vld-ag-w-l--r-----	-----	-----	.h-a-----	-----	r-----	a-xxxv---
6. chicken	npfssgik-vrd-ag-----r-----	-----	-----	.h-a-----	-----	r-----	a--rv---
7. bovine	wm--f--ye--k-----	-----	-----	.k-a-----	-----	q-----	a--kv---
8. mouse	g-----vh--q--g-----t--k--	-----	-----	.wkn-----	-----	q-----	v--ek--g
9. dog	qwy--vs--aq--w-----	-----	-----	.kn-----	-----	q-----	a--k-----
10. cat	EWY-----AQ--W-----	-----	-----	.A-----	-----	Q-----	A--KV---
siamese						R	V

	69	70	80	90	100
1. human	RENIQRFF.....	GHGAEDSLAD	QAANEWGRSG	KDPNHFRPAGL	PEKY
2. sheep	--al-gitdplfkgmtrdqvr--tk--f-----	-----	-----	-----	p--d--
3. mink	--rs--itd.likygds--v--k-----	-----	-----	-----	p--d--
4. rabbit	--dl--lm.....	-----	md-----	-----	k--d--
5. duck	--w-ggvs.....	-----	r---tr---e--a--n-g--ry--p--	-----	-----
6. chicken	xe	-----	-----	-----	-----
7. bovine	-----tdplfkgttts-q-q--r-----	-----	-----	-----	d--
8. mouse	--af-e-----	-----	r-h-ti---e--rh-----	yy--p--d--	-----
9. dog	---s--itd.llrfgds-----	-----	k-----	-----	-----
10. cat	---S--VTDFFRHGNS.-----	-----	K---EXXX--	-----	-----

2.4 Aspect génétique

2.4.1 Mode de transmission

L'analyse des pedigrees a montré que la plupart des chats Siamois et Orientaux atteints d'amyloïdose étaient apparentés (Zuber, 1993 ; van der Linde-Sipman *et al.*, 1997, Godfrey *et al.*, 1998). Les deux chats étudiés par Godfrey *et al.* (1998) partageaient les mêmes ancêtres que certains chats étudiés par van der Linde-Sipman *et al.* (1997). L'amyloïdose systémique des races Siamois et Oriental est donc reconnue comme une maladie familiale même si trop peu d'études ont été effectuées pour découvrir le mode de transmission.

2.4.2 Actualités

Tout comme pour la race Abyssin, le laboratoire Antagene a mis en place un programme de recherche sur l'amyloïdose familiale des Siamois et Orientaux (www.antagene.com).

II/ LA POLYKYSTOSE RENALE DU CHAT PERSAN ET DES RACES APPARENTÉES

A) Définition

La polykystose rénale aussi connue sous le nom anglais de *polycystic kidney disease* (PKD) est une maladie héréditaire définie par le développement progressif de kystes dans les reins et parfois d'autres organes. Cette maladie irréversible et menant à une insuffisance rénale chronique, a été décrite dès les années 70. Si elle est principalement connue pour toucher les chats Persans et de races apparentés, d'autres races peuvent également être affectées (Lyons *et al.*, 2004 ; Lee *et al.*, 2010a).

L'ADPKD (*Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*) est une maladie héréditaire très répandue chez l'homme (1/1000) et très semblable à la PKD féline. Les gènes *PKD1* et *PKD2* ont été mis en évidence comme responsables respectivement de 85 % et 15 % des cas humains. La ressemblance de cette maladie entre l'espèce féline et l'espèce humaine et les connaissances acquises pour l'homme a permis d'orienter les études pour comprendre le mécanisme de la PKD féline et découvrir la mutation responsable (Eaton *et al.*, 1997 ; Young *et al.*, 2005).

Les symptômes d'insuffisance rénale ne se déclarent que tardivement chez le chat adulte avec une moyenne d'âge rapportée de 7 ans (Biller *et al.*, 1996). Il a cependant très vite été démontré la possibilité de réaliser un diagnostic précoce grâce à l'examen échographique (Biller *et al.*, 1996 ; Barrs *et al.*, 2001 ; Cannon *et al.*, 2001). D'où la possibilité pour les éleveurs de faire des croisements raisonnés afin de diminuer la prévalence de cette maladie dans les races Persans et apparentées.

A partir du milieu des années 90, de multiples études se sont intéressées à son caractère héréditaire et à son mode de transmission. Biller *et al.* (1996) ont ainsi démontré en 1996 que cette maladie se transmettait selon un mode autosomique dominant. Les recherches suivantes ont permis de découvrir le gène impliqué appelé *PKD1* (Young *et al.*, 2005) et la mutation responsable (Lyons *et al.*, 2004). Ces découvertes ont ainsi permis la mise au point de multiples tests génétiques (Lyons *et al.*, 2004 ; Helps *et al.*, 2007b ; Criado-Fornelio *et al.*, 2009 ; Lee *et al.*, 2010b) donnant aux éleveurs et propriétaires la possibilité de dépister facilement la PKD très tôt chez leurs animaux, avant même l'utilisation de l'examen échographique.

Tous ces éléments devraient permettre aujourd'hui de diminuer la présence de la PKD chez les Persans et apparentés voire à terme d'éliminer cette maladie des élevages.

Si la PKD liée à une mutation du gène *PKD1* est aujourd'hui bien connue, la découverte de kystes rénaux chez des chats homozygotes sauvages pour cette mutation soulève la question de l'existence d'autres mutations responsables et donc d'une éventuelle hétérogénéité génétique de la PKD (Helps *et al.* 2007a ; Bonazzi *et al.*, 2009 ; Gendron *et al.*, 2013)

L'aspect clinique et diagnostic de la PKD a déjà été très étudié et décrit dans des thèses vétérinaires précédentes. Il s'agira ici de détailler plus particulièrement l'aspect génétique et notamment de retracer toutes les avancées qui ont été faites sur la PKD aboutissant aujourd'hui à de nouvelles questions sur l'existence d'autres mutations.

B) Présentation clinique

Les signes cliniques de la PKD ne sont pas pathognomoniques de cette affection puisqu'elle se manifeste par une insuffisance rénale chronique (Durieux et Barthez, 2001). Les chats sont présentés pour abattement, anorexie, vomissements, perte de poids, polyuro-polydipsie, hématurie (Biller *et al.*, 1990,1996 ; Domanjki-Petric *et al.*, 2008).

L'examen clinique met en évidence parfois une déshydratation (Stebbins, 1989) et des muqueuses pâles. A la palpation abdominale, des signes cliniques plus spécifiques de la PKD comme une néphromégalie et des reins aux contours irréguliers ont été rapportés (Stebbins, 1989 ; Biller *et al.*, 1990 ; Podell *et al.*, 1992 ; Biller *et al.*, 1996 ; Beck et Lavelle, 2001).

L'apparition de ces symptômes se fait à l'âge adulte, les différentes études rapportant des moyennes d'âge de 6,4 ans (Lee *et al.*, 2010a), 7 ans (Biller *et al.*, 1996) ou des chats tous plus âgés de 7 ans (Domanjko-Petric *et al.*, 2008). L'apparition de l'insuffisance rénale chronique à l'âge adulte s'explique par le développement progressif des lésions kystiques qui vont comprimer le parenchyme rénal et mener à l'atteinte de 75 % des néphrons (Durieux et Barthez, 2001). Les kystes rénaux sont présents dès la naissance mais l'animal peut demeurer cliniquement indemne jusqu'à un âge avancé.

C) Pathogénie

La formation des kystes pourrait reposer sur une hyperplasie de l'épithélium tubulaire à l'origine d'une obstruction partielle des tubules, ce qui empêcherait l'écoulement de l'urine (Podell *et al.*, 1992). Eaton *et al.* (1997) ont ainsi démontré une augmentation du rythme de prolifération de l'épithélium de certains kystes chez de jeunes chats, jusqu'à 30 fois le taux de prolifération normal de l'épithélium tubulaire. Cette prolifération aurait lieu seulement au début de la formation des kystes et cesserait une fois le kyste constitué.

Un autre élément concernerait un défaut de la membrane basale qui apparaît souvent épaissie et laminée chez l'homme. La membrane des kystes était intègre chez les chats étudiés par Eaton *et al.* (1997). Cette différence pourrait s'expliquer selon les auteurs par une réelle différence de morphologie entre les deux maladies féline et humaine ou tout simplement être due au fait que les chats étaient très jeunes.

Une autre théorie repose sur l'inversion de polarité des cellules épithéliales des tubules. Une translocation des pompes Na/K ATPase de la membrane basolatérale vers la membrane luminale des cellules pourrait entraîner la sécrétion de fluides dans la cavité luminale et donc dans le kyste. Cette anomalie a été mise en évidence chez l'homme. Eaton *et al.* (1997) ont pu montrer l'existence de ce défaut de structure chez le chat même si certaines cellules présentaient une distribution normale. Les auteurs ont conclu que cette translocation ne serait pas à l'origine de la formation des kystes mais permettrait leur croissance.

La mutation du gène *PKD1* responsable de la pokystose rénale comme détaillé ensuite au paragraphe E) entraîne une modification de la protéine polycystine-1. Celle-ci est constituée de plusieurs domaines transmembranaires et est retrouvée au domaine basolatéral des cellules épithéliales polarisées où elle participe aux jonctions adhérentes in-

tercellulaires et aux complexes d'adhésion avec la membrane basale. Elle est en interaction avec de multiples autres protéines dont la polycystine-2 produite par le gène *PKD2*. Ces deux protéines se retrouvent au niveau des cils primaires, structure semblant intervenir dans la pathophysiologie de la polykystose rénale par sa fonction de mécanorécepteur et de coordination des flux extracellulaires (Takiar et Caplan, 2011).

D) Diagnostic

Mise à part une palpation abdominale pouvant révéler des reins hypertrophiés et irréguliers, aucun élément de l'examen clinique ne permet d'émettre le diagnostic de PKD. Celui-ci repose obligatoirement sur un examen échographique ou anatomo-pathologique. De plus, aujourd'hui, le développement de tests génétiques permet de connaître le statut de l'animal avant même l'apparition des symptômes.

1. Examens biologiques

Les paramètres urinaires et sanguins sont caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique (Stebbins, 1989 ; Biller *et al.*, 1990 ; Podell *et al.*, 1992 ; Biller *et al.*, 1996 ; Domanjko-Petric *et al.*, 2008). L'hémogramme révèle une anémie non régénérative tandis que l'examen biochimique montre une azotémie plus ou moins importante selon la gravité de l'insuffisance rénale. Il peut également être observé une hyperphosphatémie ou une acidose métabolique.

Une baisse de la densité urinaire est très souvent notée, voire aussi une hématurie et une protéinurie (Biller *et al.*, 1990 ; Mylonakis *et al.*, 1999).

2. Examens d'imagerie

- Radiographie

La néphromégalie et les contours irréguliers des reins peuvent être visualisés à la radiographie si la maladie est suffisamment évoluée (Biller *et al.*, 1990).

L'urographie intraveineuse, mettant en évidence l'architecture rénale à l'aide d'un produit de contraste, peut apporter un élément au diagnostic de la PKD en révélant des déformations des structures rénales dues à la présence des kystes. Néanmoins, la difficulté de la mise en œuvre, le coût de cet examen ajouté à une faible délimitation des kystes font de l'urographie intraveineuse une méthode aujourd'hui jamais utilisée pour le diagnostic de la PKD.

- Echographie

L'échographie est l'un des examens permettant un diagnostic de certitude de la PKD à un âge précoce puisque les kystes rénaux peuvent être visualisés avant même l'apparition des symptômes. Sa sensibilité a été évaluée par Biller *et al.* (1996) sur 102 chats à 75 % pour un diagnostic réalisé à 4 mois et à 91 % à 9 mois. La spécificité était de 100 % à 4 et 9 mois. Une étude de Bonazzi *et al.* (2009) réalisée sur 70 chats a montré pour l'âge de 3 mois une sensibilité de 96,5 % et une spécificité de 91 %. Selon les auteurs, l'augmentation de la sensibilité serait liée à une meilleure qualité des échographes.

Il est en effet obligatoire d'utiliser un échographe de haute résolution avec des sondes de haute fréquence (> 7MHz) afin de détecter les kystes même de petites tailles. De plus, il est préférable que le diagnostic soit réalisé par un vétérinaire spécialiste pour éviter tout faux-négatif (Durieux et Barthez, 2001 ; Bonazzi *et al.*, 2007 ; Domanjko-Petric *et al.*, 2008 ; Wills *et al.*, 2009).

De nombreuses études rapportent que le dépistage doit préférentiellement se faire à partir de l'âge de 10 mois car les kystes peuvent ne pas être détectés pour des chats plus jeunes (Durieux et Barthez, 2001 ; Barrs *et al.*, 2001 ; Cannon *et al.*, 2001 ; Wills *et al.*, 2009 ; Gendron *et al.*, 2013).

Les kystes sont repérés comme des cavités sphériques hypo- à anéchogènes auxquelles est souvent associé un renforcement postérieur comme présenté à la figure 25 (images (b) et (c)) (Durieux et Barthez, 2001; Barrs *et al.*, 2001 ; Beck et Lavelle, 2001 ; Bonazzi *et al.*, 2007). Situés dans la médullaire et le cortex rénal (Biller *et al.*, 1990), les kystes sont parfois plus difficiles à identifier au sein de la médullaire car celle-ci est hypoéchogène par rapport au cortex rénal (Barrs *et al.*, 2001 ; Cannon *et al.*, 2001).

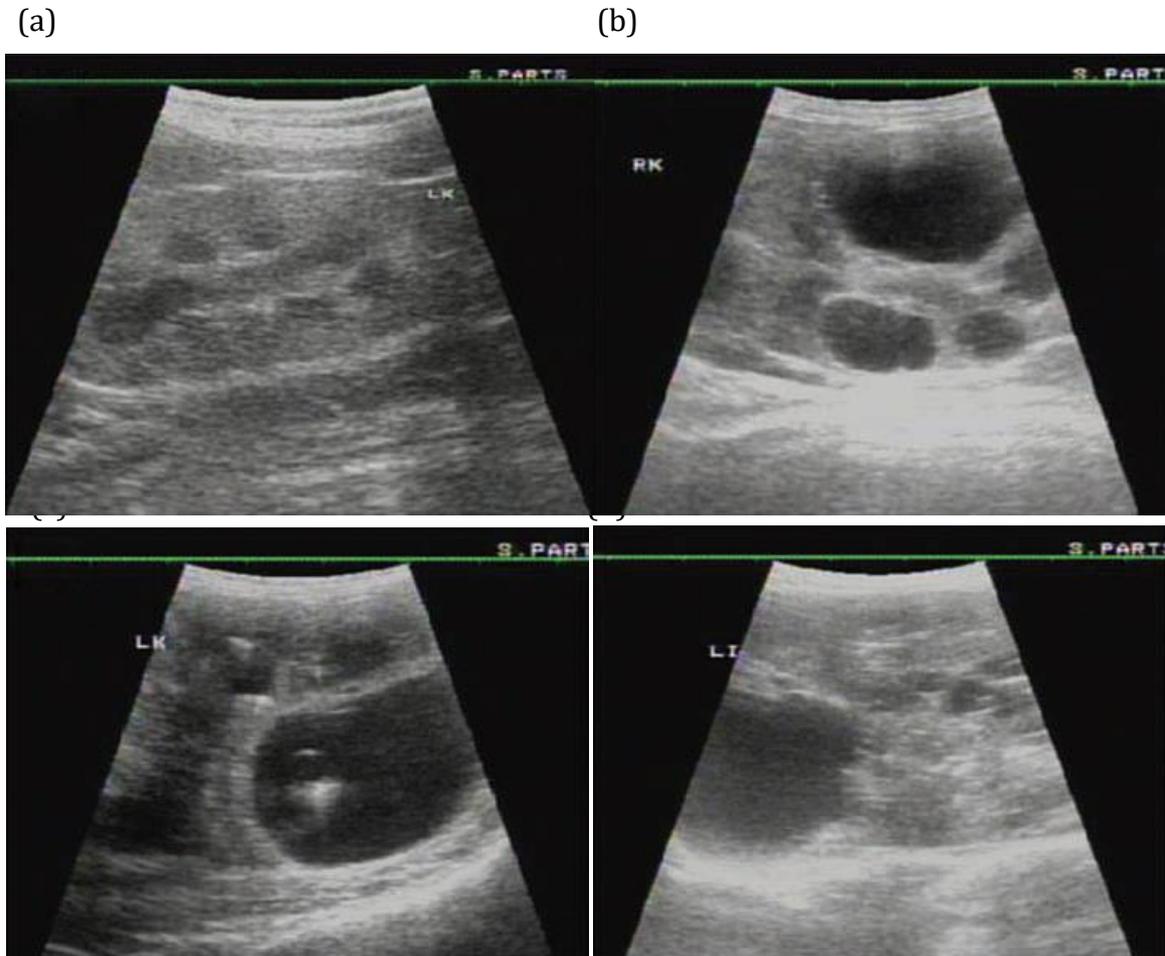
Dans l'espèce féline, il existe une faible prévalence de kyste unique qui ne soit pas lié à la PKD donc le diagnostic de la PKD peut se faire même si l'échographie ne révèle qu'un seul kyste situé sur un seul rein (Barthez *et al.*, 2003).

Wills *et al.* (2009) ont montré dans une étude de 2009 que cet examen échographique était répétable et permettait sur le long terme de suivre l'évolution de la maladie se manifestant par une augmentation de la taille et du nombre des kystes (Barrs *et al.*, 2001 ; Wills *et al.*, 2009).

L'échographie rénale devrait être complétée d'une échographie hépatique car des kystes peuvent aussi être présents à l'intérieur du foie comme c'est le cas présenté à la figure 25, image (d) (Bonazzi *et al.*, 2007).

FIGURE 25 : IMAGES D'ECHOGRAPHIE CHEZ UN CHAT SAIN ET DES CHATS ATTEINTS DE POLYKYSTOSE RENALE

(a) : Rein normal, (b), (c) : Reins avec multiples kystes, (d) : Foie présentant un kyste chez un chat atteint de PKD (d'après Lee *et al.*, 2010a)



3. Examen anatomopathologique

- Lésions macroscopiques

Il est fréquent d'observer des reins de taille augmentée avec des contours irréguliers (Stebbins, 1989 ; Biller *et al.*, 1990 ; Biller *et al.*, 1996 ; Eaton *et al.*, 1997). La néphromégalie s'explique par la présence de kystes visibles dans le cortex et la médullaire comme présenté sur la figure 26 (Stebbins, 1989 ; Biller *et al.*, 1996). Ceux-ci sont très variables en taille allant de moins de 1 mm à plus de 2 cm mais aussi en nombre oscillant entre 1 kyste unique à plus de 200 par rein (Eaton *et al.*, 1997).

FIGURE 26 : REIN POLYKYSTIQUE

Kystes de plus d'1,5 cm de diamètre, perte de l'architecture rénale (d'après Eaton *et al.*, 1997)



Les kystes peuvent être vides ou contenir un liquide séreux clair ou légèrement jaune avec présence de fibrine ou du sang (Stebbins, 1989 ; Eaton *et al.*, 1997 ; Helps *et al.*, 2007a ; Domanjko-Petric *et al.*, 2008).

D'autres organes peuvent aussi présenter des kystes comme le foie ou le pancréas (Stebbins, 1989 ; Eaton *et al.*, 1997 ; Testault, 2001).

- Lésions microscopiques

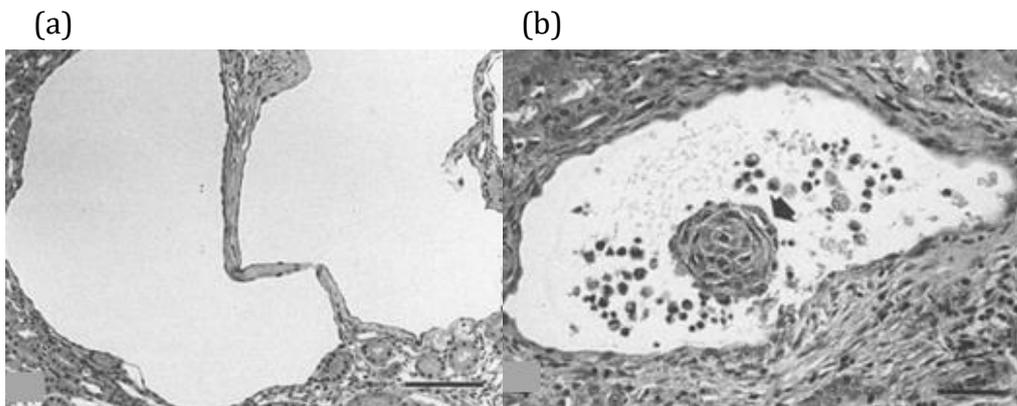
La plupart des kystes sont tapissés par un épithélium cubique simple ou squameux (Stebbins, 1989 ; Podell *et al.*, 1992 ; Biller *et al.*, 1996 ; Eaton *et al.*, 1997 ; Helps *et al.*, 2007a). Ils peuvent contenir des cellules épithéliales dégénérées, des éléments protéiques ou être vides (Eaton *et al.*, 1997). Ces kystes (Figure 27) sont directement responsables de la compression du parenchyme rénal adjacent (Stebbins, 1989 ; Biller *et al.*, 1990 ; Biller *et al.*, 1996 ; Barrs *et al.*, 2001 ; Helps *et al.*, 2007a).

D'autres lésions rénales peuvent être associées comme une fibrose interstitielle ou une inflammation lymphoplasmocytaire. Néanmoins, ces lésions ne sont pas corrélées avec la taille des kystes (Eaton *et al.*, 1997)

Des néphrites tubulointerstitielles chroniques multifocales légères à sévères et des infiltrations de lymphocytes, cellules plasmatiques voire de neutrophiles sont communes chez les chats affectés (Biller *et al.*, 1996 ; Eaton *et al.*, 1997 ; Helps *et al.*, 2007a).

FIGURE 27 : EXAMEN HISTOLOGIQUE DE REIN DE CHAT ATTEINT DE POLYKYSTOSE RENALE.

(a) Kystes tapissés par un épithélium aplati avec une légère compression du parenchyme, (b) Kyste tapissé par un épithélium cubique, entouré de plusieurs couches de tissus conjonctifs fibreux. Présence de cellules épithéliales dans la lumière du kyste (d'après Eaton *et al.*, 1997)



Les lésions hépatiques se caractérisent par une fibrose hépatobiliaire et une hyperplasie biliaire. Des kystes hépatobiliaires peuvent être associés (Biller *et al.*, 1996 ; Eaton *et al.*, 1997).

4. Test génétique de dépistage

Aujourd'hui, le diagnostic précoce de la PKD peut se faire par des tests génétiques réalisables à partir d'un échantillon de sang ou de cellules buccales. La mise en place de ces tests et leur utilisation sont détaillées dans les paragraphes suivants.

E) Aspect génétique

1. Découverte et confirmation du mode de transmission (1996)

Plusieurs cas de PKD féline avaient été décrits dans la littérature vétérinaire depuis la fin des années 70. En 1990, Biller *et al.* ont émis l'hypothèse d'un caractère héréditaire pour la maladie, suite à l'étude d'un chat Persan femelle de 6 ans référée pour hématurie et polyuro-polydipsie, dont le diagnostic de PKD a été posé par échographie et confirmé par examen anatomo-pathologique. Cette femelle avait reproduit avec un mâle Persan indemne et donné naissance à 5 chatons répartis en deux portées. L'examen échographique de 4 de ces chatons a montré que 2 chatons mâles et une femelle étaient atteints de PKD.

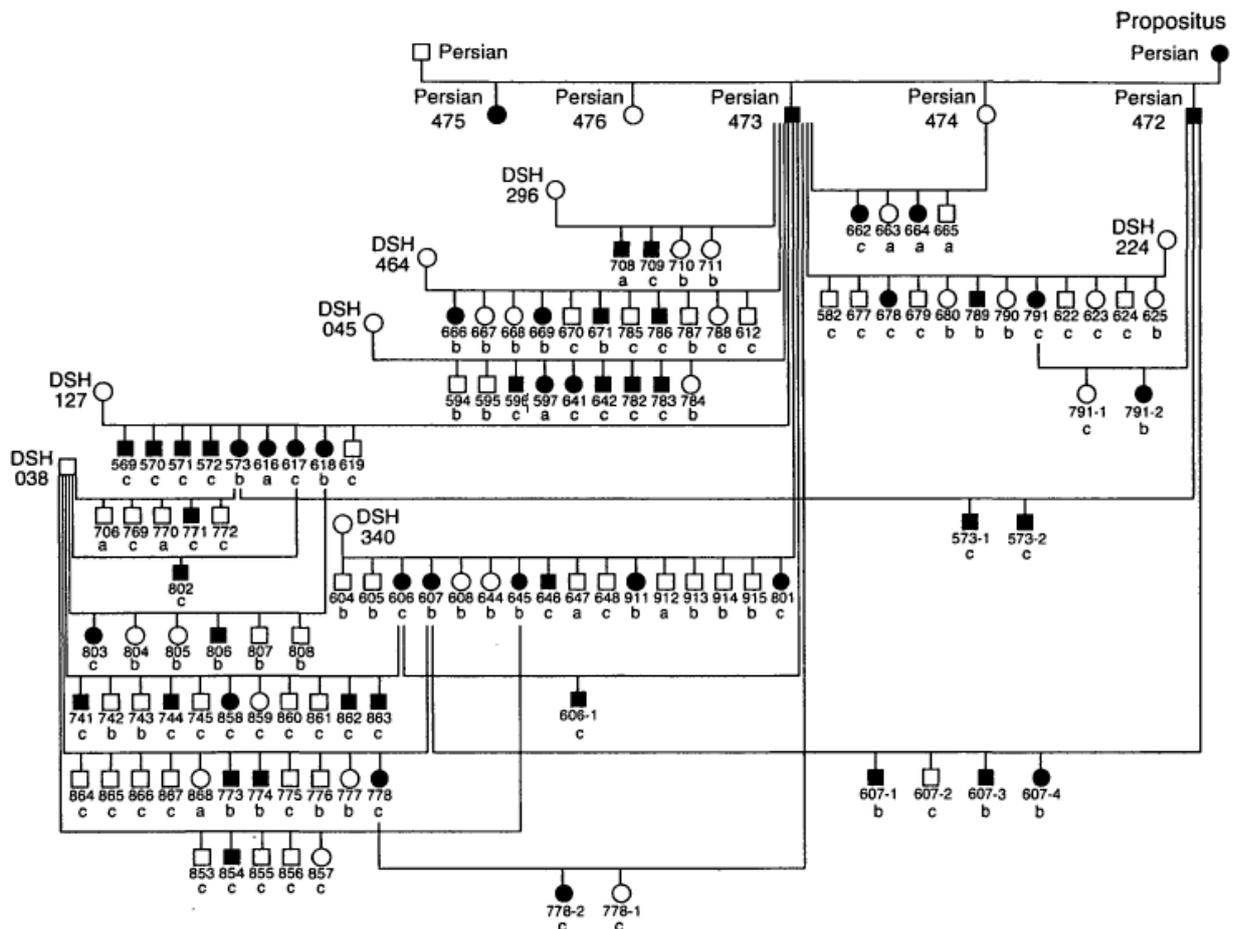
C'est par l'étude de Biller *et al.* de 1996 réalisée sur toute une colonie de chats atteints que le mode de transmission de la PKD a été identifié.

Pour cette étude, Biller *et al.* (1996) ont créé un pedigree expérimental de chats affectés à partir du cas déjà étudié précédemment en 1990 (Biller *et al.*, 1990). Ce sont les deux

portées obtenues par le mariage de cette femelle avec un mâle Persan indemne de PKD qui ont été utilisées pour créer la colonie. Tous les chats atteints de cette famille ont été identifiés soit par échographie, par analyse anatomo-pathologique ou les deux. Toutes ces données sont retranscrites dans la figure 28.

FIGURE 28 : PEDIGREE DE LA COLONIE DE CHATS ATTEINTS DE PKD CREEE PAR BILLER *ET AL.* (1996)

Carré = mâle, Rond = femelle, Symboles noirs = chats atteints, Symboles blancs = chats non atteints, DSH = chat domestique à poil court (Domestic Short Hair), Persian = chat Persan, a = histologie rénale, b = échographie, c = histologie rénale et échographie (d'après Biller *et al.* 1996)



Les résultats de cette étude ont permis de mettre en évidence le mode de transmission autosomique dominant de la PKD. En effet, l'analyse statistique a montré des proportions pour les différents types de mariage non significativement différentes à celles théoriques obtenues pour un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète :

Mariage sain x atteint = 42 % atteints/58 % non atteints (Biller *et al.*, 1996)

sain x atteint = 50 % atteints/50 % non atteints (théorique)

Mariage atteint x atteint = 73 % atteints/27 % non atteints (Biller *et al.*, 1996)

atteint x atteint = 75 % ou 67 % dans le cas où l'homozygotie mutée est létale in utero (théorique)

Il est important de noter pour les éleveurs que selon cette étude, le gène morbide ne ségrégait pas avec les gènes responsables de la longueur des poils et de la brachycéphalie. En effet, beaucoup de chats atteints dans cette colonie avaient perdu les caractéristiques du chat Persan, les mariages ayant été effectués avec des chats domestiques à poil court (DSH sur le pedigree de la figure 28).

Cette étude ne permettait pas de conclure quant au devenir des chats homozygotes mutés puisque la proportion des atteints issus du croisement atteint x atteint n'était pas significativement différente ni de 75 %, ni de 67 %.

Notons qu'une fois la mutation causale connue et le génotypage des chats pour cette mutation possible, aucun chat atteint n'a été découvert comme homozygote muté, suggérant donc que cet état n'est pas viable *ex utero* (Lyons *et al.*, 2004 ; Helps *et al.*, 2007a ; Domanjko-Petric *et al.*, 2008).

2. Mise en évidence de la région PKD1 responsable

La connaissance du mode de transmission de la maladie : autosomique dominante et de sa pénétrance : complète a permis à Young *et al.* (2005) de réaliser une analyse de liaison par la méthode de LOD score à deux points.

Pour la recherche des marqueurs, les auteurs se sont inspirés de la maladie présente chez l'homme et la souris. Chez l'homme, une forme autosomique dominante de PKD résulte pour 85 % des cas d'un défaut du gène *PKD1* et pour 15 % d'une atteinte du gène *PKD2*. Une autre forme autosomique récessive est liée au gène *PKHD1* (*polycystic kidney and hepatic disease 1*). Chez la souris, cette maladie est causée par des mutations sur plusieurs gènes et en particulier dans le gène *Nek8* (*nimA-related kinase 8*). Tous ces gènes étaient donc candidats pour la PKD féline.

Quatre cent treize Persans ont été diagnostiqués par échographie pour la PKD ; 162 chats ont été diagnostiqués PKD positif (39,2 %). Pour la réalisation de l'analyse de liaison, sept familles comprenant 325 chats ont été construites.

Quarante trois marqueurs microsatellites ont été sélectionnés à partir des régions d'homologie connues entre l'homme et le chat pour les gènes candidats : *PKD1*, *PKD2*, *PKHD1*, *Nek8*.

Les résultats ont montré une liaison significative et l'absence de recombinants entre le locus de la maladie PKD du chat et le microsatellite FCA476 situé sur le chromosome E3 comme présenté au tableau 2. Tous les chats affectés ont montré le même allèle pour ce microsatellite et aucun individu homozygote n'a pu être mis en évidence. Ce dernier point suggérait que la PKD était létale pour les homozygotes mutés.

TABLEAU 2 : RESULTATS DE CHAQUE FAMILLE POUR L'ANALYSE DE LIAISON ENTRE LE MARQUEUR FCA476 ET LE PHENOTYPE DE LA MALADIE PKD

θ = fréquence de recombinaison. Les chiffres sous les fréquences de recombinaison indiquent les LOD scores de la liaison génétique (d'après Young *et al.*)

Famille	Nombre chats	Nbre PKD			θ			
		Positif	Négatif	Non connu	0	0.01	0.05	0.1
1	15	7	3	5	0.01	0.01	0.01	0.01
2	101	36	49	16	1.09	1.06	0.96	0.84
3	62	15	27	20	0.28	0.28	0.30	0.30
4	31	14	11	6	0.76	0.74	0.68	0.59
5	89	40	32	17	3.20	3.15	2.97	2.72
6	9	6	3	0	0.03	0.02	0.02	0.02
7	18	9	3	6	0.47	0.46	0.41	0.34
Totals	325	127	128	70	5.84	5.72	5.35	4.82

La mise en évidence d'une liaison forte entre le microsatellite FCA476 situé sur le chromosome E3 et le locus de la maladie a suggéré que le gène responsable de la PKD féline était situé dans cette région du chromosome E3. Or le gène PKD1 était proche de ce marqueur.

Les auteurs ont suggéré qu'étant donné que la race Persan est relativement consanguine, il est peu probable que la PKD soit génétiquement hétérogène dans cette race.

Les auteurs ont donc suggéré pour la suite d'investiguer le gène PKD1 pour mettre en évidence une mutation causale.

Il est intéressant de noter que DiBartola *et al.* avaient en 1999 mis en évidence une liaison entre le gène PKD1 félin et le microsatellite FCA476 (DiBartola *et al.*, 1999).

Une autre étude de Grahn *et al.* parue en 2004 et postérieure à celle présentée ci-dessus a montré une liaison entre un marqueur du chromosome E3 appelé UCD2 et le locus de la PKD (Grahn *et al.*, 2004).

3. Identification de la mutation dans le gène *PKD1* et élaboration de tests génétiques

3.1 Identification de la mutation et test génétique PCR-RFLP

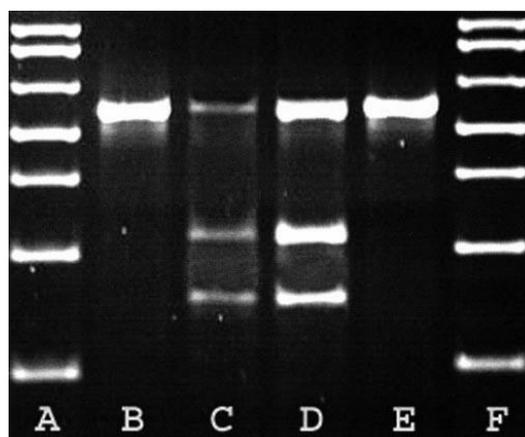
Lyons *et al.* (2004) ont séquencé le gène *PKD1* félin afin de déterminer la mutation causale de la PKD féline. Il s'agit d'une transversion d'une base pyrimidique (cytosine) en une base purique (adénine) qui a été mise en évidence dans l'exon 29. Cette mutation est à l'origine de l'apparition prématurée d'un codon stop causant la perte de 25 % de la protéine.

Ce changement d'une seule base entraîne également un site de restriction unique dans les produits d'amplification de l'exon 29 ce qui a permis de confirmer la présence ou non de la mutation chez tous les chats de l'étude par analyse RFLP (restriction fragment length polymorphism). L'enzyme de restriction *MlyI* entraîne la digestion de l'exon 29 de 559 paires de bases (pb) en deux fragments de 316 pb et 243 bp chez les chats atteints.

La figure 29 présente les résultats de RFLP pour la mutation PKD féline : les chats affectés présentent un fragment sauvage de 559 pb et deux autres fragments de 316 et 243 pb. Les chats non atteints présentent quant à eux seulement le fragment sauvage à 559 pb.

FIGURE 29 : ANALYSE RFLP POUR LA MUTATION PKD1 FELINE. AMPLIFICATION DE L'EXON 29 ET DIGESTION PAR L'ENZYME DE RESTRICTION *MLY1*.

B, E : chats non atteints C, D : chats atteints (d'après Lyons *et al.*, 2004)



Dans l'étude de Lyons *et al.* (2004) tous les chats atteints présentaient la mutation non-sens et aucun n'était homozygote pour cette mutation.

3.2 Test génétique par PCR en temps réel avec sonde Taqman®

Helps *et al.* ont développé en 2007 une nouvelle méthode génétique de dépistage de la maladie basée sur une méthode PCR en temps réel (ou PCR quantitative) avec l'utilisation de deux sondes Taqman® (sondes fluorescentes) capables de détecter l'allèle sauvage et l'allèle muté. Leur étude a comparé la méthode d'échographie, le test génétique PCR-RFLP décrit par Lyons *et al.* (2004) et leur propre test génétique pour le dépistage de PKD sur 72 chats Persans et Exotic Shorthair. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

TABLEAU 3 : COMPARAISON DU TEST GENETIQUE PCR EN TEMPS REEL, DU TEST GENETIQUE PCR-RFLP ET DE L'ECHOGRAPHIE POUR LE DEPISTAGE DE LA PKD FELINE (D'APRES HELPS ET AL., 2007B)

Echantillon	PCR en temps réel	PCR-RFLP	Echographie
Sauvage	43	43	41
AD-PKD	29	29	29
Equivoque	0	0	2
Total	72	72	72

Les deux tests génétiques ont montré une concordance parfaite pour le dépistage de la PKD. Les deux cas équivoques rapportés par l'examen échographique ont été confirmés de génotype sauvage par les méthodes moléculaires. Les trois méthodes de diagnostic montrent une bonne corrélation puisqu'ils ont tous identifiés 29 chats atteints.

Le test génétique développé par Helps et son équipe semble être tout à fait fiable et apporte l'avantage d'être plus rapide que le précédent test génétique : 90 min pour le génotypage PCR contre 5 heures pour la méthode PCR-RFLP. De plus, celui-ci peut être réalisé à partir d'ADN issu de tissus fixés au formol comme précisé au paragraphe 5.4 (Helps *et al.*, 2007b).

3.3 Test génétique par PCR en temps réel avec sondes FRET

Un autre test moléculaire a été développé par Criado-Fornelio *et al.* en 2009 utilisant une méthode PCR en temps réel avec l'utilisation cette fois-ci de sondes FRET (*Fluorescent Resonance Energy Transfert*). Ils ont comparé leur méthode au test génétique PCR-RFLP sur 20 chats Persans. Les deux techniques présentaient les mêmes résultats avec 35 % de chats atteints. Cette méthode moléculaire présente donc également une bonne alternative pour le dépistage génétique de la PKD féline (Criado-Fornelio *et al.*, 2009).

Les deux tests génétiques utilisant la PCR en temps réel semblent donc comparables en termes d'efficacité et l'utilisation de sondes FRET permet l'obtention d'un résultat encore plus rapide (45min). Néanmoins, l'évaluation de ces tests n'a été faite que sur de petits échantillons et il nécessiterait donc une confirmation pour un plus grand nombre de chats.

3.4 Test génétique par ARMS PCR

Dans le but de trouver un test génétique moins cher que les tests se basant sur une PCR en temps réel et facilement adaptable à la plupart des laboratoires vétérinaires, Lee *et al.* (2010b) ont développé un test appelé *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS). Cette méthode a été testée sur 35 chats, 20 atteints de PKD et 15 indemnes et les résultats vérifiés par séquençage de l'ADN. Cette étude a montré une complète concordance entre les deux techniques. Les auteurs ont conclu à la parfaite fiabilité de ce test. De plus, ils ont attribué au test génétique ARMS PCR plusieurs avantages qui sont son faible coût et sa rapidité de mise-en-œuvre ainsi que la faible quantité de sang nécessaire pour sa réalisation.

Les tests génétiques montrent beaucoup d'avantages par rapport à l'examen échographique comme la facilité de récolte des échantillons (prise de sang, écouvillon buccal) et leur utilisation dès le plus jeune âge. Cependant, ils ne peuvent en aucun cas prédire la gravité de la maladie ni l'âge à la déclaration des premiers symptômes d'insuffisance rénale.

4. Corrélation phénotype/génotype

Dans une perspective d'élimination de la PKD au sein de la race Persan et des races apparentées, il est nécessaire de diagnostiquer le plus tôt possible les chats atteints de cette mutation pour permettre aux éleveurs de réfléchir au meilleur schéma de

reproduction. Les études précédentes décrivant les diverses méthodes moléculaires semblent indiquer une bonne corrélation entre les résultats des dépistages réalisés par les tests génétiques et ceux donnés à partir de l'examen échographique avec néanmoins un avantage pour les méthodes moléculaires pour leur simplicité et leur précocité de mise en œuvre.

Depuis la mise sur la marché des tests génétiques, plusieurs études ont souhaité évaluer la corrélation entre le phénotype : présence de kystes observés à l'échographie ou examen post-mortem et le génotype obtenu par les tests génétiques.

Après la mise en œuvre en 2007 d'un nouveau test génétique utilisant la PCR en temps réel avec des sondes Taqman®, Helps *et al.* (2007a) ont démontré la même année que ce test pouvait fonctionner avec de l'ADN extrait de tissus fixés dans du formol. Parmi les 44 chats sélectionnés (sur une période allant de 1982 à 2005), 6 chats n'ont cependant pas pu être génotypés avec les tissus initialement utilisés mais l'analyse de tissus supplémentaire a permis pour 5 de ces chats d'être génotypés. Il doit être noté que ces échantillons dataient de plus de 10 ans, ceci pouvant expliquer ces échecs par une dégradation de l'ADN. Leur étude a également pu montrer une très bonne corrélation entre le test génétique et l'examen anatomo-pathologique puisque qu'aucun chat Persan de génotype sauvage n'a montré de lésions caractéristiques de PKD et les chats hétérozygotes pour le gène PKD1 présentaient tous des kystes rénaux (Helps *et al.*, 2007a).

L'étude de Bonazzi *et al.* (2009) a visé à comparer le test génétique PCR-RFLP avec l'échographie chez des chats âgés de 2,5 à 3,5 mois. Les résultats ont montré un certain décalage entre ces deux méthodes de diagnostic puisque chez les 70 chats étudiés (Persans et Exotic Shorthairs), 5,7 % présentaient des kystes rénaux à l'échographie mais étaient de génotype sauvage. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que les kystes pourraient être dus à une autre mutation PKD ou qu'il y aurait eu une erreur technique (Bonazzi *et al.*, 2009).

D'autres études ont montré une parfaite concordance entre le test génétique et l'examen échographique (Domantjko-Petric *et al.*, 2008 ; Wills *et al.*, 2009).

Aujourd'hui, le test génétique représente la meilleure méthode pour le dépistage précoce de la PKD féline. L'échographie reste cependant le moyen de choix pour prédire la sévérité de l'atteinte, suivre la progression de la maladie et dépister les autres pathologies responsables de kystes. Elle est également un outil important de diagnostic si elle est réalisée avec un échographe de haute qualité et par un vétérinaire expérimenté. De plus, l'utilisation de ces deux méthodes pourrait permettre d'identifier d'autres mutations génétiques responsables de PKD comme précisé dans le paragraphe 5.7.2 (Helps *et al.*, 2007a ; Bonazzi *et al.*, 2009 ; Wills *et al.*, 2009 ; Lee *et al.*, 2010a).

5. Evolution de la prévalence chez le Persan

Le tableau 4 présente la prévalence de la PKD chez le Persan et l'Exotic Shorthair, obtenue par plusieurs études et classée selon un ordre chronologique. Nous pouvons nous rendre compte de l'importante prévalence (>40 %) de cette maladie dans les premières études qui la décrivent au début des années 2000.

Les auteurs ayant étudié cette maladie ont très vite affirmé que par le mode de transmission autosomique dominant et la facilité de détection de la PKD par examen échographique, l'élimination de cette maladie ou tout au moins une forte diminution de sa

prévalence serait possible grâce à des schémas de reproduction raisonnés. De plus, la découverte de la mutation du gène *PKD1* par Lyons *et al.* (2004) a permis la mise au point de tests génétiques permettant un dépistage précoce et facilement réalisable. Cependant, il est remarquable que sur une dizaine d'année, la prévalence de la maladie n'a que faiblement diminué. Ceci peut s'expliquer par l'impossibilité de réformer tous les reproducteurs atteints lorsque la prévalence de la maladie a atteint près de 40 à 50 % au début des années 2000. Cela aurait mené très rapidement à une forte diminution de la diversité génétique au sein des races Persan et Exotic Shorthair et probablement à l'émergence de nouvelles maladies héréditaires (en particulier récessives) du fait de l'augmentation du taux de consanguinité. Aujourd'hui, la prévalence de la maladie en France selon le laboratoire Antagene a fortement diminué : Persan=15 %, Exotic Shorthair=17 % (www.antagene.com).

TABLEAU 4 : EVOLUTION DE LA PREVALENCE DE LA PKD CHEZ LES CHATS PERSAN ET EXOTIC SHORTHAI

Année(s) de réalisation de l'étude	Pays	Prévalence et nombre d'animaux étudiés	Références
1996-2000	Grande Bretagne	49,2 % n=132	Cannon <i>et al.</i> 2001
1999	Australie	47 % n= 250	Beck et Lavelle 2001
2001	Australie	47 % n=230	Barrs <i>et al.</i> 2001
2000-2002	France	41,8 % n= 220 Persan 39,1 % n=64 Exotic Shorthair	Barthez <i>et al.</i> 2003
2003-2005	Italie	41 % n=288 Persan n= 44 Exotic Shorthair	Bonazzi <i>et al.</i> 2007
1999-2006	Slovénie	36 % n= 104	Domanjko-Petric <i>et al.</i> 2008
2007	Grande Bretagne	27,5 % n=600	Helps <i>et al.</i> 2007b
2006-2008	Chine	24,4 % n=70	Lee <i>et al.</i> 2010a
2009	Grande Bretagne	31 % n=183	Wills <i>et al.</i> 2009
2009	Italie	41,4 % n=70 Persan + Exotic Shorthair	Bonazzi <i>et al.</i> 2009

6. Schéma de sélection et conseils aux éleveurs pour le Persan et l'Exotic Shorthair

Un individu hétérozygote pour la mutation *PKD1* est atteint de PKD (kystes dans les reins) et transmet la mutation à 50 % de sa descendance en moyenne. Il y donc un très fort risque de naissance de chatons atteints quelque soit le statut du partenaire. Au vu de la forte prévalence de la maladie dans la race Persan, il est très difficile de retirer de la reproduction tous les chats hétérozygotes. Il est donc possible, dans certains cas exceptionnels (chats très améliorateur pour la race, lignée à sauver) de faire reproduire un chat *PKD1* hétérozygote mais seulement avec un animal homozygote sain. Tous les chatons devront alors obligatoirement être testés et les hétérozygotes seront écartés de la reproduction.

L'accouplement de deux individus hétérozygotes malades est à proscrire car en moyenne 67 % de la portée sera porteuse de la mutation.

Les accouplements entre deux individus homozygotes sains sont ceux à favoriser.

7. La PKD dans les autres races et questionnement sur une éventuelle hétérogénéité génétique

7.1 Présence de la mutation *PKD1* chez d'autres races

La PKD est une maladie héréditaire décrite dans les races Persan et Exotic Shorthair (variété à poils courts du Persan) mais également dans plusieurs races apparentées au Persan ou ayant compté de reproducteurs Persan. Ces races sont :

- le British Shorthair et Longhair,
- Le Scottish Fold et Highland Fold,
- Le Selkirk Rex,
- Burmilla,
- Dans une moindre mesure le Ragdoll et le Sacré de Birmanie.

L'étude de Lyons *et al.* (2004) a en effet permis d'identifier la mutation du gène *PKD1* responsable de la PKD féline dans les races Persan, Exotic shorthair, Himalayen (variété colourpoint du Persan), Selkirk Rex, races encore croisées avec le Persan mais également dans des races plus éloignées comme le Scottish Fold (race croisée avec le British Shorthair), le Burmilla (Burmese chinchilla issu de croisements avec des Persans), le Ragdoll (qui comporte des reproducteurs Persan dans ses lignées fondatrices). D'autres types de chats ont été testés hétérozygotes pour le gène *PKD1* dans l'étude de Lee *et al.* (2010) : il s'agit de chats shorthair irlandais et d'American Shorthairs. La mutation semble donc présente dans diverses races de chats et chez des chats sans pedigree.

La prévalence de PKD dans certaines races apparentées au Persan est estimée à (www.antagene.com) :

- British Shorthair : 1 %,
- British Longhair : 1 %,
- Selkirk Rex : 5 %.

Dans les races apparentées au Persan, la prévalence de la mutation est moins importante que chez le Persan et l'Exotic Shorthair. La mise à la reproduction de chats hétérozygotes PKD1 est donc très déconseillée dans ces races.

7.2 La PKD féline : une maladie génétiquement hétérogène ?

L'hypothèse de l'existence d'autres mutations responsables de la PKD chez le chat repose sur le fait que certains animaux présentant des kystes rénaux (visualisés à l'échographie ou par un examen histo-pathologique) étaient homozygotes sauvages au test génétique PKD1. Ceci fut le cas pour 1 chat domestique et 1 chat Bengal dans l'étude de Helps *et al.* (2007a), pour 4 chats Persans et Exotic Shorthairs de 3 mois dans l'étude de Bonazzi *et al.* (2009) ainsi que pour 1 chat domestique, 1 chat Persan et 1 chat Chinchilla (= Persan de couleur chinchilla) dans l'étude de Lee *et al.* (2010a).

Néanmoins, il ne faut pas oublier pour les chats présentant des kystes rénaux et homozygotes sauvages au test génétique *PKD1* d'éliminer d'autres maladies avant de conclure à une autre forme génétique de PKD. D'autres affections comme un simple kyste rénal, une maladie kystique suite à une insuffisance rénale chronique ou un kyste présent dans une tumeur sont à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la PKD féline (Lee *et al.*, 2004). Ces différentes causes n'ont pas été investiguées pour les chats des études citées précédemment.

Comme précisé précédemment, la PKD peut résulter de plusieurs mutations chez l'homme. Pour la forme autosomique dominante : une mutation du gène *PKD1* (85 % des patients) comme dans l'espèce féline et une mutation du gène *PKD2* (15 % des patients). Il existe également une forme autosomique récessive présente chez l'enfant et responsable d'une atteinte sévère bilatérale des reins et des canaux biliaires du foie. L'existence de cette forme récessive chez le chat a été discutée pour les cas décrits par Crowell *et al.* en 1979 concernant six chatons morts avant sept semaines et présentant à l'examen nécropsique des lésions histologiques semblables à celles retrouvées chez l'enfant (Crowell *et al.*, 1979).

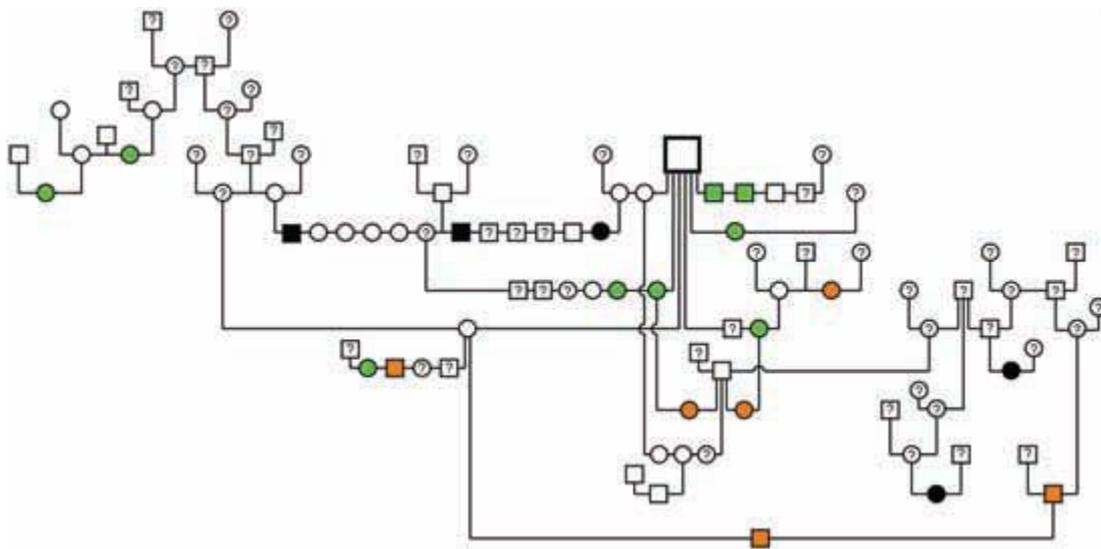
Une étude récente menée par Gendron *et al.* (2013) a présenté un programme de dépistage des maladies rénales réalisé sur 187 Maine Coons de Janvier 2005 à Janvier 2012 à l'hôpital pour petits animaux de la faculté vétérinaire suisse de Berne. L'objectif était de caractériser les différentes atteintes rénales mais aussi d'établir si la maladie rénale kystique chez les Maine Coons était due à la mutation connue du gène *PKD1*. Des structures rénales anormales ont été trouvées chez 27 chats et 7 d'entre eux présentaient des kystes. Pour 6 chats sur 7, il n'y avait qu'un seul kyste situé dans un seul rein et plutôt de petite taille (moyenne de 3,5 mm). Le septième chat présentait de multiples petits kystes corticaux dans les deux reins.

Six chats présentant des kystes ont pu être testés et étaient homozygotes sauvages pour la mutation connue du gène *PKD1*. L'analyse du pedigree de ces chats présenté à la figure 30 a montré un regroupement familial d'où l'hypothèse d'une possible origine héréditaire. L'observation du pedigree et en particulier la présence de trois chats

affectés descendants de chats non atteints (sur deux portées) éliminerait un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète. La PKD du Maine Coon semble donc être différente de celle bien connue du Persan. L'analyse génétique réalisée par Gendron *et al.* (2013) a été faite sur un trop petit nombre de chats Maine Coons présentant des kystes pour conclure à une même origine génétique pour tous ces cas.

FIGURE 30 : PEDIGREE DES CHATS MAINE COONS SELECTIONNES POUR L'ETUDE DE GENDRON *ET AL.* (2013)

■ ● : chats avec kystes rénaux, □ ○ : chats avec reins réguliers,
 ■ ● : chats avec modifications rénales, ■ ● : chats avec insuffisance rénale chronique



Toutes ces observations soulèvent la question de l'existence d'autres mutations pouvant être responsables de PKD dans l'espèce féline comme c'est le cas chez l'homme. L'utilisation en parallèle de l'échographie et d'un test génétique pour la mutation *PKD1* pourra peut être permettre de mettre en évidence ces nouvelles mutations. Contrairement à ce qui était pensé, la PKD féline pourrait être une maladie génétique hétérogène.

A) Définition, présentation clinique et diagnostic

1. Définition

Les urolithiases correspondent à des concrétions formées à partir de la sursaturation de l'urine en cristaalloïdes et retrouvées dans l'appareil urinaire. C'est un ensemble de plusieurs facteurs qui aboutit à la formation de cristaux par la précipitation des déchets métaboliques excrétés dans l'urine. S'ils sont retenus dans l'appareil urinaire, ces cristaux peuvent alors croître et former des calculs. Lorsqu'un calcul est composé à plus de 70 % d'un seul cristal, il est dit simple et identifié par ce cristal. Il est dit mixte s'il contient moins de 70 % d'un seul cristal (Elliot et Grauer, 2007).

Les facteurs de risque connus pour influencer sur la formation de calculs incluent la race, le genre, l'âge, les anomalies fonctionnelles ou métaboliques, les infections du tractus urinaire, le régime alimentaire ou encore le pH urinaire (Elliot et Grauer, 2007).

Plusieurs études récentes ont réalisé l'examen sur plusieurs années de milliers d'urolithiases recensées chez des chiens et chats (Cannon *et al.*, 2007 ; Houston et Moore, 2009 ; Osborne *et al.*, 2009). De nombreux types de calculs sont reconnus chez le chat et si les différentes études présentent des résultats variables, quelques races semblent être préférentiellement touchées par certains types de calculs. Les chats de race comme le British Shorthair, l'Exotic Shorthair, le Ragdoll, l'Himalayen (Persan Colourpoint), le Persan ou le Siamois sont à risque de développer des calculs de struvite et surtout d'oxalate de calcium (Lekcharoensuk *et al.*, 2000 ; Houston *et al.*, 2003 ; Cannon *et al.*, 2007 ; Houston et Moore, 2009). Les chats de race Mau Egyptien, Sacré de Birmanie ou encore le Siamois seraient à risque de présenter des calculs d'urates (Houston *et al.*, 2003 ; Cannon *et al.*, 2007 ; Houston et Moore, 2009 ; Appel *et al.*, 2010 ; Albasan *et al.*, 2012).

Si la génétique semble très probablement jouer un rôle dans la formation d'urolithiases chez ces races, d'autres études sont nécessaires pour confirmer une réelle prédisposition raciale. Nous détaillerons l'hyperoxalurie, la xanthinurie et la cystinurie, maladies pour lesquelles des études génétiques ont été réalisées (Tsuchida *et al.*, 2007 ; Goldstein *et al.*, 2009 ; Mizukami *et al.*, 2015).

2. Présentation clinique

Les urolithiases représentent une cause importante d'atteinte du bas appareil urinaire et peuvent être responsables de dysurie, de strangurie, de pollakiurie, d'hématurie voire d'oligo-anurie, de douleur abdominale, d'incontinence paradoxale ou de signes d'insuffisance rénale post-rénale lors d'atteinte obstructive. Leur présence peut également faciliter la mise en place d'infections du tractus urinaire en empêchant la vidange complète par une sub-obstruction urétrale, en favorisant la séquestration de micro-organismes et par un possible traumatisme de la muqueuse formée de glycosaminoglycanes et productrice d'anticorps. La formation de polypes vésicaux peut faire suite à la présence d'urolithiases probablement par l'irritation chronique de la muqueuse responsable de son hyperplasie (Bartges *et al.*, 1999 ; Elliot et Grauer, 2007 ; Langston *et al.*, 2008).

3. Diagnostic

Le diagnostic d'urolithiases repose à la fois sur les critères épidémiologiques et sur la réalisation d'examens complémentaires comme une analyse urinaire et des examens d'imagerie (radiographie avec et sans produit de contraste, échographie, endoscopie).

- Examens biologiques

Les résultats biochimiques et hématologiques sont typiquement dans les normes et sont surtout utiles pour appréhender les complications des urolithiases. Par exemple dans le cas de calculs obstructifs, une azotémie, une acidose métabolique, une hyperkaliémie ou une hyperphosphatémie peuvent éventuellement se développer (Bartges *et al.*, 1999).

- Analyse urinaire

L'analyse d'urine est indispensable à réaliser pour investiguer toute atteinte de l'appareil urinaire. Elle permet notamment la détection d'une cristallurie dont la présence peut orienter le diagnostic sur l'existence de calculs mais son interprétation est délicate. En effet, la nature de la cristallurie peut ne pas correspondre à celle du calcul, un calcul peut être présent sans cristallurie décelable et inversement une cristallurie peut être mise en évidence sans qu'un calcul ne soit présent (Elliot et Grauer, 2007 ; Langston *et al.*, 2008). Le pH urinaire peut permettre également de suspecter la nature de l'urolithiase : les calculs de struvite se forment préférentiellement à un pH alcalin, les calculs de phosphate de calcium à un pH neutre à alcalin, les calculs d'oxalate de calcium et de silice à un pH neutre à acide et les calculs d'urate, de xanthine et de cystine à un pH acide (Langston *et al.*, 2008). L'analyse urinaire permet aussi de rechercher des signes d'infection du tractus urinaire souvent associés aux urolithiases.

- Examens d'imagerie

L'imagerie permet le plus souvent le diagnostic d'urolithiase. Si les calculs sont suffisamment radio-opaques, la radiographie sans contraste peut les mettre en évidence et apporter des renseignements quant à leur localisation, leur nombre, leur densité et leur forme. Les calculs d'oxalates de calcium et de struvites sont généralement radio-opaques alors que les calculs d'urates, de cystines et de phosphates de calcium ne sont que peu radio-opaques. La radiographie avec produits de contraste (urographie intra-veineuse, cystographie à double contraste, urétrographie) est plus sensible. L'échographie apparaît également comme une technique plus fiable que la radiographie sans contraste et permet aussi le diagnostic des lésions associées à l'urolithiase. D'autres examens d'imagerie plus poussés comme le scanner ou l'endoscopie peuvent être nécessaires pour la mise en évidence des calculs (Baret, 2004 ; Langston *et al.*, 2008).

- Mise en évidence de la nature des urolithiases

La nature précise du calcul ne peut être connue qu'après excrèse de celui-ci, par une méthode d'analyse quantitative comme la spectrophotométrie. Avant excrèse, sa nature peut être toutefois suspectée par les éléments épidémiologiques mais également par la cristallurie mise en évidence à l'analyse urinaire, le pH urinaire, la radio-opacité du cal-

cul ou encore la présence d'une infection urinaire concomitante (Elliot et Grauer, 2007 ; Langston *et al.*, 2008).

B) Les urolithiases liées à un défaut génétique

1. L'hyperoxalurie primaire

1.1 Définition

L'hyperoxalurie primaire ou acidurie L-glycérique est une maladie génétique rare chez le chat caractérisée par le développement d'une insuffisance rénale aiguë associée à des signes neurologiques se traduisant en particulier par une grande faiblesse. L'atteinte rénale résulte de dépôts d'oxalate de calcium dans les tubules rénaux tandis que les signes neurologiques sont associés à la présence de neurofilaments dans les cellules nerveuses (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005 ; Suzuki *et al.*, 2012).

Il existe chez l'homme deux formes d'hyperoxalurie primaire héréditaire transmises sur le mode autosomique récessif et caractérisées par la présence dans les urines d'acides organiques différents :

-le type 1 présente une augmentation de l'excrétion de glyoxylate et glycolate due à la déficience d'une enzyme hépatique, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (McKerrel *et al.*, 1989).

-Le type 2 est défini par la présence d'acide L-glycérique dans les urines à un taux important, des calculs d'oxalate récurrents et une hyperoxalurie. Ce deuxième type résulte de la déficience enzymatique en D-glycérate déshydrogénase (Danpure *et al.*, 1989 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005 ; Suzuki *et al.*, 2012).

Si les anciens articles parlent de l'enzyme D-glycérate déshydrogénase, l'article plus récent de Goldstein *et al.* (2009) emploie le nom de glyoxylate réductase. C'est en effet une seule et même enzyme codée par le gène *GRHPR* (glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase) qui possède plusieurs activités enzymatiques : hydroxypyruvate réductase, glyoxylate réductase et D-glycérate déshydrogénase. Cette enzyme peut donc être désignée sous ses différents noms dans la littérature scientifique. Les différentes appellations de cette enzyme utilisées dans cette thèse suivront la dénomination employée dans les articles correspondants.

Cette affection dans l'espèce féline est analogue à l'hyperoxalurie primaire de type 2 de l'homme pour laquelle elle constitue un modèle. Cependant, certains aspects comme l'atteinte nerveuse est spécifique aux chats et demande encore à être étudiés plus précisément.

1.2 Présentation clinique

Les différentes études ont concerné des chats domestiques sans pedigree, âgés entre 5 et 9 mois, la maladie ayant toujours mené à la mort de l'animal avant l'âge d'un an.

Les animaux développent des symptômes d'insuffisance rénale aiguë comme une anorexie ou une déshydratation. Une faiblesse importante traduite par une position accroupie, une difficulté à se maintenir debout, des jarrets en position fléchis a été rapportée, apparaissant parfois avant les signes précédemment cités (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005 ; Suzuki *et al.*, 2012). Certains chats montraient une forte atrophie des muscles squelettiques accompagnée de signes neurologiques.

L'examen neurologique réalisé dans les études de McKerrel (1991) et de De Lorenzi *et al.* (2005) a confirmé la faiblesse importante. L'examen des nerfs crâniens était normal mais les réponses aux réactions posturales étaient faibles tout comme pour la plupart des réflexes spinaux (réflexe patellaire, réflexe tricipital, réflexe panniculaire, réflexe de retrait) (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005).

A la palpation abdominale, les reins étaient douloureux et irréguliers, leur taille pouvant être augmentée ou diminuée (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991).

1.3 Diagnostic

1.3.1 Examens biologiques

- Paramètres sanguins

La biochimie sanguine a mis en évidence une insuffisance rénale aiguë par l'augmentation rapide de l'urée et de la créatinine lorsque les signes cliniques sont apparus. D'autres paramètres anormaux liés à l'atteinte rénale ont pu être observés comme une hyperphosphatémie ou une hyperkaliémie (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi, 2005 ; Suzuki *et al.*, 2012).

- Paramètres urinaires

C'est par l'examen urinaire que le diagnostic d'hyperoxalurie primaire a pu être posé (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi, 2005). Celui-ci a révélé une hyperoxalurie intermittente et une acidurie L-glycérique normalement non-détectable dans l'urine des chats. De Lorenzi *et al.* (2005) ont également mis en évidence une forte cristallurie aux oxalates de calcium monohydratés.

L'étude de McKerrel *et al.* (1989) a montré une valeur médiane d'oxalurie supérieure chez les chats affectés, mais avec d'importants chevauchements dans les valeurs enregistrées chez les chats affectés et indemnes. De plus, les chats indemnes de moins de 4 mois présentaient des taux d'oxalurie supérieurs à ceux des chats indemnes plus âgés. De par ces observations, il semblait difficile d'utiliser la valeur d'oxalurie pour le diagnostic d'hyperoxalurie.

C'est le taux de L-glycérate dans les urines qui représente le meilleur moyen de diagnostic/dépistage de l'hyperoxalurie primaire. Cette méthode permet de détecter très tôt les chats affectés, avant même l'apparition des symptômes (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991). Cependant, les diverses mesures urinaires d'acides organiques réalisées par le

professeur Sewell ont montré que le taux urinaire de glycérate pouvait augmenter suite à l'utilisation de médicaments contenant du glycérate (Sewell, 2006).

1.3.2 Examen électromyographique

Pour investiguer la faiblesse importante et l'amyotrophie des patients, un examen électromyographique a été réalisé sous anesthésie générale (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005). Il a montré une activité électrique spontanée présente sur plusieurs muscles avec de violents potentiels positifs et des fibrillations. Ces observations étaient compatibles avec des lésions de dénervation (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005).

1.3.3 Examen anatomopathologique

- Lésions macroscopiques

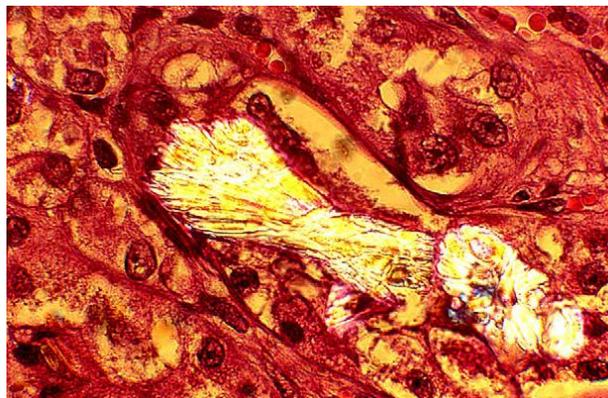
A l'examen post-mortem, les reins apparaissent le plus souvent de taille augmentée mais celle-ci pouvait également être diminuée (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005). La surface était humide et les reins se décapsulent facilement. A la coupe, le cortex rénal était pâle alors que la médullaire était de couleur rouge foncée.

Des cristaux blancs pouvaient être visibles macroscopiquement dans la cavité pelvienne (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991).

- Lésions microscopiques

De nombreux cristaux d'oxalate de calcium biréfringents (figure 31) étaient présents au niveau des tubules (Blackemore *et al.*, 1988 ; Danpure *et al.*, 1989 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005 ; Suzuki *et al.*, 2012). Des zones localisées de fibrose interstitielle et une fibrose périglomérulaire occasionnelle ont été observées chez certains chats (McKerrel *et al.*, 1989 ; De Lorenzi *et al.*, 2005 ; Suzuki *et al.*, 2012).

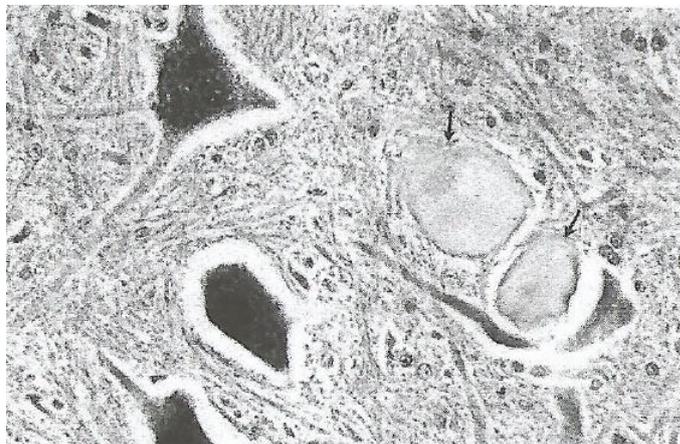
FIGURE 31 : CRISTAUX D'OXALATE DE CALCIUM DANS LE REIN VISUALISES SOUS LUMIERE POLARISEE (COLORATION HEMATOXYLINE-EOSINE, *400) (D'APRES DE LORENZI ET AL., 2005)



Au sein de la moelle épinière ce sont de larges tuméfactions d'apparence homogène qui ont été retrouvées dans les cellules des axones proximaux de la corne ventrale de la moelle épinière comme présenté dans la figure 32. Les axones tuméfiés ont aussi été retrouvés dans la racine ventrale, les nerfs intramusculaires et de manière prédominante dans le ganglion de la racine dorsale. L'examen en microscopie électronique a montré que cette anomalie était due à l'accumulation de neurofilaments. Quelques nerfs périphériques présentaient des signes de dégénérescence wallérienne mais aucun dépôt de cristaux d'oxalate n'a été observé dans les axones (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005).

Les muscles ont montré d'importantes variations dans les tailles des fibres, phénomène cohérent avec l'atrophie musculaire (Blakemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; De Lorenzi *et al.*, 2005).

FIGURE 32 : TUMEFACTION D'UN AXONE PROXIMAL DANS LA CORNE VENTRALE DE LA MOELLE EPINIÈRE (COLORATION HEMATOXYLINE-EOSINE, *90) (MCKERREL *ET AL.*, 1991)



1.3.4 Diagnostic différentiel

L'hyperoxalurie primaire du chat doit toujours faire partie du diagnostic différentiel des chats présentant à la fois une insuffisance rénale aiguë et une faiblesse généralisée importante. Une cause bien connue d'hyperoxalurie secondaire est l'ingestion d'éthylène glycol, composant des produits antigels. Ce composant n'est pas directement toxique mais est oxydé dans le foie en métabolites et en oxalate et amène en 24-72 h à une forte insuffisance rénale. Il est probable que certains cas diagnostiqués comme une intoxication à l'éthylène glycol furent en réalité des cas d'hyperoxalurie primaire (McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991).

1.4 Pathogénie

L'hyperoxalurie et les taux significatifs d'acide L-glycérique dans l'urine des chats affectés suggèrent que l'hyperoxalurie primaire de l'espèce féline est analogue à celle de type 2 rencontrée dans l'espèce humaine (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; Danpure *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991).

Comme citée précédemment, cette parthologie est liée chez l'homme à une déficience de l'activité enzymatique de la glyoxylate réductase (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; De Lorenzi *et al.*, 2005). Il s'agit d'une maladie génétique rare résultant d'une mutation dans le gène de la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase (*GRHPR*) (Goldstein *et al.*, 2009).

Il est intéressant de noter que Danpure *et al.* (1989) avaient en 1989 confirmé l'hypothèse d'un gène commun pour les activités enzymatiques D-glycérate déshydrogénase et glyoxylate réductase car ils avaient établi que ces deux actions enzymatiques montraient une corrélation significative suggérant alors qu'elles étaient le produit d'un seul gène (Danpure *et al.*, 1989).

McKerrel *et al.* (1989) ont montré que le foie des chats affectés possédait moins de 5 % de l'activité enzymatique D-glycérate déshydrogénase présente dans le foie des chats non affectés. Danpure *et al.* (1989) ont par ailleurs montré que les activités enzymatiques D-glycérate déshydrogénase et glyoxylate réductase sont remarquablement réduites dans le foie des chats affectés par rapport à des chats non affectés qu'ils soient parents des précédents ou non. L'activité des autres enzymes hépatiques dont celle de l'alanine glyoxylate aminotransférase (enzyme déficiente pour l'hyperoxalurie primaire de type 1 chez l'homme) n'était pas modifiée. Ces observations ont confirmé l'homologie entre l'hyperoxalurie humaine de type 2 et celle rencontrée dans l'espèce féline et fait de cette espèce un modèle pour la maladie humaine.

Le mécanisme menant à l'augmentation d'acide L-glycérique dans les urines à partir de la déficience en D-glycérate déshydrogénase est bien connu. La diminution de l'activité de cette enzyme mène à l'accumulation d'hydroxypyruvate qui est un de ses substrats. Celui-ci est ensuite réduit en acide L-glycérique par la lactate déshydrogénase ce qui entraîne l'acidurie L-glycérique.

La raison de l'hyperoxalurie n'est pas claire (Blackemore *et al.*, 1988 ; Danpure *et al.*, 1989). Une hypothèse repose sur la déficience enzymatique en glyoxylate réductase. Ceci entraîne en effet un défaut de métabolisation du glyoxylate cytosolique en glycolate, le glyoxylate est donc oxydé en oxalate probablement par la lactate déshydrogénase (Danpure *et al.*, 1989). Cette hyperoxalurie entraîne le dépôt de cristaux d'oxalates dans les tubules rénaux à l'origine de l'insuffisance rénale aiguë (Danpure *et al.*, 1989 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991).

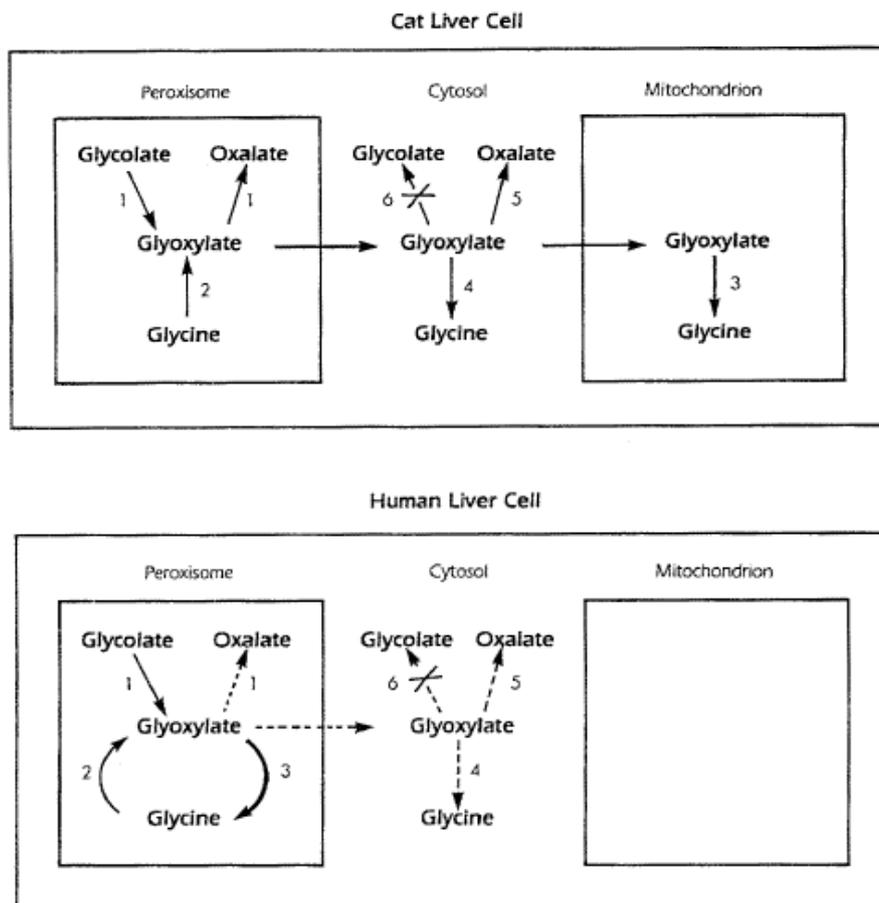
Bien que l'homologie entre maladie humaine et maladie féline soit reconnue et le chat utilisé comme modèle pour la compréhension de la physiopathologie humaine, certains points restent non expliqués.

Le chat présente une insuffisance rénale aiguë très sévère par rapport à l'homme avec une mortalité survenant rapidement avant l'âge d'un an. Cet aspect ressemble plus à la forme sévère d'hyperoxalurie primaire de type 1 survenant chez l'enfant (McKerrel *et al.*, 1989). Selon Danpure *et al.* (1989) les régimes alimentaires différents et la physiologie rénale particulière du chat expliqueraient cette différence. De plus, cette forme aiguë d'atteinte rénale pourrait être due à la localisation intracellulaire différente du métabolisme du glyoxylate dans les cellules hépatiques des chats. Chez l'homme comme chez le chat, les peroxysomes sont le lieu de synthèse principal du glyoxylate. Celui-ci est transaminé en glycine par l'alanine glyoxylate aminotransférase au sein des peroxysomes chez l'homme et dans les mitochondries chez le chat. Pour cette espèce, l'absence de

cette enzyme dans les peroxysomes donne à l'activité glyoxylate réductase un rôle majeur dans le métabolisme du glyoxylate. La déficience enzymatique en glyoxylate réductase entrainerait donc des conséquences plus importantes pour les chats (figure 33). Un autre point de divergence non expliqué concerne les lésions neurologiques d'accumulation de neurofilaments dans les axones, à l'origine de l'atrophie musculaire qui ne se retrouvent pas dans l'espèce humaine (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; McKerrel, 1991 ; Danpure *et al.*, 1989 ; De Lorenzi *et al.*, 2005). Cet aspect de l'hyperoxalurie primaire du chat est d'un intérêt particulier pour l'étude d'autres maladies comme certaines formes de la maladie du neurone moteur où des tuméfactions des axones ont aussi été observées (McKerrel, 1991).

FIGURE 33 : METABOLISME SUPPOSE DU GLYOXYLATE DANS LES CELLULES HEPATIQUES DU CHAT ET DE L'HOMME

- 1= L-2-hydroxyacide oxydase (glycolate oxydase)
 - 2= D-amino acide oxydase (glycine oxydase)
 - 3= alanine glyoxylate aminotransférase (serine pyruvate aminotranférase)
 - 4= glutamate glyoxylate aminotransférase (alanine 2-oxoglutarate aminotransférase)
 - 5= lactate déshydrogénase
 - 6= glyoxylate réductase (D-glycérate déshydrogénase)
- X = blocage métabolique dans l'hyperoxalurie primaire de type 2 (d'après Danpure *et al.*, 1989)



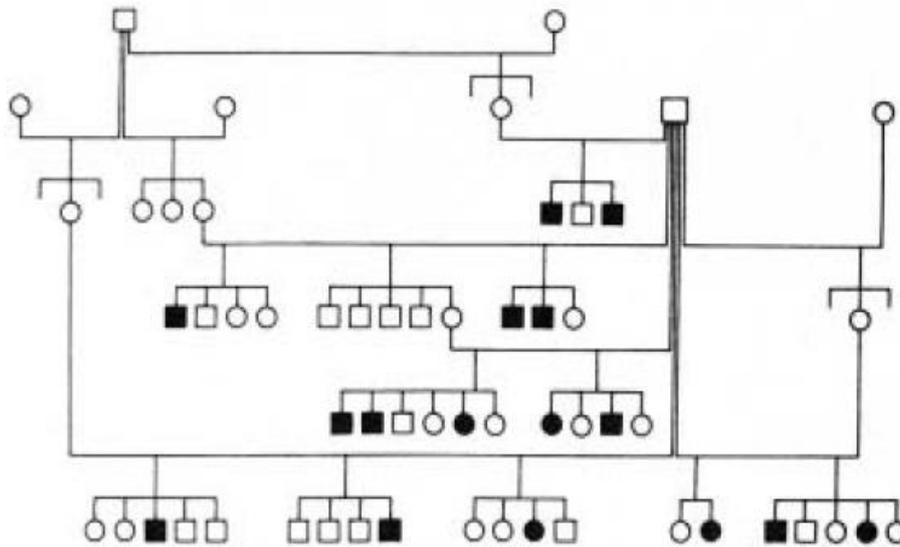
1.5 Aspect génétique

1.5.1 Mode de transmission

Les observations d'hyperoxalurie primaire ont été faites chez des chats apparentés (figure 34) des deux sexes (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; Danpure *et al.*, 1989 ; Goldstein *et al.*, 2009). L'étude des pedigrees a indiqué un mode de transmission autosomique récessif. (Blackemore *et al.*, 1988 ; McKerrel *et al.*, 1989 ; Goldstein *et al.*, 2009).

FIGURE 34 : PEDIGREE DE CHATS ATTEINTS D'HYPEROXALURIE PRIMAIRE

■● : chats affectés ; ○ □ : chats non affectés (d'après McKerrel *et al.*, 1989)

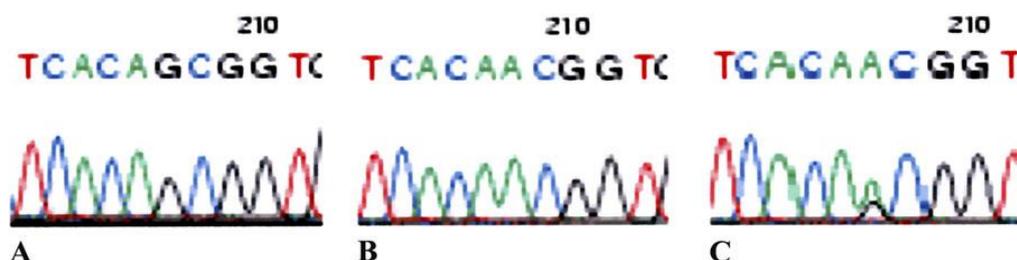


1.5.2 Mise en évidence de la mutation responsable de l'hyperoxalurie primaire féline

Par analogie avec la maladie humaine, Goldstein *et al.* (2009) ont évalué le gène *GRHPR* chez le chat comme premier gène candidat responsable de l'hyperoxalurie primaire. Grâce à un séquençage génomique des 9 exons et jonctions intron-exon du gène, Goldstein *et al.* (2009) ont identifié une mutation intronique localisée dans le site accepteur d'épissage de l'intron 4. Tous les chats atteints de l'étude étaient homozygotes pour cette mutation alors que les chats indemnes étaient homozygotes pour l'allèle sauvage. Le possible porteur sain était hétérozygote (figure 35).

FIGURE 35 : SEQUENCE NUCLEOTIDIQUE DE L'EXTREMITE 3' DE L'INTRON 4 ET DE L'EXTREMITE 5' DE L'EXON 5.

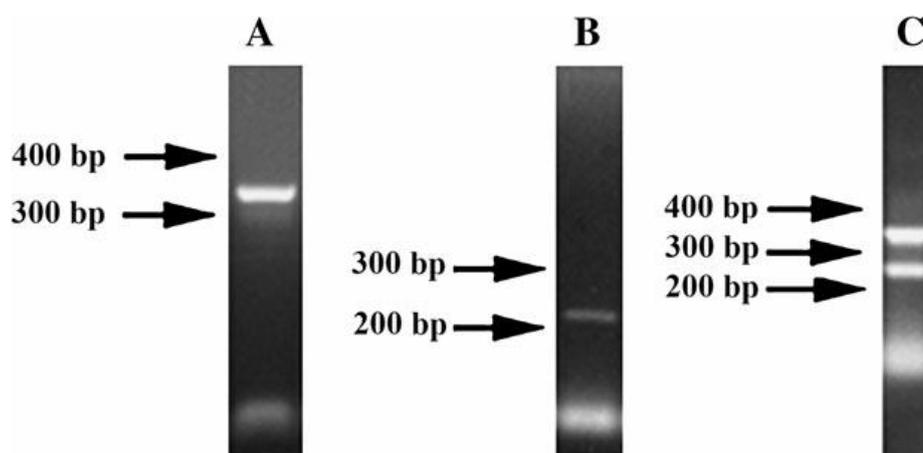
A = chat normal, B = chat affecté, C = chat porteur (Goldstein *et al.*, 2009)



L'épissage est réalisé à partir de séquences particulières bien conservées chez les eucaryotes supérieurs et qui délimitent les frontières entre exon et intron. Il s'agit du site accepteur en 3' et du site donneur en 5' de l'intron (Latruffe, 2014). Il est donc tout à fait juste de penser que cette mutation allait entraîner un défaut d'épissage et notamment conduire à la disparition de l'exon 5 chez les chats affectés, à l'origine d'ARNm et d'une protéine raccourcis voir anormaux. L'analyse de l'ADNc du gène a montré que l'ADNc des chats affectés était plus court que celui des chats non atteints (figure 36).

FIGURE 36 : ELECTROPHORESE DES AMPLICONS D'ADNC DES EXONS 4 A 7 DU GENE GRHPR

A = chat normal, B = chat affecté, C = chat porteur (d'après Goldstein *et al.*, 2009)



Le séquençage a permis de confirmer que l'absence de 89 paires de base de l'exon 5 expliquait la différence de taille entre les amplicons. De plus, cette mutation entraînait un décalage du cadre de lecture avec l'apparition d'un codon stop prématuré d'où l'obtention d'une protéine tronquée et anormale pour les chats affectés (figure 37). Ceci entraînait l'absence de 119 acides-aminés à l'extrémité C-terminale de la protéine GRHPR des chats affectés.

FIGURE 37 : COMPARAISON DE LA PROTEINE GRHPR HUMAINE, DE LA PROTEINE GRHPR FELINE PRESUMEE D'UN CHAT NON AFFECTE (CAT WT) ET DE LA PROTEINE GRHPR FELINE PRESUMEE D'UN CHAT AFFECTE (CAT -).

Les acides aminés différents de ceux de l'homme sont indiqués en gras. Un tiret indique l'absence d'un acide aminé (d'après Goldstein *et al.*, 2009)

1	M R P V R L M K V F V T R R I P A E G R V A L A R A A D C E V E Q W D S D E P I	human
1	M N P V R L M K V F V T R R I P P E G W A A L A R A A D C Q V E H W D S D E P I	cat wt
1	M N P V R L M K V F V T R R I P P E G W A A L A R A A D C Q V E H W D S D E P I	cat -
41	P A K E L E R G V A G A H G L L C L L S D H V D K R I L D A A G A N L K V I S T	human
41	P D K E L E R G V A G A H G L L C L L T D R V D K R L L D A A G A N L K V I S T	cat wt
41	P D K E L E R G V A G A H G L L C L L T D R V D K R L L D A A G A N L K V I S T	cat -
81	M S V G I D H L A L D E I K K R G I R V G Y T P D V L T D T T A E L A V S L L L	human
81	M S V G V D H L A L D E I K K R G I R V G Y T P D V L T D A T A E L A V S L L L	cat wt
81	M S V G V D H L A L D E I K K R G I R V G Y T P D V L T D A T A E L A V S L L L	cat -
121	T T C R R L P E A I E E V K N G G W T S W K P L W L C G Y G L T Q S T V G I I G	human
121	T T C R R L P E A I E E V R N G G W T S W K P L W M C G Y G L T Q S T V G I I G	cat wt
121	T T C R R L P E A I E E V R K S G H R S T S E A I R H P E V S I H R A P A Q A S	cat -
161	L G R I G Q A I A R R L K P F G V Q R F L Y T G R Q P R P E E A A E F Q A E F V	human
161	L G R I G Q A I A R R L K P F G I Q K F L Y T G R Q P R P Q E A A E F Q A E F V	cat wt
161	G S S R I P G R V C V H P Q A G R R V X -----	cat -
201	S T P E L A A Q S D F I V V A C S L T P A T E G L C N K D F F Q K M K E T A V F	human
201	S T P K L A A E S D F I I V A C S L T P A T K G L C N K D F F Q Q M K K T A V F	cat wt
	-----	cat -
241	I N I S R G D V V N Q D D L Y Q A L A S G K I A A A G L D V T S P E P L P T N H	human
241	V N I S R G D V V N Q D D L Y Q A L A G Q I A A A G M D V T T P E P L P T N H	cat wt
	-----	cat -
281	P L L T L K N C V I L P H I G S A T H R T R N T M S L L A A N N L L A G L R G E	human
281	P L L T L K N C V I L P H I G S A T Y G T R N T M S L L A A N N L L A G L R G E	cat wt
	-----	cat -
321	P M P S E L K L X	human
321	P M P S E L K L X	cat wt
	-----	cat -

Les 119 acides aminés manquant incluait en particulier le site actif de l'enzyme, la rendant très probablement non fonctionnelle chez les chats atteints. Il aurait été très intéressant de pouvoir étudier les conséquences de cette mutation à l'échelle de la protéine, en comparant les activités enzymatiques des chats affectés mais cela n'a pas pu être réalisé faute de bons échantillons de tissus hépatiques.

Nous noterons pour conclure qu'un test de dépistage ADN n'est pas commercialisé pour cette maladie, l'hyperoxalurie primaire étant très rare et touchant des chats sans pedigree.

2. La xanthinurie

2.1 Définition

La xanthinurie est une maladie rare dans l'espèce féline se traduisant par la formation de calculs composés de xanthine et de signes cliniques associés aux urolithiases comme un syndrome urologique félin ou une obstruction urétérale (White *et al.*, 1997, Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009 ; Mestrinho *et al.*, 2013). Une insuffisance rénale

chronique peut aussi s'observer (Schweighauser *et al.*, 2009). L'étude de 7601 calculs chez des chats présentés au Minnesota Urolith Center durant l'année 2002 a montré que seulement 13 (0,2 %) d'entre eux étaient composés de xanthines (Osborne *et al.*, 2003b).

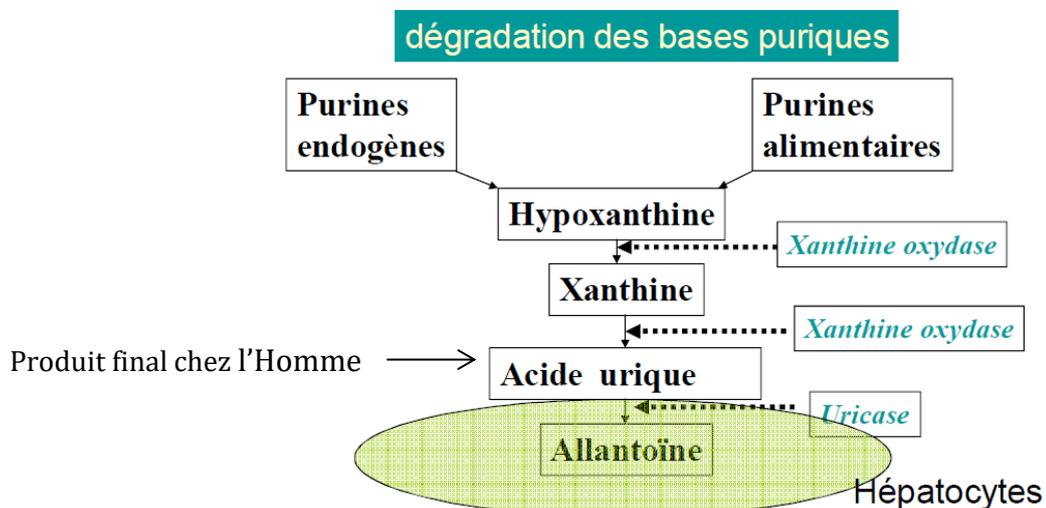
Il est souvent rapportée une origine iatrogène de la xanthinurie, secondaire à l'utilisation d'allopurinol (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009). Pourtant, une étude de Osborne *et al.* (2003a) a rapporté que parmi 64 calculs purement constitués de xanthine, aucun d'entre eux n'était associés à l'administration d'allopurinol. Cependant seuls quelques cas de xanthinurie primaire chez le chat ont été rapportés dans la littérature (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009 ; Mestrinho *et al.*, 2013).

Qu'elle soit d'origine primaire ou secondaire, la xanthinurie provient d'un défaut du métabolisme des purines. L'origine primaire étant très probablement due à une déficience enzymatique comme cela l'a été montré chez l'homme (White *et al.*, 1997 ; Schweighauser *et al.*, 2009).

2.2 Métabolisme des purines

Les purines proviennent à la fois d'une voie endogène, synthétisées par la plupart des cellules et d'une voie exogène, apportées par l'alimentation. Ces molécules sont métabolisées en hypoxanthine au niveau hépatique par un ensemble de réactions enzymatiques. L'hypoxanthine est le substrat de l'enzyme xanthine oxydase/déshydrogénase, qui l'oxyde successivement en xanthine puis en acide urique (figure 38). Contrairement à ce qui est observé chez l'homme, ce composé n'est pas le produit final du métabolisme des purines chez les primates non anthropoïdes, les autres mammifères et quelques reptiles. Il est oxydé en allantoiné par l'uricase (figure 38), molécule dix fois plus solubles que l'acide urique et donc facilement éliminée dans les urines (Benchekroun et Maurey-Guenec, 2012).

FIGURE 38 : METABOLISME DES PURINES (D'APRES BENCHEKROUN ET MAUREY-GUENEC, 2012)



2.3 Présentation clinique

L'étude de Osborne *et al.* (2003a) a porté sur 64 cas de calculs de xanthine et a montré un âge moyen au diagnostic de 2,8 +/- 2,3 ans avec une grande variation (4 mois à 10 ans).

Les chats affectés présentaient les symptômes liés à la présence d'urolithiases comme une dysurie intermittente, une hématurie, des épisodes d'anurie expliqués par une obstruction urétrale ou une insuffisance rénale aiguë suite à une obstruction urétérale (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Mestrinho *et al.*, 2013). Une insuffisance rénale chronique a pu également être observée (Schweighauser *et al.*, 2009).

2.4 Diagnostic

Un diagnostic sûr de la xanthinurie peut se faire par l'analyse quantitative et qualitative des calculs permettant de mettre en évidence leur composition majoritaire en xanthine (White *et al.*, 1997 ; Osborne *et al.*, 2003a ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009 ; Mestrinho *et al.*, 2013).

Les concentrations en purines (hypoxanthine, xanthine, acide urique) dans le plasma et l'urine permettent également de poser un diagnostic de xanthinurie mais les valeurs identifiées ont présenté des variations très différentes selon les cas rapportés dans les différentes études (tableau 5) (Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009 ; Mestrinho *et al.*, 2013).

TABLEAU 5 : COMPARAISON DES TAUX DE PURINES SANGUINS ET URINAIRES DANS PLUSIEURS ETUDES CONCERNANT DES CHATS ATTEINTS DE XANTHINURIE PRIMAIRE

- : Augmentation de la valeur par rapport aux chats contrôles
- : Diminution de la valeur par rapport aux chats contrôles
- : Valeur semblable à celle des chats contrôles

	Tsuchida <i>et al.</i> , 2007		Schweighauser <i>et al.</i> , 2009		Mestrinho <i>et al.</i> , 2013	
	Chat affecté	Chats contrôle	Chat affecté (jr 1-jr 330)	Chats contrôle	Chat affecté	Chats contrôle
Plasma ou sérum						
Hypoxanthine (µmol/L)	4,63	19,02	4,3-19,4	1,7 (0,9-3,5)	129,2	41-110,8
Xanthine (µmol/L)	12,82	0,70	27-55,8	0(0-0)	367,0	41-316
Acide urique (mg/dL)	0,2	0,17				
Urine						
Hypoxanthine (µmol/L)			42-476	16 (8-26)	267	11-255
Xanthine (µmol/L)			738-1484	2 (0-4)	750	1,3-89,1
Acide urique (µmol/L)			9-16	137 (101-210)		
Hypoxanthine/créatinine			0,017-0,026	0,005 (0,003-0,008)		
Xanthine/créatinine	63,3 (µmol/mmol)	0,072 (µmol/mmol)	0,3-0,08	0,001 (0-0,002)		
Acide urique/créatinine	0,035 (mg/mg)	0,034 (mg/mg)	0,004-0,001	0,04 (0,04-0,072)		

2.4.1 Examens biologiques

- Paramètres sanguins

Les examens biochimique et hématologique des chats atteints étaient dans les normes (White *et al.*, 1997 ; Osborne *et al.*, 2003a ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009). Une élévation caractéristique de l'azotémie a été observée chez les chats en obstruction urétérale et urétrale (Osborne *et al.*, 2003 ; Mestrinho *et al.*, 2013). Les taux de purine dans le sang observés sont présentés dans le tableau 5.

-Paramètres urinaires

Chez les chats atteints, l'urine peut apparaître de couleur jaune moutarde (Osborne *et al.*, 2003). L'analyse urinaire confirme l'hématurie (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007) et peut également montrer une protéinurie associée à une cristallurie (White *et al.*, 1997).

Les taux de purines dans l'urine pouvant orienter le diagnostic sont présentés dans le tableau 5.

La mise en évidence de cristallurie n'est pas un moyen de diagnostic probant car les cristaux peuvent être de nature différente de celle des calculs ou ne pas être présents malgré l'existence d'urolithiases. De plus, les cristaux de xanthine sont difficiles à identifier (Osborne *et al.*, 2003 ; Schweighauser *et al.*, 2009).

-Etude des taux de purines dans le sang et l'urine

Dans l'étude de Tsuchida *et al.* (2007), nous savons juste que les chats contrôles étaient tous en bonne santé. Ceux de l'étude de Schweighauser *et al.* (2009) étaient au nombre de trois, présentaient une atteinte obstructive du bas appareil urinaire, étaient non apparentés avec le chat malade et partageaient le même régime alimentaire que celui-ci. Ceux de l'étude de Mestrinho *et al.* (2013) étaient six, sans relation de parenté avec le chat affecté et avaient été choisis pour leur jeune âge (entre 1 et 2 ans), leur état de bonne santé et l'absence de cristallurie à l'examen urinaire.

Pour chaque étude, les taux sanguins et urinaires de xanthine du chat affecté étaient augmentés par rapport aux chats contrôles. Il n'en va pas de même du taux d'hypoxanthine qui était diminué dans le sang pour le chat de l'étude de Tsuchida *et al.* (2007) et augmenté dans le sang et l'urine pour les chats des études de Schweighauser *et al.* (2009) et de Mestrinho *et al.* (2013) par rapport aux chats contrôles respectifs. Le taux d'acide urique était diminué dans l'urine du chat affecté de l'étude de Schweighauser *et al.* (2009) par rapport aux chats contrôles alors qu'il était similaire dans le sang aux chats contrôles pour le chat affecté de l'étude de Tsuchida *et al.* (2007).

Mise à part l'augmentation des taux sanguins et urinaires de xanthine chez les chats affectés, cette comparaison des taux de purines ne permet pas de faire ressortir une quelconque variation significative des autres paramètres. Des défauts distincts du métabolisme des purines, des méthodes de prélèvement et d'analyses différentes et une grande variabilité des mesures même chez les chats contrôles peuvent expliquer ces fluctuations. De plus, un élément important à contrôler et pouvant être à l'origine de ces diffé-

rences est le régime alimentaire des animaux puisqu'une part des bases puriques provient de l'alimentation (Schweighauser *et al.*, 2009).

L'absence de connaissance des valeurs normales des purines dans le sang et les urines chez le chat accroît la difficulté quant à l'interprétation clinique de ces données (Mestrinho *et al.*, 2013).

Toutefois, chez un chat présentant des urolithiases, une élévation du taux de xanthine et d'hypoxanthine est fortement évocatrice d'une xanthinurie et de calculs de xanthine.

2.4.2 Examens d'imagerie

La radiographie sans préparations ne met en évidence aucune anomalie chez les chats atteints, les calculs ne sont pas radio-opaques (White *et al.*, 1997 ; Osborne *et al.*, 2003a ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Mestrinho *et al.*, 2013).

L'utilisation de la cystographie à double contraste a permis de mettre en évidence un épaissement irrégulier de la paroi vésicale ainsi que la présence de lithiases urinaires d'une taille inférieure à 5 mm dans la vessie chez un chat domestique atteint de xanthinurie primaire (White *et al.*, 1997). A l'échographie, les calculs présents dans la vessie étaient visibles ainsi que l'épaississement de la paroi vésicale (Tsuchida *et al.*, 2007 ; Mestrinho *et al.*, 2013).

2.4.3 Mise en évidence de la nature des lithiases

Comme décrit plus haut, la connaissance de la nature des calculs permet de donner un diagnostic sûr de xanthinurie.

La réalisation d'une cystotomie (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007) ou d'une urétrotomie (Mestrinho *et al.*, 2013) est nécessaire pour retirer les lithiases de l'appareil urinaire. Celles-ci sont apparues de couleur jaune-marron et présentant une surface lisse et brillante (figure 39), (White *et al.*, 1997 ; Osborne *et al.*, 2003 ; Tsuchida *et al.*, 2007).

FIGURE 39 : UROLITHIASSE COMPOSEE DE 95 % DE XANTHINE (D'APRES TSUCHIDA ET AL., 2007)



L'analyse quantitative des urolithiases a révélé chez les chats atteints une composition très élevée en xanthine : 100 % de xanthine pour l'étude de White *et al.* (1997), 95 % de xanthine pour l'étude de Tsuchida *et al.* (2007).

2.4.4 Examen anatomopathologique

Une seule étude a réalisé un examen anatomo-pathologique au niveau vésical qui a mis en évidence une inflammation légère de la paroi (White *et al.*, 1997).

2.5 Pathogénie

La plupart des cas de calculs de xanthine rapportés chez les petits animaux seraient d'origine secondaire, liés à l'utilisation d'allopurinol pour le traitement médical de cristaux d'urates (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007). Cette molécule, isomère synthétique de l'hypoxanthine est un inhibiteur compétitif de l'enzyme xanthine oxydase (White *et al.*, 1997 ; Schweighauser *et al.*, 2009) et déshydrogénase (Tsuchida *et al.*, 2007), enzymes importantes du métabolisme des purines. Son utilisation entraîne donc une diminution du taux d'acide urique dans le sang et l'urine, ce qui est recherché pour le traitement des cristaux d'urates. Son administration est également associée à une augmentation du taux de xanthine notamment lors de l'apport d'un régime riche en protéine (White *et al.*, 1997 ; Osborne *et al.*, 2003 ; Tsuchida *et al.*, 2007). Cette dernière est la moins soluble des purines naturellement excrétées dans les urines, d'où la formation de cristaux de xanthine (White *et al.*, 1997 ; Osborne *et al.*, 2003).

Tous les chats étudiés ici n'ont pas été traités par de l'allopurinol, les auteurs ont alors supposé une origine primaire due à une déficience enzymatique. Tout comme pour l'origine secondaire décrite précédemment, cette déficience enzymatique résulterait en une accumulation de xanthine, hypoxanthine et entrainerait la formation d'urolithiases de xanthine de par sa faible solubilité (Osborne *et al.*, 2003 ; Mestrinho *et al.*, 2013).

L'insuffisance rénale chronique résulterait de dommages directs des reins causés par les urolithiases, d'une obstruction des tubules par des cristaux et cellules épithéliales, d'un œdème interstitiel et de l'inflammation (Schweighauser *et al.*, 2009).

2.6 Aspect génétique

2.6.1 Comparaison avec les autres espèces

Des cas de xanthinurie primaire ont également été rapportés chez le chien, en particulier dans les races Cavalier King Charles et Teckel. L'analyse des pedigrees de chiens Cavaliers King Charles a montré le caractère héréditaire de la maladie, transmise sur le mode autosomique récessif (van Zuilen *et al.*, 1997).

Chez l'homme, il existe plusieurs formes de xanthinurie dont une est caractérisée par une déficience génétique en xanthine oxydase et transmise sur le mode autosomique récessif (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009).

Chez le chat, aucune étude n'a encore pu mettre en évidence un éventuel mode de transmission.

2.6.2 Evaluation d'un gène candidat pour la xanthinurie féline

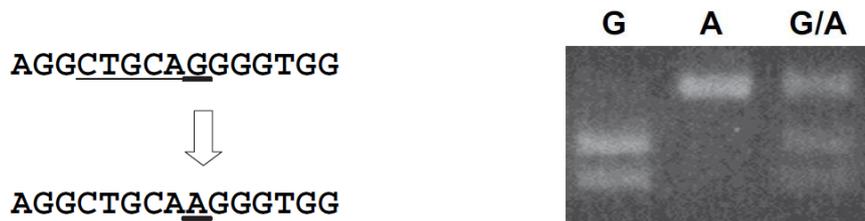
Tsuchida *et al.* (2007) ont testé l'hypothèse qu'une mutation du gène de la xanthine deshydrogénase (gène *XDH*) pouvait être responsable de la xanthinurie primaire chez le chat. Pour cela, ils ont réalisé une étude d'association avec un marqueur SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) pour un chat affecté de xanthinurie primaire et 50 chats contrôles.

Grâce à l'homologie avec le gène *XDH* humain, Tsuchida *et al.* (2007) ont amplifié par PCR un fragment du gène *XDH* félin contenant l'exon 15, l'exon 16, l'exon 17 et les deux introns 15 et 16. La comparaison des séquences d'ADN de ces fragments chez tous les chats a permis de découvrir un SNP A/G au sein de l'intron 15. Trois génotypes ont alors été recensés : homozygote A/A, homozygote G/G et hétérozygote A/G.

Un marqueur RFLP défini par l'enzyme *Pst1* leur a permis de différencier ces trois génotypes car le SNP A/G change le site de restriction de l'enzyme *Pst1*. La figure 40 présente la localisation du SNP A/G et le site de restriction de l'enzyme *Pst1*, ainsi que le gel d'électrophorèse montrant les trois génotypes distingués par la longueur des fragments d'ADN.

FIGURE 40 : LOCALISATION DU SNP A/G MATERIALISE PAR LA FLECHE ET SITE DE RESTRICTION DE *PST1* SOULIGNE.

Electrophorèse des RFLP des trois génotypes (d'après Tsuchida *et al.*, 2007)



Le chat affecté était hétérozygote A/G, génotype partagé avec 24 des chats contrôles. La distribution des différents allèles du SNP A/G chez tous les chats contrôles est présentée dans le tableau 6.

TABLEAU 6 : DISTRIBUTION DES ALLELES DU SNP A/G (A-G) CHEZ LES CHATS CONTROLES (D'APRES TSUCHIDA ET AL., 2007)

Types	No.
G	11
A-G	24
A	15
Total	50

Selon les auteurs, pour affirmer l'implication du gène *XDH* dans la xanthinurie primaire du chat, il aurait fallu que le chat atteint soit homozygote. Ils en déduisirent donc que ce gène ne pouvait pas être la cause de la maladie chez le chat étudié (Tsuchida *et al.*, 2007). Si cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un déséquilibre de liaison entre les allèles du marqueur SNP de l'intron 15 et les allèles du locus de la maladie, il semble difficile d'en tirer des conclusions. En effet, on ne peut pas réaliser d'études d'association sur seulement un chat atteint et avec un seul marqueur. Cela nécessite la comparaison des allèles de plusieurs marqueurs et pour de nombreux chats malades et contrôles, ce qui n'est pas le cas ici.

A ce jour l'origine de la xanthinurie primaire du chat reste donc indéterminée

3. La cystinurie

3.1 Définition

La cystinurie est une maladie rare dans l'espèce féline mais beaucoup plus commune dans l'espèce canine. Pour cette raison, elle sera mieux décrite dans le paragraphe III)B)2) de la partie 3 traitant de la cystinurie chez les chiens. Cette maladie est due à un défaut héréditaire de la réabsorption de cystine et d'autres acides aminés dibasiques : lysine, ornithine et arginine au niveau du tubule proximal. Seule la concentration élevée en cystine qui en résulte est pathologique et peut mener à la formation de calculs (DiBartola *et al.*, 1991 ; Osborne *et al.*, 1999a ; Mizukami *et al.*, 2015). Des études récentes ont montré que seul 0,1 % des urolithiases de chats des Etats-Unis et du Canada étaient constituées de cystine comparé à 0,3 %-1 % pour les chiens (Houston et Moore, 2009 ; Osborne *et al.*, 2009).

3.2 Présentation clinique

Les quelques cas décrits de chats présentant des calculs de cystine rapportaient des signes cliniques caractéristiques d'une atteinte du bas appareil urinaire comme une dysurie, une hématurie, une strangurie, une pollakiurie, une malpropreté urinaire voire des signes d'obstruction urinaire avec installation d'une insuffisance rénale post-rénale. (DiBartola *et al.*, 1991 ; Osborne *et al.*, 1999a ; Mizukami *et al.*, 2015). Certains chats montraient également des signes neurologiques comme une léthargie ou une hypersalivation (Mizukami *et al.*, 2015). Ces anomalies n'étant pas retrouvées chez les chiens et les hommes cystinuriques, les auteurs ont supposé qu'elles provenaient d'une hyperammoniémie secondaire au déficit en arginine. Contrairement à l'homme et au chien, le chat est incapable de synthétiser l'arginine et les autres intermédiaires du cycle de l'urée comme la citrulline. Il est complètement dépendant de l'apport alimentaire en arginine et de sa réabsorption rénale (Mizukami *et al.*, 2015).

L'âge moyen au diagnostic était de 3,6 ans (Osborne *et al.*, 1999a). Le chat de l'étude de Mizukami *et al.* (1999) était atteint à seulement 2 mois par une forme sévère de cystinurie, similaire selon les auteurs à la cystinurie de type I-A connue chez le Terre-Neuve et le Labrador.

3.3 Diagnostic

Pour les quelques cas décrits, l'analyse urinaire montrait des cristaux de cystine fortement évocateurs de cystinurie et de calculs de cystine (DiBartola *et al.*, 1991 ; Osborne *et al.*, 1999a ; Mizukami *et al.*, 2015). La radiographie pouvait révéler la présence d'urolithiases même si les calculs de cystine ne sont que peu radio-opaques (DiBartola *et al.*, 1991). Pour le cas étudié par DiBartola *et al.* en 1991, la fraction de réabsorption des acides aminés cystine, ornithine, lysine et arginine était beaucoup plus basse que celle des chats contrôles mais aucun autre défaut de réabsorption n'avait été mis en évidence (glucose, phosphate, potassium, chloride, sodium, urate).

Pour tous les cas, les calculs se situaient dans le bas appareil urinaire (Dibartola *et al.*, 1991 ; Osborne *et al.*, 1999a ; Mizukami *et al.*, 2015).

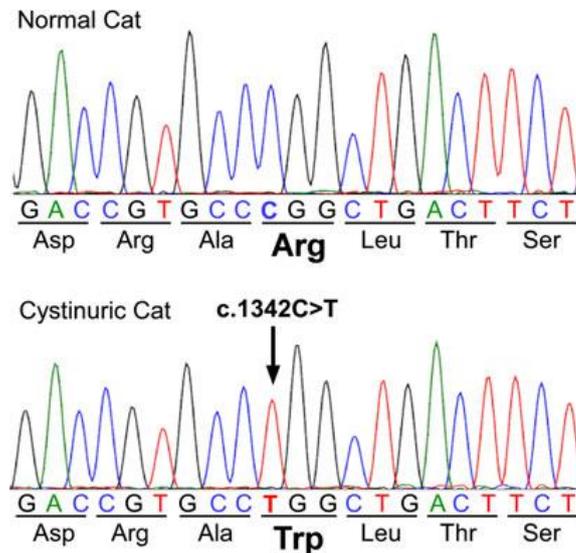
D'autres examens plus détaillés dans le paragraphe III)B)2) de la partie 3 peuvent être utilisés pour le diagnostic de cystinurie comme le test colorimétrique qualitatif au cyanide nitroprusside ou la quantification de tous les acides-aminés excrétés dans l'urine par chromatographie en phase liquide à haute performance.

3.4 Aspect génétique

Mizukami *et al.* ont mis en évidence en 2015 la mutation responsable de cystinurie chez un chat domestique sans pedigree ayant présenté des calculs de cystine. Plusieurs mutations responsables de cette maladie ont été investiguées chez l'homme et le chien. C'est à partir de ces connaissances que Mizukami *et al.* ont orienté leur recherche. Deux gènes sont particulièrement touchés lors de cystinurie, étant responsables de 95 % des cas humains. Ces gènes *SLC3A1* (*Solute Carrier Family 3, Member 1*) et *SLC7A9* (*Solute Carrier Family 7, Member 9*) codent les sous-unités du système transporteur d'acides aminés b⁰⁺. Celui-ci est constitué de deux hétérodimères formés par la sous-unité rBAT codée par le gène *SLC3A1* et par la sous-unité b⁰⁺AT codée par le gène *SLC7A9* (Mizukami *et al.*, 2015).

La séquence du gène *SLC3A1* du chat atteint comparée à celle de chats contrôles a montré en particulier la présence d'une mutation homozygote faux-sens d'une cytosine pour une thymine au sein de l'exon 8, entraînant la substitution de l'acide aminé arginine par le tryptophane (figure 41).

FIGURE 41 : CHROMATOGRAMME DE L'EXON 8 DU GENE *SLC3A1* D'UN CHAT INDEMNÉ ET DU CHAT ATTEINT DE CYSTINURIE MONTRANT LA MUTATION RESPONSABLE D'UN CHANGEMENT D'ACIDE AMINE. (D'APRES MIZUKAMI *ET AL.*, 2015).



Cette mutation touchait un domaine hautement conservé chez les vertébrés et serait très délétère pour la structure et la fonction de la protéine rBAT. Elle a également été mise en évidence chez un enfant Tchèque cystinurique de 10 ans (Mizukami *et al.*, 2015).

Le chat cystinurique et l'enfant Tchèque étaient tous deux sévèrement atteints et homozygotes pour la mutation suggérant un mode de transmission autosomique récessif.

Les autres chats cystinuriques atteints à un âge plus avancé et moins sévèrement que le chat de l'étude de Mizukami *et al.* (2015) devaient présenter des mutations moins délétères du transporteur d'acides-aminés b^{0,+} (Mizukami *et al.*, 2015).

Mizukami *et al.* ont développé un test génétique pour détecter cette mutation mais celle-ci n'a pas été retrouvée chez un petit nombre de chats étudiés par ces auteurs et notamment chez 5 chats cystinuriques. Le diagnostic de cystinurie ne peut donc pas se faire seulement avec le test génétique et demande d'autres investigations comme la mise en évidence d'une cristallurie, le test colorimétrique au cyanide nitroprusside ou la quantification des acides-aminés excrétés dans l'urine.

IV) LE RAGDOLL : UNE RACE PREDISPOSEE AUX MALADIES RENALES

Le Ragdoll est communément reconnu par les vétérinaires et les éleveurs comme une race prédisposée aux maladies rénales, celles-ci pouvant être de différentes natures : polykystose rénale, néphrite interstitielle chronique, dysplasie rénale ou encore néphrocalcinose (Paepe *et al.*, 2012 ; Paepe *et al.*, 2013). Des dépistages peuvent être réalisés avant la mise à la reproduction des animaux : mesure des paramètres rénaux (urée et créatinine), échographie de l'appareil urinaire et test génétique pour la PKD. Paepe *et al.* (2012, 2013) ont cherché à démontrer scientifiquement si cette préoccupation était justifiée par deux études évaluant des Ragdolls par ces différents examens (Paepe *et al.*, 2012 ; Paepe *et al.*, 2013).

La première étude (Paepe *et al.*, 2012), rétrospective, a examiné 244 Ragdolls de Belgique et des Pays-Bas dont 8,6 % présentaient des anomalies à l'échographie des reins compatibles avec une maladie rénale chronique. Ces chats étaient significativement plus vieux et leurs paramètres rénaux (urée, créatinine) significativement augmentés comparés aux chats dont les reins ne présentaient pas d'altération à l'échographie. Ce pourcentage semble particulièrement élevé mais en l'absence d'études sur le taux d'anomalies échographiques dans les autres races, il était difficile selon les auteurs de conclure à une vraie prédisposition des Ragdolls à la maladie rénale chronique.

La deuxième étude (Paepe *et al.*, 2013), prospective, a comparé 133 chats de race Ragdoll et 62 chats contrôles sans pedigree ou de race (avec un maximum de 5 chats par race), tous en bonne santé. La concentration en créatinine ne présentait pas de différence significative entre les Ragdolls et les chats contrôles. Selon les auteurs, ceci suggère qu'il n'est pas nécessaire de développer un intervalle de référence des valeurs de créatinine spécifiquement pour la race Ragdoll. Parmi les anomalies rénales observées à l'examen échographique, les lésions corticales segmentaires étaient plus communément retrouvées chez les Ragdolls que chez les chats contrôles. L'analyse des pedigrees des chats Ragdolls présentant ces lésions a montré plusieurs relations de parentés entre ces animaux, ce qui pourrait indiquer une composante héréditaire aux lésions corticales segmentaires. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour connaître les conséquences cliniques et les causes sous-jacentes de ces anomalies. Les lésions visibles à l'échographie des reins compatibles avec une maladie rénale chronique étaient présentes chez 5,3 % des Ragdolls (pourcentage légèrement inférieur à celui de l'étude de 2012) et chez aucun chat du groupe contrôle, ceci pouvant suggérer une prédisposition raciale à cette maladie. D'autres études seront utiles pour savoir si ces chats développeront une azotémie.

Nous avons pu voir précédemment au paragraphe II) 7.1 traitant de la polykystose rénale du chat Persan et des races apparentées que la mutation du gène *PKD1* responsable de cette maladie était retrouvée dans la race Ragdoll (Lyons *et al.*, 2004). Dans la première étude, la prévalence de la polykystose rénale était relativement faible, moins de 3 % (Paepe *et al.*, 2012) alors qu'aucun Ragdoll ne souffrait de cette maladie dans la deuxième étude (Paepe *et al.*, 2013) indiquant que la polykystose rénale est relativement rare chez le Ragdoll.

Ces deux études ne démontrent pas nettement une prédisposition raciale du Ragdoll à la maladie rénale chronique et d'autres recherches doivent encore être effectuées pour soutenir cette hypothèse. Cependant, selon les auteurs, il semble judicieux de limiter la

reproduction des Ragdolls présentant à l'échographie des lésions corticales segmentaires ou des anomalies rénales évidentes.

PARTIE 3 : LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES DU CHIEN

I/ LES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT ET ANOMALIE VASCULAIRE

Deux maladies seront abordées dans ce chapitre, la dysplasie rénale, anomalie du développement décrite dans de nombreuses races et la tégangiectasie, anomalie vasculaire rapportée chez le Pembroke Welsh Corgi. Pour mieux appréhender les lésions histologiques de la dysplasie rénale, un premier paragraphe traitera de l'organogénèse du rein.

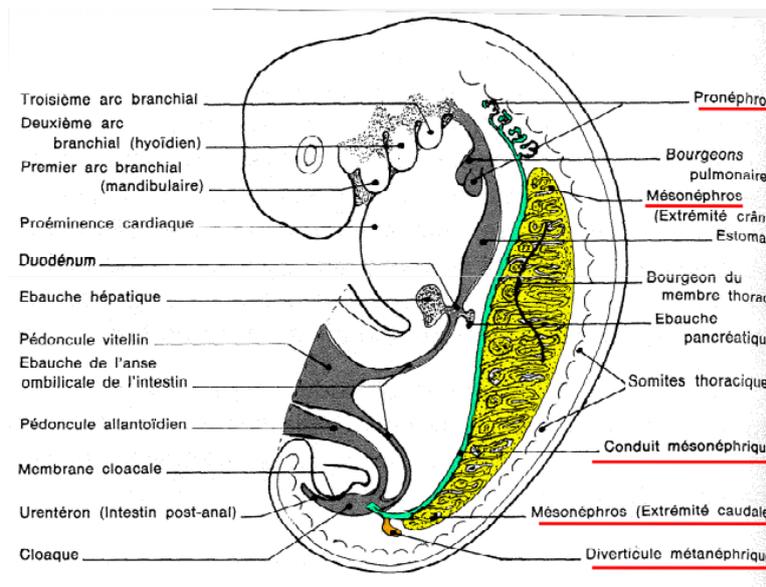
A) L'organogénèse du rein (Sinowatz, 2010)

L'organogénèse du rein des mammifères, la néphrogénèse, se déroule par la mise en place successive de trois reins embryonnaires : le pronéphros, le mésonéphros qui ne constitueront que des ébauches transitoires et le métanéphros (figure 42). Le pronéphros se segmente pour former 7 ou 8 paires de tubules pronéphrotiques et un canal pronéphrotique se forme jusqu'au cloaque.

Le mésonéphros succède au pronéphros. Il apparaît 70 à 80 paires de tubules mésonéphrotiques qui vont s'allonger et entourer une collection de capillaires qui formeront le glomérule. Le canal mésonéphrotique se développe pour former le canal de Wolff.

Le métanéphros qui formera le rein définitif se développe à partir de deux structures : le bourgeon urétéral issu du canal mésonéphrotique et le blastème métanéphrogène localisé en région sacrée du cordon néphrogène. La formation de néphrons fonctionnels implique trois lignées cellulaires : les cellules épithéliales du bourgeon urétéral, les cellules mésenchymateuses du blastème métanéphrogène et les cellules endothéliales. Le bourgeon urétéral est à l'origine des tubes collecteurs, la cavité pyélique et l'uretère alors que le blastème métanéphrogène forme les vésicules métanéphrotiques à l'origine des néphrons.

FIGURE 42 : ORGANOGENESE DU REIN (D'APRES BARONE, 2001)



B) LA DYSPLASIE RENALE

1. Définition

La dysplasie rénale se définit comme un développement désorganisé du parenchyme rénal dû à une différenciation anormale et caractérisée par la présence de structures rénales inappropriées pour le stade de développement de l'animal (Picut et Lewis, 1987b ; Lees, 2010 ; Chew *et al.*, 2011). Cette maladie responsable du développement d'une insuffisance rénale chronique à un jeune âge a été décrite chez de très nombreuses races : Lhasa Apso, Shih tzu (O'Brien *et al.*, 1982 ; Hoppe *et al.*, 1990 ; Ohara *et al.*, 2001 ; Bovee, 2003), Caniche (DiBartola *et al.*, 1983), Malamute (Vilafranca et Ferrer, 1994), Soft-Coated Wheaten Terrier (Nash *et al.*, 1984), Berger de Brie (Font *et al.*, 1991), Golden Retriever (Kerlin et Van Winkle, 1995 ; De Morais *et al.*, 1996 ; Miyamoto *et al.*, 1997), Chow-Chow (Brown *et al.*, 1990), Schnauzer miniature (Morton *et al.*, 1990), Rhodesian Ridgeback (Lobetti *et al.*, 1996), Border Terrier (Darrigrand-Haag *et al.*, 1996), Cocker Anglais (Felkai *et al.*, 1997), Braque de Weimar (Roels *et al.*, 1997), Bull Mastiff (Abraham *et al.*, 2003), Boxer (Hoppe et Karlstam, 2000 ; Brum *et al.*, 2008), Harrier (Hoppe et Karlstam, 2000), Cairn Terrier (Seiler *et al.*, 2010) et chez les petits chiens hollandais de chasse au gibier d'eau (Schulze *et al.*, 1998).

Si cette maladie a été vue chez ces nombreuses races, elle apparaît plus fréquemment chez le Lhasa Apso et le Shih Tzu. La description de la dysplasie rénale se fera donc principalement selon les études qui concernaient cette dernière race (O'Brien *et al.*, 1982 ; Hoppe *et al.*, 1990 ; O'Hara *et al.*, 2001 ; Bovee, 2013).

2. Présentation clinique

Les animaux atteints de dysplasie rénale ont présenté à un jeune âge les signes caractéristiques de l'insuffisance rénale comme une polyuro-polydypsie, une déshydratation, un abattement, des vomissements voire une ostéodystrophie rénale liée à l'hyperparathyroïdisme secondaire (O'Brien *et al.*, 1982 ; DiBartola *et al.*, 1983 ; Brown *et al.*, 1990 ; Hoppe *et al.*, 1990 ; Vilafranca et Ferrer, 1994 ; Lobetti *et al.*, 1996 ; Ohara *et al.*, 2001 ; Bovee, 2003 ; Brum *et al.*, 2008). Un retard de croissance a également été souvent rapporté (Picut et Lewis, 1987b ; Bovee, 2003).

La sévérité des symptômes était proportionnelle à la population de néphrons atteints. Dans les cas très sévères, les chiots affectés mourraient très rapidement à l'âge de 3 à 6 mois (Ohara *et al.*, 2001 ; Bovee, 2003). La plupart des chiens présentant une forme modérée vivaient un à deux ans tandis que certains cas plus anecdotiques pouvaient développer l'insuffisance rénale à l'âge adulte ou rester cliniquement normal tout au long de leur vie (Bovee, 2003). Dans la population des Shih Tzu, seul un faible pourcentage des chiens affectés présentaient une forme sévère de la maladie et 5 à 10 % mourraient d'insuffisance rénale chronique (Bovee, 2003).

3. Diagnostic

3.1 Examens biologiques

Les anomalies biochimiques et hématologiques reflétaient une insuffisance rénale et il était souvent rapporté une azotémie, une hyperphosphatémie ou une anémie non régénérative (O'Brien *et al.*, 1982 ; Hoppe *et al.*, 1990 ; Ohara *et al.*, 2001 ; Bovee, 2003). L'analyse urinaire confirmait la polyuro-polydypsie et l'incapacité des reins à concentrer les urines par une densité urinaire diminuée. Le reste de l'analyse urinaire (protéinurie, cristallurie) était sans anomalie pour la majorité des cas (Bovee, 2003).

3.2 Examens d'imagerie

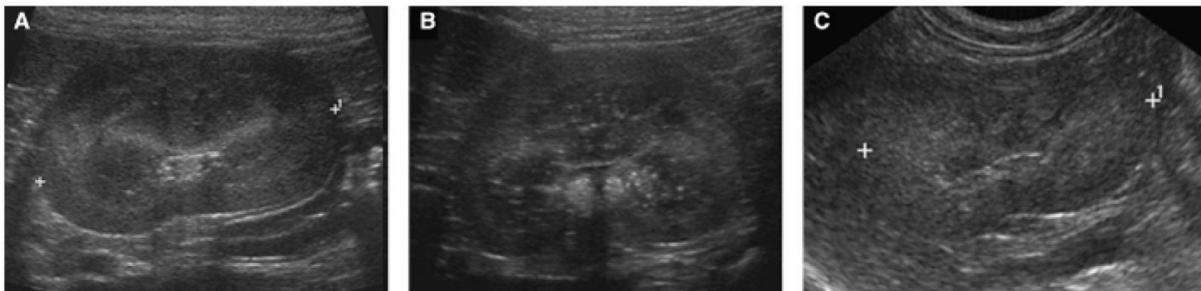
Les examens d'imagerie n'étaient pas spécifiques de la dysplasie rénale et permettaient juste de mettre en évidence des reins de taille diminuée, irréguliers, une perte de distinction de la jonction cortico-médullaire ou une hyperéchogénéicité du parenchyme rénal (De Morais *et al.*, 1996 ; Lobetti *et al.*, 1996 ; Felkai *et al.*, 1997 ; Miyamoto *et al.*, 1997 ; Seiler *et al.*, 2010). Seiler *et al.* (2010) ont décrit l'apparence échographique des reins de cinq Cairn Terriers atteints de dysplasie rénale avant installation des symptômes. La sévérité des anomalies échographiques était comparable à celle des lésions histologiques et les modifications échographiques étaient détectées avant l'installation des lésions secondaires de dégénérescence et inflammatoires (figure 43). Ceci faisait de l'échographie un examen intéressant pour la détection des animaux atteints avant l'expression clinique de la maladie.

FIGURE 43 : APPARENCE ECHOGRAPHIQUE DE REINS DYSPLASIQUES ATTEINTS A DES STADES DIFFERENTS DE LA MALADIE.

A : Stade précoce : quelques zones hyperéchogènes au sein de la médullaire et légère perte de la distinction cortico-médullaire

B : Stade intermédiaire : hyperéchogénéicité importante du parenchyme rénal

C : Stade avancé : hyperéchogénéicité importante du parenchyme rénal et pauvre définition de la jonction cortico-médullaire (d'après Seiler *et al.*, 2010)



3.3 Examen anatomopathologique

- Aspect macroscopique

Pour les différents cas étudiés, les reins sont apparus petits et pâles avec une surface irrégulière comme présenté à la figure 44 (O'Brien *et al.*, 1982 ; Picut et Lewis, 1987b ; Hoppe *et al.*, 1990 ; Morton *et al.*, 1990 ; Ohara *et al.*, 2001).

FIGURE 44 : REINS DYSPLASIQUES D'UN SCHNAUZER MINIATURE ATTEINT DE DYSPLASIE RENALE MONTRANT UNE SURFACE IRREGULIERE (D'APRES MORTON *ET AL.*, 1990)



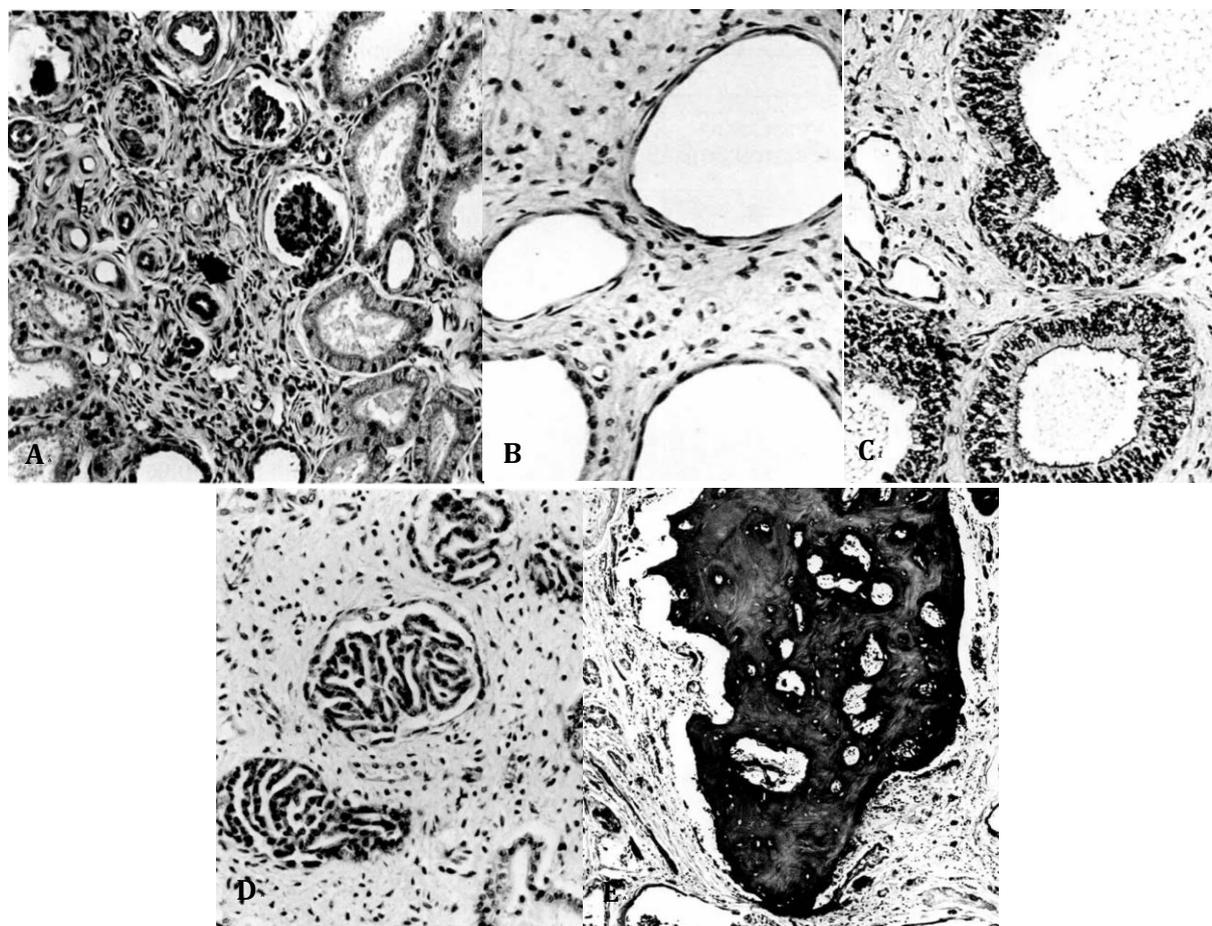
- Aspect microscopique

Le diagnostic définitif de la dysplasie rénale n'a pu se faire que par l'observation microscopique de certaines lésions caractéristiques et nécessitait donc la réalisation d'une biopsie rénale du vivant de l'animal (Bovee, 2003). Le développement du rein continuant après la naissance jusqu'à l'âge de trois mois, l'interprétation de l'examen histologique devait donc être particulièrement rigoureuse chez les très jeunes animaux. Un minimum de 100 glomérules était nécessaire pour la réalisation d'une évaluation correcte (Bovee, 2003).

Selon Picut et Lewis (1987b), les lésions observées lors de dysplasie rénale pouvaient se classer en trois catégories : les anomalies dysplasiques primaires, les modifications compensatrices et les lésions inflammatoires et dégénératives. Les anomalies dysplasiques primaires (figure 45) sont représentées par la différenciation asynchrone des néphrons (présence de glomérules et de tubules immatures au sein d'un parenchyme rénal autrement correctement développé), par la persistance du mésenchyme et des tubules métanéphrotiques, par la présence d'épithélium tubulaire atypique et de métaplasie osseuse ou cartilagineuse. Les modifications compensatrices telles qu'une hypertrophie ou une hyperplasie du réseau capillaire glomérulaire et des tubules étaient souvent rapportées (Picut et Lewis, 1987b). Les lésions inflammatoires et dégénératives incluaient une fibrose interstitielle, une atrophie glomérulokystique, des kystes ou une néphrite tubulo-interstitielle et étaient plus ou moins étendues selon les cas (Picut et Lewis, 1987b).

FIGURE 45 : ANOMALIES DYSPLASIQUES PRIMAIRES.

A : Différenciation asynchrone des néphrons : cortex rénal contenant des glomérules fœtaux, des tubules immatures (flèche) et des artérioles prolifératives (tête de flèche) B : Persistance du mésenchyme : tubes collecteurs au sein d'un stroma peu différencié C : Persistance des tubes métanéphrotiques au sein de la médullaire D : Epithélium tubulaire atypique : prolifération de l'épithélium cubique dans la lumière du tube collecteur E : Métaplasie osseuse au sein du cortex rénal (d'après Picut et Lewis, 1987b)



Toutes les anomalies dysplasiques décrites précédemment n'étaient pas toujours retrouvées chez les chiens de toutes les races atteints de dysplasie rénale. La différenciation asynchrone des néphrons, la persistance du mésenchyme, la présence d'épithélium tubulaire atypique et la persistance de tubes métanéphrotiques étaient les lésions les plus fréquentes alors que la métaplasie osseuse ou cartilagineuse était plus rarement retrouvée (Picut et Lewis, 1987b ; Hoppe *et al.*, 1990 ; Schulze *et al.*, 1998).

Selon les observations de Bovee (2003), si le pourcentage des glomérules fœtaux était supérieur à 25 % des glomérules totaux, le chien développait une forme modérément

sévère à sévère de la maladie. Si ce pourcentage était de 10 à 25 %, le chien développait une insuffisance rénale à l'âge adulte tandis que si le chien présentait moins de 10 % de glomérules fœtaux, il restait asymptomatique.

Les résultats histologiques obtenus à l'examen nécropsique étaient en accord avec ceux obtenus *ante mortem* lors de la biopsie rénale. Les lésions touchaient les deux reins dans les mêmes proportions et dans la plupart des cas, la proportion de glomérules fœtaux ne progressait pas avec l'âge (Bovee, 2003).

Sur une étude de biopsies rénales de 74 Shih Tzu, seulement 16 % ne présentaient aucune anomalie histologique évidente de dysplasie rénale, tandis que parmi les autres chiens, 52 % avaient 1 à 5 % de glomérules fœtaux et 20 % étaient modérément atteints avec 6 à 15 % de glomérules fœtaux (Bovee, 2003). Cette dernière part de la population était compatible avec celle d'animaux souffrant d'une dysplasie rénale.

4. Aspect génétique

- Mode de transmission

Concernant la race Shih Tzu, pour laquelle le caractère familial de la dysplasie rénale a été reconnu (Bovee, 2003 ; Lees, 2010), la prévalence de cette maladie était relativement élevée en Amérique du Nord, estimée à 85 % en 2003 (Bovee, 2003).

L'étude des différents pedigrees a montré que cette maladie n'était pas liée au sexe et qu'elle serait transmise selon un mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète (Bovee, 2003 ; Whiteley *et al.*, 2011).

Plusieurs études sur d'autres races ont suggéré une agrégation familiale comme pour le Schnauzer miniature (Morton *et al.*, 1990), le Soft Coated Wheaten Terrier (Nash *et al.*, 1984), le Malamute (Vilafranca et Ferrer, 1994), le petit chien hollandais de chasse au gibier d'eau (Schulze *et al.*, 1998), le Caniche (DiBartola *et al.*, 1983) ou le Chow-Chow (Brown *et al.*, 1990).

- Mutation du gène *COX-2*

La cyclooxygénase-2 (*COX-2*) est une isoenzyme de la cyclooxygénase catalysant la synthèse de prostaglandines notamment lors de processus inflammatoires (Whiteley *et al.*, 2011 ; Whiteley, 2014). Le gène *COX-2* agit également comme un gène de développement puisque des souris dont le gène avait été inactivé présentaient un développement anormal des reins très similaire à la dysplasie rénale rencontrée dans l'espèce canine (Whiteley *et al.*, 2011 ; Whiteley, 2014). Le séquençage du gène *COX-2* canin par Whiteley *et al.* en 2011 a montré des variations alléliques (insertions et délétions) au niveau du promoteur du gène *COX-2* associées à la dysplasie rénale. Whiteley a démontré en 2014 que le promoteur du gène *COX-2* présentait une méthylation aberrante (addition d'un groupe méthyle) pour les chiens de différentes races souffrant de dysplasie rénale qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes pour les variations alléliques.

- Perspective de sélection

Une étude chez les Shih Tzu a montré que la mise en place d'un élevage sélectif basé sur la réalisation de biopsies rénales sur les reproducteurs limitait la production de chiots affectés mais ne permettait pas d'éliminer la transmission de la maladie (Bovee, 2003). Le mariage de deux chiens avec un faible pourcentage de glomérules fœtaux (1-5 %) pouvait produire des chiens souffrant d'une forme sévère de la maladie (Bovee, 2003).

Ainsi, l'élimination de la dysplasie rénale ne serait possible qu'avec l'utilisation d'un test génétique qui est commercialisé au Canada par le laboratoire DOGenes (www.dogenes.com) pour différentes races. Néanmoins, selon le site OMIA (*Online Mendelian Inheritance in Animals*), les résultats obtenus par Whiteley *et al.* dans leurs études de 2011 et 2014 sont discutés et le test génétique reposant sur ces seuls travaux reste aujourd'hui controversé.

C) LA TELANGIECTASIE DU PEMBROKE WELSH CORGI (MOORE ET THORNTON, 1983)

1. Définition

La télangiectasie rénale n'a été à ce jour que décrite dans une série de huit cas chez des Pembroke Welsh Corgis. Il s'agit d'une anomalie vasculaire se caractérisant par la présence de vaisseaux sanguins dilatés.

La différenciation entre les hémangiomes, tumeurs bénignes des cellules endothéliales et les anomalies de développement des vaisseaux est difficile. Si plusieurs cas d'anomalies vasculaires ont été reconnus chez les animaux domestiques, aucun n'impliquait plusieurs organes. L'étude de Moore et Thornton a décrit chez des Pembroke Welsh Corgis la présence de multiples lésions vasculaires.

2. Présentation clinique

Le signe clinique principal de la télangiectasie était une hématurie importante et intermittente dont chaque épisode était séparé de plusieurs mois. Des vomissements, des douleurs abdominales et une dysurie pouvaient également être présents.

Au cours des épisodes d'hématurie, la plupart des chiens présentaient une infection urinaire.

Les animaux décédés ou euthanasiés étaient relativement âgés entre 5 ans et 13 ans et sur les huit chiens étudiés par Moore et Thornton, trois ont été euthanasiés ou sont morts du fait d'une anémie, un a été euthanasié suite à une hydronéphrose secondaire à l'obstruction urétérale par un caillot sanguin et quatre sont décédés d'autres causes non liées à la télangiectasie.

3. Diagnostic

3.1 Examens biologiques

La seule anomalie rapportée par Moore et Thornton était l'hématurie présente même en l'absence d'hématurie macroscopique importante.

3.2 Examen anatomopathologique

- Aspect macroscopique

Pour les six chiens où un examen nécropsique a été réalisé, les deux reins étaient atteints. Des nodules rouges-noirs de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre étaient visibles au niveau de la capsule rénale. Du sang coagulé était présent dans des kystes au niveau de la médullaire et dans la cavité pyélique. Une hydronéphrose pouvant être associée à un hydro-uretère avait été mise en évidence pour plusieurs chiens.

Plusieurs autres organes présentaient également des lésions vasculaires comme le tissu sous-cutané, la rate, le duodénum, le mésencéphale ou le péritoine.

- Aspect microscopique

Les lésions se caractérisaient par de multiples espaces remplis de sang délimités par une simple couche endothéliale. Selon les auteurs, cette caractéristique associée à l'implication des deux reins et d'autres organes et à l'absence de prolifération des cellules endothéliales confirmait qu'il s'agissait d'une anomalie du développement des capillaires rénaux plutôt qu'une tumeur vasculaire bénigne.

4. Aspect génétique

Aucun lien de parenté n'était connu entre les Pembroke Welsh Corgis étudiés. Selon les auteurs, il était très peu probable que cette affection soit acquise et ils émettaient l'hypothèse d'une nature congénitale ou héréditaire de cette maladie.

Cependant, cette série de cas reste la seule rapportée à ce jour et il est impossible de confirmer le caractère héréditaire de cette maladie malgré le fait que tous les chiens atteints présentaient le même tableau clinique et qu'ils soient de la même race.

II/ LES GLOMERULOPATHIES FAMILIALES

A) Définition, présentation clinique et diagnostic

1. Définition

Les glomérulopathies regroupent les affections du glomérule rénal. Ce type de maladie est particulièrement répandu dans l'espèce canine et c'est une cause majeure d'insuffisance rénale chronique. En effet, selon les études, les glomérulopathies seraient à l'origine de 50 à 90 % des insuffisances rénales chroniques dans cette espèce (Müller-Peddinghaus et Trautwein, 1977; MacDougall *et al.*, 1986 ; Vaden, 2010).

En médecine humaine, la caractérisation précise de chaque glomérulopathie en une entité spécifique a permis de mieux comprendre la pathogénie de ces maladies. En médecine vétérinaire, un classement rigoureux des différentes formes de glomérulopathies est nécessaire afin d'améliorer le diagnostic et le traitement de chaque maladie (Vaden, 2010).

Deux grands groupes de glomérulopathies ont été décrits chez les carnivores domestiques, les glomérulonéphrites secondaires à un dépôt de complexes immuns et l'amyloïdose caractérisée par le dépôt de substance amyloïde (Vaden 2010 ; Bota et Hernandez, 2011). D'autres types de glomérulopathies moins communes ont été également observés comme les néphrites héréditaires ou la glomérulosclérose segmentaire focale (Vaden, 2010).

Ces maladies du glomérule sont souvent secondaires à une autre affection qu'elle soit infectieuse, inflammatoire non infectieuse, néoplasique,... fréquemment non diagnostiquée.

Une catégorie particulière, les glomérulopathies familiales, apparaît plus souvent chez des animaux apparentés. De nombreuses races canines sont touchées par ce type de maladie qui ont été précisément étudiées pour connaître leur pathogénie, leur mode de transmission, la mutation causale mais aussi car plusieurs d'entre elles représentent un modèle pour l'homme. Avec l'amélioration des connaissances du génome canin qui a été entièrement séquencé en 2005, les caractéristiques génétiques des glomérulopathies familiales sont de mieux en mieux appréhendées.

2. Présentation clinique et examens biologiques

- Présentation clinique

Les glomérulopathies familiales se développent pour la plupart à un âge précoce, contrairement aux insuffisances rénales chroniques qui apparaissent préférentiellement chez les animaux âgés.

Les signes cliniques peuvent être plus ou moins sévères selon l'atteinte du glomérule et la mise en place ou non d'une insuffisance rénale. Beaucoup d'animaux sont asymptomatiques et seule une protéinurie est présente traduisant l'atteinte glomérulaire et pouvant être détectée lors d'examen de routine (Vaden, 2010).

Les chiens sont le plus souvent présentés lorsque les signes cliniques caractéristiques d'une insuffisance rénale et/ou d'un syndrome néphrotique lié aux pertes protéiques sont observés par les propriétaires.

Les signes cliniques peuvent être non spécifiques comme une léthargie, un amaigrissement ou plus représentatif d'une insuffisance rénale chronique si la glomérulopathie est assez avancée : polyuro-polydipsie, anorexie, vomissements, mauvaise haleine. Le clinicien doit toujours considérer une glomérulopathie familiale dans les hypothèses diagnostiques s'il rencontre une insuffisance rénale chronique apparaissant chez un jeune chien.

- Modifications biologiques

La protéinurie est la marque principale des glomérulopathies familiales mais n'est pas pathognomonique de cette affection. Elle peut être mise en évidence par une bandelette urinaire, un test de turbidométrie à l'acide sulfosalicylique ou un rapport protéine/créatinine urinaire (RPCU). Un rapport protéine/créatinine augmenté (RPCU > 2) et ceci en l'absence d'une inflammation du tractus urinaire est indicatif d'une glomérulopathie, les valeurs usuelles devant être inférieures à 0,3 (Bota et Hernandez, 2011).

La baisse de la densité urinaire est variable chez les animaux atteints de glomérulopathies. La présence d'une azotémie associée à la conservation de la capacité de concentration des urines, appelée déséquilibre glomérulo-tubulaire, est fortement indicatif d'une atteinte glomérulaire (Vaden, 2010).

L'hématurie caractéristique d'une souffrance glomérulaire dans l'espèce humaine est beaucoup moins souvent retrouvée chez les animaux domestiques (Vaden, 2010).

L'atteinte du filtre glomérulaire dégrade ses propriétés de sélectivité. Des protéines telles que l'albumine peuvent alors passer ce filtre. Une hypoalbuminémie s'observe dès que les capacités de synthèse du foie sont dépassées et qu'elles ne permettent plus de compenser les pertes rénales. L'hypoprotéinémie entraînée par l'hypoalbuminémie est responsable d'une chute de la pression oncotique. Celle-ci serait corrigée par une production de lipoprotéines hépatiques accrue à l'origine de l'hypercholestérolémie souvent rencontrée lors de glomérulopathies (Deschamps, 2001 ; Vaden, 2010).

Si la glomérulopathie est à un stade avancé, une insuffisance rénale se met en place. Le rein devient incapable de maintenir ses rôles à la fois endocrine et exocrine. Les signes biologiques caractéristiques de l'insuffisance rénale comme une azotémie, une hyperphosphorémie, une acidose métabolique ou une anémie sont souvent mis en évidence chez les chiens souffrant d'une glomérulopathie familiale (Vaden, 2010).

- Complications associées aux glomérulopathies familiales (Vaden, 2010 ; Bota et Hernandez, 2011)

Le syndrome néphrotique peut être observé lors d'atteinte glomérulaire. Il se définit par une hypoalbuminémie et une hypoprotéinémie engendrées par la protéinurie, une hypercholestérolémie et peut entraîner des symptômes particuliers comme la présence d'œdèmes, d'ascite ou des épisodes de thromboembolisme.

La baisse de la pression oncotique suite à l'hypoprotéinémie est la cause d'œdèmes et d'épanchement cavitaires surtout abdominaux dont la nature est un transsudat pur. Un état d'hypercoagulabilité résultant de la fuite urinaire de l'antithrombine III entraîne la survenue de thromboembolisme.

La présence d'une hypertension artérielle peut être également rapportée, causée par la combinaison de la rétention hydrosodée et l'activation des systèmes sympathiques et rénine-angiotensine-aldostérone. Les organes sensibles à l'hypertension artérielle sont le cœur, le cerveau, les reins et les yeux. Il y a survenue possible d'une cécité aiguë secondaire qui peut être mise en évidence à l'examen du fond d'œil avec présence d'hémorragies rétinienne, d'une tortuosité des vaisseaux et d'un décollement de rétine.

3. Diagnostic des glomérulopathies familiales (Vaden, 2010)

La présentation clinique et les examens biologiques décrits précédemment orientent vers le diagnostic de glomérulopathies. Si aucune maladie intercurrente n'a été détectée et de plus si l'animal est jeune et d'une race à risque, alors le diagnostic de glomérulopathie familiale est fortement envisagé. Néanmoins, seuls la biopsie rénale et l'examen histologique permettront de connaître le diagnostic définitif.

En plus des colorations couramment utilisées pour l'observation des tissus, certaines colorations spécifiques devront être faites comme le rouge congo pour la mise en évidence de l'amyloïdose. Outre l'examen en microscopie optique, la microscopie électronique est très intéressante pour le diagnostic des néphrites héréditaires ou la définition précise des autres glomérulopathies. L'analyse par immunomarquage est également efficace pour la détection de dépôts d'immunoglobulines.

B) Les glomérulopathies héréditaires

1. Les glomérulonéphrites

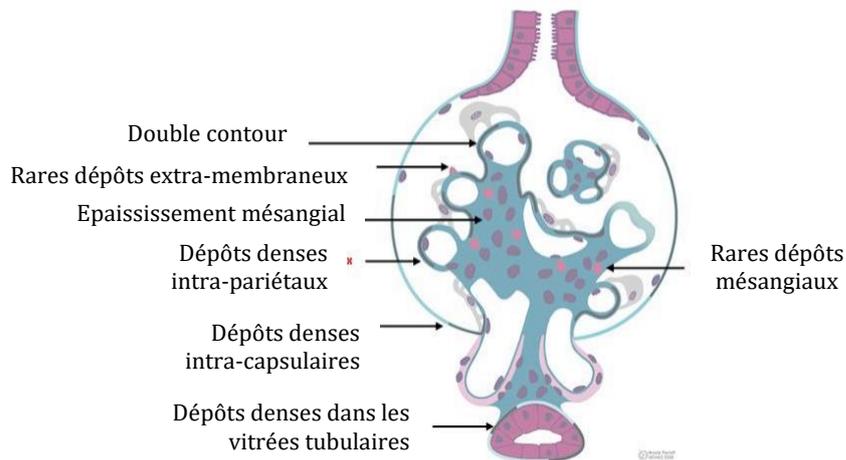
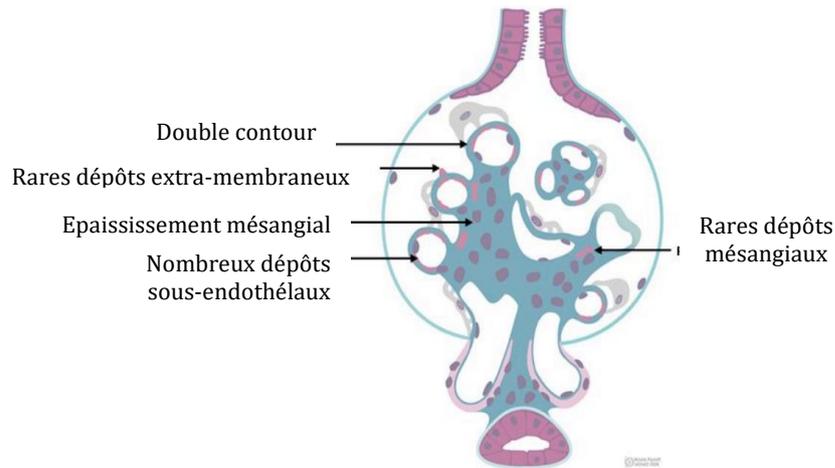
1.1 La glomérulonéphrite membranoproliférative

1.1.1 Description

La glomérulonéphrite membranoproliférative est caractérisée par une prolifération des cellules mésangiales et une augmentation du mésangium, un épaissement des parois des capillaires glomérulaires et la présence d'un double contour de la membrane basale. Ces modifications donnent un aspect lobulaire aux glomérules. Deux types de glomérulonéphrites membranoprolifératives sont définis comme présenté à la figure 46. Le type I montre des dépôts sous-endothéliaux d'immuns-complexes tandis que le type II apparemment rare chez le chien présente des dépôts denses intramembraneux d'origine inconnue (Vaden, 2010 ; Müller-Peddinghaus et Trautwein, 1977 ; Brocheriou, 2010). L'accumulation de complexes immuns et dépôts denses conduit à l'activation de cytokines et à l'afflux de leucocytes.

Les lésions rénales des glomérulonéphrites membranoprolifératives font souvent suite à des processus infectieux (Borreliose, Babésiose par exemple) (Vaden, 2010). Des formes familiales ont cependant été décrites chez le Bouvier Bernois et l'Épagneul Breton. Une forme de glomérulopathie membranoproliférative décrite sous le nom de PLN (*Protein Losing Nephropathy*) a longtemps été décrite chez le Terrier Irlandais à poil doux mais des données plus récentes semblent indiquer que la forme histopathologique la plus fréquente correspond à une glomérulosclérose segmentaire focale (Littman *et al.*, 2013 ; Vaden *et al.*, 2013).

FIGURE 46 : SCHEMAS DES LESIONS GLOMERULAIRES DES GLOMERULONEPHRITES MEMBRANOPROLIFERATIVES DE TYPE I EN HAUT ET DE TYPE II EN BAS (D'APRES BROCHERIOU, 2010)



1.1.2 La glomérulonéphrite membranoproliférative du Bouvier Bernois

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Deux équipes (Reusch *et al.*, 1994 et Minkus *et al.*, 1994.) ont étudié au début des années 90 deux séries de 20 et 22 Bouvier Bernois souffrant de néphropathies. Ces animaux étaient âgés en moyenne de 4 ans (Reusch *et al.*, 1994) et 3,3 ans (Minkus *et al.*, 1994) au moment du diagnostic et présentaient depuis quelques semaines les signes cliniques caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique : amaigrissement, anorexie, apathie, vomissements, polyuro-polydipsie.

A l'examen clinique, certains chiens montraient des muqueuses pâles et des signes compatibles avec un syndrome néphrotique : œdème des membres, ascite.

Les examens biologiques ont confirmé l'insuffisance rénale : azotémie souvent accompagnée d'une hyperphosphorémie et d'une anémie non régénérative, baisse de la densité urinaire avec une moyenne de 1,020 pour l'étude de Reusch *et al.* (1994). L'examen bactériologique urinaire était négatif pour tous les cas. Un syndrome néphrotique a également été mis en évidence pour la plupart des animaux par la présence d'une forte protéinurie (RPCU moyen de 10,5 dans l'étude de Reusch *et al.* (1994), entre 4,1 et 30,1 dans l'étude de Minkus *et al.* (1994).), d'une hypoprotéinémie, d'une hypoalbuminémie et d'une hypercholestérolémie. Le tableau clinique et les résultats biologiques étaient fortement suggestifs d'une glomérulopathie.

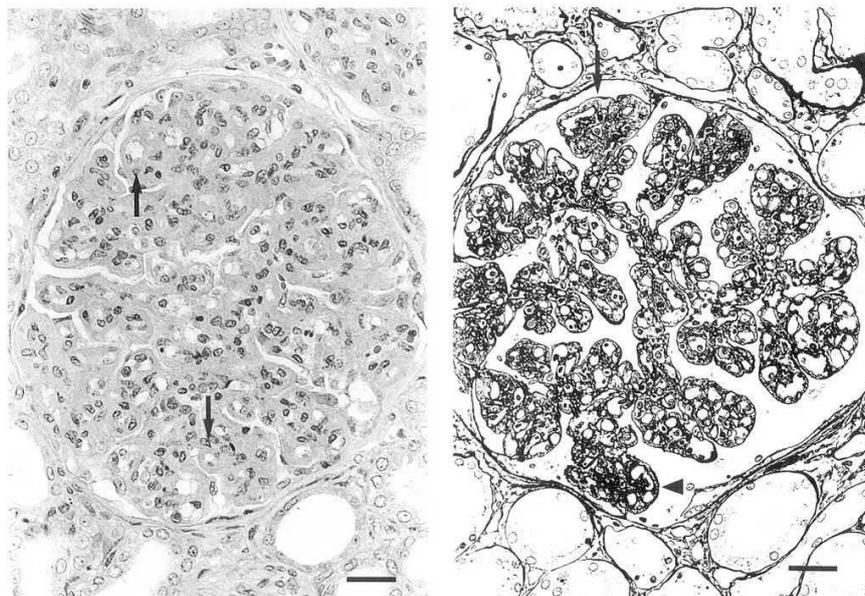
Des titrages d'anticorps anti-borrelia ont également été effectués et ont montré que la plupart des Bouvier Bernois étaient ou avaient été infectés par *Borrelia burgdorferi*.

- Examen histologique

Des biopsies rénales ont été réalisées afin de connaître plus précisément la nature de la glomérulopathie. Tous les glomérules semblaient atteints et présentaient un élargissement. Une prolifération du nombre de cellules mésangiales, un épaississement important des parois capillaires associé à une diminution de la lumière des capillaires, un double contour de la membrane basale ont été observés (figure 47).

FIGURE 47 : GLOMERULES DE BOUVIER BERNOIS ATTEINTS DE GLOMERULONEPHRITES MEMBRANOPROLIFERATIVES.

Une prolifération des cellules mésangiales et un élargissement du glomérule sont visibles sur l'image de gauche. Un double contour de la membrane basale est visible sur l'image de droite (tête de flèche) (d'après Minkus *et al.*, 1994)



Les cas les plus avancés présentaient une sclérose du mésangium et le développement concomittant d'une néphrite interstitielle.

L'examen au microscope électronique a révélé des dépôts d'immuns-complexes sous-endothéliaux voire dans une moindre mesure au niveau du mésangium. L'examen immunohistochimique a montré la composition hétérogène des dépôts, ils étaient régulièrement constitués d'IgM et de complexe C3 du complément et occasionnellement d'IgA et d'IgG.

Pour tous les cas, l'analyse histologique a permis de conclure à une glomérulonéphrite membranoproliférative.

- Analyse des pedigrees

Le caractère héréditaire de cette affection a été fortement suggéré chez le Bouvier Bernois car les animaux affectés étaient apparentés sur plusieurs générations. Pour les deux études, plus de la moitié des Bouvier Bernois atteints avaient des liens de parentés paternels ou maternels avec les ancêtres d'autres animaux affectés.

L'analyse des pedigrees a permis d'éliminer un mode de transmission autosomique dominant ou lié à l'X. Les données ont orienté vers un mode de transmission autosomique récessif.

Il est intéressant de noter que les femelles étaient plus fréquemment touchées que les mâles avec un sexe ratio de 1 pour 4,5 pour l'étude de Reusch *et al.* (1994) (4 mâles pour 18 femelles) et de 1 pour 4 pour l'étude de Minkus *et al.* (1994) (4 mâles pour 16 femelles). Les auteurs ont donc conclu à un probable mode de transmission influencé par le sexe. Selon les auteurs (Minkus *et al.*, 1994 ; Reusch *et al.*, 1994), l'existence d'un deuxième gène autosomique soumis à une dominance liée au sexe pourrait justifier ces observations. Cette hérédité influencée par le sexe explique que malgré un même déterminisme autosomique, le phénotype se manifeste différemment selon le sexe. Dans le cas de la glomérulonéphrite membranoproliférative chez le Bouvier Bernois, la maladie s'exprimerait chez les mâles si ceux-ci sont homozygotes mutés pour le gène défectueux mais également homozygotes pour le deuxième gène influencé par le sexe. Il est cependant surprenant que ces auteurs n'aient pas émis l'hypothèse d'un seul gène défectueux lui-même influencé par le sexe.

Ce mode de transmission particulier doit être confirmé expérimentalement par des accouplements de chiens affectés. Des analyses génétiques moléculaires permettraient également d'identifier le gène défectueux. Il n'existe aujourd'hui aucune étude génétique sur cette affection et donc aucun test génétique.

Bien que l'analyse des pedigrees ait montré un mode de transmission autosomique récessif, il est difficile de savoir avec certitude s'il s'agit d'une transmission directe de la maladie ou d'une prédisposition au développement de la maladie. Les titrages en anticorps anti-borrelia étaient particulièrement élevés chez les chiens de ces études et méritent une explication. Les auteurs se sont reposés alors sur la théorie du « mimétisme moléculaire » selon laquelle certains antigènes d'agents infectieux viraux ou bactériens peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Dans ce cas, la res-

semblance entre des épitopes de *Borrelia burgdorferi* et des protéines du soi entrainerait l'activation d'un processus auto-immun chez les animaux prédisposés génétiquement.

1.1.3 La glomérulonéphrite membranoproliférative de l'Epagneul Breton

L'étude d'une colonie d'Epagneul Breton entretenue en laboratoire a permis de mettre en évidence à la fin des années 70 une proportion non négligeable de chiens sujets à des infections bactériennes récurrentes. D'autres investigations ont alors montré une déficience génétique en facteur C3 du complément. Outre la sensibilité accrue aux infections bactériennes, ces chiens présentaient également une glomérulonéphrite membranoproliférative de type I (Cork *et al.*, 1991 ; Ameratunga *et al.*, 1998 ; Vaden, 2010). Cork *et al.* (1991) ont étudié une colonie de chiens affectés par cette maladie afin de déterminer sa prévalence et de définir ses caractéristiques cliniques et pathologiques. Ces chiens représentaient en effet un modèle pour les maladies rénales communément observées chez les patients humains souffrant d'une déficience génétique en facteur du complément.

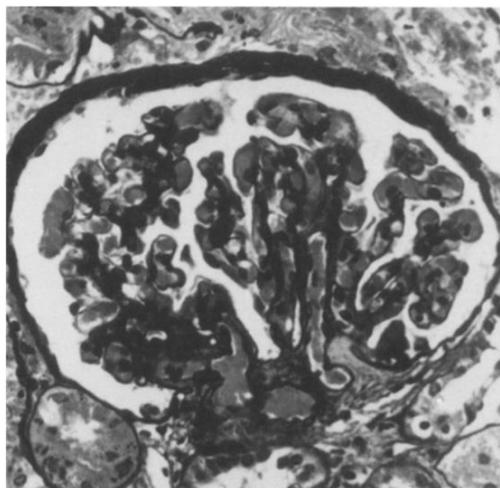
- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Sur la période allant du 1^{er} Juillet 1980 au 30 Décembre 1989, 20 chiens souffrant de déficience en facteur C3 du complément ont pu être étudiés. Cinq chiens ont souffert d'insuffisance rénale caractérisée par une perte de poids, une anorexie et un abattement. Tous les chiens présentaient une azotémie et quatre d'entre eux une hypoalbuminémie et une protéinurie.

- Examen histologique

Les lésions observées étaient compatibles avec une glomérulonéphrite membranoproliférative de type I. La première modification glomérulaire correspondait à une expansion du mésangium concomitante à une prolifération des cellules mésangiales. Les glomérules devenaient ensuite lobulés et un épaississement des parois des capillaires glomérulaires a été observé pour les âges plus avancés (figure 48). Cinq chiens parmi les plus âgés présentaient également un dépôt de substance amyloïde.

FIGURE 48 : ASPECT LOBULE DU GLOMERULE ET EPAISSISSEMENT DES PAROIS DES CAPILLAIRES GLOMERULAIRES OBSERVES AU MICROSCOPE OPTIQUE CHEZ UN CHIEN DE 8 ANS DEFICIENT EN FACTEUR C3 DU COMPLEMENT (D'APRES CORK *ET AL.*, 1991)



L'analyse immunohistochimique a révélé des dépôts d'IgG et d'IgM au sein des glomérules pour 17 chiens sur les 20 étudiés. La microscopie électronique a mis en évidence les mêmes lésions décrites précédemment et la présence de dépôts électroniquement denses au sein du mésangium et de l'espace sous-endothélial.

Tous ces éléments ont confirmé le diagnostic de glomérulonéphrite membranoproliférative de type I. Seulement 5 chiens ont présenté une insuffisance rénale alors que la majorité des chiens étudiés présentait les lésions glomérulaires caractéristiques de la glomérulonéphrite membranoproliférative.

La pathogénie de cette maladie n'est pas encore très bien comprise mais une hypothèse repose sur le rôle du système du complément dans le devenir des immuns-complexes. La glomérulopathie membranoproliférative résulterait du dépôt d'immuns-complexes qui ne seraient pas dégradés normalement du fait de la déficience en facteur C3 du complément. (Cork *et al.*, 1991 ; Ameratunga *et al.*, 1998).

- Mise en évidence de la mutation responsable de la déficience en facteur C3 du complément

Ameratunga *et al.* (1998) ont réalisé l'étude moléculaire du facteur C3 du complément chez une colonie d'Épagneuls Bretons déficients en ce facteur et ont réussi à identifier la mutation causale.

L'ARNm du facteur C3 a été recherché dans le foie (lieu de synthèse majoritaire du facteur C3 du complément chez l'homme) et il a été observé une quantité très diminuée d'ARNm du facteur C3 chez les chiens malades par rapport aux chiens normaux. Le foie

des chiens atteints ne contenait qu'environ 10 % de la quantité d'ARNm du facteur C3 présente dans le foie des chiens normaux.

Le séquençage de l'ADN a permis de mettre en évidence la mutation causale. La délétion d'une cytosine en position 2136 entraîne un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré.

Un test génétique pour cette mutation (Complement 3 deficiency) a été développé aux Etats-Unis par l'entreprise Paw Print Genetics (www.pawprintgenetics.com).

1.2 La néphropathie membraneuse

1.2.1 Description

La néphropathie membraneuse se caractérise par une atteinte prédominante de la membrane basale. Les immuns-complexes se déposent au niveau de l'espace sous épithélial des glomérules (Müller-Peddinghaus et Trautwein, 1977 ; Vaden, 2010). L'examen histologique montre une membrane basale uniformément épaissie et plus rigide. Dans les cas les plus avancés, un épaississement irrégulier de la membrane basale et un élargissement du mésangium peuvent être observés. Les dépôts sont le plus souvent formés d'IgG et du facteur C3 du complément. Des IgM et IgA ont aussi été rapportés (Vaden, 2010).

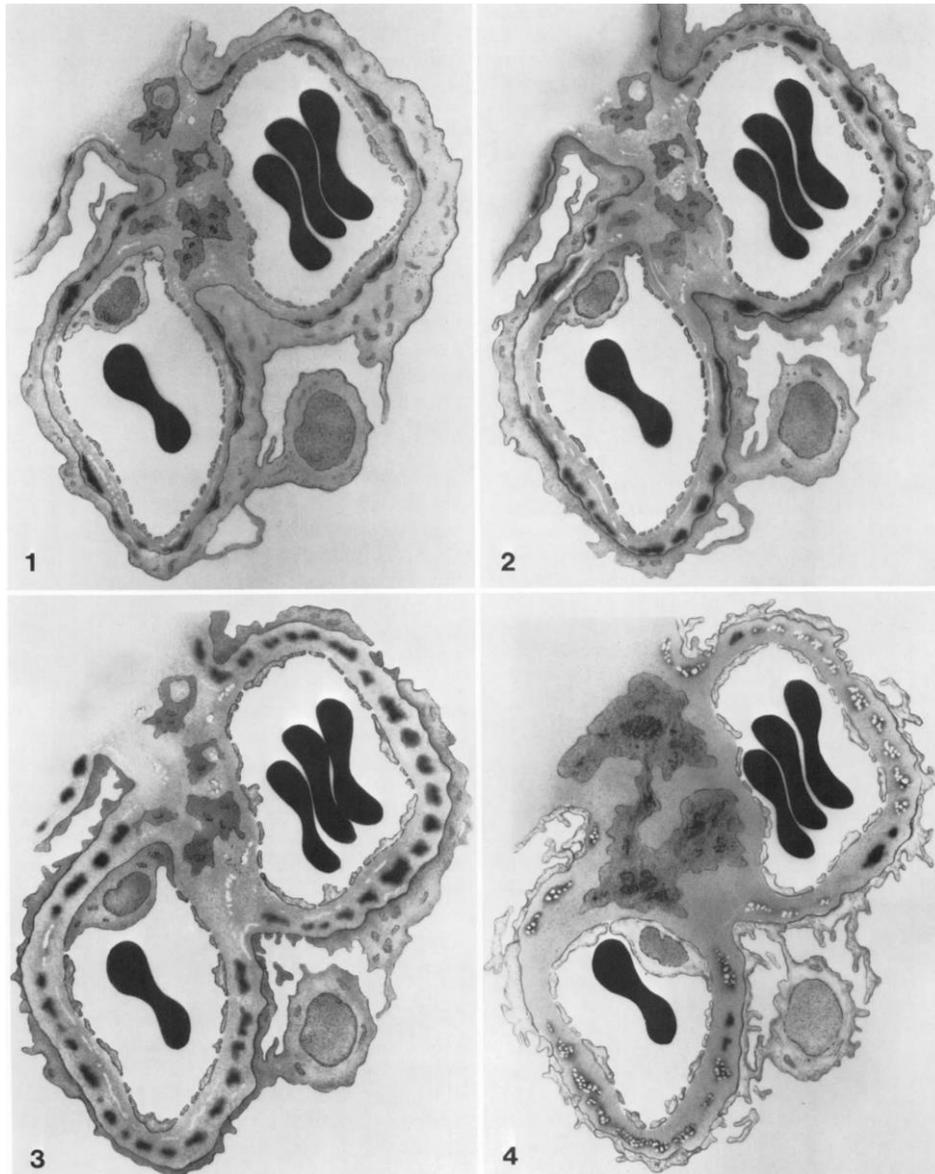
La microscopie électronique permet de définir 4 étapes pour préciser la progression de la néphropathie membraneuse présentée à la figure 49. Au fur et à mesure, de nouveaux constituants de la membrane basale s'agencent autour des dépôts d'immuns-complexes, ceux-ci peuvent alors disparaître et seule persiste la membrane basale épaissie. Le premier stade est défini par les dépôts sous-épithéliaux sans projection de la membrane basale et seulement un faible épaississement de celle-ci. Le stade 2 montre la présence de projections de la membrane basale. Au stade 3, ces projections entourent les dépôts. Pour le quatrième et dernier stade, la membrane basale est fortement épaissie. Pour les cas avancés, le quatrième stade parfois défini alors comme un stade 5 montre une disparition des dépôts d'immuns-complexes (Jaenke et Allen, 1986 ; Vaden, 2010).

La pathogénie de la néphropathie membraneuse reposerait sur la formation des complexes immuns au sein même du glomérule, par la réaction d'anticorps circulant avec des antigènes des podocytes. Ceci expliquerait pourquoi, contrairement à la néphropathie membranoproliférative décrite précédemment, il n'y a pas de réaction inflammatoire (Vaden, 2010).

Une forme familiale de néphropathie membraneuse a été décrite chez le Doberman (Jaenke et Allen, 1986).

FIGURE 49 : LES 4 ETAPES DE LA PROGRESSION DE LA NEPHROPATHIE MEMBRANEUSE.

1 : Discret dépôt sous-épithéliaux, 2 : Projections de la membrane basale et dépôts denses au sein de la membrane basale, 3 : Projections de la membrane basale entourant les dépôts d'immuns-complexes, 4 : Membrane basale très épaisse (d'après Jaenke et Allen, 1986)



1.2.2 La néphropathie membraneuse du Doberman

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Jaenke et Allen (1986) ont réalisé une étude sur 46 chiens protéinuriques. Une néphropathie membraneuse a été diagnostiquée pour 29 % de ces animaux soit 14 chiens. La race Doberman était surreprésentée avec 5 chiens atteints. Cette race semblait également être touchée plus précocement puisque 4 Dobermans sur 5 avaient moins de 3 ans alors que l'âge moyen au moment du diagnostic des 14 chiens était de 6,5 ans. Ces chiens présentaient des symptômes caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique : anorexie, léthargie, amaigrissement, polyuro-polydipsie. Les examens de laboratoire ont confirmé l'atteinte rénale avec des valeurs d'urée et de créatinine augmentées pour 9 des 14 chiens ou avec la présence d'un syndrome néphrotique : protéinurie, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie accompagnées à l'examen clinique d'œdème et d'ascite.

- Examen histologique

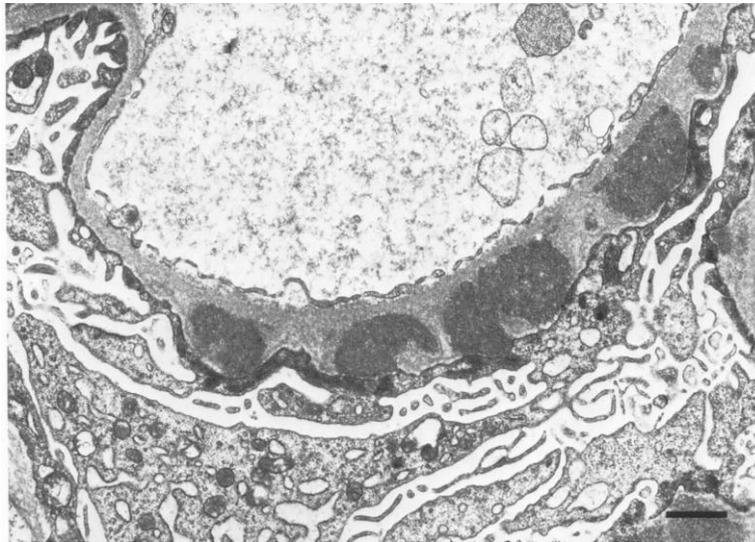
L'examen histologique a permis de mettre en évidence une néphropathie membraneuse caractérisée par des dépôts de complexes immuns sous-épithéliaux, un épaissement des parois des capillaires et une faible réaction mésangiale. Jaenke et Allen (1986) ont classé chaque cas selon les stades de la progression de la maladie comme présenté précédemment.

Deux Dobermans étaient atteints au stade 1. Peu de modifications étaient observables au microscope optique, la membrane basale restant fine et régulière. La microscopie électronique a révélé des dépôts denses sous-épithéliaux. L'analyse immunohistochimique a permis de mettre en évidence des IgG ainsi qu'une réaction vis-à-vis du complément mais aucune IgA n'a été révélée. Un seul des Dobermans avait des valeurs d'urée et de créatinine augmentées mais les deux chiens présentaient un syndrome néphrotique.

La néphropathie membraneuse de stade 2 (figure 50) touchant deux Dobermans a été plus facilement mise en évidence au microscope optique par la visualisation d'un épaissement des parois des capillaires glomérulaires. La membrane basale apparaissait irrégulière et présentait des pics de projections positifs au marquage des IgG. La microscopie électronique a révélé des dépôts denses plus abondants et de taille variable. Le mésangium ne présentait pas de modifications. Les deux Dobermans affectés à ce stade présentaient un syndrome néphrotique mais aucun une azotémie.

FIGURE 50 : STADE 2 DE LA NEPHROPATHIE MEMBRANEUSE

La membrane basale est épaissie suite aux projections entre les dépôts denses (d'après Jaenke et Allen, 1986)



Les deux derniers Dobermans étaient atteints d'un stade 3 avec une paroi des capillaires glomérulaires uniformément épaissie allant jusqu'à un dédoublement de la membrane basale. La microscopie électronique a montré des dépôts denses à la fois à la face externe et interne de la membrane basale. Le mésangium apparaissait élargi mais ne présentait pas de prolifération cellulaire. Ces deux Dobermans étaient azotémiques mais un seul présentait un syndrome néphrotique.

- Aspect génétique

L'étude des maladies rénales juvéniles (survenant avant 6 ans) menée dans 15 universités des Etats-Unis a montré un risque plus important pour le Doberman de développer une maladie rénale par rapport aux autres races étudiées (Chew *et al.*, 1983).

L'atteinte d'animaux plus jeunes dans la race Doberman que chez les autres races (Jaenke et Allen, 1986), l'absence de maladies intercurrentes et l'existence d'autres études traitant de néphropathies juvéniles chez cette race suggèrent une origine familiale de cette maladie chez le Doberman.

Néanmoins les autres études réalisées pour cette race ont montré des formes de glomérulopathies différentes de la néphropathie membraneuse. Chew *et al.* (1983) ont mis en évidence chez 22 jeunes Dobermans une glomérulopathie caractérisée par une glomérulosclérose et une atrophie glomérulaire tandis que Wilcock et Patterson (1979) ont montré chez 13 Dobermans apparentés une glomérulopathie compatible avec une glomérulonéphrite membranoproliférative. Picut et Lewis (1987a) ont également retrouvé cette forme de glomérulopathie chez 10 Dobermans accompagnée de modifications de la membrane basale compatibles avec un défaut structurel des fibres de collagène.

- Autres formes de glomérulopathies héréditaires décrites chez le Doberman

Les signes cliniques présentés par les chiens de ces études étaient caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique et parfois liés à ses complications : anorexie, amaigrissement, vomissements, léthargie, polyuro-polydipsie (Wilcock et Patterson, 1979 ; Chew *et al.*, 1983 ; Picut et Lewis, 1987a). L'examen clinique a rapporté une déshydratation, une maigreur pour plus de la moitié des chiens, une hypothermie, des ulcères buccaux pour 27 % des animaux, des petits reins à la palpation abdominale, de l'ascite/œdème et des lésions rétiniennes chez 18 % des Dobermans de l'étude de Chew *et al.* (1983).

Aux examens de laboratoire, tous les chiens présentaient une élévation de l'urée et de la créatinine, une majorité des chiens montrait aussi une hyperphosphatémie, une hypercholestérolémie et une anémie non régénérative. Une réduction de l'opacité osseuse a parfois été visible à la radio. Cette dernière observation est liée à l'hyperparathyroïdisme secondaire, une complication de l'insuffisance rénale chronique (Chew *et al.*, 1983). L'examen urinaire présentait une densité urinaire moyenne de 1,013 et une protéinurie chez tous les chiens. Tous ces résultats de laboratoire ont confirmé l'insuffisance rénale chronique.

A l'examen anatomopathologique, les reins étaient de taille diminuée, pâles avec une surface irrégulière (Wilcock et Patterson, 1979 ; Chew *et al.*, 1983).

L'aspect microscopique montrait principalement une atteinte glomérulaire et pour les cas plus avancés des lésions tubulaires et interstitielles (Wilcock et Patterson, 1979 ; Picut et Lewis, 1987a).

Chew *et al.* (1983) ont classé les chiens selon trois groupes : 29 % présentaient majoritairement des lésions de glomérulosclérose, 24 % des lésions d'atrophie glomérulaire et 47 % des lésions de ces deux types. Des modifications tubulaires et interstitielles étaient présentes dans les trois groupes : atrophie ou dilatation des tubules, fibrose interstitielle, infiltration interstitielle de cellules mononucléées. Les tissus de deux chiens analysés par immunofluorescence montraient des dépôts d'IgM et de complément dans les glomérules, un chien présentait également des IgG.

Dans l'étude de Wilcock et Patterson (1979) , le diagnostic de glomérulonéphrite membranoproliférative a été posé par l'observation de lésions glomérulaires prédominantes bilatérales et généralisées avec un aspect lobulaire des glomérules et un épaissement focal ou diffus du mésangium.

Picut et Lewis (1987a) décrivaient de même une glomérulopathie membranoproliférative avec une atteinte tubulo-interstitielle plus ou moins importante selon les cas. L'examen au microscope électronique a révélé deux types de lésions distinctes de la membrane basale glomérulaire. La première présentait un épaissement irrégulier de la membrane basale avec une *lamina densa* lamellée et des dépôts intramembranaires de particules électroniquement denses. Ces lésions rappellent celles observées pour la néphrite héréditaire (syndrome d'Alport) provenant d'une anomalie du collagène IV. Le deuxième type de lésion correspondait à une atténuation de la *lamina densa* et un épaissement diffus de la membrane basale contenant des fibres de collagène intramembranaires.

2. La glomérulosclérose segmentaire focale

2.1 Description

La glomérulosclérose segmentaire focale est une maladie spécifique du glomérule rénal identifiée mais peu analysée chez l'espèce canine. Commune chez l'homme, elle est probablement sous-diagnostiquée et caractérisée à tort comme une glomérulonéphrite membranoproliférative chez le chien (Vaden, 2010). Le diagnostic est émis chez des animaux protéinuriques et présentant des glomérules avec une glomérulosclérose segmentaire sans autre anomalies associées.

2.2 La glomérulosclérose segmentaire focale du Terrier Irlandais à poil doux

Le SCWT *Breed Clubs of America and Canada* a lancé un programme de recensement de cette race en 1997 afin de recueillir des informations sur les problèmes de santé, standardiser les critères de diagnostics et éduquer les vétérinaires, propriétaires et éleveurs sur les maladies touchant le Terrier Irlandais à poil doux ou Soft Coated Wheaten Terrier (SCWT). Il apparaît que le SCWT est une race prédisposée au développement d'une maladie glomérulaire se traduisant par une forte perte urinaire en protéines et appelée *Protein Losing Nephropathy* (PLN). Celle-ci est souvent associée à la *Protein Losing Enteropathy* (PLE) ou à d'autres maladies auxquelles sont prédisposés les SCWT. En 2011, le registre a listé 950 SCWT dont 675 étaient affectés par une PLN, 113 de PLN associées à une PLE, et 46 présentant une insuffisance rénale non caractérisée avant l'âge de 8ans (Vaden *et al.*, 2013). Ces chiffres sont particulièrement élevés pour une race à faible effectifs. Dix à 15 % des SCWT seraient affectés par la PLN (Littman *et al.*, 2013).

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Les SCWT atteints de PLN présentaient les signes cliniques suivants, correspondant à une insuffisance rénale chronique : vomissements, diarrhées, anorexie, amaigrissement parfois accompagnés d'œdème, de polyuro-polydipsie, de déshydratation (Eriksen et Grøndalen, 1984 ; Littman *et al.*, 2000 ; Vaden *et al.*, 2013). Les examens de laboratoire ont montré des données compatibles avec une insuffisance rénale chronique comme l'hypoalbuminémie, l'azotémie, l'hypercholestérolémie, la forte protéinurie (Eriksen et Grøndalen, 1984 ; Littman *et al.*, 2000 ; Allenspach *et al.*, 2008 ; Littman *et al.*, 2013 ; Vaden *et al.*, 2013). Certains animaux étaient présentés pour les complications de l'insuffisance rénale et de la perte de protéine : hypertension, thromboembolisme (Vaden *et al.*, 2013).

Le diagnostic de cette maladie se fait assez tardivement, entre 4 et 8 ans, l'âge moyen étant de 6,3 ans (Allenspach *et al.*, 2008 ; Littman *et al.*, 2013 ; Vaden *et al.*, 2013). L'espérance de vie a été estimée à seulement quelques mois après le diagnostic (Littman *et al.*, 2000).

- Examen histologique

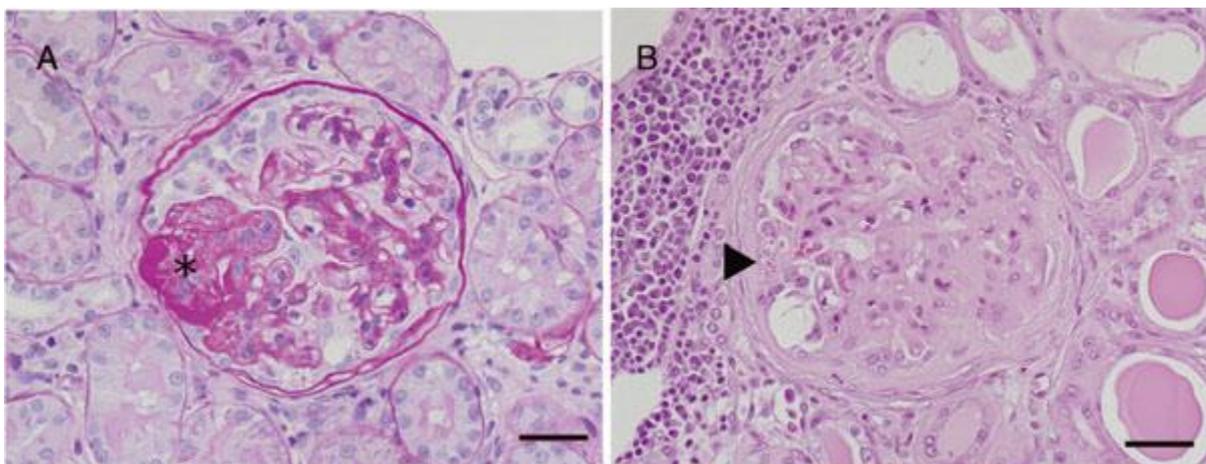
Les examens histologiques des anciennes études (Littman *et al.*, 2000) ont décrit une glomérulonéphrite membranoproliférative alors que les analyses plus récentes ont indiqué que la présentation histopathologique prédominante était une glomérulosclérose segmentaire focale (Littman *et al.*, 2013 ; Vaden *et al.*, 2013). Le seul examen à la microscopie optique peut en effet entraîner une confusion entre la glomérulosclérose et la glomérulonéphrite.

L'analyse histologique d'Eriksen et Grøndalen en 1984 a montré des lésions rénales à un stade avancé ne permettant pas de connaître la cause.

Vaden *et al.* (2013) décrivaient des lésions histologiques caractérisées par des degrés variables de glomérulosclérose focale segmentaire avec une dégénérescence et une perte des podocytes (figure 51). Ceux-ci étaient hypertrophiés et contenaient des vacuoles au sein de leur cytoplasme. Des adhérences à la capsule de Bowman étaient fréquentes ainsi qu'une hyalinose. Les portions non sclérosées n'avaient que peu de lésions ou présentaient juste une faible expansion du mésangium.

FIGURE 51 : COUPES HISTOLOGIQUES DE REINS DE CHIENS SCWT ATTEINT DE GLOMERULOSCLÉROSE SEGMENTAIRE FOCALE

A : Glomérule d'une SCWT femelle de la colonie de la NCSU (North Carolina State University) présentant une sclérose segmentaire (*) touchant 1/3 du réseau capillaire. Les podocytes apparaissent hypertrophiés. B : Glomérule d'un SCWT mâle dont la moitié du réseau capillaire est sclérosé et adhérent à la capsule de Bowman. Les podocytes sont hypertrophiés (d'après Vaden *et al.*, 2013)



- Aspect génétique et pathogénie

Pour améliorer les connaissances et mieux comprendre la pathogénie, l'évolution et le mode de transmission de la maladie, une colonie de chiens génétiquement à risque a été créée à l'Université de Caroline du Nord (NCSU) et une banque d'ADN de SCWT a été développée par l'université de Pennsylvanie (PennVet).

L'analyse de pedigrees de 188 chiens atteints de PLE et/ou de PLN a montré que ceux-ci étaient tous apparentés à un même ancêtre commun (Littman *et al.*, 2000). Cinq à 15 % des SCWT seraient affectés et il y aurait beaucoup plus de porteurs (Littman *et al.*, 2000).

Le mode de transmission n'est pas évident, des chiens affectés ont des parents non malades ce qui est compatible avec un mode de transmission autosomique récessif mais le mariage d'un SCWT malade avec un chien d'une autre race donne naissance à un chien malade ce qui oriente cette fois-ci vers un mode de transmission autosomique dominant. Le mode de transmission impliquerait donc plusieurs gènes, avec une expressivité variable, une pénétrance incomplète, et le jeu de facteurs environnementaux dans le déclenchement de la maladie (Vaden *et al.*, 2013).

Littman *et al.* ont mis en évidence en 2012 l'implication de deux gènes *NPHS1* (*nephrotic syndrome 1*) et *KIRREL2* (*kin of IRRE-like 2*) dans la glomérulopathie développée chez les SCWT. Ils ont réalisé pour cela une étude d'association avec des marqueurs SNP à l'aide de 62 chiens, 42 SCWT atteints de PLN et 20 SCWT indemnes et âgés de plus de 14 ans. Le gène *NPHS1* code la protéine néphrine, composant du diaphragme de fente, structure hautement spécialisée et constituant l'ultime barrière de filtration qui s'oppose au passage de protéines dans la chambre urinaire. Ce gène est de plus muté chez les patients présentant un syndrome néphrotique et une glomérulosclérose focale segmentaire. Le gène *KIRREL2* code la protéine Neph3 ou filtrine, membre de la famille des protéines NEPH interagissant avec une autre protéine du diaphragme de fente, la podocyne.

Un SNP dans l'exon 22 du gène *NPHS1* correspondant à une substitution d'une guanine par une adénine entraînant un changement d'acide-aminé d'une glycine à une arginine a été mis en évidence. Les chiens affectés étaient homozygotes A et les chiens normaux homozygotes G. Le séquençage du gène *KIRREL2* a montré un SNP au sein de l'exon 15 substituant une guanine à une cytosine et menant à un changement d'acide aminé, d'une proline à une arginine au sein d'une région conservée riche en proline.

Les mutations des gènes *NPHS1* et *KIRREL2* ont ensuite été génotypées chez un total de 145 SCWT affectés de PLN ou non. Parmi les 145 chiens atteints, 63 étaient homozygotes pour l'allèle prédisposant des SNP étudiés, 18 étaient hétérozygotes et 2 étaient homozygotes normaux. Pour les animaux sains, 16 étaient homozygotes pour l'allèle prédisposant des SNP étudiés, 31 étaient hétérozygotes et 15 étaient homozygotes normaux. L'analyse statistique de ces données a montré que les chiens homozygotes pour la substitution d'acides aminés au sein des gènes *NPHS1* et *KIRREL2* étaient beaucoup plus à risque de développer une PLN comparés aux chiens non homozygotes ou homozygotes pour les allèles normaux. Les hétérozygotes présentaient un risque intermédiaire.

Les mutations d'un nucléotide au sein des deux gènes entraînent un changement d'acides aminés de petite taille (glycine, proline) en un acide aminé plus grand, l'arginine. Ceci pourrait expliquer un défaut de structure des protéines et avoir des effets délétères sur la barrière de filtration glomérulaire.

Cependant, la relation génotype-phénotype n'est pas parfaite et les données issues du *SCWT Open Registry* ont montré que la PLN ne suivait pas une transmission mendélienne mais impliquait plusieurs gènes et l'environnement. Ces aspects expliquent l'expressivité variable de la maladie et sa pénétrance incomplète.

Selon Littman *et al.* (2013), la PLN du SCWT serait donc une podocytopathie génétique associée voire causée par deux mutations aux seins des gènes *NPHS1* et *KIRREL2*.

Des tests génétiques ont été développés pour ces deux mutations et sont proposés par l'université de Pennsylvanie (www.vet.upenn.edu) et le laboratoire Laboklin en Allemagne (www.laboklin.de). Ces tests permettent d'identifier les animaux à risque et ainsi de baisser l'incidence de cette maladie PLN au sein de la race SCWT.

D'autres études suggèrent la participation d'une dérégulation immunitaire chez les SCWT affectés par la PLN, en particulier lors d'association avec la PLE. Par exemple, les chiens de la colonie NCSU développent une réaction d'hypersensibilité alimentaire.

Allenspach *et al.* (2008) ont mis en évidence que les pANCA (*perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies*) seraient liés significativement avec les PLE ou PLN chez le SCWT. Ces anticorps circulants sont associés avec les entéropathies chroniques répondant à un changement de régime alimentaire chez plusieurs races différentes de chien et les glomérulonéphrites autoimmunes de l'homme. Les titres en pANCA déterminés par immunofluorescence indirecte ont été comparés chez un groupe constitué de 21 SCWT issus de la colonie de la NCSU et chez un groupe contrôle comprenant 7 chiens croisés souffrant de néphropathie héréditaire liée à l'X et de 12 SCWT indemnes de plus de 9 ans. Les résultats de cette étude ont montré une relation significative entre la positivité du test pANCA et le développement d'une maladie PLN ou PLE. Les auteurs ont également prouvé que le statut en pANCA était significativement associé à l'hypoalbuminémie. La sensibilité de ce test est de 95 % et la spécificité de 80 %. Il nécessaire de mener des études prospectives plus poussées pour confirmer ces résultats. Les premiers résultats positifs pour les pANCA précèdent de 1 à 2 ans la mise en place de l'hypoalbuminémie. Ce résultat est particulièrement important pour une prise en charge précoce de la maladie et le retrait de la reproduction des animaux atteints. Cette étude n'a cependant pas permis d'élucider le rôle des pANCA dans le développement de la maladie. De plus, les lésions glomérulaires mises en évidence chez les humains avec une maladie liée aux pANCA ne sont pas identifiées chez les SCWT.

De plus, il a été observé des réponses immunitaires Th1 et Th2 anormales chez les chiens de la colonie NCSU. Toutes ces observations suggèrent la prédisposition des SCWT à une dérégulation du système immunitaire (Vaden *et al.*, 2013).

Certains SCWT affectés présentaient à la microscopie électronique et à l'immunofluorescence une glomérulonéphrite proliférative avec des dépôts d'IgA, d'IgM et de C3 (Littman *et al.*, 2013 ; Vaden *et al.*, 2013). Ceci pourrait s'expliquer par la combinaison d'un défaut de structure et de régulation du système immunitaire. En effet, certaines maladies auxquelles sont prédisposés les SCWT impliquent une dérégulation du système immunitaire comme précisé précédemment, pouvant entraîner une augmentation du nombre d'anticorps circulants. Un défaut de structure du filtre glomérulaire pourrait prédisposer aux dépôts d'immuns complexes et donc au développement d'une glomérulonéphrite en plus de la glomérulosclérose segmentaire focale (Littman *et al.*, 2013).

- Conseils pour le dépistage

Des examens annuels sont fortement recommandés pour détecter les signes précurseurs de la PLN. Ceci permet la mise en place le plus précocement possible d'un traitement et de retirer l'animal de la reproduction. Il faut effectuer au minimum le dosage du taux

d'albumine et de la protéinurie (RPCU). Idéalement, un ensemble plus poussé d'analyses pourra être réalisé, profil biochimique complet, analyse urinaire, tests sérologiques pour les maladies infectieuses régionales pouvant entraîner une PLN, microalbuminurie, culture urinaire, échographie abdominale, mesure de la pression artérielle, biopsies rénales pour histologie. Les pANCA pourraient également être utiles pour une détection précoce de cette maladie au sein de cette race (Allenspach *et al.*, 2008).

Enfin, les tests génétiques sont très intéressants pour la réalisation de schémas de reproduction raisonnés afin de limiter la naissance de chiots homozygotes mutés et de connaître les animaux présentant le risque de développer cette maladie.

2.3 La glomérulosclérose segmentaire focale du Bullmastiff

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Casal *et al.* (2004) ont étudié des cas de glomérulopathies chez 11 Bullmastiffs apparentés. Ces animaux ont montré des signes cliniques non spécifiques incluant léthargie, faiblesse, anorexie, perte de poids et PUPD. Dix de ces chiens ont présenté ces symptômes très peu de temps avant leur mort.

Les examens de laboratoire de tous ces animaux présentaient une élévation du taux d'urée et de créatinine, une très forte protéinurie et un RPCU augmenté. Les signes cliniques et les résultats de laboratoire étaient en faveur d'une insuffisance rénale chronique et en particulier d'une atteinte glomérulaire.

- Examen histologique

L'examen histologique a montré majoritairement des modifications glomérulaires. Ces lésions correspondaient à une expansion segmentaire du mésangium par du collagène donc une sclérose associée à des adhésions à la capsule de Bowman. Une dilatation de cette structure a aussi été observée dans certains cas, entraînant une atrophie glomérulaire. Des lésions secondaires étaient présentes comme une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire ou des infiltrats cellulaires lymphoplasmocytaires. A l'évaluation immunohistochimique, des dépôts d'IgG et de C3 ont parfois été détectés et interprétés comme des lésions secondaires. Selon les auteurs, l'ensemble de ces lésions étaient caractéristique d'une glomérulosclérose segmentaire. La morphologie des modifications glomérulaires ne semblait pas compatible avec un processus à médiation immunitaire. Casal *et al.* (2004) ont suggéré que cette affection serait liée à un défaut de la membrane basale glomérulaire. D'autres études seraient nécessaires pour comprendre le mécanisme précis de cette maladie chez le Bullmastiff.

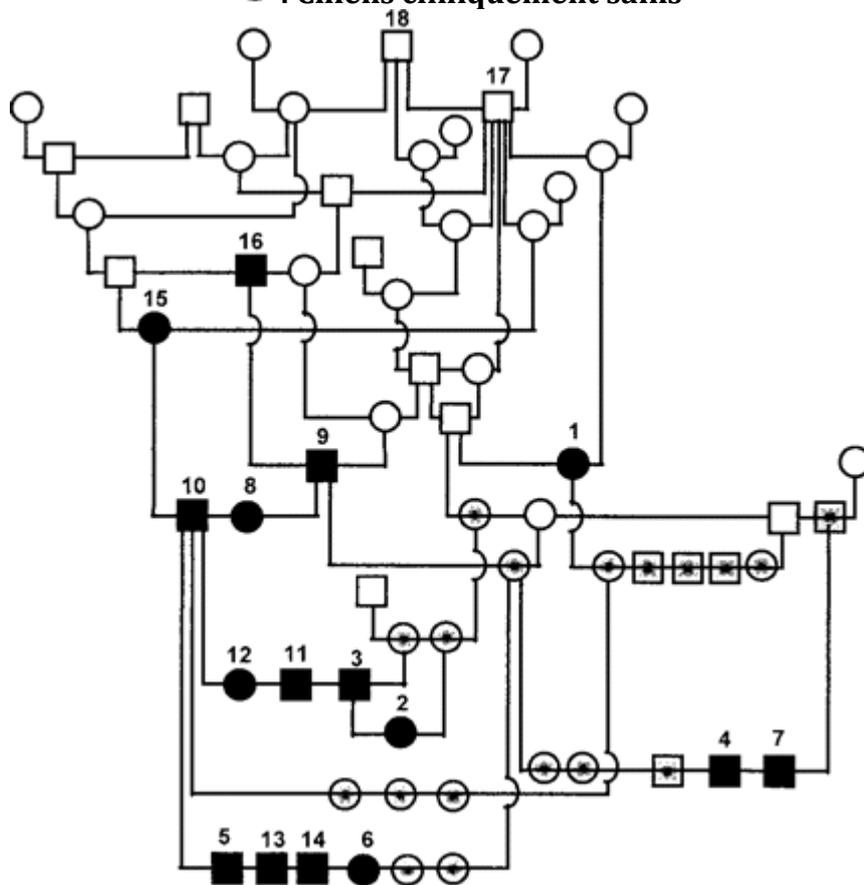
- Aspect génétique

La figure 52 présente le pedigree des 11 Bullmastiffs atteints (n°1-11) et de 5 autres suspects d'être atteints (n°12-16). Tous partagent le chien 17 comme ancêtre commun. Nous pouvons alors observer que parmi les chiens dont le diagnostic de glomérulopathie

est sûr, deux (n° 4 et n°7) sont nés de parents cliniquement indemnes, cinq (n°2, n°3, n°5, n°6, n°11) proviennent d'un mariage entre un parent affecté et un parent cliniquement sain. Le mariage entre un mâle affecté (n°9) et une femelle suspectée d'être affectée (n°15) a donné naissance à deux chiens atteints. Toutes ces observations sont en accord avec un mode de transmission autosomique récessif. L'échantillon est de petite taille et certains chiens n'ont pas de diagnostic précis par examen histologique, il ne s'agit donc que d'une hypothèse et un mode de transmission plus complexe est possible.

FIGURE 52 : PEDIGREE DES BULLMASTIFFS ATTEINTS DE GLOMERULOPATHIES.

■● : Chiens atteints et suspectés d'être atteints, □○ : Chiens sans historique médical,
 ⊕⊖ : Chiens cliniquement sains



3. Les néphrites héréditaires, une anomalie du collagène IV

3.1 Description des néphrites héréditaires

3.1.1 Définition

La néphrite héréditaire est une maladie rénale génétique causée par un défaut du collagène IV, constituant majeur de la membrane basale glomérulaire. Chez l'homme, plusieurs mutations ont été découvertes depuis 1990, causant des maladies génétiques

liées à un défaut de la membrane basale glomérulaire. Parmi celles-ci, les maladies liées à un défaut du collagène IV constituent la plus grande catégorie incluant notamment le syndrome d'Alport.

Chez le chien, les néphrites héréditaires sont proches du syndrome d'Alport sauf qu'il n'y a pas d'atteinte oculaire ni de surdité qui sont souvent retrouvées chez l'homme. Néanmoins, les termes néphrites héréditaires et syndrome d'Alport sont souvent synonymes chez le chien pour qualifier cette maladie rénale héréditaire (Lees, 2013).

Plusieurs races de chien sont prédisposées à développer cette maladie, races pour lesquelles un mode de transmission a pu être mis en évidence. C'est le cas des races Samoyède et des chiens américains originaires de la ville de « Navasota » pour une néphrite héréditaire liée à l'X, des races Cocker Anglais et Springer Anglais pour une néphrite héréditaire autosomique récessive et des races Bull Terrier et Dalmatien pour une néphrite héréditaire autosomique dominante.

3.1.2 Le collagène de type IV

Le collagène de type IV est composé d'un groupe de 6 sous-unités protéiques distinctes : les chaînes $\alpha 1(\text{IV})$ - $\alpha 6(\text{IV})$ codées par 6 gènes différents *COL4A1-COL4A6* situées sur 3 chromosomes distincts. Dans l'espèce canine, les gènes *COL4A1* et *COL4A2* sont situés sur le chromosome 22, les gènes *COL4A3* (*Collagen, Type IV, Alpha 3*) et *COL4A4* (*Collagen, Type IV, Alpha 4*) sur le chromosome 25 et les gènes *COL4A5* (*Collagen, Type IV, Alpha 5*) et *COL4A6* (*Collagen, Type IV, Alpha 6*) sur le chromosome X. Les chaînes α s'assemblent en 3 hétérotrimères particuliers : $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$, $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ et $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$. Après leur excrétion dans l'espace extracellulaire, les hétérotrimères s'associent en réseau dans la membrane basale. L'assemblage de ce réseau se fait par les interactions entre les extrémités C-terminale (domaine non collagénique appelé NC1) et les extrémités N-terminales (domaine court 7S) des hétérotrimères. Si toutes les membranes basales contiennent le collagène de type IV, les réseaux s'arrangent différemment selon les différentes membranes basales. Ainsi le réseau avec l'hétérotrimère $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(\text{IV})$ est prédominant dans la membrane basale glomérulaire des reins matures.

Au cours des premières étapes du développement normal du glomérule rénal, ce sont les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ qui sont majoritaires. Au fur et à mesure de la formation du glomérule, lorsque la membrane basale glomérulaire se distingue du mésangium, les chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ apparaissent puis les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ disparaissent alors que les chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ persistent au sein du glomérule mature. Cette modification est également observée chez l'homme et la souris. Le chien diffère de ces espèces par l'expression de chaînes $\alpha 6$, probablement pour la formation d'un réseau supplémentaire $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (Lees, 2013).

3.1.3 Présentation clinique

Les néphrites héréditaires se présentent comme des néphropathies juvéniles caractérisées par une protéinurie apparaissant autour de 3 à 6 mois. Elles évoluent rapidement

en insuffisance rénale chronique entre 6 et 24 mois avec une protéinurie devenant de plus en plus importante, une diminution du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de l'azotémie. Les signes cliniques sont très peu visibles jusqu'au stade terminal de la maladie. Un retard de croissance peut suivre la protéinurie mais le chien présente malgré tout un bon état général. L'hypoalbuminémie reste faible à modérée, elle est rarement cause de syndrome néphrotique (ascite, œdème sous-cutané). Au fur et à mesure de l'élévation de l'azotémie, les signes cliniques s'installent, abattement, diminution de l'appétit ou vomissements. L'évolution au stade final de la maladie se fait rapidement avec une présentation clinique plus critique : anorexie, déshydratation et vomissements fréquents.

Les femelles porteuses de la mutation de la néphrite héréditaire liée à l'X développent aussi une protéinurie autour de 3-6 mois mais l'insuffisance rénale chronique ne s'installe qu'après l'âge de 5ans (Lees, 2013).

3.1.4 Examen histologique

Les lésions en microscopie optique ne sont pas spécifiques de la néphrite héréditaire. Une expansion modérée, focale et segmentaire du mésangium est la première modification observée. Une glomérulosclérose segmentaire puis globale se développe avec la progression de la maladie. A ces derniers stades, diverses lésions glomérulaires apparaissent comme des attachements avec la capsule de Bowman. Une fibrose périglomérulaire moyenne à modérée est souvent présente, une dilatation de la capsule de Bowman accompagnée d'atrophie glomérulaire kystique est également fréquente.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, le cortex tubulointerstitiel présente également des modifications variables et non spécifiques. Les lésions principales sont une fibrose interstitielle, une atrophie et une dégénérescence tubulaire et des infiltrations interstitielles de cellules inflammatoires. La sévérité de ces lésions dépend du stade de la maladie.

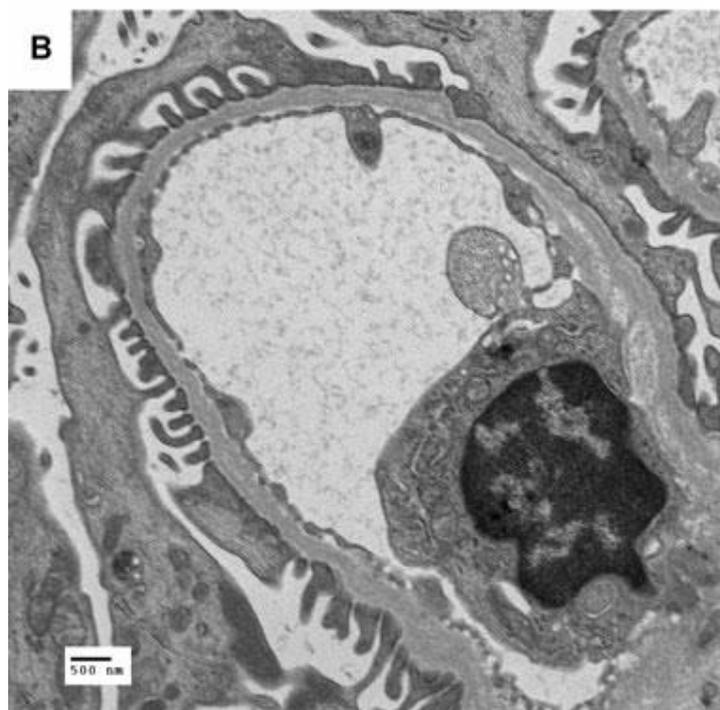
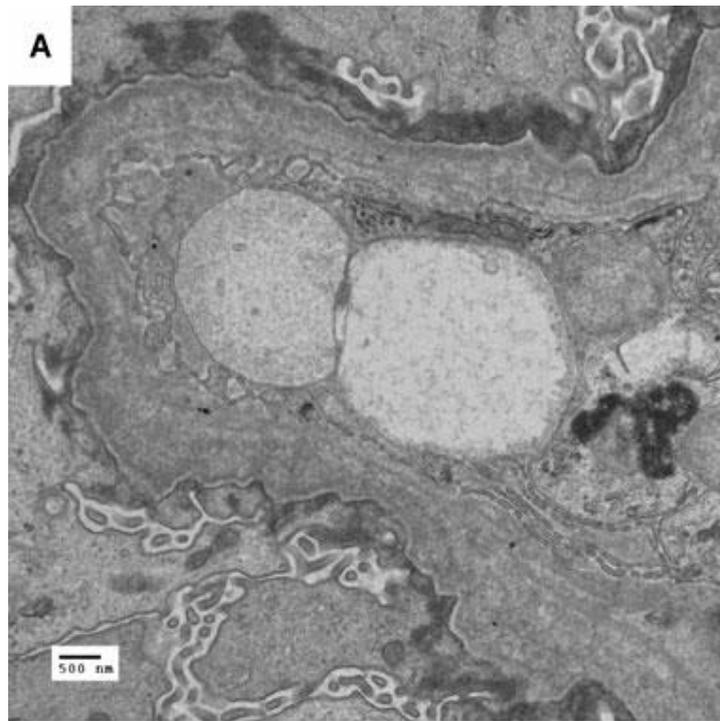
Les lésions morphologiques spécifiques de la néphrite héréditaire ne peuvent être mises en évidence qu'avec la microscopie électronique. Quel que soit leur mode de transmission, les néphrites héréditaires présentent les mêmes modifications de la membrane basale glomérulaire. La principale lésion correspond à la division en plusieurs couches et à la fragmentation de la *lamina densa*. Initialement modérées et segmentaires, ces modifications progressent et la membrane basale devient globalement plus épaisse comme présenté à la figure 53.

Seul l'immunomarquage permet de différencier la néphrite héréditaire liée à l'X de celle autosomique récessive en montrant la présence ou l'absence des chaînes α spécifiques du collagène IV dans les membranes basales épidermiques ou rénales (Lees, 2013).

FIGURE 53 : COMPARAISON DE L'ASPECT D'UN CAPILLAIRE GLOMERULAIRE ENTRE UN CHIEN ATTEINT DE NEPHRITE HEREDITAIRE ET UN CHIEN NORMAL.

(A) Capillaire glomérulaire d'un chien azotémique atteint de néphrite héréditaire liée à l'X. Un épaissement marqué de la membrane basale glomérulaire est visible accompagné de la fragmentation et de la division de la *lamina densa*.

(B) Capillaire glomérulaire d'un chien normal (d'après Lees, 2013)



3.1.5 Aspect génétique

Aujourd'hui, quatre mutations responsables de néphrite héréditaire ont été identifiées dans l'espèce canine (tableau 7). Deux mutations du gène *COL4A5* sont responsables des néphrites héréditaires liées à l'X et deux mutations du gène *COL4A4* entraînent des néphrites héréditaires autosomiques récessives (Lees, 2013). Ces quatre mutations causent l'apparition d'un codon stop prématuré menant à l'incapacité de synthétiser soit la chaîne complète $\alpha4(IV)$ ou la chaîne complète $\alpha5(IV)$ ce qui empêche la formation du réseau $\alpha3.\alpha4.\alpha5(IV)$. Il en résulte un défaut de structure et de fonction de la membrane basale glomérulaire. Ainsi, il existe beaucoup de points communs entre les mâles atteints de néphrite héréditaire liée à l'X et les mâles ou femelles homozygotes mutés pour la néphrite héréditaire autosomique récessive. Les femelles hétérozygotes pour la néphrite héréditaire liée à l'X présentent un tableau clinique quelque peu différent.

L'identification des mutations a permis la mise en place de tests génétiques indispensables pour une sélection raisonnée et une baisse de la prévalence des néphrites héréditaires chez les races à risques.

TABEAU 7 : PRESENTATION DES QUATRE NEPHRITES HEREDITAIRES DONT LA MUTATION CAUSALE A ETE MISE EN EVIDENCE (D'APRES LEES, 2013)

Race	Samoyède	Américain de Navasota, Texas (USA)	Cocker Anglais	Springer Anglais
Mode de transmission	Lié à l'X	Lié à l'X	Autosomique récessif	Autosomique récessif
Gène affecté	<i>COL4A5</i>	<i>COL4A5</i>	<i>COL4A4</i>	<i>COL4A4</i>
Localisation	Exon 35	Exon 9	Exon 3	Exon 30
Mutation spécifique	Substitution un nucléotide G-T	Délétion 10bp	Substitution un nucléotide A-T	Substitution un nucléotide C-T
Effet de la mutation	Codon stop prématuré	Codon stop prématuré	Codon stop prématuré	Codon stop prématuré

3.2 La néphrite héréditaire liée au chromosome X du Samoyède

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Depuis les années 70, de nombreux articles ont décrit la néphrite héréditaire du Samoyède, cette race apparaissant très tôt comme un modèle pour le syndrome d'Alport chez l'homme. Les études décrivent des chiens présentant très tôt, avant l'âge d'un an des signes d'insuffisance rénale chronique comme l'anorexie, la perte de poids, le retard de croissance ou l'abatement. Ces signes évoluaient très rapidement vers la mort survenant autour de 12-15 mois (Bernard et Valli, 1977 ; Bloedow, 1981 ; Jansen *et al.*, 1984, Jansen *et al.*, 1987 ; Lees, 2013). Jansen *et al.* (1987) ont réalisés des examens cliniques et de laboratoires sur 44 chiens Samoyèdes d'une lignée atteinte de la maladie afin de mieux caractériser cette affection. Les examens de laboratoires ont révélé une protéinurie apparaissant vers l'âge de trois mois. Une azotémie et une baisse de la densité urinaire (moyenne de 1,009) étaient présentes vers l'âge de 5 mois et l'azotémie augmentait progressivement ensuite. D'autres anomalies ont également été rapportées comme une glucosurie ou une hématurie (Bernard et Valli, 1977 ; Jansen *et al.*, 1984, Jansen *et al.*, 1987).

Les femelles porteuses de la mutation présentent également une protéinurie à partir de l'âge de trois mois mais peu d'autres anomalies aux examens de laboratoire (Jansen *et al.*, 1987). La majorité de ces chiennes (>90 %) montre une capacité à concentrer les urines et une valeur de créatinine dans les normes pour une longue période malgré une protéinurie persistante mais moins importante que celle observée chez les mâles. Après 5 ans, l'évolution de cette maladie est variable, environ un tiers des chiennes gardera une fonction rénale satisfaisante et ne présentera pas de signes cliniques, un tiers sera atteinte d'une maladie rénale progressive de dernier stade et le dernier tiers présentera une maladie rénale chronique mais qui n'entraînera pas leur mort (Lees, 2013).

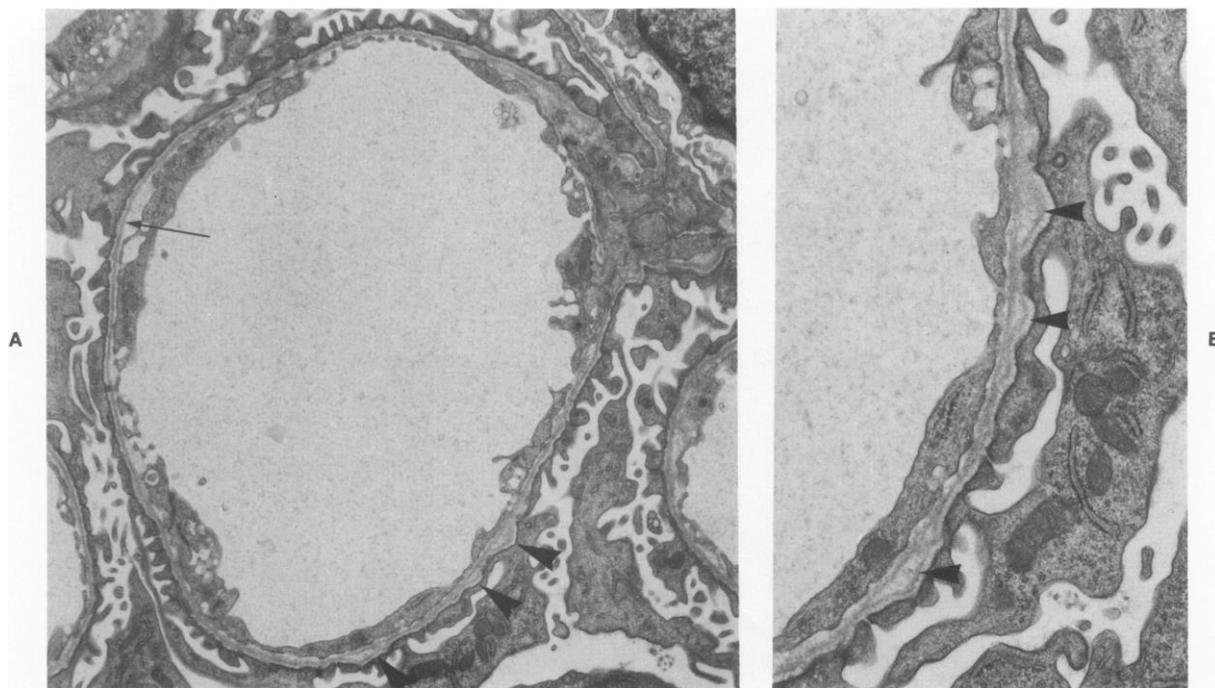
- Examen histologique (Jansen *et al.*, 1986a)

La différence morphologique entre les membranes basales glomérulaires des chiens normaux et celles des chiens atteints de néphrite héréditaire liée au chromosome X apparaît autour de l'âge d'1 mois. La membrane basale glomérulaire montre les modifications caractéristiques des néphrites héréditaires : la fragmentation et la division de la *lamina densa*. Au fur et à mesure que progresse la maladie, les lésions deviennent plus globales et plus sévères. Jansen *et al.* (1986a) ont suivi l'évolution des lésions de la membrane basale glomérulaire chez 11 chiens Samoyèdes mâles malades.

Jusqu'à l'âge d'un mois, les reins des mâles affectés apparaissent normaux en microscopie optique tandis qu'en microscopie électronique, seuls quelques espaces entre l'endothélium et la *lamina densa* sont observés ainsi que quelques endroits où la membrane basale glomérulaire présente un aspect bilaminé (figure 54). Ces lésions touchent environ 7,8 % de la longueur totale de la membrane basale glomérulaire.

FIGURE 54 : CAPILLAIRE GLOMERULAIRE OBSERVE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE CHEZ UN SAMOYEDE MALE DE UN MOIS ATTEINT DE NEPHRITE HEREDITAIRE.

A : Les trois têtes de flèches montrent l'aspect bilaminé focal de la membrane basale glomérulaire tandis que la flèche entière indique une aire de séparation entre l'endothélium et la *lamina densa*. B : Détail des lésions (d'après Jansen *et al.*, 1986a)



A l'âge de deux ou trois mois, en microscopie électronique, la *lamina densa* apparaît divisée en plusieurs couches, cette lésion s'étendant jusqu'à 16 % de la longueur totale de la membrane basale glomérulaire. Aucune lésion n'est encore visible au microscope optique.

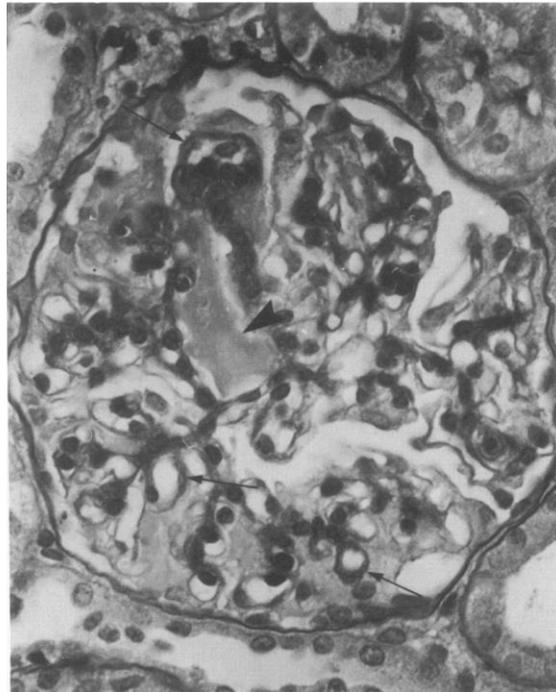
Quelques particules électroniquement denses peuvent être présentes entre les couches de la *lamina densa* comme présenté à la figure 55.

FIGURE 55 : PORTION DE MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE PRESENTANT UNE DIVISION EN PLUSIEURS COUCHES DE LA *LAMINA Densa* ACCOMPAGNEE DE DEPOTS DE PARTICULES ELECTRONIQUEMENT DENSES CHEZ UN CHIEN MALE SAMOYEDE DE 2 MOIS (TETE DE FLECHE) (D'APRES JANSEN *ET AL.*, 1986).



A l'âge de quatre à cinq mois, les reins présentent des zones plus fermes à la coupe et le cortex est plus pâle. La microscopie optique montre un épaissement et une division de la membrane de certains capillaires glomérulaires ainsi que la présence de fibrine dans les espaces capsulaires de 20 à 30 % des glomérules (figure 56). A la microscopie électronique, les lésions sont identiques à celles décrites précédemment mais plus sévères et étendues à 36 % de la longueur de la membrane basale glomérulaire.

FIGURE 56 : GLOMERULE CHEZ UN CHIEN SAMOYEDE MALE DE 4 MOIS OBSERVE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE MONTRANT L'EPAISSISSEMENT ET LA DIVISION D'UN CAPILLAIRE GLOMERULAIRE ISOLE (FLECHE) ET UN DEPOT DE FIBRINE DANS L'ESPACE CAPSULAIRE (TETE DE FLECHE)
(D'APRES JANSEN *ET AL.*, 1986A)



A six mois et plus, les reins sont macroscopiquement atrophiés et granuleux. Les lésions des capillaires glomérulaires observées au microscope électronique deviennent globales, les dépôts de fibrine dans les espaces capsulaires se retrouvent dans 50 % des glomérules, une augmentation de la cellularité du mésangium apparaît. Au fur et à mesure que la maladie progresse, une glomérulosclérose touche les glomérules. Un épaissement de la capsule de Bowman est présent. D'autres lésions non glomérulaires se développent comme une fibrose interstitielle et des infiltrations cellulaires inflammatoires.

Chez les chiennes porteuses de la mutation, la microscopie électronique met en évidence à l'âge de quatre mois un épaissement et une division de certains capillaires glomérulaires comme chez les chiens mâles affectés. A la microscopie électronique, certains glomérules présentent aussi quelques zones de la *lamina densa* divisées en multiples couches mais ces lésions sont moins importantes que chez les mâles du même âge. Les observations à sept puis trente mois ne montrent pas de progression importante des

lésions ce qui est compatible avec la présentation clinique de cette maladie chez les femelles.

- Aspect génétique et pathogénie

Jansen *et al.* (1986b) ont démontré le mode de transmission dominant lié à l'X de la néphrite héréditaire du Samoyède par l'analyse du pedigree d'une lignée atteinte de cette affection. Les mâles sont cliniquement atteints avant d'atteindre l'âge adulte et la mère d'un mâle atteint est forcément porteuse de la mutation, il était donc facile de réaliser des schémas de sélection raisonnés afin d'éradiquer la maladie même sans connaître la mutation causale. Cette forme de néphrite héréditaire a rapidement disparu de la population générale. Les animaux atteints de cette affection dans les années récentes étaient issus de colonies expérimentales permettant l'étude de cette maladie chez le chien, modèle pour les néphrites héréditaires liées à l'X de l'homme (Zheng *et al.*, 1994 ; Lees, 2013).

Chez l'homme, plus de 50 mutations du gène *COL4A5* ont été répertoriées, mutations qui raccourcissent la chaîne $\alpha 5(IV)$ et perturbent la structure du collagène IV. Zheng *et al.* ont démontré en 1994 que l'ADNc $\alpha 5(IV)$ du chien était à plus de 90 % identique à l'ADNc $\alpha 5(IV)$ humain. La comparaison de ces ADNc chez des chiens normaux et des chiens atteints de néphrite héréditaire liée à l'X a permis de mettre en évidence la substitution d'une seule base G>T au niveau de l'exon 35 entraînant la modification d'un codon GGA en un codon stop TGA. La quantité d'ARNm de la chaîne $\alpha 5(IV)$ dans le rein s'en retrouve réduite de 90 %.

Thorner *et al.* (1987, 1989a, 1989b) avaient pu mettre en évidence dans les années 80 que le domaine NC1 du collagène IV était anormal chez les chiens Samoyèdes atteints de néphrite héréditaire avant même que les premiers symptômes apparaissent. Le défaut était plus sévère chez les mâles que les femelles en accord avec le mode de transmission lié à l'X. Thorner *et al.* (1989a, 1989b) avaient alors émis l'hypothèse que l'insuffisance rénale résultait d'un défaut de structure de la membrane basale glomérulaire dû à une anomalie du collagène IV.

Chez les chiens mâles atteints de néphrite héréditaire liée au chromosome X, les chaînes $\alpha 5$ ne sont pas synthétisées normalement, donc les hétérotrimères $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ et $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ ne peuvent se former ni s'assembler en réseau au sein de la membrane basale glomérulaire (Thorner *et al.*, 1996). Par marquage immunohistochimique de la membrane basale glomérulaire, il a été observé que le réseau $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ était absent chez les chiots mâles atteints de cette maladie alors que les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ étaient surexprimées. Ceci montre une persistance du réseau $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ au sein de la membrane basale glomérulaire mature et donc une absence de maturation de celle-ci en un réseau $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (Lees, 2013). Le réseau $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ est également absent au niveau des membranes basales de la capsule de Bowman et épidermique mais ceci n'entraîne pas de modifications de ces structures (Lees, 2013). Cette structure anormale du collagène IV dans la membrane basale glomérulaire des reins matures est responsable d'une usure de celle-ci et explique l'apparition de la protéinurie et l'évolution en une insuffisance rénale.

Les femelles porteuses présentent un marquage segmentaire du réseau $\alpha3.\alpha4.\alpha5$. Chez ces chiennes, toutes les cellules possèdent un chromosome X porteur de la mutation *COL4A5* et un chromosome X normal. Un de ces deux chromosomes est inactivé dans chaque cellule. C'est pourquoi, la membrane basale glomérulaire est une mosaïque comprenant des zones où le réseau $\alpha3.\alpha4.\alpha5$ est absent et d'autres zones où il est présent. Les femelles porteuses ont alors assez de membrane basale glomérulaire de constitution normale pour prévenir une détérioration rapide de la structure et de la fonction rénale ce qui explique l'installation tardive d'une insuffisance rénale chronique.

Un test génétique est disponible pour détecter la mutation et il est commercialisé par les laboratoires Paw Print Genetics (www.pawprintgenetics.com) et VetGen (www.vetgen.com) aux Etats-Unis et le laboratoire Laboklin (www.laboklin.de) en Allemagne.

3.3 La néphrite héréditaire liée au chromosome X des chiens américains originaire de la ville de Navasota

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Lees *et al.* (1999) ont étudiés des cas de néphrites héréditaire liées à l'X chez une colonie de chiens croisés originaire de la ville de Navasota au Texas. La protéinurie a été le premier élément observé à 3-4 mois. Une hématurie significativement associée à la protéinurie a également été notée chez les chiens affectés. Après l'installation de la protéinurie, les mâles affectés présentaient une dégradation rapide évoluant vers une insuffisance rénale. On a observé un retard de croissance associé à une incapacité à concentrer les urines et à une augmentation de l'azotémie. Les mâles étaient touchés plus fréquemment et plus sévèrement que les femelles pour lesquelles la progression de l'insuffisance rénale était lente. La médiane de survie des femelles (>34 mois) était beaucoup plus longue que celles des mâles (10 mois).

- Examen histologique

Les lésions étaient progressives et touchaient en premier les glomérules. Environ 75 % des glomérules étaient atteints, de la fibrose segmentaire à la sclérose complète. On a observé aussi des lésions tubulointerstitielles comme des infiltrations de cellules inflammatoires ou l'atrophie des tubules. La membrane basale glomérulaire était épaissie et la *lamina densa* était divisée en plusieurs couches. Ces lésions devenaient plus sévères et plus étendues avec la progression de la maladie. Des dépôts électroniquement denses étaient parfois visibles à la microscopie électronique.

L'immunomarquage a montré les mêmes résultats que pour la race Samoyède avec une surexpression des chaînes $\alpha1$ et $\alpha2$ et une absence de marquage des chaînes $\alpha3,\alpha4$ et $\alpha5$ dans la membrane basale glomérulaire des mâles affectés. Les jeunes chiennes pré-

sentaient un marquage segmentaire des chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ qui devenait étonnamment continu et similaire à celui des chiens sains chez les femelles plus âgées.

Ces éléments cliniques et histologiques étaient très proches de la néphrite héréditaire liée au chromosome X du Samoyède.

- Aspect génétique

L'analyse du pedigree par Lees *et al.* (1999) a mis en évidence un mode de transmission lié à l'X. L'absence d'immunomarquage de la chaîne $\alpha 5$ a suggéré une mutation du gène *COL4A5*.

Pour étudier ce gène, la séquence nucléotidique de l'exon 35 du gène *COL4A5* a été amplifiée et comparée entre les chiens affectés et non affectés et avec celle des chiens Samoyèdes atteints. La séquence des chiens croisés du Navasota était normale et ne présentait pas la mutation connue chez le Samoyède (Lees *et al.*, 1999).

Cox *et al.* ont présenté en 2003 leurs travaux sur la mutation causale des chiens de la ville de Navasota. Le séquençage de l'ADNc du gène *COL4A5* a permis de mettre en évidence une délétion de 10 paires de bases au sein de l'exon 9 chez les chiens mâles atteints. Cette mutation entraîne un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré dans l'exon 10. Il en résulte une élimination de 85 % de l'extrémité C-terminale de la chaîne $\alpha 5$ comprenant une majorité de la région collagène et le domaine NC1 entier.

Cette protéine tronquée est incapable de participer à l'assemblage du réseau de collagène IV au sein des membranes basales. Les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$ sont absentes bien que leurs gènes ne soient pas modifiés. Ceci serait dû, comme pour la néphrite héréditaire du Samoyède, à l'impossibilité de former l'hétérotrimère $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ et à la dégradation intracellulaire des chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$.

La découverte de cette mutation a permis la mise en place d'un test génétique proposé par le laboratoire Paw Print Genetics aux Etats-Unis (www.pawprintgenetics.com).

3.4 La néphrite héréditaire autosomique récessive du Cocker Anglais

- Présentation clinique et examens complémentaires

De nombreuses études ont décrit la néphropathie juvénile des Cockers Anglais dès les années 50 initialement qualifiée d'hypoplasie corticale puis de néphropathie familiale (Robinson *et al.*, 1985 ; Potter *et al.*, 1985 ; Macdougall *et al.*, 1987). En 1997, Lees *et al.* ont analysé précisément cette affection grâce à la microscopie électronique et démontré que cette glomérulopathie était très vraisemblablement une néphrite héréditaire liée à un défaut du collagène IV.

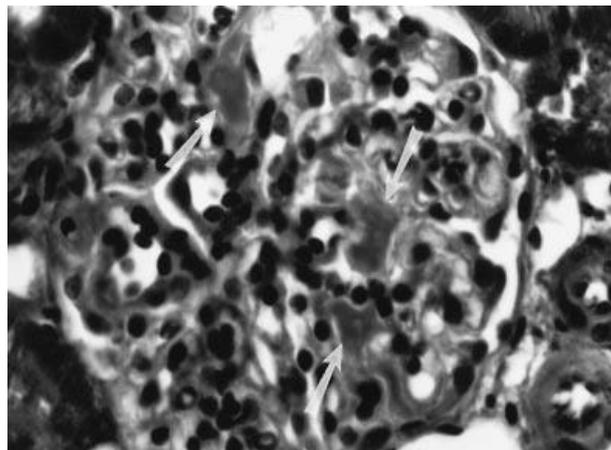
Les différentes études ont décrit des chiens âgés de 6 à 27 mois présentés pour des signes cliniques caractéristiques d'une néphropathie, comme une polyuro-polydyspie, un abattement, une perte de poids, une anorexie ou des vomissements occasionnels. La plupart des chiens présentaient cependant peu de signes avant l'installation de l'insuffisance rénale.

Les examens de laboratoires ont montré une forte protéinurie et ont confirmé l'insuffisance rénale par l'observation d'une baisse de la densité urinaire, une azotémie, une hyperphosphorémie voire une anémie sévère. Le premier élément manifeste était la protéinurie, présente dès 5-8 mois, avant l'apparition des premiers symptômes (Lees *et al.*, 1998a). L'évolution vers le stade terminale de l'insuffisance rénale était inéluctable et rapide, les animaux étant tous euthanasiés très tôt après la déclaration des symptômes.

- Examen histologique (Lees *et al.*, 1998b)

L'examen au microscope optique a mis en évidence une atteinte glomérulaire diffuse et de sévérité variable selon le stade de la maladie. La lésion la plus précoce était une prolifération mésangiale (figure 57). La membrane basale glomérulaire apparaissait épaissie. Une fibrose péri-glomérulaire et interstitielle accompagnée d'une infiltration de cellules inflammatoires pouvaient également être présentes. Cette fibrose pouvait évoluer dans les cas les plus sévères en une sclérose complète du glomérule.

FIGURE 57 : GLOMERULE OBSERVE AU MICROSCOPE OPTIQUE D'UN COCKER ANGLAIS DE 6MOIS AFFECTE PRESENTANT UNE PROLIFERATION MESANGIALE (FLECHE) (D'APRES LEES *ET AL.*, 1998B)

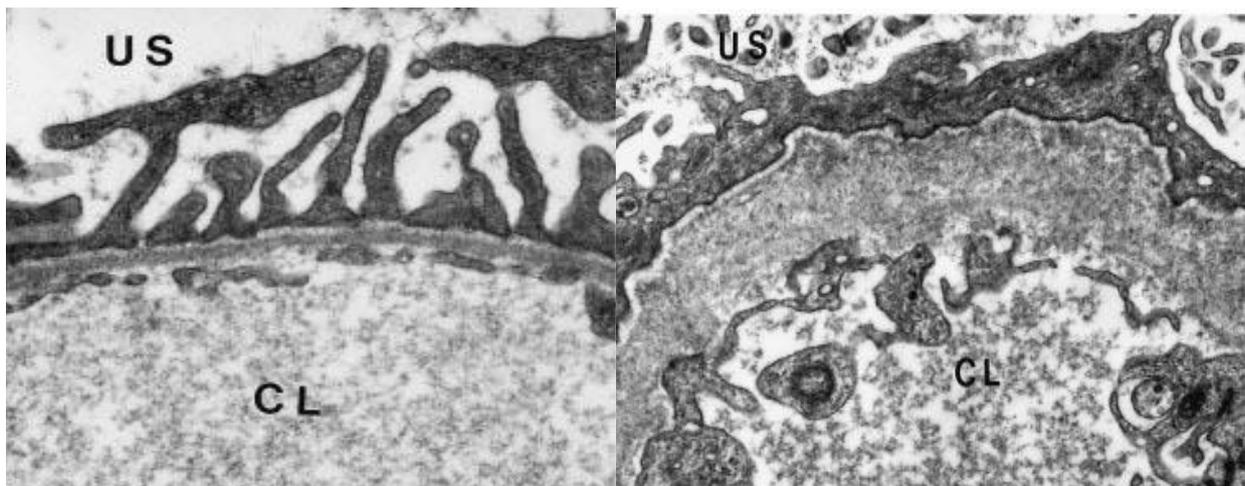


La microscopie électronique a permis de visualiser une membrane basale glomérulaire épaissie, fragmentée et divisée en plusieurs couches. Les pédicules podocytaires étaient focalement fusionnés entre eux. Ces anomalies étaient diffuses mais de sévérité moyenne par rapport aux stades plus avancés de la maladie pour lesquels la membrane basale glomérulaire était très épaissie, multi-laminée accompagnée d'une fusion des pé-

dicules podocytaires étendue (figure 58). Des dépôts électroniquement denses ont été parfois observés entre les multiples couches (Lees *et al.*, 1998b).

FIGURE 58 : COMPARAISON DE L'ASPECT DES GLOMERULES OBSERVES AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE ENTRE UN CHIEN NON AFFECTE ET UN COCKER ANGLAIS ATTEINT DE NEPHRITE HEREDITAIRE

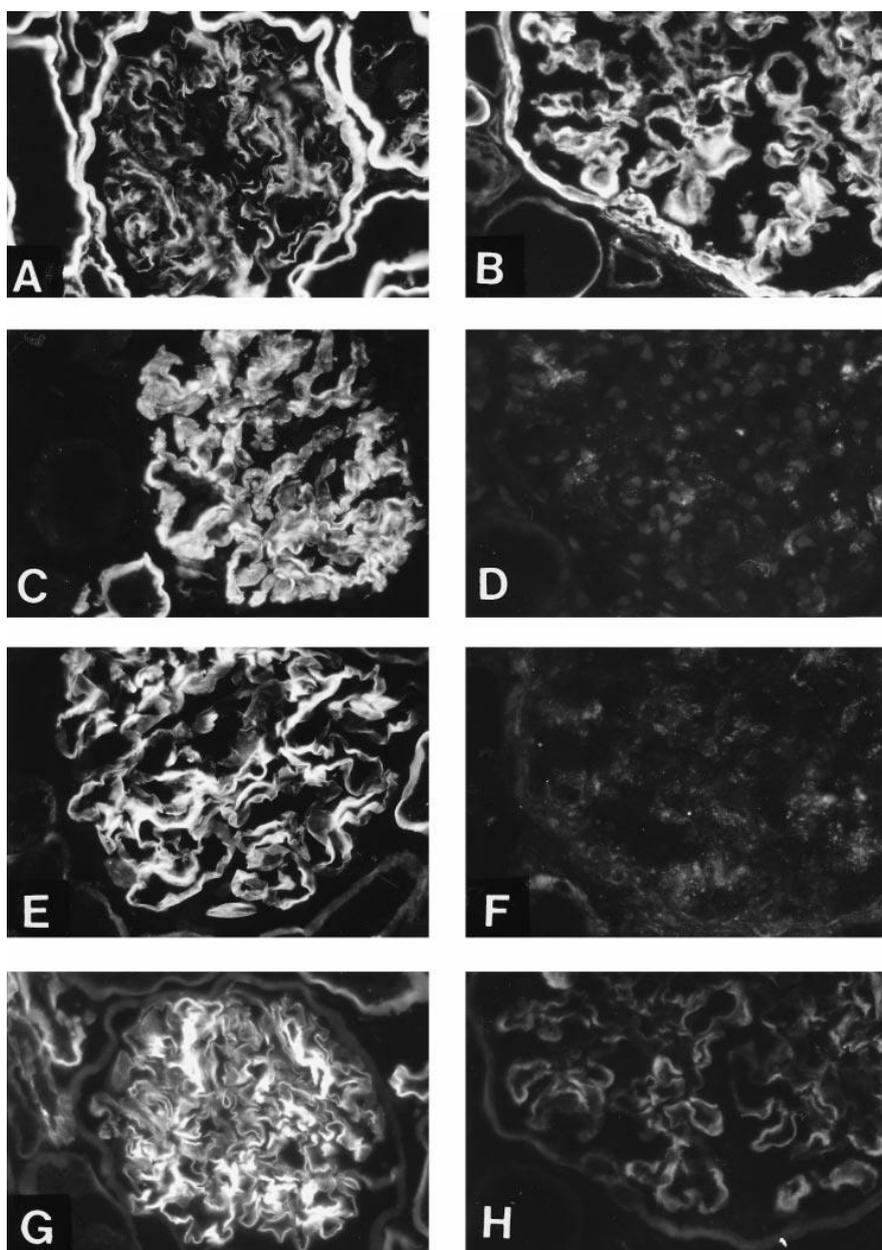
Gauche : Glomérule observé au microscope électronique d'un chien non affecté de 6 mois présentant une membrane basale glomérulaire d'épaisseur et de structure normale. Droite : Glomérule observé au microscope électronique d'un Cocker Anglais affecté de 15 mois montrant un épaissement et une division en multiples couches de la membrane basale glomérulaire. US=Espace urinaire, CL=Capillaire (d'après Lees *et al.*, 1998b)



L'immunomarquage des chiens affectés a montré une surexpression des chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ dans la membrane basale glomérulaire alors que les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$ étaient absentes dans la membrane basale glomérulaire mais aussi dans la membrane basale des tubules. L'expression de la chaîne $\alpha 5$ diminuée au niveau de la membrane basale glomérulaire et normale au niveau de la capsule de Bowman et des parois des capillaires a suggéré que le gène *COL4A5* n'était pas muté (figure 59). Ces résultats sont similaires à ceux observés dans le cas de syndrome d'Alport autosomique récessif de l'homme et de la souris et ont confirmé l'hypothèse de Lees *et al.* (1997) selon laquelle la mutation responsable serait située au niveau des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*.

FIGURE 59 : IMMUNOMARQUAGE DES GLOMERULES POUR LES DIFFERENTES CHAINES DU COLLAGENE IV.

(A, C, E, G) : Chiens non affectés ; (B, D, F, H) : Chiens affectés. (A, B) : Marquage des chaînes $\alpha 1$; (C, D) : Marquage des chaînes $\alpha 3$; (E, F) : Marquage des chaînes $\alpha 4$; (G,H) : Marquage des chaînes $\alpha 5$.



- Aspect génétique et pathogénie

Cette néphropathie a été très tôt considérée comme génétique et le mode de transmission autosomique récessif a rapidement été retenu (Macdougall *et al.*, 1987). Davidson *et al.* (2007) ont pu mettre en évidence la mutation responsable de la néphrite héréditaire du Cocker Anglais. L'utilisation de la RT-PCR quantitative chez des Cockers Anglais souffrant de néphrite héréditaire a montré une forte réduction de la concentration en ARNm du gène *COL4A4* alors que les concentrations en ARNm des gènes *COL4A3* et *COL4A5* n'étaient pas modifiées. Ceci suggérait que la mutation devait vraisemblablement être située au niveau du gène *COL4A4*. Le séquençage de ce gène a alors permis d'identifier la substitution d'un nucléotide (adénine>thymine) au niveau de l'exon 3 responsable de la formation d'un codon stop prématuré. La chaîne $\alpha 4$ synthétisée par ce gène muté se retrouvait tronquée et incapable de se combiner avec les chaînes normales $\alpha 3$ et $\alpha 5$ pour la formation d'un hétérotrimère $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ stable. Les seuls réseaux de collagène IV qui pouvaient se former étaient donc les hétérotrimères $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ et $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ que l'on a retrouvé dans les membranes basales rénales. Ces éléments sont en accord avec les résultats de l'immunomarquage des membranes basales glomérulaires chez les chiens atteints qui ont montré l'absence des chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$ mais l'expression des chaînes $\alpha 5$ et $\alpha 6$. Tout comme pour la néphrite héréditaire liée à l'X due à une mutation du gène *COL4A5*, l'absence de l'hétérotrimère $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ explique les défauts structuraux et fonctionnels de la membrane basale glomérulaire à l'origine de la protéinurie et de l'insuffisance rénale.

Les difficultés d'identification des porteurs de la mutation reposaient sur le mode de transmission autosomique récessif et expliquaient la persistance de cette maladie dans la race Cocker Anglais depuis plus de 50 ans (Davidson *et al.*, 2007). La mise en place d'un test génétique a permis de détecter les animaux porteurs et de réaliser des schémas de sélection raisonnés : éviter le mariage de deux animaux porteurs sains afin de ne plus avoir de chiens malades, ne garder pour la reproduction que les homozygotes sains afin d'éliminer complètement la mutation. Il est possible de mettre à la reproduction un porteur sain avec un partenaire homozygote normal afin de conserver certaines lignées mais tous les descendants devront être testés car 50 % d'entre eux seront porteurs de la mutation. Ce test représente également une aide diagnostic pour cette maladie, il est commercialisé par de nombreux laboratoires dans le monde dont les laboratoires Genindexe (www.genindexe.com) et Antagene (www.antagene.com) en France.

3.5 La néphrite héréditaire autosomique récessive du Springer Anglais

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Le Springer Anglais est très proche du Cocker Anglais car provenant des mêmes ancêtres communs. Si la néphrite héréditaire du Cocker Anglais a été analysée depuis plus de 50 ans, les premiers cas décrits chez le Springer Anglais n'ont été découverts qu'en 2012 par Nowend *et al.* (2012). Les deux femelles concernées avaient été présentées à l'âge de sept mois pour une forte protéinurie. Elles présentaient toutes deux une légère

hypoalbuminémie et une chienne avait des valeurs d'urée et de créatinine dans les limites hautes. Deux mois après, l'insuffisance rénale avait sévèrement évolué pour les deux chiennes qui ont dû être euthanasiées quelques semaines plus tard.

- Examen histologique (Nowend *et al.*, 2012)

Des lésions glomérulaires et tubulointerstitielles étaient présentes chez les deux chiennes. La capsule de Bowman des glomérules apparaissait épaissie et laminée, le mésangium présentait une hypercellularité associée à une hypertrophie de l'endothélium et des autres cellules épithéliales. Une fibrose interstitielle et une infiltration de cellules inflammatoires a également été observée alors que certains tubules étaient dilatés. La membrane basale glomérulaire était globalement épaissie par la *lamina densa* fragmentée et divisée en plusieurs couches.

L'immunomarquage a montré une expression anormale du collagène IV comme pour la néphrite héréditaire du Cocker Anglais précédemment décrite. Les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$ étaient absentes tandis que l'expression de la chaîne $\alpha 5$ était légèrement diminuée et celle des chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ augmentée. Ces éléments ont suffi pour établir le diagnostic de néphrite héréditaire et les gènes *COL4A3* et *COL4A4* apparaissaient comme des gènes candidats pour la mutation causale.

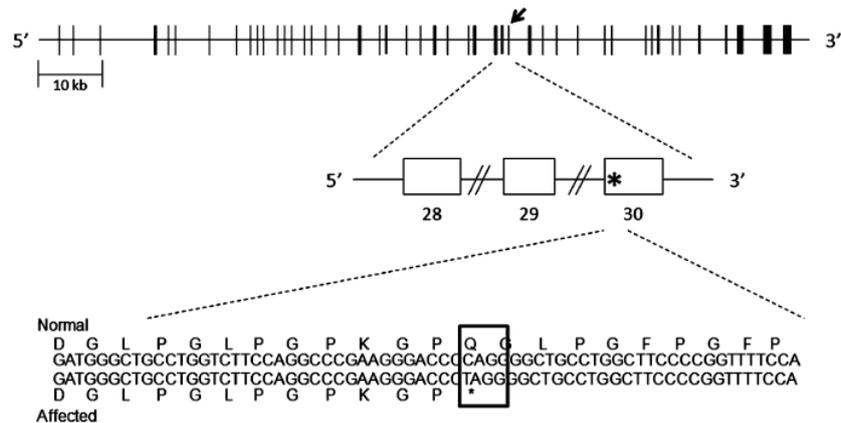
- Aspect génétique

-

Nowend *et al.* (2012) ont découvert la mutation responsable de la néphrite héréditaire chez le Springer Anglais par une étude similaire à celle réalisée en 2007 par Davidson *et al.* pour le Cocker Anglais. Le séquençage et l'analyse de l'exon 3 du gène *COL4A4* des deux femelles Springer atteintes n'a pas montré la mutation non-sens retrouvée chez les Cocker Anglais affectés. La RT-PCR quantitative a permis de mettre en évidence que la concentration d'ARNm des gènes *COL4A3* et *COL4A4* était diminuée chez les deux chiennes malades mais que la concentration d'ARNm du gène *COL4A5* était normale. Nowend *et al.* (2012) ont donc réalisé le séquençage des gènes *COL4A3* et *COL4A4* chez ces chiennes et comparé le résultat avec un chien croisé non malade. Ils ont ainsi trouvé une substitution de base (C>T) au niveau de l'exon 30 du gène *COL4A4* (figure 60). Il s'agit d'une mutation non-sens avec apparition d'un codon stop entraînant la synthèse d'une protéine tronquée, d'une longueur presque réduite de moitié par rapport à la protéine normale et ne comprenant pas le domaine NC1 requis pour l'assemblage de l'hétérotrimère $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV).

Figure 60 : Diagramme du gène COL4A4 présentant la mutation responsable de la néphrite héréditaire chez le Springer Anglais.

Haut : Modèle du gène incluant les 47 exons et leur introns, Milieu : Région des exons 28, 29 et 30, Bas : Modification de la séquence nucléotidique au sein de l'exon 30 (d'après Nowend *et al.*, 2012)



Le dépistage de cette mutation a identifié 13 porteurs sains parmi les 25 Springer Anglais apparentés aux deux femelles malades et 1 porteur sain parmi les 35 Springer Anglais non apparentés.

La prévalence de cette mutation au sein de la population des Springer Anglais reste inconnue, un test génétique est donc très intéressant pour dépister les porteurs et éviter le mariage de deux porteurs sains. De plus, le test des chiens issus d'un croisement comprenant un porteur sain est nécessaire afin de ne sélectionner pour la reproduction que les chiens homozygotes sains ce qui permettrait de réduire la prévalence puis d'éliminer cette mutation de la population des Springer Anglais. Un test génétique est commercialisé par les laboratoires Orivet Genetic Pet Care en Australie (www.orivet.com.au) et Paw Print Genetics aux Etats-Unis (www.pawprintgenetics.com).

3.6 La néphrite héréditaire autosomique dominante du Bull Terrier et du Dalmatien

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

La néphrite héréditaire a été décrite chez le Bull Terrier dès la fin des années 80 (Nash et McCandlish, 1986 ; Jones *et al.*, 1989 ; Robinson *et al.*, 1989 ; Hood *et al.*, 1995). Hood et Craig (1994) ont aussi analysé cette affection chez un Bull Terrier miniature dont plusieurs ancêtres étaient des Bull Terriers et dont le pedigree montrait un niveau important de consanguinité. La néphrite héréditaire du Dalmatien a quant à elle été décrite en 2002 par Hood *et al.* (2002b). L'âge auquel apparaissaient les signes cliniques était très variable, de 11 mois à 8 ans pour les Bull Terriers et de 8 mois à 7 ans pour les Dalma-

tiens. Le premier élément clinique à apparaître était la protéinurie (Hood *et al.*, 1990 ; Hood et Craig 1994) sans signes cliniques visibles avant la mise en place de l'insuffisance rénale caractérisée par une dysorexie, une perte de poids, une polyuro-polydipsie, un abattement et des vomissements. Une hématurie était également mise en évidence chez les Dalmatiens puisque 80 % des chiens affectés en présentaient une dans l'étude de Hood *et al.* (2002b).

Hood *et al.* (1991) ont comparé la protéinurie chez un groupe de Bull Terriers ne présentant aucun signe clinique d'insuffisance rénale et chez un groupe de chiens d'autres races (Hood *et al.*, 1991). Cette analyse a montré que l'excrétion de protéines urinaires était significativement supérieure dans le groupe des Bull Terriers que dans l'autre groupe. De plus, chez les Bull Terriers, la protéinurie augmentait significativement avec l'âge et était corrélée à la sévérité des lésions histologiques. Hood *et al.* (1991) ont conclu que la protéinurie était un indicateur précoce de la néphrite héréditaire subclinique des Bull Terriers.

Les examens complémentaires biologiques ont révélé une azotémie souvent associée à une hyperphosphorémie et à une anémie. Une baisse de la densité urinaire était également présente.

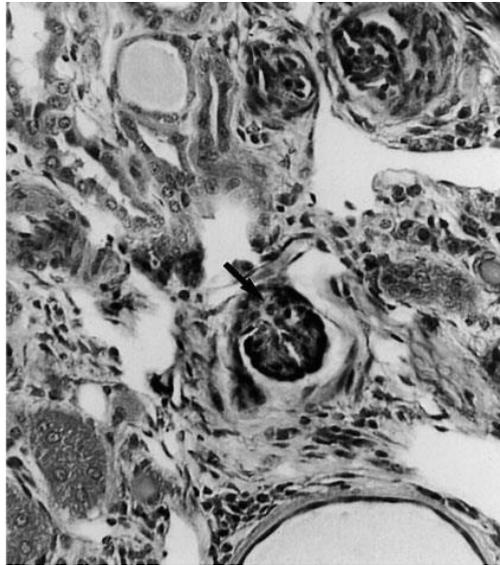
- Examen histologique

Les reins des animaux azotémiques avaient des lésions sévères pouvant être attribuées au stade final d'une maladie rénale comme une perte de néphrons, une fibrose marquée, une dilatation des tubules, des infiltrats de cellules inflammatoires et une dilatation importante de l'espace de Bowman (Robinson *et al.*, 1989 ; Hood et Craig, 1994). La membrane basale glomérulaire présentait un épaissement diffus avec une fragmentation de la *lamina densa* caractéristique des néphrites héréditaires. Les membranes basales de la capsule de Bowman et plus occasionnellement celles des tubules apparaissaient également épaissies (Hood et Craig, 1994).

L'étude de Hood *et al.* (2002a) a comparé les examens histologiques entre des chiens normaux et des Bull Terriers de différentes classes d'âge (nouveaux-nés, chiots plus âgés et adultes) ayant ou non une fonction rénale détériorée.

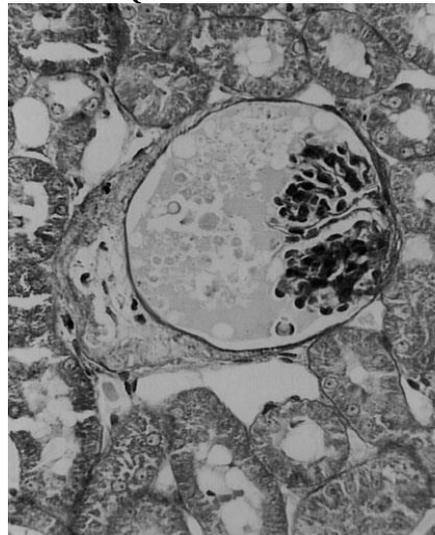
Les nouveaux-nés atteints avaient un nombre de glomérules diminué par rapport aux nouveaux nés sains. Chez les chiots plus âgés affectés, le nombre de glomérules fœtaux était significativement supérieur à celui des chiots sains (figure 61).

FIGURE 61 : PERSISTENCE D'UN GLOMERULE IMMATURE CHEZ UN CHIEN BULL-TERRIER ADULTE AFFECTE DE NEPHRITE HEREDITAIRE (D'APRES HOOD *ET AL.*, 2002A)



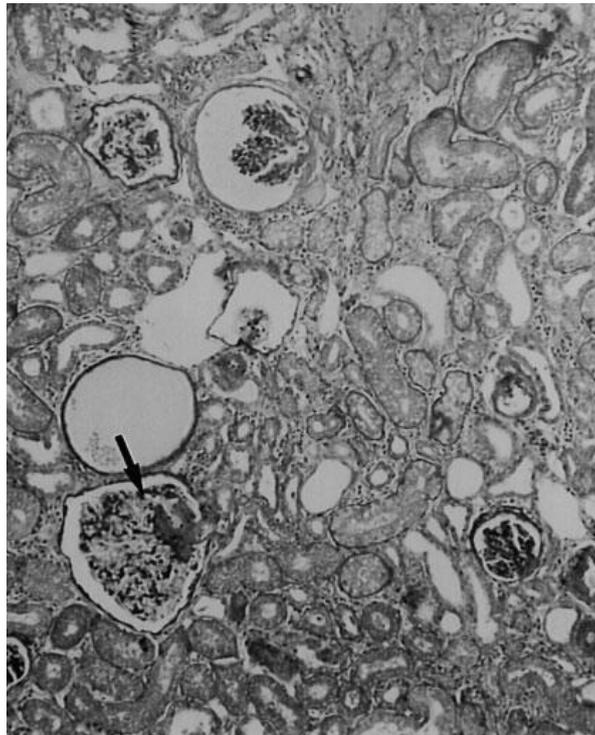
Les Bull Terriers adultes avec une fonction rénale normale avaient un nombre de glomérules diminué dont la moitié avec un espace capsulaire et un réseau capillaire de taille augmentée. Le pourcentage de glomérules sclérotiques était supérieur à celui des chiens sains (figure 62). Une hypercellularité glomérulaire modérée, un épaissement du mésangium et une fibrose à la jonction cortico-médullaire ont également été observés.

FIGURE 62 : GLOMERULE SCLEROTIQUE CHEZ UN CHIEN BULL TERRIER ADULTE ATTEINT DE NEPHRITE HEREDITAIRE AVEC UNE FONCTION RENALE NORMALE (D'APRES HOOD *ET AL.*, 2002A)



Les Bull Terriers adultes avec une fonction rénale altérée avaient les mêmes lésions que celles décrites précédemment mais elles étaient plus dispersées et plus prononcées. Une perte marquée de néphrons a été observée ainsi qu'une dilatation majeure de la capsule de Bowman et des tubules. La fibrose interstitielle était majeure (figure 63).

FIGURE 63 : REIN D'UN BULL TERRIER ADULTE ATTEINT DE NEPHRITE HEREDITAIRE AVEC UNE FONCTION RENALE ANORMALE PRESENTANT UN RESEAU GLOMERULAIRE CAPILLAIRE ELARGI (FLECHE), UNE ATROPHIE GLOMERULAIRE, UNE DILATATION CAPSULAIRE, UNE FIBROSE PERIGLOMERULAIRE ET INTERSTITIELLE ET UNE DILATATION KYSTIQUE DE L'ESPACE DE BOWMAN (D'APRES HOOD *ET AL.*, 2002A)

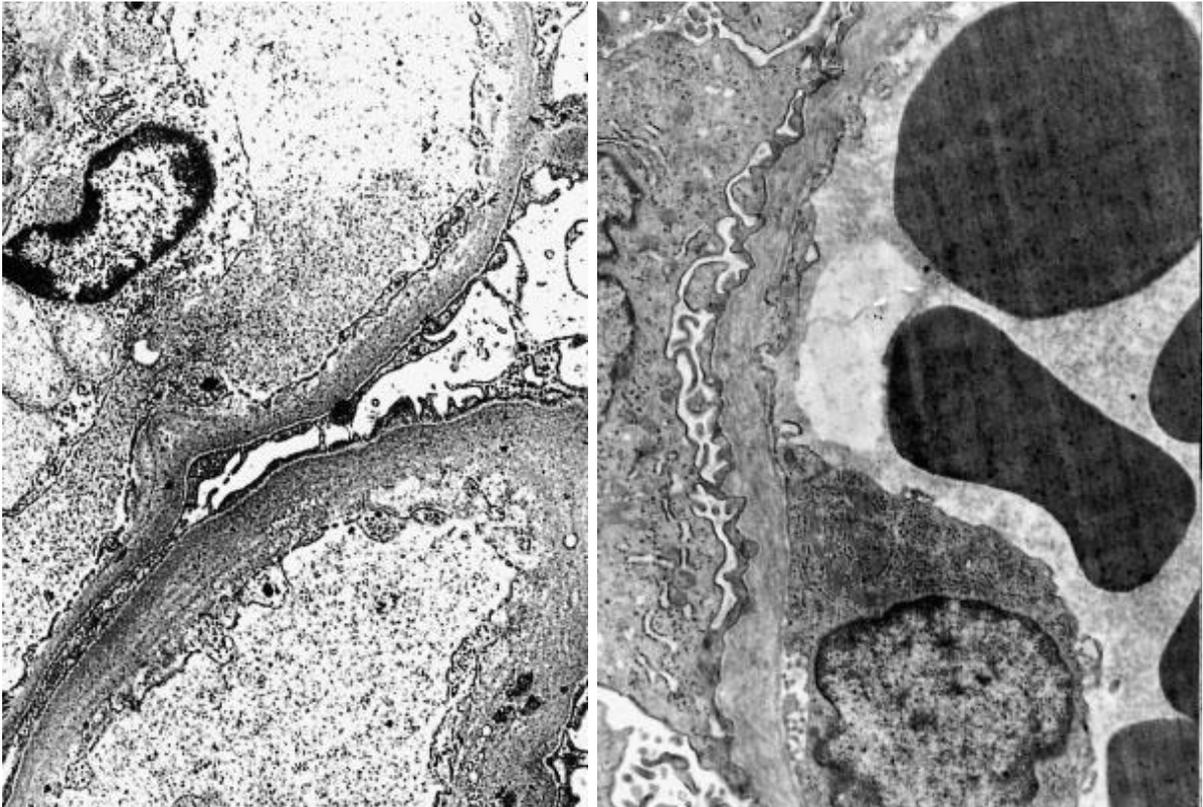


Les lésions retrouvées chez les Bull Terriers étaient similaires à celles rencontrées pour la néphrite héréditaire autosomique récessive ou liée au chromosome X. Cependant, l'étude de Hood *et al.* (2002a) a suggéré la présence d'un nombre plus faible de glomérules et donc que l'hyperfiltration qui en résultait, même avant la naissance, contribuait aux autres lésions telles que l'hypertrophie glomérulaire ou la fibrose interstitielle.

Les Dalmatiens affectés présentaient des lésions semblables à celles retrouvées chez les Bull Terriers. La membrane basale glomérulaire était lamellée, irrégulièrement épaissie et recouverte par la fusion des pédicules podocytaires (figure 64).

FIGURE 64 : MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE DE DALMATIENS ATTEINTS DE NEPHRITE HEREDITAIRE OBSERVEE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

Gauche : membrane basale glomérulaire lamellée avec fusion des pédicules podocytaires. Droite : membrane basale glomérulaire irrégulièrement lamellée avec fusion des pédicules podocytaires (d'après Hood *et al.*, 2002b)



L'immunomarquage des chiens Bull Terriers et Dalmatiens atteints de néphrite héréditaire a montré une apparence normale du collagène de type IV dans les membranes basales rénales, contrairement à ce qui a été observé pour les néphrites héréditaires liées au chromosome X et autosomiques récessives. Toutes les chaînes $\alpha 1-\alpha 6(\text{IV})$ étaient présentes au sein des membranes basales rénales. Cette affection pourrait peut-être s'expliquer par un déficit fonctionnel de l'hétérotrimère $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(\text{IV})$ (Lees, 2013).

- Aspect génétique

Hood *et al.* ont démontré en 1990 le mode de transmission autosomique dominant de la néphrite héréditaire chez le Bull Terrier par l'analyse d'une famille de 33 Bull Terriers comprenant 10 chiens atteints. La maladie se retrouvait à chaque génération, chaque chien malade avait un parent également affecté, et un nombre environ égal de femelles et de mâles était atteints. Ces caractéristiques ont été retrouvées chez les Dalmatiens (Hood *et al.*, 2002b).

Les résultats de l'immunomarquage montrant des chaînes α normalement exprimées dans les membranes basales glomérulaires étaient peu en faveur d'une mutation liée aux gènes *COL4A3* et *COL4A4*.

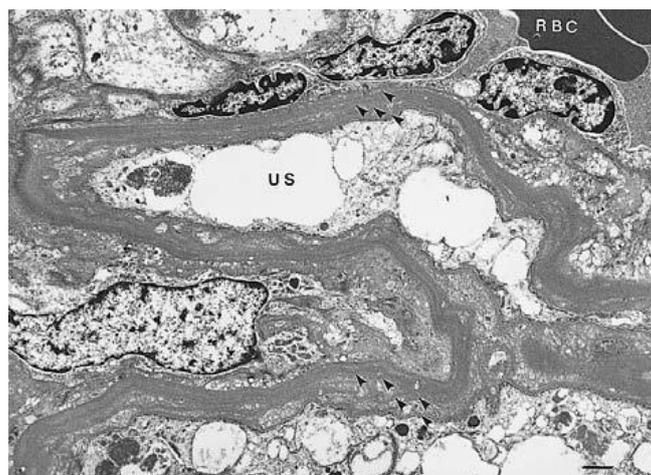
L'étude de O'Leary *et al.* (2009b) a démontré par une analyse de liaison que les gènes *COL4A3*, *COL4A4* et *MYH9* (*myosin heavy chain 9*) (dont une mutation est responsable du syndrome de Fetchner en médecine humaine) n'étaient pas responsables de la néphrite héréditaire du Bull Terrier.

Aujourd'hui, bien que les examens histologiques soient en accord avec l'hypothèse que la néphrite héréditaire du Bull Terrier et du Dalmatien provient d'un défaut de la membrane basale glomérulaire, aucune étude n'a permis de mettre en évidence une atteinte du collagène de type IV.

3.7 Autres races touchées par les néphrites héréditaires

De nombreuses autres études ont rapporté des cas de néphropathie dont les lésions histologiques évaluées au microscope électronique ont rappelé celles des néphrites héréditaires. Les races concernées sont le Doberman (Picut et Lewis, 1987a) comme il a été précisé précédemment (paragraphe 1.2.2), le Beagle (figure 65) (Rha *et al.*, 2000) et le Rottweiller (Wakamatsu *et al.*, 2007). Cependant, aucune de ces études n'a précisément démontré l'existence d'un défaut du collagène IV chez ces chiens.

FIGURE 65 : TISSU RENAL D'UN BEAGLE ADULTE OBSERVE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE PRESENTANT UNE MEMBRANE BASALE AVEC PLUSIEURS COUCHES ET EPAISSIE (FLECHES) (D'APRES RHA ET AL., 2000)



4. Cas particuliers

4.1 La glomérulopathie juvénile du Dogue de Bordeaux (Lavoué *et al.*, 2010)

- Présentation Clinique et examens complémentaires biologiques

Lavoué *et al.* ont décrit en 2010 une glomérulopathie juvénile touchant des Dogues de Bordeaux. La majorité des 16 chiens affectés a été présentée dans leur première année de vie pour une insuffisance rénale se traduisant par une polyuro-polydipsie, des vomissements, un retard de croissance, une allure chétive, une déshydratation, des muqueuses pâles et un souffle cardiaque pour certains. Cinquante pourcent des chiens étudiés présentaient également des crises épileptiformes. Celles-ci pouvaient s'expliquer par une encéphalopathie urémique ou une encéphalopathie hypertensive, l'hypothèse d'une épilepsie idiopathique étant peu probable pour les auteurs car les Dogues de Bordeaux n'y sont pas prédisposés.

Tous les chiens avaient une élévation importante du taux de créatinine et d'urée, une hyperphosphorémie et une hypercholestérolémie. Huit chiens avaient une anémie, quatre une hypoalbuminémie et cinq une hypoprotéinémie. L'analyse urinaire a montré pour tous les chiens une baisse de la densité urinaire et une protéinurie modérée à sévère. Le RPCU était élevé chez tous les chiens affectés avec une moyenne de 3,27.

L'échographie abdominale réalisée sur les Dogues de Bordeaux atteints a révélé des reins anormaux avec un cortex hyperéchogène épaissi, une perte de la distinction cortico-médullaire et une médullaire difficilement visible.

- Examen anatomopathologique

Macroscopiquement, les reins apparaissaient petits, irréguliers et plus pâles que la normale. De nombreux petits kystes d'environ 1-2 mm de diamètre étaient visibles dans le cortex comme présenté à la figure 66.

FIGURE 66 : COUPE SAGITTALE D'UN REIN DE DOGUE DE BORDEAUX AFFECTE DE GLOMERULOPATHIE JUVENILE. DE NOMBREUX PETITS KYSTES SONT VISIBLES DANS LE CORTEX (D'APRES LAVOUE *ET AL.*, 2010)



A l'examen microscopique, les mêmes lésions ont été retrouvées pour tous les reins des chiens affectés avec une atteinte plus ou moins sévère. Trois types de lésions glomérulaires ont été observés. La lésion prédominante était une atrophie kystique glomérulaire avec distension de l'espace de Bowman qui contenait un réseau de capillaire glomérulaire atrophié. Ces glomérules étaient généralement entourés de tissus conjonctifs contenant des tubules atrophiés et une infiltration multifocale souvent périglomérulaire de cellules lymphoplasmocytaires (figure 67).

FIGURE 67 : ATROPHIE KYSTIQUE GLOMERULAIRE DANS LE CORTEX D'UN REIN AFFECTE (FLECHE). LE RESEAU CAPILLAIRE EST ABSENT DANS PLUSIEURS GLOMERULES (*) (D'APRES LAVOUE *ET AL.*, 2010)



La seconde lésion glomérulaire était caractérisée par un élargissement du glomérule avec un développement du mésangium et une prolifération cellulaire. Les glomérules apparaissaient lobulés, les capillaires et la capsule de Bowman étaient épaissis.

La troisième lésion était la moins fréquente et comprenait une glomérulosclérose entraînant l'effondrement du réseau capillaire et une augmentation du mésangium. La médullaire apparaissait généralement fibrosée avec la présence de tubules dilatés ou atrophiés et une hyperplasie des cellules épithéliales.

La membrane basale apparaissait d'épaisseur variable, parfois plissée et contenant des inclusions électroniquement denses ponctuellement. Les cellules épithéliales et les podocytes étaient gonflés. Les pédicules podocytaires étaient effacés et les capillaires colabés.

Aucun dépôt d'immuns complexes n'a été mis en évidence en microscopie électronique ou aux examens immunohistochimiques et d'immunofluorescence, à part pour un chien où des dépôts d'IgM ont été observés.

Selon Lavoué *et al.* (2010), certaines lésions comme l'hypercellularité glomérulaire, l'épaississement des capillaires, l'augmentation du mésangium et l'aspect lobulé des glomérules étaient similaires à celles de la glomérulonéphrite membranoproliférative. Cependant, aucun dépôt d'immuns complexes n'a été identifié (le cas d'un chien ne sem-

blant pas spécifique). L'absence de division de la membrane basale glomérulaire à la microscopie électronique a exclu la néphrite héréditaire. Cependant, ces lésions pourraient correspondre à celles de maladies humaines comme la glomérulopathie par défaut de laminine 11 ou à la glomérulosclérose segmentaire focale. La glomérulosclérose était une lésion retrouvée chez tous les chiens et notamment un Dogue de Bordeaux pour lequel les lésions étaient les moins avancées. Cette anomalie pourrait donc être la lésion primaire comme pour la glomérulosclérose segmentaire focale chez l'homme. Des biopsies rénales plus précoces sont nécessaires pour connaître la cause et la pathogénie de cette glomérulopathie juvénile du Dogue de Bordeaux.

- Aspect génétique

Tous les Dogues de Bordeaux affectés de cette étude étaient consanguins et apparentés à un même mâle commun. Ils étaient tous nés de parents cliniquement sains et il n'apparaissait pas de prédisposition sexuelle. Les modes de transmission lié à l'X et autosomique dominant ont donc été écartés. L'analyse du pedigree était en faveur d'un mode de transmission autosomique récessif. Cependant, l'échantillon étudié était relativement petit, un mode de transmission plus complexe n'a pas pu être exclu et d'autres analyses génétiques sont nécessaires.

4.2 La glomérulopathie juvénile du Terre-Neuve (Koeman *et al.*, 1994)

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Koeman *et al.* ont décrit en 1994 une glomérulopathie juvénile touchant trois Terre-Neuve provenant d'une portée de huit chiots. Ces chiots âgés tous de moins d'un an présentaient un retard de croissance et une anorexie. Les examens biologiques rapportaient pour tous une azotémie, une protéinurie et une hypoalbuminémie.

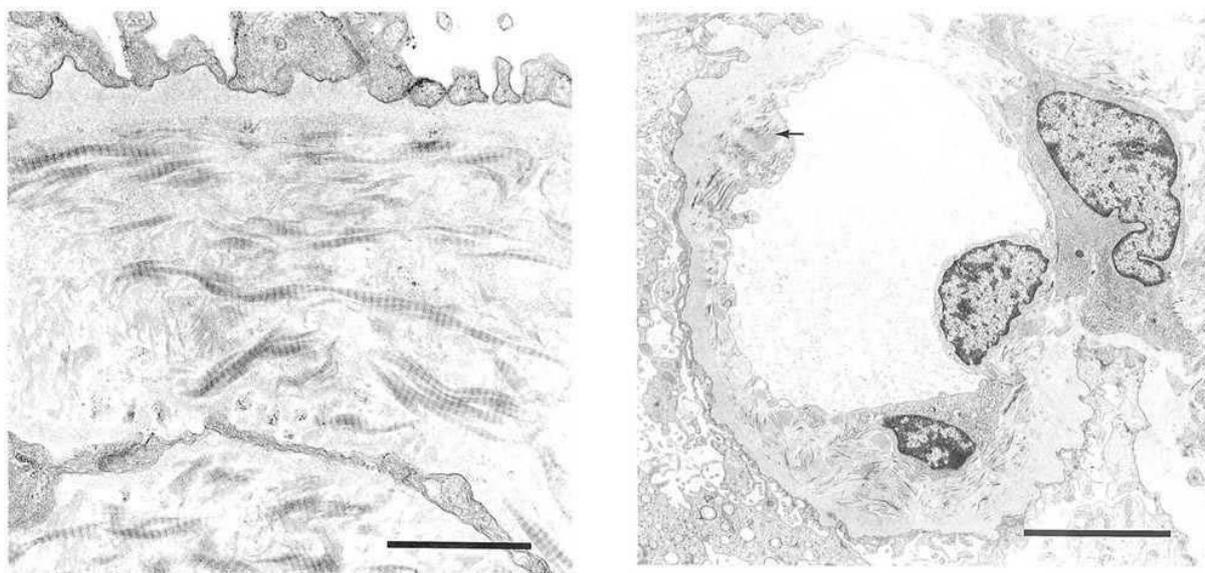
- Examen histologique

L'examen histologique des reins a mis en évidence des glomérules diminués ou augmentés en taille, une sclérose périglomérulaire, une dilatation de la chambre glomérulaire observée pour 50 % des glomérules et quelques petites infiltrations de cellules mononucléées. L'immunomarquage par immunofluorescence a montré des dépôts d'IgA, IgG et IgM au sein du mésangium.

L'examen en microscopie électronique a révélé une dilatation marquée du mésangium par des fibres de collagène qui se prolongeaient entre la membrane basale glomérulaire et l'endothélium. Pour un chien, des dépôts électroniquement denses caractéristiques de complexes immuns ont été retrouvés au niveau sous-endothélial de la membrane basale glomérulaire (figure 68).

FIGURE 68 : LESIONS RENALES OBSERVEES AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE CHEZ DEUX TERRE-NEUVE SOUFFRANT DE GLOMERULOPATHIE JUVENILE.

Image de gauche: mésangium observé au microscope électronique contenant de nombreuses fibres de collagène. Image de droite: capillaire glomérulaire observé au microscope électronique présentant des dépôts sous-endothéliaux de fibres de collagène et quelques dépôts électroniquement denses (flèches) (d'après Koeman *et al.*, 1994)



Selon les auteurs, les dépôts d'immunoglobulines et les dépôts électroniquement denses étaient secondaires. Les lésions principales correspondaient à une glomérulosclérose suite à une accumulation de fibres de collagène pouvant résulter d'un défaut métabolique.

- Aspect génétique

L'origine familiale de cette glomérulopathie repose sur le fait que les trois chiots atteints étaient frères et sœurs et que d'autres chiens avaient soufferts d'affections rénales dans une portée précédente.

Un autre cas de glomérulopathie juvénile chez un Terre-Neuve femelle de deux ans avait été décrit par Booth en 1990 mais l'analyse histologique ne correspondait pas à celle écrite chez les chiots de l'étude de Koeman *et al.* (1994) puisqu'il avait été mis en évidence une glomérulonéphrite mésangioproliférative (Booth, 1990).

5. L'amyloïdose rénale

5.1 Description de l'amyloïdose rénale

Le terme amyloïdose se réfère à un ensemble de maladies provoquées par le dépôt extracellulaire de substance amyloïde. Les caractéristiques de cette substance ont déjà été décrites pour l'amyloïdose rénale du chat. Le chien est l'espèce animale domestique la plus affectée par l'amyloïdose. Comme chez le chat, c'est l'amyloïdose réactive ou secondaire qui est la plus commune chez le chien. Elle est caractérisée par le dépôt de protéine AA (*Amyloid Associated protein*) formée à partir du Serum Associated Amyloid (SAA) issu du foie. La pathogénie plus précise de l'amyloïdose réactive a également été détaillée précédemment pour l'amyloïdose rénale du chat au paragraphe 1/ de la partie 2.

Chez le chien, l'organe majoritairement touché par l'amyloïdose est le rein. D'autres organes peuvent également être la cible de ces dépôts mais les signes cliniques associés sont rares.

L'amyloïdose réactive fait suite à des maladies inflammatoires chroniques infectieuses ou non infectieuses ou à des processus néoplasiques, mais dans la plupart des cas, aucune maladie concomitante n'est identifiée.

La présentation clinique des chiens souffrant d'amyloïdose rénale est commune à celle des autres glomérulopathies avec une insuffisance rénale chronique pouvant être accompagnée d'un syndrome néphrotique. L'amyloïdose rénale est plus commune chez les chiens âgés (DiBartola *et al.*, 1989a ; DiBartola *et al.*, 1990 ; Vaden, 2010), cependant des formes familiales existent chez le Shar Pei, le Foxhound Anglais et le Beagle pour lesquelles l'amyloïdose peut se développer plus précocement.

A l'examen histologique, le dépôt de substance amyloïde est majoritairement situé au niveau des glomérules mis à part pour les Shar Pei où les dépôts médullaires interstitiels sont majoritaires (DiBartola *et al.*, 1990).

5.2 L'amyloïdose rénale du Beagle (Bowles et Mosier, 1992)

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Des cas d'amyloïdoses familiales ont été rapportés par Bowles et Mosier en 1992 chez six Beagles apparentés et âgés de 5 à 11 ans. L'âge moyen au diagnostic était assez tardif : 7,2 ans. Les signes cliniques et examens complémentaires caractéristiques d'une insuffisance rénale ont été retrouvés : abattement, anorexie, vomissements, perte de poids associés à une anémie normochrome normocytaire chez trois chiens, une hypoalbuminémie chez cinq chiens, une hypercholestérolémie observés pour quatre chiens et à l'examen urinaire une protéinurie et une baisse de la densité urinaire ont été mises en

évidence pour quatre chiens. Tous les chiens ont vu leur état se détériorer malgré les soins et traitements entrepris et ont dû être euthanasiés.

- Examen histologique

Une amyloïdose rénale a été diagnostiquée par l'examen histologique chez tous les chiens malades. Les glomérules présentaient une apparence variable, certains étant petits et sclérosés et d'autres très larges et contenant la substance amyloïde. Celle-ci était également retrouvée plus modérément au niveau interstitiel médullaire. D'autres lésions secondaires ont été observées comme une fibrose interstitielle, une atrophie et une dégénérescence des tubules, des infiltrations de cellules inflammatoires. La perte de la coloration au rouge congo après oxydation au permanganate de potassium a permis de mettre en évidence la nature réactive de l'amyloïdose. Aucun dépôt de substance amyloïde n'a été trouvé dans d'autres organes.

- Aspect génétique

Selon Bowles et Mosier (1992), bien que la cause de l'amyloïdose rénale chez ces Beagles puisse être multifactorielle, une prédisposition héréditaire serait fort probable puisqu'au moins 25 % des Beagles de cette famille ont développé une amyloïdose rénale.

Aucune autre maladie concomitante n'a été trouvée à part un faible parasitisme intestinal. Cependant, la présence d'une affection prédisposante n'a pu être exclue du fait d'examens limités. Ces Beagles partageaient le même chenil, le rôle de l'environnement devait donc être considéré dans le développement de l'amyloïdose rénale. Aucun élément particulier dans l'environnement n'a été relevé par les auteurs et quatre autres Beagles non apparentés à ceux étudiés et vivant dans le même chenil ne présentaient aucun signe clinique.

Un élément étonnant est l'âge tardif de la survenue des signes cliniques alors que la plupart des maladies familiales rénales chez le chien se développent avant 6 ans. Si la moitié des chiens de cette étude a déclaré les signes cliniques avant l'âge de 5 ans, l'autre moitié n'a manifesté la maladie qu'après 8 ans. Selon Bowles et Mosier (1992), ceci pourrait s'expliquer par une accumulation progressive d'amyloïde suite à des dommages tissulaires mineurs chez des animaux prédisposés à produire un SAA aux propriétés amyloïdogéniques renforcées. De plus, un défaut dans le mécanisme de dégradation de l'amyloïde prédisposerait certains individus à l'amyloïdose.

5.3 L'amyloïdose rénale du Foxhound Anglais (Mason et Day, 1996)

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Mason et Day ont décrit en 1996 six cas d'amyloïdose rénale survenus chez des Foxhound Anglais. Les signes cliniques et les examens complémentaires biologiques étaient similaires à ceux décrits précédemment et correspondaient à une insuffisance rénale. Les chiens ont été présentés pour une anorexie et une léthargie. Les examens ont mis en

évidence une azotémie et une leucocytose modérée pour tous les chiens. Une hyperphosphorémie, une hypercholestérolémie, une baisse de la densité urinaire et une protéinurie ont été rapportées chez un des chiens dont les analyses étaient plus complètes.

Un examen post-mortem complet n'a pas pu être réalisé pour chercher une affection concomitante mais un chien souffrait de lymphome multicentrique.

- Examen histologique

Les dépôts d'amyloïdes ont été trouvés au niveau glomérulaire et interstitiel chez cinq chiens alors que le sixième chien ne présentait que des dépôts dans les glomérules. Diverses autres lésions ont également été observées comme une infiltration cellulaire lymphoplasmocytaire, une glomérulosclérose ou une minéralisation de l'épithélium des tubules. Dans tous les cas, la nature réactive de l'amyloïdose a été confirmée par la perte de la coloration au rouge congo après oxydation au permanganate de potassium.

- Aspect génétique

L'analyse du pedigree de ces six Foxhound Anglais a révélé leur appariement. Cinq autres Foxhound Anglais étroitement apparentés aux cas étudiés ont développé une insuffisance rénale sans qu'un examen histologique du tissu rénal n'ait pu être réalisé. Les auteurs ont supposé que l'environnement commun à tous ces chiens a joué un rôle dans le développement de l'amyloïdose. Par exemple, une sensibilité accrue aux infections urinaires ascendantes aurait pu être le précurseur inflammatoire responsable de l'amyloïdose réactive.

Mason et Day (1996) ont proposé une origine multifactorielle pour ces cas d'amyloïdose, prenant en compte une exposition environnementale particulière mais aussi une prédisposition génétique.

5.4 L'amyloïdose rénale du Shar Pei

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

L'amyloïdose du Shar Pei apparaît précocement par rapport aux autres races, à un âge moyen de 4,1 ans pour l'étude de DiBartola *et al.* (1990) réalisée sur 14 chiens Shar Pei, 5 ans pour l'étude plus récente de Segev *et al.* (2012) réalisée sur 18 chiens Shar Pei. Ceux-ci développent les signes cliniques d'une insuffisance rénale chronique : vomissements, anorexie, léthargie, polyuro-polydipsie, amaigrissement, déshydratation. Deux des Shar Pei de l'étude DiBartola *et al.* (1990) présentaient également les signes d'un syndrome néphrotique : ascites et œdèmes. Certains animaux souffraient des conséquences du syndrome néphrotique, un chien de l'étude DiBartola *et al.* (1990) est décédé d'une thromboembolie pulmonaire, un Shar Pei de l'étude de Segev *et al.* (2012) présentait à l'examen nécropsique un thrombus au niveau d'une artère pulmonaire et de la bi-

furcation aortique. Clements *et al.* ont décrit en 1995 le cas particulier d'une thrombose de la veine splénique chez un Shar Pei atteint d'amyloïdose.

Certains chiens montraient aussi les symptômes particuliers de fièvre intermittente parfois associée à un gonflement de l'articulation tibiotarsienne. Ces symptômes sont connus sous le nom de « fièvre familiale du Shar Pei » et sont similaires en médecine humaine à la fièvre méditerranéenne familiale, maladie génétique autosomique récessive. Cette maladie inflammatoire affectant les populations originaires du pourtour méditerranéen se caractérise par des épisodes fébriles et le développement pour une majorité de malades d'un syndrome néphrotique et d'une insuffisance rénale suite aux dépôts de protéines amyloïdes AA dans les reins. Les études de DiBartola *et al.* de 1990 et de Rivas *et al.* de 1992 ont mis en évidence que les Shar Pei souffrant de fièvre récurrente, d'amyloïdose et de gonflement des articulations pourraient représenter un modèle pour la fièvre méditerranéenne familiale de l'homme. Ceci était également soutenu par l'étude de Rivas *et al.* de 1993 où il a été démontré que la fièvre récurrente et l'amyloïdose rénale étaient associées chez le Shar Pei.

La présentation clinique des quinze Shar Pei étudiés par Rivas *et al.* (1992) était similaire à celle décrite précédemment.

Les examens de laboratoire étaient compatibles avec une insuffisance rénale chronique, la majorité des Shar Pei ayant une azotémie, une hypercholestérolémie, une hyperphosphatémie, une acidose métabolique, une baisse de la densité urinaire et une protéinurie (DiBartola *et al.*, 1990 ; Rivas *et al.*, 1992 ; Segev *et al.*, 2012). Un chien de l'étude de DiBartola *et al.* (1990) et 40 % des chiens de l'étude de Segev *et al.* (2012) présentaient une baisse de la concentration sanguine en antithrombine III. La principale anomalie biologique rencontrée chez les chiens Shar Pei étudiés par Segev *et al.* (2012) était l'hypoalbuminémie, présente chez 65 % des Shar Pei.

Segev *et al.* (2012) ont mis en évidence des concentrations d'enzymes hépatobiliaires dans les intervalles de référence mais significativement plus élevées chez les Shar Pei que chez les chiens des autres races. Ceci suggère une atteinte hépatique par l'amyloïdose réactive chez cette race. Un cas de rupture hépatique spontanée secondaire à un dépôt d'amyloïde a été décrit par Loeven en 1994.

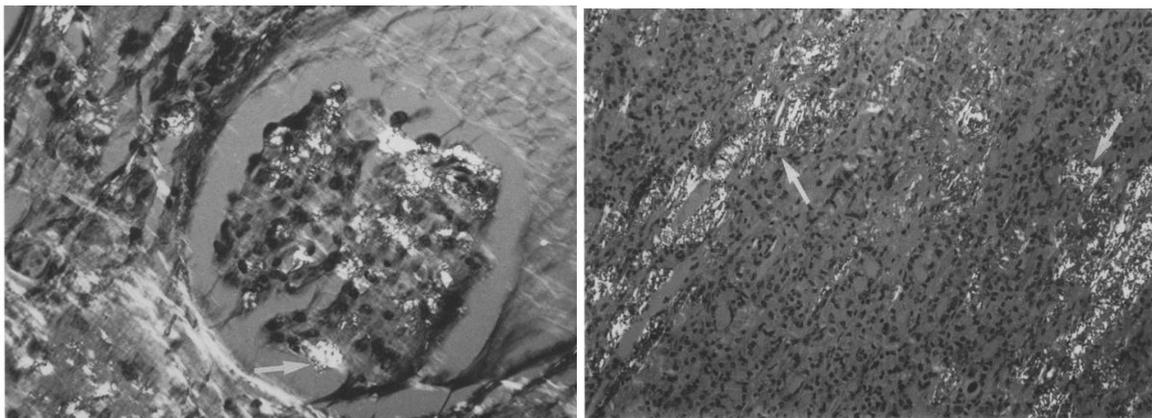
- Examen histologique

La coloration rouge congo permet de mettre en évidence facilement la substance amyloïde qui apparaît alors d'une couleur rose à rouge en lumière conventionnelle et présente une biréfringence verte typique en lumière polarisée (figure 69). Tous les chiens analysés par DiBartola *et al.* (1990) et par Rivas *et al.* (1992) avaient des dépôts amyloïdes médullaires interstitiels alors que les dépôts glomérulaires n'étaient présents que chez 64 % d'entre eux pour la première étude et chez seulement deux chiens sur quinze pour la seconde. Cette particularité a également été retrouvée dans l'étude de 2012 de Segev *et al.* et les auteurs ont suggéré que chez les Shar Pei, le dépôt de substance amyloïde se fait tout d'abord dans la médullaire rénale puis ensuite au niveau des glomérules. Cette hypothèse est supportée par le fait que les Shar Pei présentent moins fréquemment et moins sévèrement un syndrome néphrotique ou une hypoalbuminémie que les chiens d'autres races atteints d'amyloïdose.

D'autres lésions correspondantes à celles d'une maladie rénale de stade avancé étaient observées comme une fibrose interstitielle et périglomérulaire, des infiltrats de cellules inflammatoires, une atrophie tubulaire modérée à sévère, une dilatation tubulaire ou encore une atrophie et une sclérose glomérulaire. Certains Shar Pei ont montré des dépôts amyloïdes au niveau d'autres organes comme le foie pour sept chiens, la rate pour quatre chiens et plus ponctuellement au sein du myocarde, du pancréas, de la thyroïde, de la prostate, de la *lamina propria* de l'estomac et de l'intestin grêle ou de nœud lymphatique (DiBartola *et al.*, 1990).

Pour cinq Shar Pei, les dépôts d'amyloïdes au niveau des reins perdaient leur affinité pour le rouge Congo après oxydation au permanganate de potassium ce qui suggère la nature réactive de l'amyloïdose (DiBartola *et al.*, 1990).

FIGURE 69 : GLOMERULE (GAUCHE) ET MEDULLAIRE RENALE (DROITE) D'UN CHIEN ATTEINT D'AMYLOÏDOSE RENALE AVEC COLORATION AU ROUGE CONGO ET OBSERVES EN LUMIERE POLARISEE. LES FLECHES INDIQUENT LES DEPOTS DE SUBSTANCE AMYLOÏDE (D'APRES RIVAS *ET AL.*, 1992)



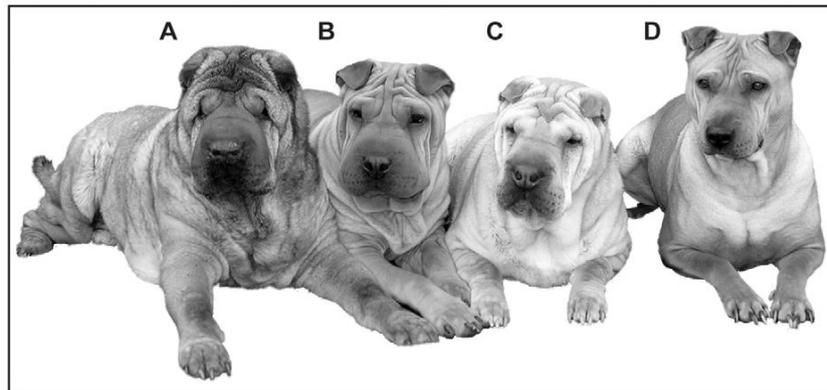
- Aspect génétique

L'étude de Rivas *et al.* de 1993 a démontré que les Shar Pei développaient l'amyloïdose rénale plus fréquemment et à un âge plus précoce que les autres races et a confirmé la nature héréditaire de cette maladie. L'étude des pedigrees avec une atteinte équivalente des mâles et femelles et la présence de parents sains pour un animal affecté a montré le mode de transmission autosomique récessif.

Les chiens Shar Pei ont été fortement sélectionnés pour leur peau épaisse et ridée (figure 70). Ce phénotype est le résultat du dépôt excessif d'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane non sulfaté composant de la matrice extracellulaire. Ce polymère est synthétisée par une famille multigénique d'enzymes, les acides hyaluroniques synthétases : HAS1, HAS2 et HAS3. L'acide hyaluronique ou ses produits de dégradation peuvent se comporter comme un facteur pro-inflammatoire, des molécules « danger » en activant la voie de l'inflammasome et la production d'interleukine 1. Olsson *et al.* (2011)

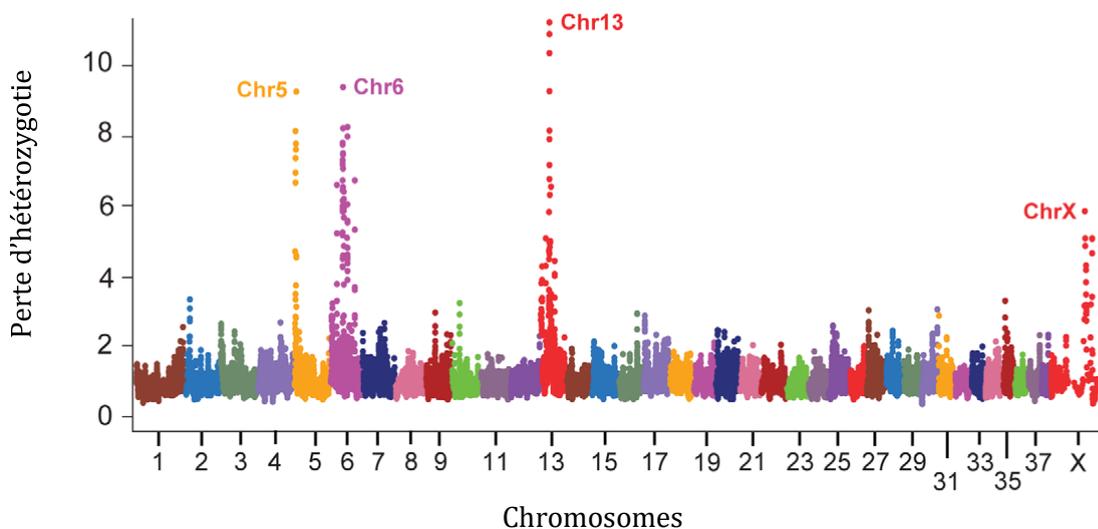
ont réussi à démontrer une origine génétique commune à la fièvre familiale du Shar Pei et à l'aspect ridé et épais de la peau des Shar Pei.

FIGURE 70 : (A-C) PHENOTYPE DU SHAR PEI ISSU D'UNE FORTE SELECTION POUR UNE PEAU EPAISSIE ET RIDEE (D) ASPECT ANCESTRAL DU SHAR PEI ENCORE COMMUNEMENT RENCONTRE EN CHINE (D'APRES OLSSON *ET AL.*, 2011)



L'analyse du génome de 50 chiens Shar Pei et de 24 chiens d'autres races a permis de mettre en évidence une faible zone d'hétérozygotie chez les Shar Pei située sur le chromosome 13 à proximité du gène *HAS2* (figure 71). Or, ce gène est surexprimé chez les Shar Pei comparé aux autres chiens. Ces éléments font donc de cette région un candidat pour la mutation responsable de l'aspect ridé de la peau et de la fièvre familiale du Shar Pei.

FIGURE 71 : MANHATTAN PLOT DES ZONES D'HETEROZYGOTIE REDUITE DANS LE GENOME DES SHAR PEI (D'APRES OLSSON *ET AL.*, 2011)



La réalisation d'une étude d'association a permis de mettre en évidence cinq SNPs significativement associés à la maladie et tous situés sur le chromosome 13.

Le séquençage de cette région réalisé chez quatre Shar Pei (deux très typés et deux d'aspects traditionnels) et trois autres chiens contrôles de races différentes a montré deux duplications. Une duplication de 16,1 Kb (kilobase) située en amont du gène *HAS2* chez les Shar Pei hypertypés et une duplication de 14,3 Kb chez les Shar Pei à l'aspect traditionnel. Olsson *et al.* ont également pu montrer une association significative entre la fièvre familiale du Shar Pei et le nombre de copie du fragment de 16,1 Kb ce qui suggèrent qu'un nombre élevé de copie de ce fragment est lié au développement de cette affection. Une association existait également entre le nombre de copie et une surexpression du gène *HAS2*.

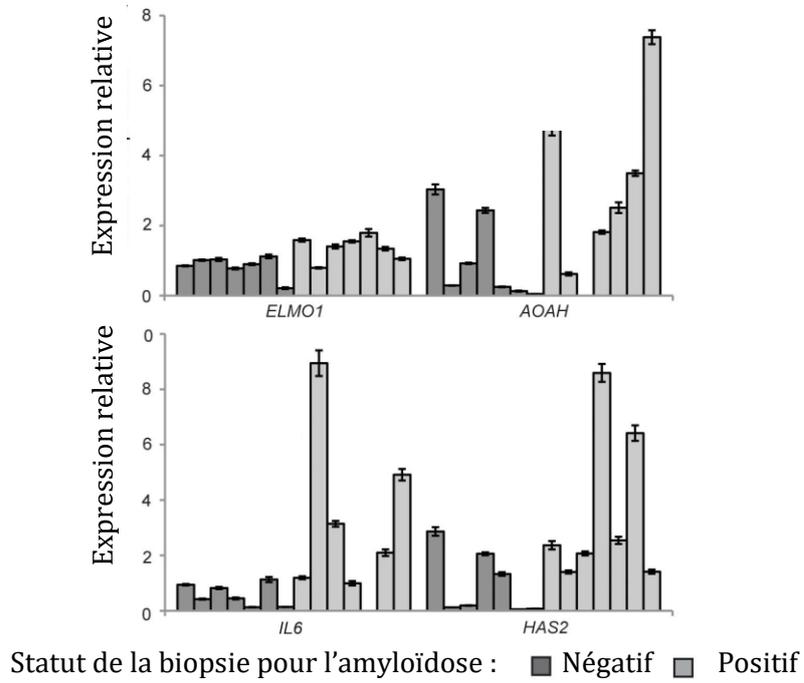
Les auteurs ont suggéré que le taux élevé d'acide hyaluronique responsable de l'aspect ridé de la peau prédisposait également à la fièvre familiale des Shar Pei. Ils conclurent sur le fait qu'une forte sélection artificielle pour certains caractères phénotypiques peut également affecter la santé de l'animal.

Cet aspect de la maladie canine semble éloigner la fièvre familiale du Shar Pei de la fièvre méditerranéenne familiale rencontrée dans l'espèce humaine (Hayem, 2013).

L'étude de Olsson *et al.* de 2013 a mis en évidence une surexpression de quatre gènes dans les tissus rénaux contenant de la substance amyloïde (figure 72) : *HAS2* (*Hyaluronan synthase 2*) situé sur le chromosome 13, *AOAH* (*Acyloxyacyl Hydrolase*), *ELMO1* (*Engulfment and Cell Motility 1*) et *IL6* (*Interleukin 6*) tous trois situés sur le chromosome 14.

L'étude de Rivas *et al.* de 1992 a démontré que les Shar Pei atteints avaient une concentration augmentée d'IL-6, cytokine stimulant en particulier la synthèse de SAA. Selon Olsson *et al.* (2013), ces observations font du gène *IL6* un candidat intéressant pour des études ultérieures. Il avait déjà été montré que l'enzyme HAS 2 synthétise l'acide hyaluronique qui a la possibilité d'activer la libération d'interleukines pro-inflammatoires. Les gènes *AOAH* et *ELMO1* sont également liés à la réponse inflammatoire. Selon les auteurs, d'autres études sont nécessaires pour connaître le rôle de ces gènes dont l'expression pourrait être une réaction à la maladie ou la cause de l'amyloïdose.

FIGURE 72 : EXPRESSION DES GENES *ELMO1*, *AOAH*, *IL6* ET *HAS2* DANS DES BIOPSIES RENALES CONTENANT LA SUBSTANCE AMYLOÏDE OU NON (D'APRES OLSSON *ET AL.*, 2013)



III/ TUBULOPATHIES FAMILIALES

A) Définition

La majorité des substances filtrées par le glomérule sont réabsorbées au niveau des tubules. La réabsorption au niveau du tube contourné proximal concerne 80 % du filtrat glomérulaire. Les tubulopathies consistent en un défaut de la fonction de réabsorption tubulaire dont les caractéristiques dépendent de la nature de l'anomalie.

Les manifestations cliniques de ces désordres tubulaires incluent la formation de calculs, des désordres électrolytiques, une acidose métabolique, une glucosurie, une aminoacidurie (cystinurie) et un défaut de concentration des urines (Kerl, 2010).

Plusieurs formes de tubulopathies sont héréditaires comme le syndrome de Fanconi du Basenji ou la cystinurie identifiée chez plusieurs races.

B) Les tubulopathies héréditaires

1. Le syndrome de Fanconi du Basenji

Le syndrome de Fanconi est un défaut de la fonction tubulaire proximale rénale provoquant, glucosurie, aminoacidurie, protéinurie, phosphaturie et hypophosphatémie. La forme héréditaire est particulièrement rencontrée chez le chien mais des formes acquises ont aussi été rapportées suite à des intoxications ou à des désordres métaboliques (Kerl, 2010 ; Hooper et Roberts, 2011 ; Carmichael *et al.*, 2014).

- Présentation clinique et examens complémentaires biologiques

Cette néphropathie a été décrite chez des Basenjis dès 1976 par Easley et Breitschwerdt. La similarité avec le syndrome de Fanconi de l'homme a rapidement été établie en 1978 par Bovée *et al.* (1978a, 1978b).

Les chiens présentaient les signes cliniques à l'âge adulte, majoritairement entre 4 et 7 ans (Yearley *et al.*, 2004) consistant en une polyuro-polydipsie, une perte de poids, une déshydratation, un abattement qui évoluent en une insuffisance rénale après plusieurs mois ou années (Easley et Breitschwerdt, 1976, Bovée *et al.*, 1979 ; Mainka, 1985 ; Yearley *et al.*, 2004). Yearley *et al.* (2004) ont montré chez 60 chiens atteints de syndrome de Fanconi que la médiane du temps de survie après le diagnostic était de 5,25 ans et que l'âge au diagnostic était significativement associé au temps de survie. Ce temps de survie était particulièrement long par rapport aux autres études et pourrait s'expliquer par un diagnostic précoce et des propriétaires investis dans le suivi de leur animal.

Les examens de laboratoire mettaient en évidence une glucosurie marquée associée à une euglycémie, une protéinurie, une hyposthénurie ou une isosthénurie et une aminoacidurie (Easley et Breitschwerdt, 1976 ; Bovée *et al.*, 1979 ; Mainka, 1985 ; Yearley *et al.*,

2004). Une acidose métabolique pouvait aussi être présente. Au fur et à mesure que l'insuffisance rénale se développait, les paramètres créatinine et urée augmentaient.

Breitschwerdt *et al.* ont montré en 1983 que l'isosthénurie résultait d'un diabète insipide néphrogénique. Les trois Basenjis de cette étude présentaient un hypercorticisme et un hyperaldostéronisme. Selon les auteurs, l'hypercorticisme expliquerait le défaut de concentration des urines tandis que l'hyperaldostéronisme serait secondaire à l'hypovolémie qui stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone.

- Pathogénie

L'étude des clairances rénales réalisées par Bovée *et al.* en 1978 et 1979 a montré une réabsorption tubulaire réduite du glucose avec un pourcentage de réabsorption inférieur à 80 % pour la plupart des chiens (valeur normale d'environ 99 %), du phosphate avec un pourcentage de réabsorption inférieur à 80 % (valeur normale d'environ 91 %), mais aussi du sodium. Un défaut du transport de potassium et de l'acide urique a également été démontré. La clairance des acides aminés était anormale chez tous les chiens examinés, certains présentant une diminution de la réabsorption de tous les acides aminés et d'autres surtout une diminution de la réabsorption de la cystine. Les défauts de réabsorption de chaque substance étaient indépendants les uns des autres, les anomalies de transport étaient spécifiques à chaque soluté.

Bovée *et al.* (1979) ont également réalisé des études *in vitro* qui ont montré un défaut du transport des glucides dans le rein.

Medow *et al.* ont étudié en 1981 le transport de proline et de glucose chez des Basenjis souffrant du syndrome de Fanconi. Ils ont ainsi pu montrer une diminution du transport de ces solutés au niveau des tubules sans savoir si ce défaut provenait d'une anomalie du transporteur membranaire ou d'une anomalie de la structure ou de la composition de la membrane. Les défauts de réabsorption tubulaire concernaient divers solutés, il semblait peu probable qu'il exista une anomalie de chaque transporteur. Selon Medow *et al.* (1981), il est possible que ce défaut soit situé au niveau de la structure et de la composition de la membrane de la bordure en brosse des cellules du tube contourné proximal. Ceci a été confirmé par Hsu *et al.* en 1992 qui ont montré une fluidité augmentée de la bicouche lipidique des membranes de la bordure en brosse chez les Basenjis souffrant du syndrome de Fanconi. Ces auteurs ont alors étudié en 1994 (Hsu *et al.*, 1994) la composition de cette membrane car la fonction des protéines de transport peut être influencée par les caractéristiques de la bicouche lipidique. La composition en lipide total, phospholipide et acide gras était identique chez les chiens affectés et les chiens sains mais ces derniers avaient une teneur en cholestérol significativement plus élevée que les chiens sains. Selon les auteurs, cet élément pourrait jouer sur la motilité des protéines de transport membranaires et ainsi affecter leur fonction.

- Examen histologique

Les résultats des examens histologiques sont variables. Certains reins apparaissaient normaux, d'autres présentaient des modifications inflammatoires modérées et d'autres encore des lésions inflammatoires plus sévères avec une fibrose. Tous les Basenjis étudiés avaient des cellules épithéliales tubulaires avec des noyaux de taille augmentée

(Easley et Breitschwerdt, 1976 ; Bovée *et al.*, 1979). L'examen histologique ne montre pas de lésion spécifique à cette affection.

- Aspect génétique

L'analyse des pedigrees a révélé de nombreux ancêtres communs entre les Basenjis affectés (Easley et Breitschwerdt, 1976 ; Bovée *et al.*, 1979). Le mode de transmission reconnu et présumé est autosomique récessif. Johnson *et al.* (2012) de l'université du Missouri-Columbia aux Etats-Unis ont pu mettre en évidence la mutation causale par une analyse de liaison et le séquençage du génome. Il s'agit d'une délétion de 321 paires de base incluant le dernier exon du gène *FAN1* (*Fanconi Associated Nuclease 1*). Ce gène code pour une nucléase nécessaire à la réparation de l'ADN. Ils ont pu démontrer que l'homozygotie pour cette mutation était fortement associée au syndrome de Fanconi dans une cohorte de Basenji. Un test génétique est aujourd'hui disponible aux Etats-Unis, commercialisé par la société Paw Print Genetics (www.pawprintgenetics.com).

Plusieurs cas de syndrome de Fanconi ont été décrits chez d'autres races de chien comme le Labrador Retriever (Settles et Schmit, 1994 ; Jamieson et Chandler, 2001 ; Hostutler *et al.*, 2004) ou le Doberman (Escolar *et al.*, 1993), sans qu'il n'ait été mis en évidence une origine héréditaire.

2. La cystinurie

2.1 Description

2.1.1 Définition

La cystinurie est due à un défaut héréditaire de la réabsorption de cystine et d'autres acides aminés dibasiques : lysine, ornithine et arginine au niveau du tubule proximal. Ces acides aminés se retrouvent donc en quantité augmentée dans l'urine chez les chiens affectés mais seule la concentration plus importante de cystine est pathologique. La faible solubilité de cet acide aminé dans l'urine acide ou neutre est un risque pour la formation de calculs majoritairement situés dans le bas appareil urinaire (Osborne *et al.*, 1999b ; Bannasch et Henthorn, 2009 ; Kerl, 2010 ; Brons *et al.*, 2013). La cystinurie a été mise en évidence la première fois en 1823 par Lassaigne et a été aujourd'hui identifiée chez environ 70 races (Osborne *et al.*, 1999b ; Kerl, 2010).

On distingue une cystinurie de type 1 et une cystinurie non de type 1. La cystinurie de type 1 se retrouve chez les mâles et les femelles à un âge précoce et se caractérise par un mode de transmission autosomique récessif. Pour la cystinurie non de type 1, le mode de transmission reste inconnu et l'âge moyen de formation des calculs de cystine est plus tardif (Brons *et al.*, 2013). Cette classification a été remise en cause récemment par Brons *et al.* en 2013 pour les races Terre-Neuve, Landseer, Labrador Retriever, Bouvier Australien et Pinscher miniature.

2.1.2 Présentation clinique

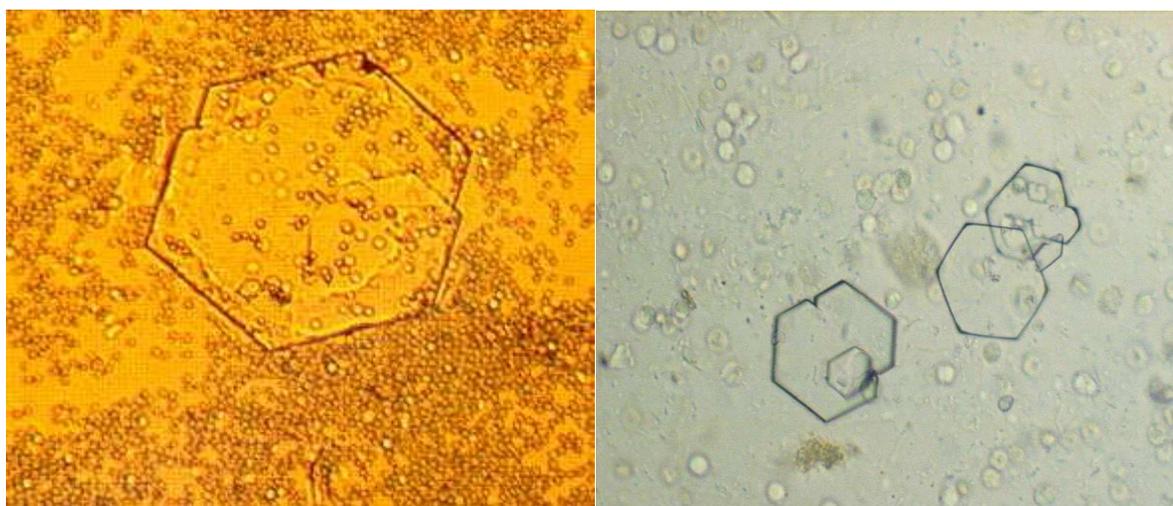
Les signes cliniques sont caractéristiques d'une atteinte du bas appareil urinaire et incluent une strangurie, une pollakiurie, une hématurie ou une dysurie. Les calculs de cystine se retrouvent plus particulièrement chez les mâles qui peuvent alors développer une obstruction urétrale secondaire aux lithiases.

Le Terre-Neuve et le Labrador présentent tous deux une forme sévère de cystinurie de type 1 tandis que l'expression clinique de cette affection est assez variable chez les autres races, suggérant une hétérogénéité génétique de la cystinurie chez le chien (Banasch et henthorn, 2009 ; Kerl, 2010). Les calculs de cystine sont retrouvés la plupart du temps chez des chiens adultes avec un âge moyen de 2 à 5 ans (Osborne *et al.*, 1999b ; Kerl, 2010). Cependant les Terre-Neuve et Labradors sont affectés dès l'âge de 4-6 mois (Kerl, 2010).

2.1.3 Diagnostic

La présence de cristaux de cystine incolores et hexagonaux à l'examen du culot urinaire est fortement suggestive de cystinurie (figure 73). Cependant ces cristaux ne sont pas obligatoirement présents lors de cystinurie ou de calculs de cystine (Osborne *et al.*, 1999b).

FIGURE 73 : CRISTAUX DE CYSTINE OBSERVES A L'EXAMEN DU SEDIMENT URINAIRE (D'APRES BENCHEKROUN ET MAUREY-GUENEC, 2012)



Les chiens atteints de cette affection peuvent également être détectés par la recherche de cystine dans leur urine. Un test colorimétrique qualitatif au cyanide nitroprusside donne un résultat positif pour 75-125 mg de cystine par gramme de créatinine. La quantification de tous les acides-aminés excrétés dans l'urine par chromatographie en phase liquide à haute performance peut aussi être réalisée mais cette méthode est chère. Le diagnostic est difficile à poser pour un unique échantillon d'urine. En effet, une faible

quantité de cystine ne signifie pas que le chien n'est pas cystinurique (Bannasch et Henthorn, 2009). Les taux de cystine varient beaucoup entre les chiens atteints et entre les différentes mesures d'un même chien (Osborne *et al.*, 1999b). Plusieurs phénomènes pourraient contribuer à ces fluctuations comme la nature du régime alimentaire ou des variations diurnes d'excrétion de cystine (Osborne *et al.*, 1999b ; Bannasch et Henthorn, 2009).

La taille des calculs de cystine est très variable, pouvant être indétectable à l'œil nu ou mesurer plus de 3 cm. Il en est de même du nombre allant de un à 100 calculs (Osborne *et al.*, 1999b).

La radio-opacité des cristaux de cystine est comparable à celle des tissus. Ils peuvent être détectés à la radiographie s'ils ont une taille suffisamment importante. La cystographie à double contraste est plus utile pour repérer les calculs de petite taille.

L'analyse quantitative des calculs fournit un diagnostic définitif pour cette affection en révélant la nature précise de la lithiase (Kerl, 2010).

2.1.4 Pathogénie

Treacher a démontré dès 1963 que la cystinurie n'était pas liée à un défaut du métabolisme de la cystine car sa concentration plasmatique était normale chez des chiens malades. En quantifiant la cystinurie chez des chiens malades et des chiens indemnes, il a de plus montré une importante variation entre ces valeurs urinaires et suggéré alors qu'une forte concentration urinaire en cystine n'entraînait pas forcément la formation de calculs de cystine.

De nombreuses autres études ont montré la grande variabilité du phénotype. Le défaut de réabsorption de la cystine parmi les chiens cystinuriques est très variable, de mineur à complet selon les animaux (Bovée *et al.*, 1974). L'excrétion de cystine chez les chiens atteints ainsi que celle d'autres acides-aminés présentent une forte variation individuelle (Hoppe *et al.*, 1993). Certaines corrélations significatives ont pu cependant être mises en évidence comme l'excrétion de cystine et des acides aminés arginine, ornithine et lysine. Si la plupart des chiens ayant présenté des calculs de cystine ont une concentration urinaire en cystine plus élevée que la normale, celle-ci est parfois normale (Hoppe *et al.*, 1993).

Ces diverses observations suggèrent qu'une concentration élevée en cystine n'est pas le seul facteur responsable de la formation de calculs de cystine.

Les bases moléculaires de la cystinurie ont été particulièrement bien étudiées chez l'homme. Les mutations au sein de deux gènes, *SLC3A1* et *SLC7A9* (*Solute Carrier*) sont responsables de plus de 95 % des cas de cystinurie humaine. Ces deux gènes codent les sous-unités du système transporteur d'acides aminés b^{0,+}. Le gène *SLC3A1* code la chaîne lourde extracellulaire appelée rBAT et le gène *SLC7A9* code la chaîne légère nommée b^{0,+}AT. La sous-unité b^{0,+}AT est composée de 12 domaines transmembranaires et est liée à la chaîne lourde par un pont dissulfure simple (Bannasch et Henthorn, 2009 ; Brons *et al.*, 2013).

2.2 La cystinurie du Terre-Neuve

Comme cité précédemment, le Terre-Neuve et le Labrador souffrent d'une forme de cystinurie de type 1 plus sévère que chez les autres races. Les chiens sont touchés plus tôt, avant l'âge de un an, les femelles présentent plus souvent des calculs que pour celles des autres races. Les taux d'excrétion urinaire de cystine et des autres acides aminés semblent plus élevés chez les Terre-Neuve que les autres races (tableau 8).

TABLEAU 8 : TAUX URINAIRES DE CYSTINE ET D'AUTRES ACIDES-AMINES CHEZ DES CHIENS INDEMNES ET CYSTINURIQUES (D'APRES BANNASCH ET HENTHORN, 2009)

	Cystine	Ornithine	Lysine	Arginine
Chiens non Terre-Neuve				
Cystinuriques	368 (291; 17-1115)	152 (215; 18-1062)	1283 (1558; 169-6859)	177 (157; 12-655)
Normaux	39 (26; 8-92)	39 (16; 9-73)	190 (58; 56-286)	84 (96; 14-335)
Chiens Terre-Neuve				
Cystinuriques	1081 ± 446	1930 ± 2414	3494 ± 3667	4552 ± 5173
Normaux apparentés	4 ± 38	71 ± 36	143 ± 102	83 ± 86
Normaux non apparentés	<179	<202	<464	<452

- Aspect génétique

L'étude de Casal *et al.* en 1995 réalisée chez deux familles de Terre-Neuve comprenant des individus atteints de cystinurie a démontré le mode de transmission autosomique récessif de cette affection dans cette race. Les deux sexes sont affectés et les individus malades sont issus de parents phénotypiquement normaux.

La mutation causale a pu être mise en évidence par Henthorn *et al.* en 2000. Il s'agit d'une mutation non-sens au niveau de l'exon 2 du gène *SLC3A1* due à une transition d'une cytosine à une thymidine. L'apparition d'un codon stop prématuré est responsable de la synthèse d'une protéine de 197 acides-aminés contre 700 acides-aminés pour une protéine normale. Cette mutation entraîne la formation d'un nouveau site de restriction pour l'enzyme *Dde I*, ce qui a permis la confirmation de la ségrégation de la mutation avec la maladie par la technique RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). Cette mutation n'a été retrouvée chez aucun des six chiens cystinuriques (Braque Allemand à poil court, Chien Suédois de Laponie, Teckel, Welsh Corgi, Setter Irlandais et Jack Russel Terrier) testés par Henthorn *et al.* ce qui a révélé l'hétérogénéité génétique de cette affection.

Un test génétique est commercialisé par de nombreux laboratoires dans le monde dont les laboratoires français Antagene (www.antagene.com) et Genindexe (www.genindexe.com) afin de dépister les animaux malades ou porteurs et ainsi

d'adapter les schémas de sélection. Celui-ci est particulièrement intéressant à mettre en œuvre pour les éleveurs puisque d'après le laboratoire français Antagene 26 % des Terre-Neuve seraient porteurs de la mutation. Ce test permet également le dépistage de cette mutation chez le Landseer.

2.3 La cystinurie du Bulldog Anglais et du Bouledogue Français

La présentation clinique de la cystinurie chez le Bulldog Anglais et le Bouledogue Français est identique à celle retrouvée chez les autres races. Les mâles sont particulièrement touchés et l'âge moyen est de 3,6 ans (Bartges *et al.*, 1994).

- Aspect génétique

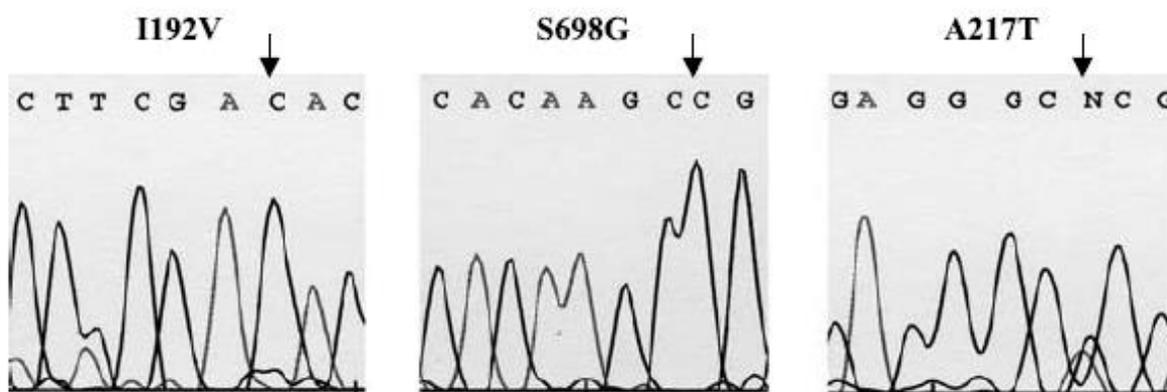
Harnevik *et al.* ont identifié et séquencé en 2006 le gène *SLC7A9* qui code une protéine exprimée dans le rein et impliquée dans le transport de la cystine et d'autres acides-aminés. Il a été mis en cause dans beaucoup de cas de cystinurie chez l'homme. Ils ont pu étudier ce gène et le gène *SLC3A1* chez plusieurs chiens cystinuriques de races différentes. De nombreux polymorphismes ont été identifiés mais seulement certains pouvaient être associés à la maladie. Les auteurs ont pu mettre en évidence chez le Bulldog Anglais et le Bouledogue Français dans le gène *SLC3A1* deux mutations faux-sens homozygotes entraînant un changement d'acide aminé, d'une isoleucine à une valine au niveau du codon 192 et d'une sérine à une glutamine au codon 698 (figure 74). Ces mutations affectent la structure de la protéine rBAT.

Une mutation faux-sens dans le gène *SLC7A9* n'affectant qu'un seul allèle a aussi été détectée chez le Bulldog Anglais, entraînant l'échange d'une alanine en une thréonine au codon 217 et touchant la protéine b^{0,+}AT (figure 74).

Ces trois mutations affectent un domaine non conservé des protéines, leur impact sur la formation de calculs de cystine reste donc incertain. Plusieurs laboratoires commercialisent un test génétique pour ces mutations, le laboratoire Genefast (<http://www.genefast.com/>) et Vetogene (<http://www.vetogene.com>) en Italie et Orivet Genetic Pet Care en Australie (www.orivet.com.au).

FIGURE 74 : MUTATIONS FAUX-SENS DES GENES *SLC3A1* ET *SLC7A9* OBSERVEES CHEZ LE BULLDOG ANGLAIS ET LE BOULEDOGUE FRANÇAIS.

A : Gène *SLC3A1*, mutation faux-sens entraînant le changement d'acide aminé isoleucine -> valine, B : Gène *SLC3A1*, mutation faux-sens entraînant le changement d'acide aminé sérine -> glutamine, C : Gène *SLC7A9*, mutation faux-sens entraînant le changement d'acide aminé alanine -> thréonine (d'après Harnevik *et al.*, 2006)



2.4 La cystinurie du Labrador Retriever, du Bouvier Australien et du Pinscher nain

Comme cité précédemment, la cystinurie a été décrite dans de nombreuses races. Une étude récente de 2013 réalisée par Brons *et al.* a permis de mettre en évidence les mutations responsables de cette affection dans les races Labrador Retriever, Bouvier Australien et Pinscher nain et a exposé l'hétérogénéité génétique de cette maladie.

- Aspect génétique

Le séquençage des gènes *SLC3A1* et *SLC7A9* a montré qu'aucune des mutations connues chez le Terre-Neuve et le Bulldog Anglais n'était retrouvée chez des chiens cystinuriques Labradors Retrievers, Bouviers Australiens et Pinschers nains.

Pour la race Labrador Retriever, la délétion d'une paire de base située dans l'exon 1 du gène *SLC3A1* a été mise en évidence. La délétion d'une guanine entraîne un décalage du cadre de lecture et mène à un codon stop prématuré (figure 75A). Les 6 chiens cystinuriques séquencés étaient homozygotes pour cette mutation.

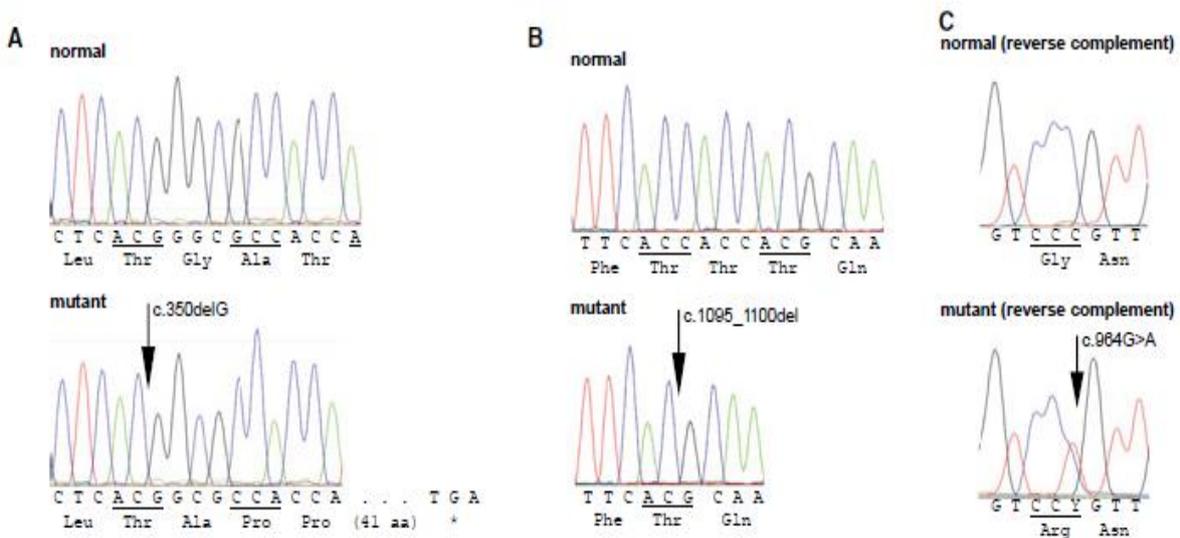
Pour la race Bouvier Australien, c'est une délétion hétérozygote de six pb au niveau de l'exon 6 du gène *SLC3A1* qui a été identifiée. Cette mutation est responsable de la suppression au sein de la séquence primaire de la protéine rBAT de deux thréonines (figure

75B). Le séquençage de cet exon chez 6 Bouviers Australiens cystinuriques a montré des chiens hétérozygotes ou homozygotes pour cette mutation.

Pour la race Pinscher nain, il a été montré un changement de base au sein de l'exon 9 du gène *SLC7A9*, responsable de la substitution d'une glycine par une arginine dans la protéine (figure 75C). Les 4 Pinschers nains cystinuriques séquencés étaient hétérozygotes pour cette mutation faux-sens.

FIGURE 75 : CHROMATOGRAMMES EXPOSANT LES MUTATIONS ET LEUR CONSEQUENCE SUR LA SEQUENCE PRIMAIRE DES PROTEINES POUR LA CYSTINURIE DU LABRADOR RETRIEVER, DU BOUVIER AUSTRALIEN ET DU PINSCHER NAIN.

A : Labrador Retriever, délétion d'une guanine dans l'exon 1 du gène *SLC3A1* menant à un codon stop prématuré ; B : Bouvier Australien, délétion de 6 pb dans l'exon 6 du gène *SLC3A1* entraînant la suppression de deux thréonines ; C : Pinscher nain, changement d'une base au sein de l'exon 9 du gène *SLC7A9* responsable de la substitution d'un glycine par une arginine dans la protéine (d'après Brons *et al.*, 2013)



Cette étude a donc permis la découverte de trois nouvelles mutations. Une mutation du gène *SLC3A1* chez le Labrador Retriever pour lequel la cystinurie est transmise selon un mode autosomique récessif. Elle est cliniquement et génétiquement similaire à celle du Terre-Neuve. Une mutation du gène *SLC3A1* et une sur le gène *SLC7A9* toutes deux associées à un mode de transmission autosomique dominant chez le Bouvier Australien pour la première et le Pinscher nain pour la deuxième ont été mises en évidence.

Pour le Labrador Retriever, la mutation du gène *SLC3A1* responsable d'un codon stop prématuré entraîne la synthèse d'une protéine rBAT tronquée instable et incapable de se dimériser. Sa fonction s'en trouve détériorée. L'incidence de la cystinurie dans cette race semble particulièrement basse. Un test génétique existe, commercialisé aux Etats-Unis par les laboratoires Vetgen (www.vetgen.com) et PennGen (<http://research.vet.upenn.edu/pennngen>) et en Australie par le laboratoire Orivet Genetic Pet Care (www.orivet.com.au). Cependant, un dépistage général de cette affection ne

semble pas nécessaire puisque cette mutation est relativement rare. Seuls les animaux montrant des symptômes de cystinurie et leurs apparentés devront être testés.

Pour le Bouvier Australien, la délétion interfère avec la fonction de transport de la protéine rBAT. Tous les chiens femelles ou mâles, hétérozygotes ou homozygotes pour cette mutation étaient cystinuriques mais les animaux homozygotes présentaient une concentration urinaire en cystine, ornithine, lysine et arginine plus élevées que les hétérozygotes. Selon Brons *et al.* (2013), il serait intéressant de dépister les Bouviers Australiens destinés à la reproduction par un examen urinaire puis par un test génétique afin de différencier les homozygotes et les hétérozygotes. Ce test est commercialisé aux Etats Unis par le laboratoire PennGen (<http://research.vet.upenn.edu/penngen>) et en Australie par le laboratoire Orivet Genetic Pet Care (www.orivet.com.au).

Pour le Pinscher nain, la mutation entraîne le remplacement de l'acide aminé glycine, petit et hydrophobe pour l'arginine, plus gros et hydrophile au sein du domaine transmembranaire 9 de la sous-unité b^{0,+}AT. Cette substitution n'est pas compatible avec le fonctionnement normal du transporteur. Tous les Pinschers nains cystinuriques appartenaient à une même famille. Brons *et al.* (2013) ont suggéré de réaliser un test génétique pour les chiens apparentés à cette famille en particulier, test commercialisé par les laboratoires PennGen (<http://research.vet.upenn.edu/penngen>) et Orivet Genetic Pet Care (www.orivet.com.au).

Cette étude a permis d'étendre les connaissances sur la cystinurie. Il reste cependant beaucoup de races pour lesquelles les bases moléculaires et génétiques n'ont pas été élucidées. Plusieurs races touchées par cette affection comme le Teckel ou le Terrier Irlandais ne montrent pas de mutations des gènes *SLC3A1* et *SLC7A9* ce qui souligne encore l'hétérogénéité génétique de la cystinurie et la possible existence d'autres gènes candidats (Harnevick *et al.*, 2006 ; Brons *et al.*, 2013).

Brons *et al.* (2013) ont alors proposé un nouveau système de classification englobant à la fois les aspects phénotypiques et génétiques de la cystinurie (tableau 9).

**TABLEAU 9 : NOUVELLE CLASSIFICATION DE LA CYSTINURIE CHEZ LE CHIEN
(COLA : CYSTINE, ORNITHINE, LYSINE, ARGININE) (D'APRES BRONS *ET AL.*,
2013)**

Phénotype	Type I-A	Type II-A	Type II-B	Type III
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Lié au sexe
Gène	<i>SLC3A1</i>	<i>SLC3A1</i>	<i>SLC7A9</i>	Non déterminé
Sexe	Mâles et femelles	Mâles et femelles	Mâles et femelles	Mâles entiers
Concentration COLA (µmol/g créat) Homozygote	>8000	>8000	Non déterminé	<4000
Concentration COLA (µmol/g créat) Hétérozygote	<500	>3000	>700	
Race	Terre-Neuve Landseer Labrador	Bouvier Australien	Pinsher miniature	Mastiff Deerhound Terrier Irlandais

IV/ LA POLYKYSTOSE RENALE

A) Définition

La polykystose rénale est une maladie congénitale héréditaire caractérisée par le développement de kystes au niveau des reins, responsable d'une insuffisance rénale chronique et qui a été décrite chez plusieurs espèces dont l'homme et le chat. Comme il a été exposé dans le paragraphe II) de la partie 2, les mutations des gènes *PKD1* et *PKD2* sont responsables respectivement de 85 % et 15 % de l'ADPKD (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) chez l'homme tandis que Lyons *et al.* (2004) ont mis en évidence la mutation responsable de cette maladie chez les chats de race Persan et apparentés au niveau du gène *PKD1*.

Cette maladie a été décrite chez plusieurs races de chien et notamment pour le Bull Terrier dont la mutation responsable a pu être récemment mise en évidence à partir des connaissances acquises à partir de l'ADPKD chez l'homme et le chat (Gharakhani *et al.*, 2011).

Une autre forme de polykystose rénale, moins étudiée a également été détaillée chez les races Cairn Terriers et West Highland White Terriers (McKenna et Carpenter, 1980 ; McAloose *et al.*, 1998).

B) LES POLYKYSTOSES RENALES HEREDITAIRES

1. La polykystose rénale du Bull Terrier

1.1 Présentation clinique

Au moment du diagnostic, les Bull Terriers atteints de polykystose rénale pouvaient être asymptomatiques, les signes cliniques d'une insuffisance rénale comme un abattement, une polyuro-polydipsie, un amaigrissement ou une anorexie n'apparaissant que tardivement (O'Leary *et al.*, 1999 ; O'Leary et Turner, 2004). Cette insuffisance rénale s'expliquerait, comme pour l'ADPKD de l'homme et du chat, par le développement progressif des lésions kystiques entraînant une atteinte du parenchyme rénal (O'Leary *et al.*, 2003).

De nombreux Bull Terriers affectés présentaient également une hématurie (Burrows *et al.*, 1994). Des anomalies à l'auscultation cardiaque comme un souffle ou une arythmie étaient souvent rapportées (Burrows *et al.*, 1999 ; O'Leary et Turner, 2004).

A l'examen clinique, seule une néphromégalie, pouvant orienter le diagnostic vers une polykystose rénale, était parfois mise en évidence (Burrows *et al.*, 1994).

1.2 Diagnostic

1.2.1 Examens biologiques

La polykystose rénale devenant symptomatique à un âge tardif, peu d'études rapportent les anomalies observées aux examens biologiques. O'Leary et Turner (2004) ont confirmé que cette maladie pouvait entraîner une insuffisance rénale chronique chez le Bull Terrier par l'étude d'une femelle ayant présentée une azotémie marquée, une isosthénurie et une anémie non-régénérative.

A l'analyse urinaire, des leucocytes et des bactéries caractéristiques d'une infection urinaire étaient mis en évidence dans certains cas mais également une cristallurie, une hématurie ou une protéinurie (Burrows *et al.*, 1994 ; O'Leary *et al.*, 1999). Cette dernière anomalie pouvait être directement liée à la maladie polykystique ou être secondaire à une pyélonéphrite ou à une néphrite héréditaire, autre maladie rénale héréditaire du Bull Terrier (O'Leary *et al.*, 1999 ; O'Leary *et al.*, 2002).

1.2.2 Examens d'imagerie

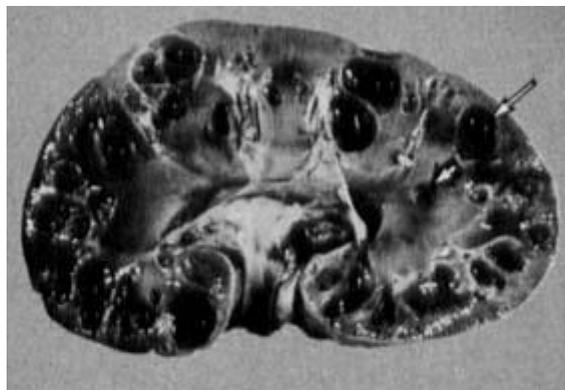
L'examen échographique permettait le diagnostic de la maladie avant l'apparition des symptômes, dès l'âge de six mois en mettant en évidence les kystes rénaux qui apparaissaient comme des cavités sphériques anéchogènes circulaires (Burrows *et al.*, 1994 ; O'Leary *et al.*, 1999). Il était observé pour la plupart des cas plus de trois kystes répartis sur les deux reins (O'Leary *et al.*, 1999). Le diagnostic de polykystose rénale ne pouvait pas être posé si un seul kyste était visualisé, anomalie rarement rapportée chez le chat mais plus commune dans l'espèce canine (O'Leary *et al.*, 1999).

1.2.3 Examen anatomopathologique

- Aspect macroscopique

A l'examen nécropsique, les reins apparaissaient de taille normale ou augmentée avec une surface irrégulière du fait de la présence de nombreux kystes dans la médullaire et le cortex comme présenté à la figure 76 (Burrows *et al.*, 1994 ; O'Leary *et al.*, 1999 ; O'Leary *et al.*, 2002 ; O'Leary et Turner, 2004). Ces kystes étaient de taille et de nombre variable selon les cas pouvant atteindre plus de 3 cm de diamètre. La plupart contenaient un liquide clair, séreux ou hémorragique (Burrows *et al.*, 1994 ; O'Leary *et al.*, 1999 ; O'Leary *et al.*, 2002 ; O'Leary et Turner, 2004).

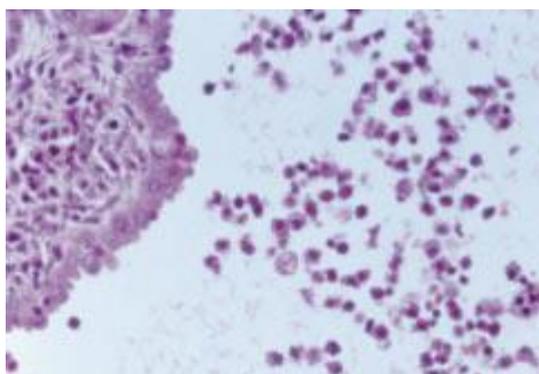
FIGURE 76 : REIN DE BULL TERRIER ATTEINT DE POLYKYSTOSE RENALE PRESENTANT DE MULTIPLES KYSTES AU SEIN DU PARENCHYME (FLECHE LONGUE) ET DE LA MEDULLAIRE (FLECHE COURTE) (D'APRES BURROWS *ET AL.*, 1994)



- Aspect microscopique

Les kystes étaient tapissés d'un épithélium fin et aplati, squameux ou cubique simple dérivé du néphron ou des tubes collecteurs et pouvaient contenir des cellules inflammatoires, des érythrocytes, des neutrophiles ou des macrophages comme présenté à la figure 77 (Burrows *et al.*, 1994 ; O'Leary *et al.*, 1999 ; O'Leary *et al.*, 2002 ; O'Leary et Turner, 2004).

FIGURE 77 : KYSTE RENAL CHEZ UN CHIEN BULL TERRIER ATTEINT DE POLYKYSTOSE RENALE, CONTENANT DES CELLULES DEGENEREEES ET DES MACROPHAGES. (D'APRES O'LEARY *ET AL.*, 2002)



D'autres lésions rénales moins spécifiques étaient mises en évidence dans certains cas comme quelques zones focales de néphrite interstitielle chronique, de fibrose interstitielle ou des infiltrations de cellules lymphoplasmocytaires voire de neutrophiles au sein de la médullaire, suggestifs d'une pyélonéphrite pour certains chiens souffrant d'une infection urinaire (Burrows *et al.*, 1994 ; O'Leary *et al.*, 1999 ; O'Leary *et al.*, 2002 ; O'Leary et Turner, 2004). Des modifications glomérulokystiques pouvaient également apparaître en association avec ces lésions ou d'autres altérations des glomérules comme

une hypercellularité, une sclérose segmentaire ou un élargissement global du glomérule (O'Leary *et al.*, 1999 ; O'Leary *et al.*, 2002). Ces changements glomérulaires étaient caractéristiques de la néphrite héréditaire du Bull Terrier, autre maladie rénale héréditaire décrite chez cette race comme présenté précédemment au paragraphe 3.6 des glomérulopathies. Ces observations suggéraient que les deux maladies pouvaient toucher les mêmes chiens, ce qui a été confirmé par les études histologiques réalisées par O'Leary *et al.* en 2002 mettant en évidence chez des chiens atteints de polykystose rénale des modifications de la membrane basale caractéristiques de la néphrite héréditaire (membrane basale glomérulaire lamellée et irrégulièrement épaissie).

Tous les Bull Terriers étudiés par Burrows *et al.* en 1994 ainsi que celui décrit par O'Leary et Turner (2004) présentaient également une maladie cardiaque mise en évidence par examen échocardiographique ou par examen anatomopathologique. Ces anomalies cardiaques étaient de nature différente selon les cas : dysplasie de la valvule mitrale ou aortique ou sténose aortique. O'Leary *et al.* (2005) ont mis en évidence lors d'une étude de 99 Bull Terriers que les maladies cardiaques étaient communes chez cette race et que les chiens souffrant de polykystose rénale étaient plus à risque de développer une maladie cardiaque. Ces anomalies également retrouvées dans l'ADPKD chez l'homme pourraient s'expliquer, selon les auteurs, par un défaut génétique avec un effet additif sur la mutation responsable de la polykystose rénale mais ceci n'a pas encore été mis en évidence aujourd'hui.

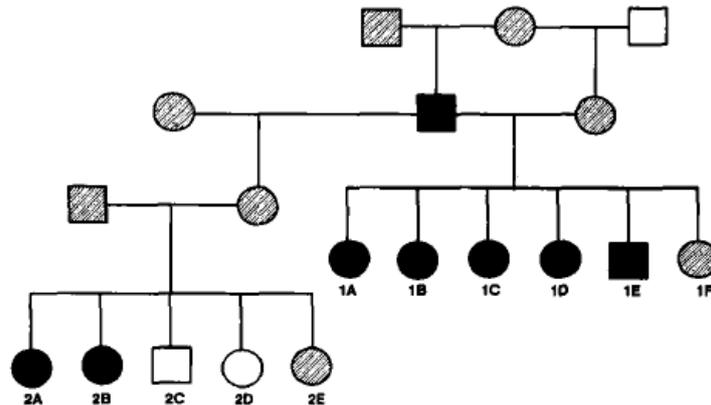
1.3 Aspect génétique

-Mode de transmission

L'analyse du pedigree des chiens atteints de polykystose rénale étudiés par Burrows *et al.* en 1994 leur a permis d'émettre l'hypothèse du caractère héréditaire de cette maladie (figure 78). Au vu du grand nombre de chiens des deux sexes atteints, les auteurs ont supposé un mode de transmission autosomique dominant et ont affirmé la ressemblance entre cette maladie et l'ADPKD observée chez l'homme. Les deux espèces présentaient en commun certaines caractéristiques comme des kystes présents à un jeune âge et comprimant progressivement le parenchyme rénal à l'origine de l'insuffisance rénale, des lésions histologiques semblables ou encore la présence fréquente d'une hématurie ou d'une infection urinaire.

FIGURE 78 : PEDIGREE DE BULL TERRIER AFFECTE PAR LA POLYKYSTOSE RENALE (D'APRES BURROWS *ET AL.*, 1994)

● ■ : Atteint de polykystose rénale ; ○ □ : Non affecté ; ● ■ (hachuré) : Non testé



Le mode de transmission autosomique dominant a été confirmé par l'étude de O'Leary *et al.* en 1999.

- Mise en évidence de la mutation responsable

La polykystose rénale du Bull Terrier étant très similaire à celle de l'homme et du chat et les mutations responsables de cette maladie dans ces deux espèces étant connues, les études génétiques sur le Bull Terrier ont pu s'inspirer des connaissances déjà acquises sur la polykystose rénale afin de découvrir la mutation responsable dans l'espèce canine.

O'Leary *et al.* (2006) ont pu exclure le gène *PKD2* par une analyse de liaison.

Bien qu'aucune mutation associée à la maladie n'ait été mise en évidence par O'Leary *et al.* (2003) dans le gène *PKD1*, gène canin orthologue du gène humain *PKD1* par le séquençage des transcrits de chiens atteints, ce résultat ne pouvait pas entièrement exclure une mutation de ce gène. Une duplication, un réarrangement chromosomique, une mutation entraînant la formation de transcrits rapidement dégradés ou une mutation située dans une région non codante ne pouvaient pas être détectés par l'analyse des ADNc (O'Leary *et al.*, 2009a).

L'étude de O'Leary *et al.* (2009a) a permis de montrer par une analyse de liaison que le gène *PKD1* situé sur le chromosome CFA06 était un gène candidat pour la polykystose rénale du Bull Terrier.

C'est en 2011 que Gharahkhani *et al.* ont mis en évidence la mutation responsable au niveau de l'exon 29 du gène *PKD1* par le séquençage non génomique du gène *PKD1* de deux Bull Terriers atteints de polykystose rénale. Il s'agissait d'une mutation faux-sens d'une guanine à une adénine entraînant le changement d'un acide aminé, de l'acide glutamique à la lysine au sein d'un domaine très conservé de la protéine polycystine-1. Dans l'étude de 149 Bull Terriers, les 47 animaux atteints testés étaient hétérozygotes

pour cette mutation (Gharahkhani *et al.*, 2011). Les échantillons utilisés pour mettre en évidence cette mutation provenaient des mêmes animaux que l'étude sur les ADNc de O'Leary *et al.* (2003) qui n'avait pas pu montrer la mutation. Selon Gharahkhani *et al.*, ceci pouvait s'expliquer par une instabilité et une dégradation rapide des ARNm mutés. Le changement d'acide-aminé entraîné par cette mutation serait localisé proche du domaine PLAT (*Polycystin 1, Lipoxygenase, Alpha-Toxin*) et de la seconde région transmembranaire de la polycystine-1 et pourrait altérer la liaison ou la localisation de la protéine.

- Perspective de sélection génétique

Du fait d'un mode de transmission autosomique dominant de la polykystose rénale chez le Bull Terrier, il a été recommandé par les différents auteurs d'éviter la mise à la reproduction des individus malades (Burrows *et al.*, 1994 ; O'Leary *et al.*, 1999).

Pour cela, la mise en place d'un test génétique commercialisé aux Etats-Unis par le laboratoire Paw Print Genetics (www.pawprintgenetics.com) permet un diagnostic rapide, efficace, plus sensible et spécifique que l'échographie, peu coûteux et réalisable avant la mise à la reproduction des animaux.

2. La polykystose rénale du Cairn Terrier et du West Highland White Terrier

D'anciennes études rapportent des cas de polykystose rénale associée à des lésions hépatiques chez des chiens Cairn Terriers et West Highland White Terriers très semblables à la polykystose rénale transmise selon le mode autosomique récessif de l'homme (McKenna et Carpenter, 1980 ; McAloose *et al.*, 1998).

2.1 Présentation clinique

Les Cairn Terrier étudiés étaient présentés pour une distension abdominale sans autre signe clinique à l'âge de six semaines alors que l'étude sur les West Highland White Terrier rapportait des animaux âgés de 5 à 9 semaines avec une distension abdominale associée à un abattement ou à un retard de croissance (McKenna et Carpenter, 1980 ; McAloose *et al.*, 1998).

2.2 Diagnostic

2.2.1 Examens biologiques

Les West Highland White Terrier étudiés par McAloose *et al.* (1998) présentaient une lymphopénie et des résultats biochimiques compatibles avec une maladie hépatique (augmentation des alanines aminotransférases, des phosphatases alcalines et des acides biliaires).

2.2.2 Examens d'imagerie

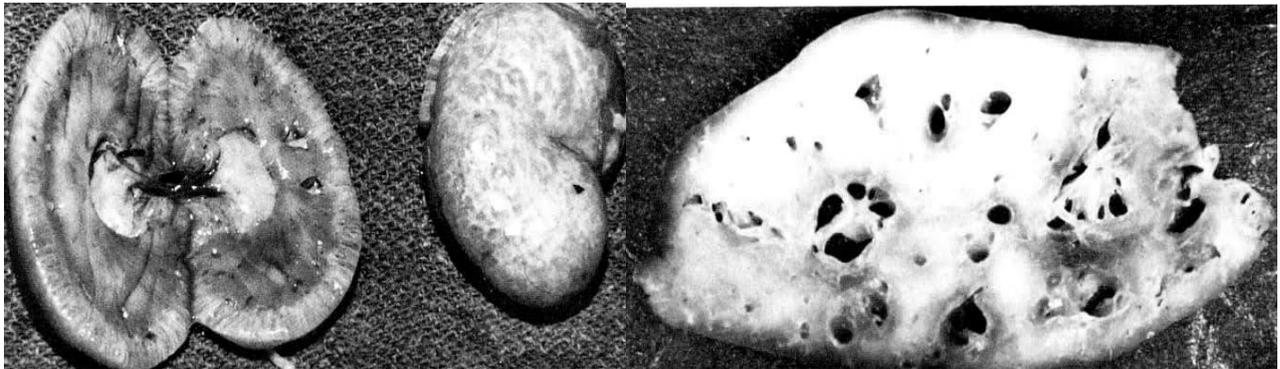
Les examens radiographiques et échographiques réalisés sur les West Highland White Terriers de l'étude de McAloose *et al.* (1998) ont montré une perte de contraste, une hépatomégalie et une néphromégalie ainsi que la présence de kystes au sein de ces deux organes.

2.2.3 Examen anatomopathologique

- Aspect macroscopique

L'examen nécropsique a confirmé l'hépatomégalie et la néphromégalie due à la présence de nombreux kystes de taille variable comme présenté à la figure 79 (McKenna et Carpenter, 1980 ; McAloose *et al.*, 1998).

FIGURE 79 : REINS ET FOIE D'UN CHIEN CAIRN TERRIER ATTEINT DE POLYKYSTOSE RENALE MONTRANT LES NOMBREUX KYSTES PRESENTS DANS CES DEUX ORGANES (D'APRES MCKENNA ET CARPENTER, 1980)



- Aspect microscopique

Le foie apparaissait subdivisé par du tissu connectif fibreux riche en collagène avec une prolifération des épithéliums biliaires formant un réseau complexe de canaux biliaires plus grands et plus nombreux que la normale (McKenna et Carpenter, 1980 ; McAloose *et al.*, 1998). Les kystes hépatiques correspondaient à une dilatation du tractus biliaire (McAloose *et al.*, 1998). Les reins contenaient de multiples kystes fusiformes ou cylindriques tapissés par un épithélium cubique ou tubulaire légèrement aplati et entourés par des quantités variables de tissu connectif fibreux (McKenna et Carpenter, 1980 ; McAloose *et al.*, 1998).

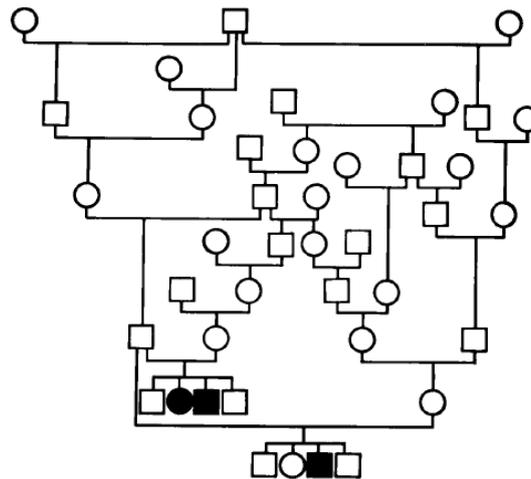
2.3 Aspect génétique

Les Cairn Terriers affectés provenaient de deux portées qui partageaient le même père et dont les deux parents possédaient des ancêtres communs, ce qui était compatible se-

lon les auteurs avec un mode de transmission autosomique récessif (figure 80) (McKenna et Carpenter, 1980).

FIGURE 80 : PEDIGREE DES DEUX PORTEES DE CAIRN TERRIER ATTEINTS DE POLYKYSTOSE RENALE MONTRANT L'EXISTENCE D'ANCETRES COMMUNS.

Les individus malades sont représentés avec des carrés (mâle) et des ronds (femelle) noirs. (d'après McKenna et Carpenter, 1980)



L'analyse des pedigrees des West Highland White Terriers étudiés par McAloose *et al.* (1998) a révélé la présence d'un ancêtre commun entre les deux parents non atteints des chiens affectés, suggérant également un mode de transmission autosomique récessif.

A ce jour, aucune autre étude n'a été réalisée afin de décrire d'autre cas de cette maladie dans ces races et de confirmer le mode transmission.

De par les différences concernant la présentation clinique, le mode de transmission et la pathogénie de la polykystose rénale chez la race Bull Terrier et les races Cairn Terrier et West Highland White Terrier, il est très peu probable que la mutation mise en évidence chez le Bull Terrier soit responsable de cette maladie dans les autres races.

V/ LE CYSTADENOCARCINOME RENAL DU BERGER ALLEMAND

Il a été décrit en 1985 par Lium et Moe, chez le Berger Allemand, un syndrome néoplasique, le cystadénocarcinome rénal multifocal-dermatofibrose nodulaire. Cette maladie se caractérise par des cystadénocarcinomes multifocaux, de nombreux nodules cutanés et chez les femelles de multiples léiomyomes utérins (Lium et Moe, 1985).

A) Présentation clinique

La maladie a été diagnostiquée à l'âge adulte à un âge moyen de 8,5 ans et de 8,2 ans dans les études de Lium et Moe de 1985 et de 1997. Les signes cliniques se développaient progressivement et pouvaient être très variables d'un cas à l'autre mais incluaient généralement de nombreux petits nodules cutanés très fermes, une distension abdominale et des reins de taille augmentée et de forme anormale (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986 ; Atlee *et al.*, 1991 ; Perry, 1995 ; Moe et Lium, 1997a). Les autres signes cliniques pouvaient être une dysorexie, un abattement, une perte de poids progressive, une polyuro-polydipsie, des vomissements, une constipation, une diarrhée, une hématurie ou encore une dermatite (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997a). Le Berger Allemand étudié par Cosenza et Seely en 1986 présentait quant à lui une boiterie due à des nodules cutanés interdigités.

La plupart des chiens étaient présentés pour les lésions cutanées représentant 37 % des cas dans l'étude de 1997 de Moe et Lium. L'atteinte rénale n'était mise en évidence que tardivement ou lors de l'examen nécropsique. Ces lésions cutanées étaient également les anomalies les plus précoces à être mises en évidence à un âge moyen de 6,4 ans selon Moe et Lium (1997a).

L'âge médian au décès était de 9,3 ans dans l'étude de Moe et Lium (1997a) chez 51 Bergers Allemands, les causes principales étant les complications liées au cystadénocarcinome rénal (métastases) ou à la dermatofibrose nodulaire comme les infections secondaires.

B) Diagnostic

1. Examens biologiques

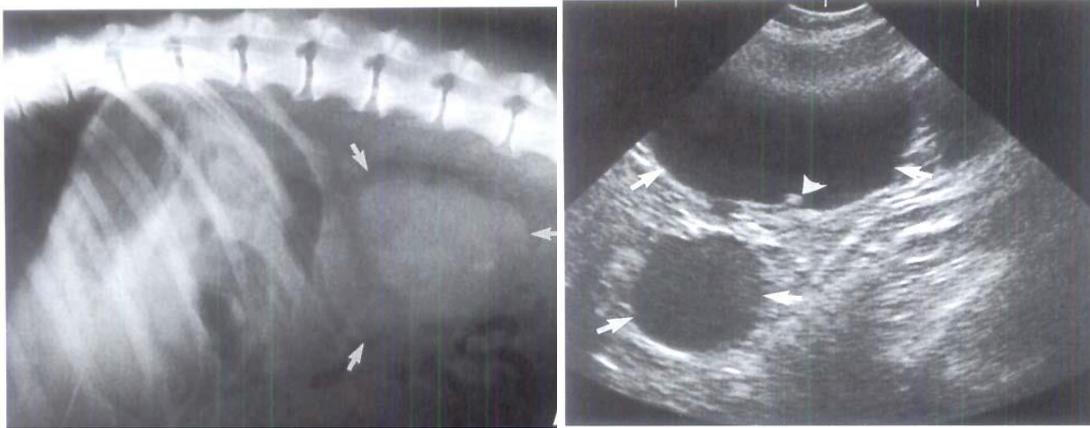
Les examens biologiques pouvaient être normaux (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986 ; Atlee *et al.*, 1991 ; Perry, 1995) ou rapportaient pour certains Bergers Allemands la présence d'une azotémie ou d'une hématurie (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997a ; Moe *et al.*, 2000).

2. Examens d'imagerie

Les examens d'imagerie tels que la radiographie abdominale, l'échographie abdominale ou encore le scanner permettaient de mettre en évidence la taille augmentée des reins et la présence de kystes (figure 81) (Atlee *et al.*, 1991 ; Moe et Lium, 1997a).

FIGURE 81 : EXAMEN D'IMAGERIE CHEZ DES BERGER ALLEMAND ATTEINTS DE CYSTADENOCARCINOME RENAL

Image de gauche : Radiographie abdominale d'un Berger Allemand atteint de cystadénocarcinome mettant en évidence de larges masses (flèches) au sein de l'abdomen. Image de droite : Echographie d'un rein d'un Berger Allemand atteint de cystadénocarcinome présentant de larges kystes (flèches) et une masse tumorale (tête de flèche) (d'après Moe et Lium, 1997a)



Certaines métastases pouvaient également être visualisées à l'examen radiographique au niveau du nœud lymphatique sternal crânial ou des poumons (Moe et Lium, 1997b). Les tumeurs utérines de grande taille étaient aussi parfois mises en évidence par radiographie (Moe et Lium, 1997b).

Moe et Lium ont caractérisé en 1997 les lésions rénales du cystadénocarcinome par examen tomodensitométrique. Les reins apparaissaient de taille augmentée avec un contour irrégulier et un effet de masse sur les autres organes abdominaux comme présenté à la figure 82. De plus, cet examen permettait d'obtenir une excellente image anatomique des reins et de distinguer kystes et tumeurs. Un autre avantage était la possibilité de détecter précocement le cystadénocarcinome, les premiers signes d'atteintes rénales s'observant entre 4 et 5 ans.

FIGURE 82 : SCANNER D'UN BERGER ALLEMAND ATTEINT DE CYSTADENOCARCINOME.

Coupe transversale abdominale mettant en évidence des reins de taille très augmentée et déformés avec des masses tumorales (flèches) et un effet de masse sur la rate et les intestins (d'après Moe et Lium, 1997b).



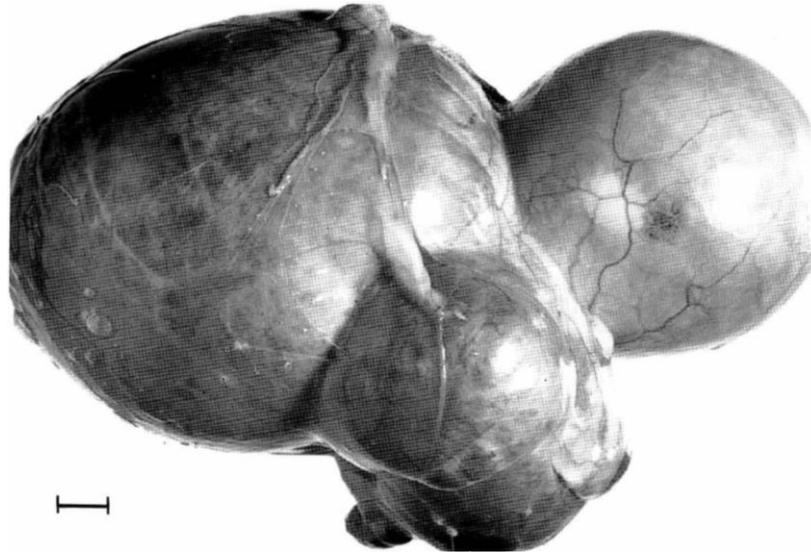
3. Examen anatomopathologique

- Aspect macroscopique

Pour les différents cas décrits, les reins apparaissaient de taille et de poids augmentés avec une surface inégale du fait de la présence de nombreux kystes comme présenté à la figure 83 (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986 ; Perry, 1995 ; Moe et Lium, 1997). Des adhérences pouvaient se former entre les reins et d'autres organes abdominaux comme les intestins, le grand omentum ou l'utérus et des ruptures des kystes pouvaient avoir entraîné une péritonite (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997). Ces kystes avaient des tailles variables de juste perceptible à 27cm de diamètre (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997). Des proliférations néoplasiques étaient également visibles au sein du parenchyme de consistance molle à ferme et des zones d'hémorragies ou de nécrose étaient présentes (Lium et Moe, 1985). Selon certains auteurs, les kystes pourraient provenir d'une obstruction locale des tubules par les cellules épithéliales prolifératives responsable d'une dilatation des segments proximaux (Lium et Moe, 1985 ; Atlee *et al.*, 1991).

FIGURE 83 : REIN DE TAILLE AUGMENTEE AVEC NOMBREUX KYSTES.

Barre = 1cm (d'après Lium et Moe, 1985)



Des métastases formant des kystes ou des petits nodules solides ont été mises en évidence pour certains chiens au niveau du nœud lymphatique sternal crânial, ou encore au sein du péritoine, de la plèvre, du foie, du poumon, de la rate et des os (Lium et Moe, 1985 ; Atlee *et al.*, 1991 ; Moe et Lium, 1997a).

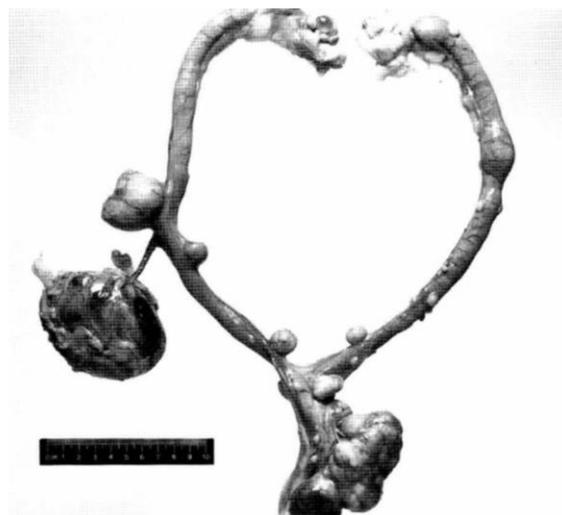
Tous les chiens atteints présentaient des nodules fermes sphériques ou lenticulaires dans la peau ou le tissu sous-cutané. Ces lésions pouvaient être présentes sur tout le corps mais se situaient en particulier au niveau des postérieurs, de la tête et du dos (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986 ; Atlee *et al.*, 1991 ; Perry, 1995 ; Moe et Lium, 1997a). Environ 30 à 50 nodules d'une taille de quelques millimètres à plus de 4 centimètres étaient retrouvés sur chaque chien, parfois plus d'une centaine pour les cas les plus avancés. Les lésions pouvaient parfois se regrouper et former une masse fibreuse coalescente et irrégulière, s'ulcérer ou entraîner une inflammation secondaire (figure 84) (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986 ; Atlee *et al.*, 1991 ; Perry, 1995).

**FIGURE 84 : MULTIPLES NODULES CUTANES AVEC UNE ALOPECIE, DES
ULCERATIONS ET UNE INFLAMMATION SECONDAIRE (D'APRES LIUM ET
MOE, 1985)**



La plupart des femelles présentaient de multiples tumeurs utérines de taille et de forme variable dont la limite était le plus souvent non distinguable du tissu utérin normal (figure 85). Les tumeurs de tailles les plus importantes montraient des zones de nécrose ou d'hémorragie (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997a).

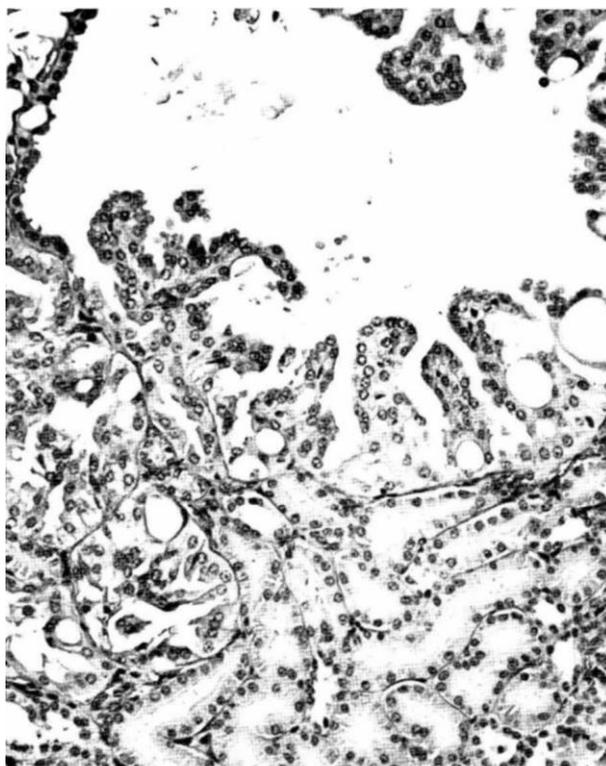
**FIGURE 85 : UTERUS PRESENTANT DE MULTIPLES LEIOMYOMES (D'APRES
LIUM ET MOE, 1985)**



- Aspect microscopique

L'examen histologique des reins a révélé de multiples proliférations hyperplasiques multifocales et des transformations néoplasiques des cellules épithéliales tubulaires (figure 86) (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986 ; Atlee *et al.*, 1991 ; Moe et Lium, 1997a ; Moe *et al.*, 2000). Ces tubules rénaux formaient de petites dilatations irrégulières avec une transition jusqu'aux kystes. La plupart de ces cellules épithéliales étaient normales mais beaucoup présentaient un cytoplasme éosinophile avec un noyau élargi et des nucléoles proéminents ou encore des vacuoles ou des kystes (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986). Dans les cas avancés, le parenchyme rénal restant montraient des modifications de dégénérescence chronique (sclérose glomérulaire, fibrose interstitielle, infiltration de cellules mononucléées). Les tumeurs plus solides étaient constituées de cellules indifférenciées, cuboïdales à polygonales (Lium et Moe, 1985 ; Atlee *et al.*, 1991).

FIGURE 86 : PROLIFERATION EPITHELIALE INTRATUBULAIRE ET FORMATION D'UN KYSTE DANS LE CORTEX RENAL (D'APRES LIUM ET MOE, 1985)



Les nodules cutanés étaient constitués de fibres de collagène avec peu de fibrocytes sans démarcation marquée avec le tissu normal (figure 87) (Lium et Moe, 1985 ; Cosenza et Seely, 1986 ; Atlee *et al.*, 1991 ; Perry, 1995 ; Moe et Lium, 1997a). La plupart des nodules de taille importante présentaient des inflammations secondaires avec infiltration de cellules lymphoplasmocytaires (Lium et Moe, 1985).

FIGURE 87 : FIBRES DE COLLAGENE DENSES ET BIEN DIFFERENCIEES D'UN NODULE SOUS-CUTANE (D'APRES LIUM ET MOE, 1986)



Les tumeurs utérines étaient constituées de fibres de muscles lisses enlacées correspondant à des léiomyomes.

C) Aspect génétique

- Mode de transmission

Selon Cosenza et Seely (1986), le développement de lésions sur divers organes serait indépendant mais pourrait s'expliquer par un mécanisme héréditaire commun.

L'analyse des pedigrees des 43 Bergers Allemands étudiés par Lium et Moe en 1985 a montré que tous les chiens étaient apparentés à un même ancêtre commun et que cette maladie pouvait être transmise selon un mode autosomique dominant. Ceci a également été observé par Perry sur une série de 10 Bergers Allemands.

- Mise en évidence de la mutation responsable du cystadénocarcinome

L'étude de Jonasdottir *et al.* (2000) a permis de montrer, par une analyse de liaison, que le locus *RCND* (*Renal Cystadenocarcinoma and Nodular Dermatofibrosis*) responsable du complexe cystadénocarcinome rénal-dermatofibrose nodulaire était situé sur le chromosome 5 (CFA5) canin.

C'est en 2003 que Lingaas *et al.* ont mis en évidence la mutation responsable au niveau du gène *BHD* (*Birt-Hogg-Dubé*) renommé ensuite *FLCN* (*Folliculin*) par comparaison avec le syndrome de Birt Hogg Dubé, maladie humaine similaire au cystadénocarcinome rénal-dermatofibrose nodulaire. Cette mutation correspondait au changement d'un nucléotide, d'une adénine par une guanine au sein de l'exon 6 (précédemment exon 7) responsable d'un changement d'un acide aminé, de l'histidine par l'arginine, dans un domaine hautement conservé de la protéine folliculine. Le croisement de deux hétérozygotes a montré que la mutation était létale lors d'homozygotie. Le fait que la mutation ait été retrouvée chez des chiens affectés des USA et de Norvège, séparés par plusieurs générations, était fortement en faveur d'un effet fondateur.

Différentes études sur la maladie humaine de Birt Hogg Dubé ont suggéré que le gène *FLCN* agissait comme un gène suppresseur de tumeur (Bonsdorff *et al.*, 2008). Ceci a été confirmé au niveau des tumeurs rénales par l'étude de Bonsdorff *et al.* en 2008 qui ont pu mettre en évidence chez des chiens souffrant de cystadénocarcinome rénal-dermatofibrose nodulaire une seconde mutation somatique de l'allèle sauvage. Cette observation est en accord avec la théorie des deux événements de Knudson selon laquelle l'existence d'une première mutation (germinale) d'un allèle suivie d'une seconde mutation (somatique) du second allèle dans une même cellule aboutirait à une cellule tumorale (Lacave *et al.*, 2005). Les manifestations tumorales cutanées seraient quant à elles dues à une haploinsuffisance, la présence d'un seul exemplaire du gène étant insuffisant pour son bon fonctionnement. Bonsdorff *et al.* (2009) ont également mis en évidence une perte d'hétérozygotie au niveau des lésions rénales microkystiques de chiots de 6-8 semaines porteurs de la mutation ce qui pourrait contribuer selon les auteurs à la transformation cellulaire néoplasique des cellules épithéliales rénales.

- Perspectives de sélection génétique

La découverte de la mutation responsable de cette maladie a permis la mise en place d'un test génétique commercialisé aux Etats-Unis par les laboratoires Vetgen (www.vetgen.com), Paw Print Genetics (www.pawprintgenetics.com) et en Italie par le laboratoire Genefast (www.genefast.com) permettant de diagnostiquer/dépister cette maladie à un très jeune âge (avant la mise à la reproduction).

VI/ LA NEPHROPATHIE JUVENILE DU BOXER

A) Présentation clinique

Plusieurs cas de jeunes Boxers souffrant de maladie rénale chronique ont été rapportés dans la littérature (Hoppe et Karlstam, 2000 ; Peeters *et al.*, 2000 ; Chandler *et al.*, 2007 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011). Les chiens présentaient des signes divers caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique comme un mauvais état général, un abattement, une polyuro-polypsie, des vomissements, une anorexie, (Hoppe *et al.*, 2000 ; Peeters *et al.*, 2000 ; Chandler *et al.*, 2007 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011). L'âge moyen au diagnostic était de 2 ans (Chandler *et al.*, 2007 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008).

Une incontinence était aussi souvent rapportée concernant 19 chiens sur 36 dans l'étude de Chandler *et al.* et en majorité des femelles stérilisées (2007). Selon Chandler *et al.*, cette incontinence était liée à une combinaison entre l'incompétence sphinctérienne post-stérilisation et l'augmentation de la production urinaire suite à l'insuffisance rénale.

Parmi les 37 Boxers souffrant de néphropathie juvénile de l'étude de Chandler *et al.* (2007), 16 chiens ont été euthanasiés avec une médiane de survie de 5 mois, 10 chiens étaient toujours en vie lors de l'écriture de l'article avec des temps de survie pour certains supérieurs à 5 ans après le diagnostic initial.

B) Diagnostic

1. Examens biologiques

Les examens complémentaires biologiques ont mis en évidence des signes d'insuffisance rénale comme une azotémie, une baisse de la densité urinaire avec une moyenne de 1,012 pour l'étude de Chandler *et al.* (2007) ou une protéinurie (Hoppe *et al.*, 2000 ; Peeters *et al.*, 2000 ; Chandler *et al.*, 2007 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008 ; Brum *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011). Certains chiens présentaient des complications liées à l'insuffisance rénale comme une hypertension systolique avec un risque de dommages des organes extra-rénaux, une hyperphosphatémie ou une anémie (Hoppe *et al.*, 2000 ; Peeters *et al.*, 2000 ; Chandler *et al.*, 2007 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008 ; Brum *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011). Le Boxer femelle de 20 mois décrit par Brum *et al.* en 2008 présentait une ostéodystrophie fibreuse secondaire à l'hyperparathyroïdie. Une infection du tractus urinaire a été également mise en évidence chez plusieurs individus (Chandler *et al.*, 2007).

2. Examens d'imagerie

L'examen échographique montrait, selon les cas, diverses lésions rénales non spécifiques comme une hyperéchogénéicité du cortex, une perte de la distinction cortico-médullaire, une dilatation de la cavité pyélique, des reins de forme irrégulière et de petite taille ou encore la présence de kystes (Peeters *et al.*, 2000 ; Chandler *et al.*, 2007 ; Basile *et al.*, 2011).

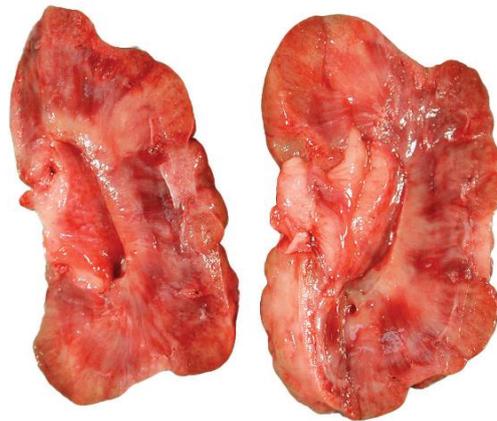
A l'examen radiographique, quelques chiens souffrant d'incontinence présentaient une vessie pelvienne (Chandler *et al.*, 2007).

3. Examen anatomopathologique

- Examen macroscopique

Kolbjornsen *et al.* (2008) ont décrit chez 7 Boxers atteints de néphropathie juvénile des reins de petite taille, pâles avec une capsule adhérente et irrégulière due aux nombreuses dépressions segmentaires du cortex (figure 88). Des kystes rénaux étaient également visibles pour certains chiens.

FIGURE 88 : COUPE D'UN REIN DE BOXER ATTEINT DE NEPHROPATHIE JUVENILE (D'APRES KOLBJORNSEN ET AL., 2008)



Basile *et al.* ont décrit en 2011 le cas d'un Boxer mâle de 4 ans souffrant de néphropathie juvénile et dont les reins présentaient macroscopiquement de nombreux kystes à la jonction cortico-médullaire (figure 89).

FIGURE 89 : COUPE SAGITTALE D'UN REIN D'UN BOXER SOUFFRANT DE NEPHROPATHIE JUVENILE ET PRESENTANT DE TRES NOMBREUX KYSTES A LA JONCTION CORTICO-MEDULLAIRE (D'APRES BASILE ET AL., 2011)

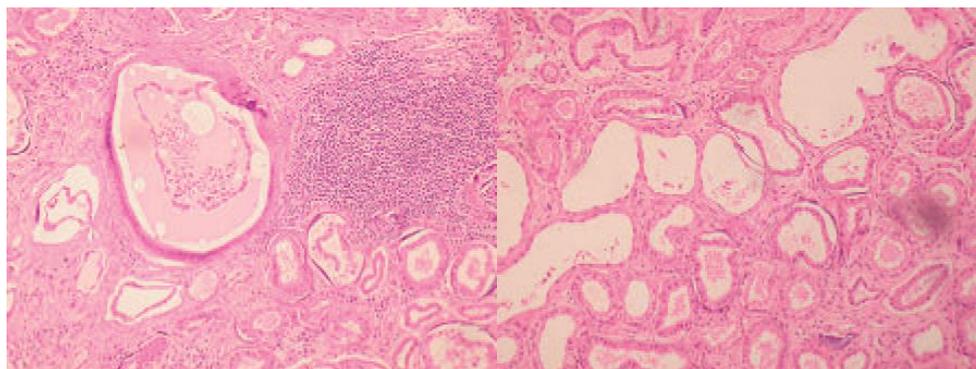


- Examen microscopique

Dans l'étude de 37 cas de Chandler *et al.*, (2007), l'examen histologique des reins a mis en évidence majoritairement une fibrose interstitielle et péricapsulaire et une infiltration de cellules inflammatoires lymphoplasmocytaires, lésions non spécifiques et cohérentes avec une insuffisance rénale. Ces anomalies étaient également retrouvées dans les autres études (Peeters *et al.*, 2000 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008 ; Brum *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011). Les autres lésions mises en évidence consistaient en une sclérose glomérulaire, une dilatation tubulaire (figure 90) (Peeters *et al.*, 2000 ; Chandler *et al.*, 2007 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008 ; Brum *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011), d'abondantes petites artérioles étroites (Kolbjornsen *et al.*, 2008), une réaction inflammatoire chronique de la cavité pyélique associée à du pus (Kolbjornsen *et al.*, 2008), des kystes (Peeters *et al.*, 2000 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011), un épaissement des membranes basales glomérulaires et tubulaires (Chandler *et al.*, 2007 ; Basile *et al.*, 2011) ou une dilatation de la capsule de Bowman (Peeters *et al.*, 2000 ; Brum *et al.*, 2008 ; Basile *et al.*, 2011).

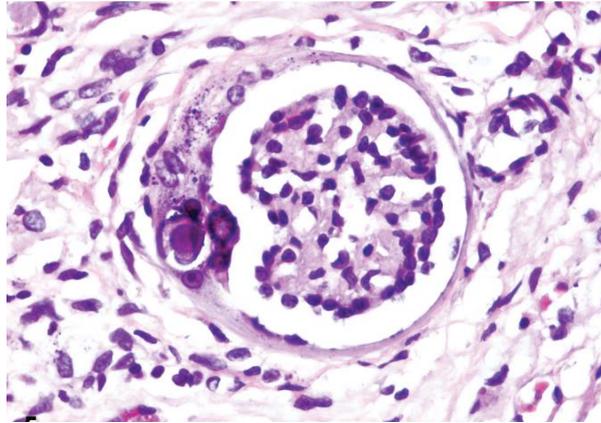
FIGURE 90 : COUPE HISTOLOGIQUE DE REINS DE BOXER ATTEINT DE NEPHROPATHIE JUVENILE.

Image de gauche : Cortex rénal avec un glomérule sclérotique, un épaissement des membranes glomérulaires et tubulaires, une fibrose interstitielle et une infiltration de cellules mononucléées. Grossissement X100. Image de droite : Cortex rénal avec une variation marquée de la taille des tubules, un épaissement et une minéralisation des membranes basales tubulaires. Grossissement X100 (d'après Chandler *et al.*, 2007).



Certains Boxers présentait des lésions plus spécifiques de dysplasie rénale : différenciation asynchrone des néphrons, tubules atypiques, glomérules immatures, mésenchyme persistant (figure 91) (Hoppe *et al.*, 2000 ; Peeters *et al.*, 2000 ; Chandler *et al.*, 2007 ; Brum *et al.*, 2008 ; Kolbjornsen *et al.*, 2008).

FIGURE 91 : GLOMERULE IMMATURE CHEZ UN BOXER ATTEINT DE NEPHROPATHIE JUVENILE (D'APRES KOLBJORNSEN *ET AL.*, 2008)



D'après Kolbjornsen *et al.* (2008), les lésions observées étaient compatibles avec une pyélonéphrite chronique avec une distribution segmentaire des lésions consistant en une fibrose interstitielle majeure, une atrophie du parenchyme rénale et une inflammation tubulointerstitielle. Ces auteurs ont montré que ces anomalies étaient très semblables à celles observées pour la néphropathie de reflux décrite chez l'homme et ont conclu à une pyélonéphrite non-obstructive atrophique chronique probablement due à un reflux vésico-urétéral compatible avec une néphropathie de reflux.

Le Boxer étudié par Basile *et al.* en 2011 présentait de très nombreux kystes particulièrement à la jonction cortico-médullaire dont l'analyse histologique a pu montrer qu'ils provenaient du tubule contourné distal et du tube collecteur. Après élimination par l'examen histopathologique de multiples maladies responsables de kystes comme la polykystose rénale, la dysplasie rénale, la maladie rénale glomérulokystique, le cystadénocarcinome ou l'insuffisance rénale chronique, Basile *et al.* ont établi une ressemblance entre les lésions présentées par le Boxer étudié et le complexe humain néphronophtisie et maladie rénale kystique de la médullaire (*Nephronophtisis-Medullary Cystic Kidney Disease Complex*).

D'autres études sont nécessaires pour savoir si toutes ces présentations correspondent à une seule maladie ou si elles sont dues à différentes causes. En particulier, des examens histopathologiques avec immunofluorescence ou microscopie électronique seraient essentiels pour apporter des informations supplémentaires sur la présence d'un éventuel désordre auto-immun et sur les modifications pathologiques des membranes basales (Chandler *et al.*, 2007).

C) Aspect génétique

Seule l'étude de Kolbjornsen *et al.* (2008) a montré la possibilité d'une origine héréditaire puisque six chiens sur les sept Boxers étudiés étaient apparentés.

La présence d'une insuffisance rénale chronique associée à des lésions rénales de dernier stade chez des chiens jeunes adultes est souvent évocatrice d'une origine congénitale ou héréditaire (Kolbjornsen *et al.*, 2008). La réalisation d'études supplémentaires sera utile pour déterminer s'il existe une composante familiale aux néphropathies juvéniles du Boxer (Chandler *et al.*, 2007).

VII/ LES UROLITHIASES

A) Présentation

Les signes cliniques liés aux urolithiases et les différentes méthodes de diagnostic utilisées ont été détaillées dans le paragraphe III de la partie 2 traitant des urolithiases dans l'espèce féline.

De nombreux types de calculs sont reconnus chez le chien et quelques types sont retrouvés préférentiellement chez certaines races. Plusieurs études récentes ont porté sur l'examen, sur plusieurs années, de milliers d'urolithiases recensées chez des chiens et chats (Houston et Moore, 2009 ; Osborne *et al.*, 2009 ; Low *et al.*, 2010 ; Roe *et al.*, 2012). Les chiens de race de petite taille : Shih tzu, Schnauzer miniature, Bichon frisé, Pékinois, Lhasa apso, Cairn terrier et Yorkshire terrier sont les plus affectées par les calculs d'oxalate de calcium (Houston et Moore, 2009 ; Low *et al.*, 2010 ; Roe *et al.*, 2012). Les calculs d'urates d'ammonium se retrouvent principalement chez le Dalmatien mais également chez d'autres races comme le Bulldog Anglais, le Terrier noir russe, le Schnauzer miniature (Bartges *et al.*, 1994 ; Bartges *et al.*, 1999 ; Karmi *et al.*, 2010a ; Low *et al.*, 2010 ; Roe *et al.*, 2012). Les calculs de cystine ont été mis en évidence chez plus de 70 races (Bannasch et Henthorn, 2009) et une origine génétique a été mise en évidence pour plusieurs races comme le Terre-Neuve, le Bulldog Anglais et le Bouledogue Français, le Pinscher miniature, le Bouvier Australien,... (Bannasch et Henthorn, 2009 ; Low *et al.*, 2010).

Certains types d'urolithiases semblent donc avoir une probable origine génétique. C'est en particulier le cas lors de défaut métabolique résultant en une concentration urinaire augmentée en certains composants pouvant entraîner la formation de calculs. Les calculs de cystine résultent d'une tubulopathie responsable d'une cystinurie comme il a été présenté au paragraphe III) 2. Les calculs d'urates d'ammonium font suite à une concentration urinaire très élevée en acide urique (Bannasch et Henthorn, 2009). Des facteurs favorisants pourraient aussi avoir une origine génétique et expliquer certaines prédispositions raciales comme une sensibilité aux infections urinaires ou à une variation de la concentration urinaire en substances inhibitrices de la formation de calculs (Bannasch et Henthorn, 2009).

B) Les urolithiases liées à un défaut génétique

1. L'hyperuricosurie

L'hyperuricosurie se définit par une concentration urinaire très élevée en acide urique provenant d'un défaut du métabolisme des purines et favorisant la formation des calculs d'urates d'ammonium. Ce défaut peut être génétique comme cela l'a été démontré notamment pour les races Dalmatien, Terrier noir russe et Bulldog Anglais ou faire suite à un dysfonctionnement hépatique.

1.1 Définition

1.1.1 Le métabolisme des purines

Le métabolisme des purines a été présenté précédemment dans le paragraphe III) B) 2.2 de la partie 2.

1.1.2 Diagnostic

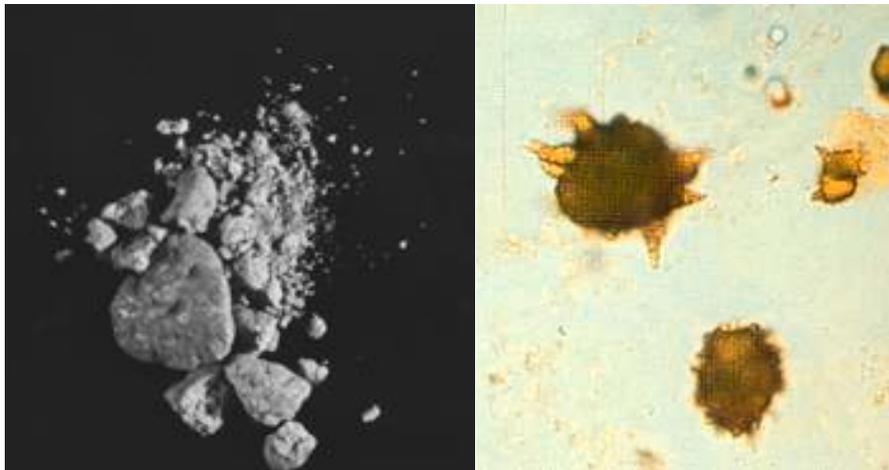
Lors d'hyperuricosurie, les paramètres sanguins (biochimie et hématologie) sont généralement dans les normes sauf lors d'atteinte de la fonction hépatique.

A l'examen urinaire, la présence de cristaux d'urate comme présenté à la figure 92 doit être considérée comme pathologique même si celle-ci n'est pas toujours corrélée à la présence de calculs d'urates (Bartges *et al.*, 1999).

Les calculs d'urate d'ammonium sont souvent multiples, petits, durs, lisses et de forme ronde ou ovoïde avec une couleur caractéristique de marron à vert comme présenté à la figure 92 (Bartges *et al.*, 1999).

FIGURE 92 : CALCULS D'URATES D'AMMONIUM

Image de gauche : Calculs d'urates extraits chez un Dalmatien (d'après Bannasch *et al.*, 2008). Image de droite : Cristaux d'urates d'ammonium (d'après Benche-kroun et Maurey-Guenec, 2012)



Les calculs d'urates d'ammonium ne sont que peu radio-opaques et seront plus faciles à détecter à la radiographie si leur diamètre est important (Bartges *et al.*, 1999). L'utilisation de produit de contraste (cystographie à double contraste, urétrographie, urographie intra-veineuse) peut s'avérer nécessaire pour mieux visualiser les urolithiases. L'examen échographique est également intéressant pour la mise en évidence de ces calculs d'urates (Bartges *et al.*, 1999).

1.2 L'hyperuricosurie du Dalmatien

1.2.1 Description

La comparaison de la concentration en acide urique urinaire et sanguine entre le Dalmatien, l'homme et d'autres races de chien comme présentée au tableau 10 a montré que tous les Dalmatien souffraient d'hyperuricosurie (Simkin, 2005 ; Bannasch et Henthorn, 2009).

TABLEAU 10 : CONCENTRATION EN ACIDE URIQUE DANS LE SERUM ET L'URINE CHEZ LE DALMATIEN, D'AUTRES RACES DE CHIENS ET L'HOMME (D'APRES BANNASCH ET HENTHORN, 2009).

Mg/dL	Homme	Chien	Dalmatien
Acide urique sérum	5-6	0,5	1,3
Acide urique urine	33,3	9,5	37,8

Comme chez l'homme, le produit final du métabolisme des purines chez le Dalmatien n'est pas l'allantoïne mais l'acide urique, beaucoup moins soluble, prédisposant cette race à la formation de calculs d'urates d'ammonium (Safra *et al.*, 2005 ; Bannasch *et al.*, 2008 ; Bannasch et Henthorn, 2009).

Les manifestations cliniques liées à la présence de ces calculs dans le tractus urinaire (strangurie, dysurie, pollakiurie) concernent très majoritairement des mâles à un âge moyen de 4,5 ans (Bannasch *et al.*, 2004a ; Albasan *et al.*, 2005).

1.2.2 Pathogénie

L'hyperuricosurie du Dalmatien est due à un dysfonctionnement du métabolisme des purines au niveau hépatique et rénal.

- Composante rénale

Chez les mammifères produisant l'acide urique plutôt que l'allantoïne, l'acide urique est normalement filtré par le glomérule et une portion est réabsorbée au niveau du tubule proximal avant de rejoindre la circulation sanguine. L'acide urique doit donc être transporté à travers la membrane apicale du tubule proximal puis à travers la membrane baso-latérale. Il existe chez le Dalmatien un déficit de réabsorption de l'acide urique au niveau du tubule proximal dû à un défaut de transport membranaire (Simkin, 2005 ; Bannasch *et al.*, 2008 ; Bannasch et Henthorn, 2009). De plus, le Dalmatien présenterait une sécrétion urinaire d'acide urique (Bartges *et al.*, 1999 ; Albasan *et al.*, 2005).

- Composante hépatique

Des expériences de transplantation croisée entre Dalmatien et chien d'autres races ont montré que le foie jouait un rôle important dans la pathogénie de l'hyperuricosurie du

Dalmatien (Safra *et al.*, 2005 ; Simkin, 2005 ; Bannasch *et al.*, 2008 ; Bannasch et Henthorn, 2009). De plus, le défaut ne provient pas d'une déficience de l'uricase car les homogénats de foie de Dalmatien sont capables d'oxyder l'acide urique en allantoiné (Simkin, 2005 ; Bannasch *et al.*, 2008). Ceci a été confirmé génétiquement par Safra *et al.* en 2005 comme présenté au paragraphe 1.2.3. Il s'agit d'un défaut membranaire de transport de l'acide urique au niveau des hépatocytes (Simkin, 2005 ; Bannasch *et al.*, 2008 ; Bannasch et Henthorn, 2009).

1.2.3 Aspect génétique

- Mode de transmission, prédisposition des mâles et hérabilité

Le mode de transmission de l'hyperuricosurie chez le Dalmatien a été analysé par la réalisation de croisements entre Dalmatiens et chiens d'autres races. Les produits de ces croisements montraient un taux d'excrétion urinaire d'acide urique normal ce qui était en faveur d'un mode de transmission autosomique récessif (Schaible, 1986). Tous les Dalmatiens excrètent des taux très élevés d'acide urique (tableau 10) ce qui montre que tous les Dalmatiens de race sont homozygotes pour la mutation responsable de cette maladie (Bannasch *et al.*, 2004a).

D'après Bannasch *et al.*, deux points remarquables sont que tous les Dalmatiens ne souffrent pas d'urolithiases d'urate d'ammonium et que 97 % des Dalmatiens souffrant de calculs sont de sexe mâle. Cependant, aucune cause génétique ou environnementale n'a pu être mise en évidence pour expliquer que seuls certains Dalmatiens développent ces urolithiases ou que les mâles soient majoritairement touchés. Selon ces auteurs, l'anatomie de l'urètre dont le diamètre est diminué au niveau de l'os pénien pourrait justifier que seuls les mâles présentent les signes cliniques de calculs d'urate d'ammonium. Albanan *et al.* ont émis l'hypothèse qu'une différence dans la composition de l'urine entre les mâles et les femelles pourraient expliquer cette disparité entre les deux genres ou qu'elle pourrait être liée au nombre plus faible de femelles dans la population générale des Dalmatiens étudiés (Albanan *et al.*, 2005).

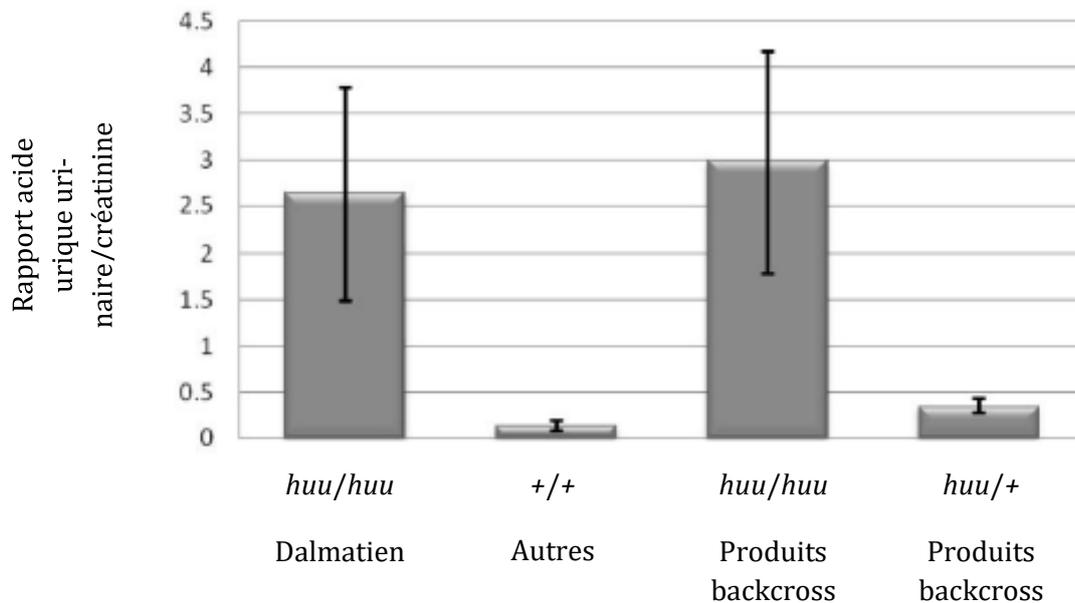
Bannasch *et al.* ont estimé l'hérabilité des signes cliniques liés au calcul d'urate à 87 %, d'où la possibilité pour les éleveurs de sélectionner contre ce caractère phénotypique. Ceci peut cependant s'avérer difficile du fait de l'âge avancé auquel peuvent apparaître les symptômes, bien après la mise à la reproduction.

- Mise en évidence du gène responsable de l'hyperuricosurie

Tous les Dalmatiens étant homozygotes pour la mutation responsable de l'hyperuricosurie, un backcross était nécessaire pour identifier le gène et la mutation responsable de l'hyperuricosurie. Le docteur Robert Schaible a réalisé en 1973 un backcross (Dalmatien X Pointer) X (Dalmatien) permettant de produire des chiens phénotypiquement similaires aux Dalmatiens mais non hyperuricosuriques. La mesure de l'acide urique urinaire chez les chiots issus de ce backcross a permis de connaître leur phénotype pour l'hyperuricosurie comme présenté à la figure 93 (Bannasch et Henthorn, 2009). Ce programme d'élevage a été mené sur 13 générations, produisant à la fois des chiens hétérozygotes pour le gène de l'hyperuricosurie (*huu/+*) et non

hyperuricosuriques et des chiens homozygotes (*hhu/hhu*) hyperuricosuriques (Safra *et al.*, 2006).

FIGURE 93 : RAPPORT ACIDE URIQUE URINAIRE/CREATININE URINAIRE SELON LES DIFFERENTS GENOTYPES AU LOCUS DE L'HYPERURICOSURIE (*HUU*) (D'APRES BANNASCH ET HENTHORN, 2009)



Les taches des Dalmatiens de race et des produits du backcross homozygotes étaient plus larges et plus uniformément pigmentées que celles de la plupart des produits du backcross hétérozygotes (Safra *et al.*, 2006). Le fait que tous les Dalmatiens soient homozygotes pour l'hyperuricosurie pourrait alors s'expliquer par la sélection réalisée pour des taches uniformes et larges comme présenté à la figure 94 (Safra *et al.*, 2005 ; Safra *et al.*, 2006 ; Bannasch *et al.*, 2008).

FIGURE 94 : MODELE CARACTERISTIQUE DU CHIEN DALMATIEN (D'APRES BANNASCH ET AL., 2008)



Une cause logique de l'hyperuricosurie du Dalmatien aurait été, comme chez l'homme, un défaut de l'uricase, enzyme exprimée dans le foie et permettant l'oxydation de l'acide urique en allantoiné. Cette hypothèse a été exclue génétiquement par Safra *et al.* en 2005. La comparaison entre les séquences d'ADNc du gène de l'uricase ne montrait aucune différence entre un Dalmatien et un chien non Dalmatien et l'analyse de liaison réalisée à partir du backcross décrit précédemment a permis d'exclure le gène de l'uricase comme gène responsable de l'hyperuricosurie (Safra *et al.*, 2005).

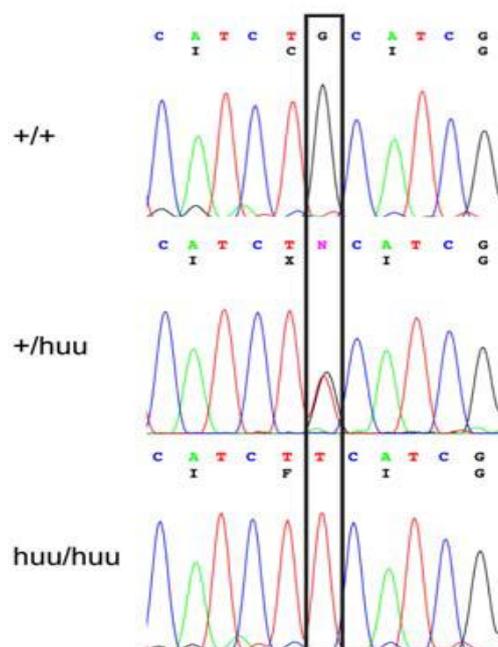
Le gène *galectin 9* codant un transporteur présumé de l'acide urique était un autre gène candidat pour l'hyperuricosurie. Celui-ci a cependant été exclu par l'analyse de liaison réalisée par Bannasch *et al.* (2004b).

Une analyse de liaison réalisée par Safra *et al.* en 2006 a permis de détecter un marqueur unique, REN 153P03 localisé sur le chromosome CFA03 et lié à l'hyperuricosurie (Safra *et al.*, 2006). La suite de l'analyse génétique a permis de mettre en évidence un intervalle d'intérêt contenant approximativement 24 gènes, tous candidats pour l'hyperuricosurie.

Tous les Dalmatiens étant homozygotes pour l'hyperuricosurie, Bannasch *et al.* ont ensuite identifié au sein de cet intervalle les régions identiques entre tous les Dalmatiens. Ceci a permis de restreindre l'étude à 4 gènes tous exprimés dans le foie et les reins. Le séquençage a alors révélé une mutation faux sens (*G616T*; *Cys188Phe*) au sein de l'exon 5 du gène *SLC2A9* (*Solute Carrier Family 2, Member 9*), homozygote chez tous les Dalmatiens et des chiens d'autres races présentant une hyperuricosurie (figure 95).

FIGURE 95 : CHROMATOGRAMME D'UNE SEQUENCE DU GENE *SLC2A9* CHEZ UN CHIEN NON DALMATIEN (+/+), UN CHIEN PRODUIT DU BACKCROSS HETEROZYGOTE (*HUU*/+) ET UN DALMATIEN (*HUU*/*HUU*).

Le rectangle montre la localisation de la mutation (d'après Bannasch *et al.*, 2008).



Le gène *SLC2A9* est classé dans la grande famille des transporteurs du glucose et contient 12 domaines transmembranaires. Le changement d'acide aminé d'une cystéine à une phénylalanine se produit au sein du cinquième domaine transmembranaire de la protéine et perturberait la fonction de celle-ci.

Deux autres mutations SNPs ont été mises en évidence dans la séquence promotrice du gène *SLC2A9* mais se retrouvaient également chez des chiens non Dalmatiens et non hyperuricosuriques. Elles ne suffiraient pas à conférer le phénotype d'hyperuricosurie mais y participeraient.

Le Dalmatien représente un modèle pour l'hyperuricosurie et cette maladie souligne l'importance du gène *SLC2A9*, exprimé au niveau du rein et du foie, pour le transport de l'acide urique chez les mammifères.

- Perspective de correction de l'hyperuricosurie chez le Dalmatien

La mutation est présente chez tous les Dalmatiens de race, le seul moyen de corriger ce défaut est donc l'introduction de l'allèle sauvage dans la race par le backcross décrit précédemment (Dalmatien X Pointer) X (Dalmatien). Ces chiens sont actuellement inscrits au United Kennel Club des Etats-Unis. La mutation est devenue homozygote chez les Dalmatiens probablement par la sélection pour des taches larges et uniformément pigmentées. Cependant les chiens issus du backcross et hétérozygotes pour la mutation de l'hyperuricosurie présentent des taches de taille acceptable selon le standard de la race (Bannasch *et al.*, 2008) donnant la possibilité aux éleveurs de corriger un défaut génétique fixé dans cette race tout en maintenant ses caractéristiques morphologiques.

1.3 L'hyperuricosurie du Bulldog Anglais et du Terrier noir russe

L'étude de Bannasch *et al.* de 2008 a montré que la mutation du gène *SLC2A9* était également présente chez les races Bulldog Anglais et Terrier noir russe, deux races relativement éloignées du Dalmatien. Ce résultat était en accord avec la prévalence importante des calculs d'urates chez ces deux races (Bartges *et al.*, 1994 ; Bartges *et al.*, 1999 ; Karmi *et al.*, 2010a ; Low *et al.*, 2010 ; Roe *et al.*, 2012). La mutation serait donc ancienne, précédant la création de ces races.

- Prévalence

Dans leur étude de 2010 sur l'hyperuricosurie du Bulldog Anglais et du Terrier noir russe, Karmi *et al.* ont estimé que 3 % des Bulldog Anglais et 27 % des Terrier noir russe souffraient d'hyperuricosurie (Karmi *et al.*, 2010b). Les Bulldog Anglais sont atteints à un âge moyen de 3,7 ans (Bartges *et al.*, 1994) et les Terriers noirs russes à un âge moyen de 4,7 ans (Bende et Nemeth, 2004).

- Perspective de sélection génétique

Dans l'étude de Karmi *et al.* (2010b), les mesures du rapport acide urique/créatinine urinaire entre les Dalmatiens hyperuricosuriques et les autres chiens non hyperuricosuriques étaient significativement différentes et ne présentaient pas de

chevauchement. D'après les auteurs, ce test urinaire pouvait donc être utilisé pour mettre en évidence cette maladie chez le chien. Cependant, pour mettre en place cette mesure, d'autres études sont nécessaires pour savoir si l'excrétion d'acide urique est continue tout au long de la journée.

Les mesures de ce rapport entre les Dalmatiens non hyperuricosuriques porteurs de la mutation et les chiens non Dalmatiens non hyperuricosuriques et non porteurs de la mutation étaient significativement différentes mais se chevauchaient. D'après Karmi *et al.* (2010b), ce test urinaire n'était donc pas un moyen fiable de distinguer les individus porteurs de la mutation et les individus sains.

Seul le test génétique permet de connaître le génotype du chien et de sélectionner contre l'hyperuricosurie afin de diminuer la production de chiens affectés à risque de développer des calculs d'urates d'ammonium. Selon Karmi *et al.* (2010b), la sélection contre l'hyperuricosurie pourra se faire rapidement chez le Bulldog Anglais du fait de la faible prévalence de cette maladie dans cette race et de sa forte popularité. Au vu de la prévalence plus importante de l'hyperuricosurie chez les Terriers noirs russes et de la taille plus modeste de leur population, cette sélection devra se faire plus progressivement pour cette race. Un test génétique est commercialisé en France pour ces deux races par le laboratoire Antagene (www.antagene.com).

1.4 L'hyperuricosurie des autres races

Selon Karmi *et al.* (2010a), le fait que la mutation de l'hyperuricosurie ait été mise en évidence chez trois races non apparentées montre que celle-ci aurait été présente chez un ancêtre commun éloigné avant la création de ces races. Elle devrait donc également se retrouver chez d'autres races ce que ces auteurs ont démontré dans leur étude de 2010.

Le génotypage de 3 530 chiens appartenant à 127 races a permis d'identifier 10 races où la mutation de l'hyperuricosurie était présente : American Staffordshire Terrier, Berger Australien, Schnauzer géant, Berger Allemand, Labrador Retriever, Grand Epagneul de Münster, Parson Russel Terrier, Spitz nain, Boerboel et Braque de Weimar (Karmi *et al.*, 2010a). Bien qu'aucune de ces races n'ait été préalablement identifiée comme prédisposée aux calculs d'urates (Bartges *et al.*, 1994 ; Low *et al.*, 2010), la fréquence de l'allèle muté chez le Braque de Weimar (0,15) et le Grand Epagneul de Münster (0,14) est proche de celle du Bulldog Anglais (0,16). La mutation de l'hyperuricosurie a été identifiée chez plus d'un chien pour toutes les races hormis le Spitz nain, l'American Staffordshire Terrier et le Labrador Retriever où seul un chien porteur a été identifié. La présence de la mutation chez ces trois races pourrait être vérifiée par l'identification de celle-ci chez d'autres individus.

Chez les races où la mutation a été mise en évidence, le test génétique permet de sélectionner contre l'hyperuricosurie plus ou moins rapidement selon la fréquence de l'allèle muté et la taille de la population canine (Karmi *et al.*, 2010a). Le test génétique est également utile pour le vétérinaire pour investiguer la cause de calculs d'urate chez des chiens affectés. Le laboratoire français Antagene (www.antagene.com) propose ce test génétique notamment pour les races American Staffordshire Terrier, Berger

Australien, Schnauzer géant, Berger Allemand, Grand Epagneul de Münster, Parson Russel Terrier, Spitz nain et Braque de Weimar tandis que des laboratoires comme Paw Print Genetics (www.pawprintgenetics.com) et Vetgen (www.vetgen.com) aux Etats-Unis et Laboklin (www.laboklin.com) en Allemagne proposent le test génétique également pour les races Boerboel et Labrador Retriever.

2. L'hyperoxalurie primaire

2.1 Définition

L'hyperoxalurie primaire est une maladie rare connue chez l'homme et le chat, transmise selon le mode autosomique récessif et affectant le métabolisme du glyoxylate. Comme cela l'a été décrit pour l'hyperoxalurie primaire du chat au paragraphe III de la partie 2, cette maladie se caractérise par l'accumulation d'oxalate et le dépôt de cristaux d'oxalate de calcium au niveau rénal, résultant en une insuffisance rénale ou en la formation de calculs d'oxalate.

Il existe majoritairement deux formes d'hyperoxalurie primaire chez l'homme, le type 1 dû à la déficience de l'enzyme hépatique alanine-glyoxylate aminotransférase (AGXT) et le type 2 dû à la déficience d'une autre enzyme : la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase (GRHPR).

L'hyperoxalurie primaire du chat est semblable à celle de type 2 humaine et la mutation responsable a été mise en évidence dans le gène *GRHPR* (Goldstein *et al.*, 2009).

Chez le chien, cette affection est semblable à l'hyperoxalurie humaine de type 1 et a été décrite chez le Coton de Tuléar et l'Epagneul Tibétain (Vidgren *et al.*, 2011).

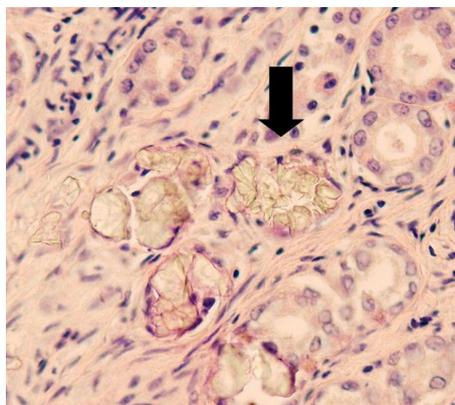
2.2 L'hyperoxalurie primaire du Coton de Tuléar

2.2.1 Présentation clinique et examen nécropsique

Vidgren *et al.* (2011) ont étudié 7 chiots Cotons de Tuléar provenant de 4 portées qui avaient présenté une atteinte soudaine de leur état général à l'âge de 3-4 semaines menant à leur euthanasie.

L'examen nécropsique avait mis en évidence des reins pâles. L'examen histopathologique a montré de nombreux dépôts de cristaux d'oxalate dans les tubules au niveau du cortex et de la jonction cortico-médullaire (figure 96).

FIGURE 96 : NOMBREUX CRISTAUX D'OXALATE DANS LES TUBULES RENaux (FLECHE) ASSOCIES A UNE NECROSE DE L'EPITHELIUM (D'APRES VIDGREN ET AL., 2011)



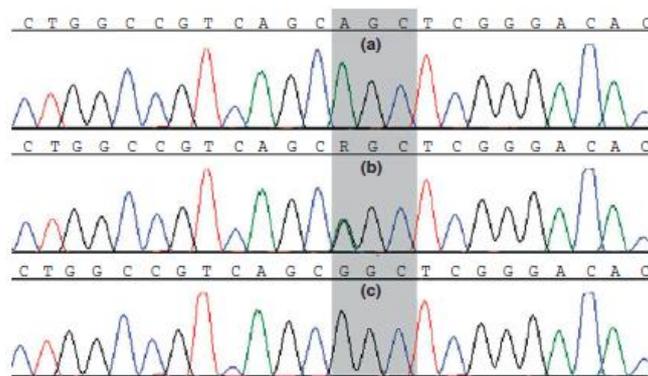
2.2.2 Aspect génétique

Une origine génétique a été suggérée par Vidgren *et al.* (2011) du fait de l'existence d'un ancêtre commun et de mariages consanguins entre les différentes portées. Par l'analyse génétique de huit microsatellites entourant les gènes *AGXT* et *GRHPR*, c'est le gène *AGXT* qui a été retenu comme gène candidat. Le séquençage des exons de ce gène a alors permis de mettre en évidence un SNP dans l'exon 2 modifiant le codon GGC en AGC et correspondant au changement d'acide-aminé d'une glycine à une sérine dans la protéine (figure 97).

Pour connaître la fréquence de l'allèle muté dans la population de Coton de Tuléar de Finlande, 118 chiens ont été testés et 8,5 % étaient porteurs de la mutation.

Un test génétique est commercialisé par les laboratoires VetGen (www.vetgen.com) et Paw Print Genetics (www.pawprintgenetics.com) aux Etats Unis.

FIGURE 97 : CHROMATOGRAMME DE LA MUTATION DE L'EXON 2 DU GENE *AGXT* CHEZ UN CHIEN AFFECTE (A), UN CHIEN PORTEUR (B) ET UN CHIEN SAIN (C) (D'APRES VIDGREN ET AL., 2011)



3. L'hyperxanthinurie primaire

3.1 Définition

L'hyperxanthinurie correspond à une concentration très élevée en xanthine dans les urines pouvant entraîner la formation de calculs de xanthine du fait de la faible solubilité de cette molécule. Ce type d'urolithiase est rarement rencontré chez l'espèce canine, ne comptant seulement pour 0,1 % des calculs dans une étude (Osborne *et al.*, 2009). Cette maladie est connue chez l'homme et quelques cas ont aussi été décrits dans l'espèce féline (White *et al.*, 1997 ; Tsuchida *et al.*, 2007 ; Schweighauser *et al.*, 2009 ; Mestrinho *et al.*, 2013).

Comme présenté dans le paragraphe III de la partie 2 concernant la xanthinurie dans l'espèce féline, cette maladie provient d'un défaut du métabolisme des purines. La xanthine est un intermédiaire provenant de l'hypoxanthine et converti en acide urique par la xanthine oxydase (figure 38). Il existe chez l'homme deux formes cliniques de xanthinurie dues à une déficience enzymatique et transmises selon le mode autosomique récessif (Van Zuilen *et al.*, 1997 ; Gow *et al.*, 2011).

L'hyperxanthinurie peut être secondaire à l'utilisation d'allopurinol, isomère synthétique de l'hypoxanthine inhibant l'action de la xanthine oxydase/déshydrogénase (Flegel *et al.*, 1998 ; Jacinto *et al.*, 2013). L'allopurinol est souvent utilisé dans le traitement de la Leishmaniose et la prise en charge des calculs d'urates d'ammonium.

3.2 La xanthinurie primaire du Cavalier King Charles et du Teckel

3.2.1 Présentation clinique

Seuls quelques cas de xanthinurie ont été décrits dans la littérature et plusieurs concernaient des Cavaliers King Charles ou des Teckels (Van Zuilen *et al.*, 1997 ; Kucera *et al.*, 1997 ; Flegel *et al.*, 1998 ; Gow *et al.*, 2011 ; Jacinto *et al.*, 2013) suggérant une origine familiale pour ces races.

Les animaux atteints montraient des symptômes liés à la formation de calculs (figure 98) comme une hématurie, une dysurie, une strangurie voire une anurie lors d'obstruction et étaient souvent présentés en insuffisance rénale aigue (Van Zuilen *et al.*, 1997 ; Kucera *et al.*, 1997 ; Flegel *et al.*, 1998 ; Gow *et al.*, 2011). Le diagnostic des calculs de xanthine est difficile car ils ne sont pas radio-opaques et seules la radiographie avec produit de contraste ou l'échographie peuvent être utilisées pour les mettre en évidence (Flegel *et al.*, 1998 ; Gow *et al.*, 2011). Les mesures des concentrations des produits du métabolisme des purines : hypoxanthine, xanthine et acide urique peuvent aussi être réalisées.

FIGURE 98 : CALCUL DE XANTHINE (D'APRES FLEGEL *ET AL.*, 1998)



3.2.2 Aspect génétique

- Cavalier King Charles

Van Zuilen *et al.* (1997) ont investigué une possible origine familiale de la xanthinurie chez le Cavalier King Charles en mesurant les taux de xanthine, hypoxanthine et acide urique dans une famille comprenant un individu touché par des calculs de xanthine. Ils ont démontré que l'excrétion de xanthine et d'hypoxanthine était 60 et 30 fois plus importante chez le chien affecté et un autre chien de la portée asymptomatique que chez des chiens contrôles. Ces résultats suggéraient une déficience en enzyme xanthine oxydase chez ces chiens, possiblement héritée selon le mode autosomique récessif (Van Zuilen *et al.*, 1997).

L'étude de Gow *et al.* de 2011 a montré également des taux de xanthine et d'hypoxanthine très supérieurs chez un Cavalier King Charles affecté comparé aux chiens contrôles. Une absence d'acide urique dans l'urine du chien affecté a également été mise en évidence. Selon les auteurs, ces observations étaient en faveur d'une atteinte du métabolisme des purines.

Suite à ces résultats, Jacinto *et al.* (2013) ont cherché à montrer la présence de xanthinurie asymptomatique dans la population des Cavaliers King Charles de Grande Bretagne (Jacinto *et al.*, 2013). Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les concentrations urinaires en xanthine et hypoxanthine entre les 35 chiens Cavaliers King Charles et les 24 chiens contrôles d'autres races issus de cette étude. Les valeurs étaient très inférieures à celles rapportées chez les chiens avec hyperxanthinurie des études précédentes. Jacinto *et al.* (2013) ont permis de montrer que les cas de xanthinurie asymptomatique n'étaient pas communs dans la population des Cavaliers King Charles.

- Teckel

Kucera *et al.* (1997) ont étudié le cas de calculs de xanthine chez une chienne Teckel en 1997. Les concentrations en xanthine urinaire de deux chiens asymptomatiques de la même portée étaient 20 et 32 fois supérieures à celle d'un chien contrôle. Selon les auteurs, le Teckel semblait être une race prédisposée à la forme congénitale de la xanthinurie.

Flegel *et al.* ont décrit en 1998 le cas de calculs de xanthine chez un Teckel mâle de deux ans dont les concentrations en xanthine et hypoxanthine urinaire étaient étonnamment faibles. Ces résultats pouvaient s'expliquer selon les auteurs par la faible densité urinaire présentée par ce chien (dU=1,008).

Bien que différents auteurs aient suggéré qu'une xanthinurie héréditaire liée à un défaut de l'enzyme xanthine oxydase puisse exister chez le Cavalier King Charles et le Teckel, d'autres études sont nécessaires pour préciser la part que pourrait jouer la génétique pour cette maladie.

CONCLUSION

Les néphropathies héréditaires du chien et du chat ont fait l'objet de très nombreuses études et sont encore aujourd'hui le sujet de beaucoup de travaux de recherches. Si certaines de ces maladies sont très bien décrites et sont aujourd'hui largement intégrées dans les programmes d'élevage comme pour la polykystose rénale du Persan et des races apparentées, nombreuses sont celles qui nécessitent encore d'autres études pour pouvoir aboutir à une meilleure compréhension de leur pathogénie ou découvrir la mutation responsable de la maladie comme, par exemple, pour la glomérulopathie juvénile du Dogue de Bordeaux.

Ce travail de synthèse décrit les néphropathies héréditaires des espèces canines et félines rapportées dans la littérature scientifique vétérinaire, à ce jour. Il est important pour le vétérinaire praticien de pouvoir suspecter une telle maladie chez les races à risque ou lors de la mise en évidence d'une insuffisance rénale chronique chez un jeune animal.

Outre l'élaboration de tests génétiques diagnostiques et de dépistage, utiles pour la médecine vétérinaire et l'élevage canin ou félin, l'identification des gènes porteurs de mutations et les informations acquises sur ces maladies génétiques dans ces espèces fournissent des pistes de recherche pour la médecine humaine. Certaines néphropathies héréditaires sont en effet présentes chez l'homme et le chat ou le chien. Elles sont plus faciles à étudier chez les carnivores domestiques pour lesquelles elles sont très souvent spécifiques de race. Tel est le cas de la polykystose rénale, de l'hyperoxalurie ou encore de la glomérulonéphrite membranoproliférative de l'Épagneul Breton. Ces homologues homme-animal ont un intérêt direct pour la génétique médicale comparée, permettant de mieux comprendre la fonction des gènes, la physiopathologie des maladies et espérer ainsi découvrir de nouvelles thérapies.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAM LA, BECK C, SLOCOMBE RF. (2003). Renal dysplasia and urinary tract infection in a Bull Mastiff puppy. *Aust. Vet. J.*, **81**(6):336-9.
- ALBASAN H, LULICH JP, OSBORNE CA, LEKCHAROENSUK C. (2005). Evaluation of the association between sex and risk of forming urate uroliths in Dalmatians. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* Aug 15;**227**(4):565-9.
- ALBASAN H, OSBORNE CA, LULICH JP, LEKCHAROENSUK C. (2012). Risk factors for urate uroliths in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **240**(7):842-7.
- ALLENSPACH K, LOMAS B, WIELAND B, HARRIS T, PRESSLER B, MANCHO C, *et al.* (2008). Evaluation of perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies as an early marker of protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers. *Am. J. Vet. Res.*, **69**(10):1301-4.
- AMERATUNGA R, WINKELSTEIN JA, BRODY L, BINNS M, CORK LC, COLOMBANI P *et al.* (1998). Molecular analysis of the third component of canine complement (C3) and identification of the mutation responsible for hereditary canine C3 deficiency. *J. Immunol.*, **160**(6):2824-30.
- ANTAGENE. *Des tests ADN pour la certification d'origine et la prévention des maladies.* [en ligne], [www.antagene.com] (consulté le 23/02/15)
- APPEL SL, HOUSTON DM, MOORE AE, WEESE JS. (2010). Feline urate urolithiasis. *Can. Vet. J.*, **51**(5):493-6.
- ASPRONI P, ABRAMO F, MILLANTA F, LORENZI D, POLI A. (2013). Amyloidosis in association with spontaneous feline immunodeficiency virus infection. *J. Feline Med. Surg.*, **15**(4):300-6.
- ATLEE BA, DEBOER DJ, IHRKE PJ, STANNARD AA, WILLEMSE T. (1991). Nodular Dermatofibrosis in German Shepherd Dogs as a Marker for Renal Cystadenocarcinoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **27**: 481-486.
- AUGUST JR, LEIB MS. (1984). Primary renal diseases of the cat. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, **14**(6):1247-1259.
- BANNASCH D, HENTHORN PS. (2009). Changing paradigms in diagnosis of inherited defects associated with urolithiasis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **39**(1):111-25.
- BANNASCH DL, LING GV, BEA J, FAMULA TR. (2004a). Inheritance of urinary calculi in the Dalmatian. *J. Vet. Intern. Med.*, **18**(4):483-7.
- BANNASCH DL, RYUN JR, BANNASCH MJ, SCHAIBLE RH, BREEN M, LING G. (2004b). Exclusion of galectin 9 as a candidate gene for hyperuricosuria in the Dalmatian dog. *Anim. Genet.*, **35**(4):326-8.

- BANNASCH D, SAFRA N, YOUNG A, KARMI N, SCHAIBLE RS, LING GV. (2008). Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet.*, **4**(11): e1000246.
- BARET O. (2004). Les urolithes uratiques chez le Dalmatiens. Thèse Méd. Vét., Nantes, n°2.
- BARONE R. (2001). *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4, Splanchnologie II*. 3^{ème} édition. Paris, Vigot, 896p.
- BARRS VR, GUNEW M, FOSTER SF, BEATTY JA, MALIK R. (2001). Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. *Aust. Vet. J.*, **79**(4):257-9.
- BARTGES JW, OSBORNE CA, LULICH JP, UNGER LK, KOEHLER LA, BIRD KA *et al.* (1994). Prevalence of cystine and urate uroliths in bulldogs and urate uroliths in dalmatians. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **204**(12):1914-8.
- BARTGES JW, OSBORNE CA, LULICH JP, KRUGER JM, SANDERSON SL, KOEHLER LA *et al.* (1999). Canine urate urolithiasis Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**(1) :161-179.
- BARTHEZ PY, RIVIER P, BEGON D. (2003). Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related cats in France. *J. Feline Med. Surg.*, **5**(6):345-7.
- BASILE A, ONETTI-MUDA A, GIANNAKAKIS K, FARAGGIANA T, ARESU L. (2011). Juvenile nephropathy in a Boxer dog resembling the human nephronophthisis-medullary cystic kidney disease complex. *J. Vet. Med. Sci.*, **73**(12):1669-75.
- BAUMAL R, THORNER P, VALLI VE, McINNES R, MARRANO P, JACOBS R *et al.* (1991). Renal disease in carrier female dogs with X-linked hereditary nephritis. Implications for female patients with this disease. *Am. J. Pathol.*, **139**(4):751-64.
- BECK C, LAVELLE RB. (2001). Feline polycystic kidney disease in Persian and other cats: a prospective study using ultrasonography. *Aust. Vet. J.* **79**(3):181-4.
- BEGON D, DEGUEURCE C. (2012). Anatomie et imagerie : l'abdomen. ENVA.
- BENCHEKROUN G, MAUREY-GUENEC C. (2012). Les affections du bas appareil urinaire. ENVA.
- BENDE B, NEMETH T. (2004). High prevalence of urate urolithiosis in the Russian black terrier. *Vet. Rec.*, **155**(8):239-40.
- BERNARD MA, VALLI VE. (1977). Familial renal disease in Samoyed dogs. *Can. Vet. J.*, **18**(7):181-9.
- BILLER DS, CHEW DJ, DIBARTOLA SP. (1990). Polycystic kidney disease in a family of Persian cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **196**(8):1288-90.
- BILLER DS, DIBARTOLA SP, EATON KA, PFLUEGER S, WELLMAN ML, RADIN MJ. (1996). Inheritance of polycystic kidney disease in Persian cats. *J. Hered.*, **87**(1):1-5.
- BLAKEMORE WF, HEATH MF, BENNETT MJ, CROMBY CH, POLLITT RJ. (1988). Primary hyperoxaluria and L-glyceric aciduria in the cat. *J. Inherit. Metab. Dis.* 11 Suppl **2**:215-7.
- BLOEDOW AG. (1981). Familial renal disease in samoyed dogs. *Vet. Rec.*, **108**(8):167-8.

- BONAZZI M, VOLTA A, GNUDI G, BOTTARELLI E, GAZZOLA M, BERTONI G. (2007). Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and Exotic Shorthair cats in Italy. *J. Feline Med. Surg.*, **9**(5):387-91.
- BONAZZI M, VOLTA A, GNUDI G, COZZI MC, STRILLACI MG, POLLI M *et al.* (2009). Comparison between ultrasound and genetic testing for the early diagnosis of polycystic kidney disease in Persian and Exotic Shorthair cats. *J. Feline Med. Surg.*, **11**(6):430-4.
- BONSDORFF TB, JANSEN JH, LINGAAS F. (2008). Second hits in the FLCN gene in a hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Mamm Genome.*, **19**(2):121-6.
- BONSDORFF TB, JANSEN JH, THOMASSEN RF, LINGAAS F. (2009). Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mamm Genome.*, **20**(5):315-20.
- BOOTH K. (1990). A case of juvenile nephropathy in a Newfoundland dog. *Vet. Rec.*, **127**(24):596-7.
- BOTTA D, HERNANDEZ J. (2011). Diagnostic et traitement des glomérulopathies. *PRAT VET*, **46** :644-648.
- BOVEE KC, Renal dysplasia in Shih Tzu dogs. In : 28th World Small Animal Veterinary Association World Congress. Bangkok. 24-27 Octobre 2003.
- BOVEE KC, THIER SO, REA C, SEGAL S. (1974). Renal clearance of amino acids in canine cystinuria. *Metabolism.*, **23**(1):51-8.
- BOVEE KC, SEGAL S. (1984). Renal tubule reabsorption of amino acids after lysine loading of cystinuric dogs. *Metabolism.*, **33**(7):602-7.
- BOVEE KC, JOYCE T, REYNOLDS R, SEGAL S. (1978a). Spontaneous Fanconi syndrome in the dog. *Metabolism.*, **27**(1):45-52.
- BOVEE KC, JOYCE T, REYNOLDS R, SEGAL S. (1978b). The fanconi syndrome in Basenji dogs: a new model for renal transport defects. *Science.*, **201**(4361):1129-31.
- BOVEE KC, JOYCE T, BLAZER-YOST B, GOLDSCHMIDT MS, SEGAL S. (1979). Characterization of renal defects in dogs with a syndrome similar to the Fanconi syndrome in man. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **174**(10):1094-9.
- BOWLES MH, MOSIER DA. (1992). Renal amyloidosis in a family of beagles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **201**(4):569-74.
- BOYCE JT, DIBARTOLA SP, CHEW DJ, GASPER PW. (1984). Familial renal amyloidosis in Abyssinian cats. *Vet. Pathol.*, **21**(1):33-8.
- BREITSCHWERDT EB, OCHOA R, WALTMAN C. (1983). Multiple endocrine abnormalities in Basenji dogs with renal tubular dysfunction. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **182**(12):1348-53.
- BROCHERIOU I. (2010). Les glomérulonéphrites membranoprolifératives ou GNPM. [<http://www.afiap.fr/uploads/File/DES%20PARIS/nephro%202010/GNMP4.pdf>] (Consulté le 01/03/15).

- BRONS AK, HENTHORN PS, RAJ K, FITZGERALD CA, LIU J, SEWELL AC *et al.* (2013). SLC3A1 and SLC7A9 mutations in autosomal recessive or dominant canine cystinuria: a new classification system. *J. Vet. Intern. Med.*, **27**(6):1400-8.
- BROWN CA, CROWELL WA, BROWN SA, BARSANTI JA, FINCO DR. (1990). Suspected familial renal disease in chow chows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **196**:1279-1284.
- BROWN S. (2011). Physiology of the kidneys. . In : Bartges J, Polzin DJ. (editors). In : *Nephrology and Urology of Small Animals*. Oxford, Wiley-Blackwell. 10-17.
- BRUM KB, JULIANO RS, SOUZA MA, FLEURY LFF, DAMASCENO AD. (2008). Renal dysplasia in a Boxer dog : case report. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, **60**, 1084-1088.
- BURROWS AK, MALIK R, HUNT GB. (1994). Familial polycystic kidney disease in bull terriers. *J. Small. Anim. Pract.*, **35**:364-369.
- CANNON AB, WESTROPP JL, RUBY AL, KASS PH. (2007). Evaluation of trends in urolith composition in cats : 5 230 cases (1985-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **231**(4):570-6.
- CANNON MJ, MACKAY AD, BARR FJ, RUDORF H, BRADLEY KJ, GRUFFYDD-JONES TJ. (2001). Prevalence of polycystic kidney disease in Persian cats in the United Kingdom. *Vet. Rec.* **149**(14):409-11.
- CARMICHAEL N, LEE J, GIGER U. (2014). Fanconi syndrome in dog in the UK. *Vet Rec.*, **174**(14):357-8.
- CASAL ML, GIGER U, BOVEE KC, PATTERSON DF. (1995). Inheritance of cystinuria and renal defect in Newfoundlands. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **207**(12):1585-9.
- CASAL ML, DAMBACH DM, MEISTER T, JEZYK PF, PATTERSON DF, HENTHORN PS. (2004). Familial glomerulonephropathy in the Bullmastiff. *Vet. Pathol.*, **41**(4):319-25.
- CHANDLER ML, ELWOOD C, MURPHY KF, GAJANAYAKE I, SYME HM. (2007). Juvenile nephropathy in 37 Boxer dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, **48**(12):690-4.
- CHEW DJ, DIBARTOLA SP, BOYCE JT, GASPER PW. (1982). Renal amyloidosis in related Abyssinian cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **181**(2):139-42.
- CHEW DJ, DIBARTOLA SP, BOYCE JT, HAYES HM, BRACE JJ. (1983). Juvenile renal disease in Doberman Pinscher dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **182**(5):481-5.
- CHEW DJ, DIBARTOLA SP, SCHENCK PA. (2011). *Canine and feline nephrology and urology*. 2nd ed. St Louis, Saunders-Elsevier. 526 p.
- CLARKSON CE, FLETCHER TF. (2011). Anatomy of the kidney and proximal ureter. In : Bartges J, Polzin DJ. (editors). In : *Nephrology and Urology of Small Animals*. Oxford, Wiley-Blackwell. 3-9.
- CLEMENTS CA, ROGERS KS, GREEN RA, LOY JK. (1995). Splenic vein thrombosis resulting in acute anemia: an unusual manifestation of nephrotic syndrome in a Chinese shar pei with reactive amyloidosis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **31**(5):411-5.
- COMBRISSE H. (2010). Physiologie de l'appareil urinaire. ENVA. UE physiologie.

- COOK SM, DEAN DF, GOLDEN DL, WILKINSON JE, MEANS TL. (1993). Renal failure attributable to atrophic glomerulopathy in four related rottweilers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **202**(1):107-9.
- CORK LC, MORRIS JM, OLSON JL, KRAKOWKA S, SWIFT AJ, WINKELSTEIN JA. (1991). Membranoproliferative glomerulonephritis in dogs with a genetically determined deficiency of the third component of complement. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **60**(3):455-70.
- COSENZA SF, SEELY JC. (1986). Generalized nodular dermatofibrosis and renal cystadenocarcinomas in a German shepherd dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **189**(12):1587-90.
- COX ML, LEES GE, KASHTAN CE, MURPHY KE. (2003). Genetic cause of X-linked Alport syndrome in a family of domestic dogs. *Mamm Genome*. Jun;**14**(6):396-403.
- CRESPEAU FL. (2006). Pathologie des substances interstitielles/ Pathologie des systèmes pigmentaires. ENVA, UP anatomie pathologique vétérinaire.
- CRIBADO-FORNELIO A, BULING A, BARBA-CARRETERO JC. (2009). Identification of feline polycystic kidney disease mutation using fret probes and melting curve analysis. *Res. Vet. Sci.*, **86**(1):88-90.
- CROWELL WA, HUBBELL JJ, RILEY JC. (1979). Polycystic renal disease in related cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **175**(3):286-8.
- DANPURE CJ, JENNINGS PR, MISTRY J, CHALMERS RA, McKERRELL RE, BLAKEMORE WF *et al.* (1989). Enzymological characterization of a feline analogue of primary hyperoxaluria type 2: a model for the human disease. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **12**(4):403-14.
- DARRIGRAND-HAAG RA, CENTER SA, RANDOLPH JF, LEWIS RM, WOOD PA. (1996). Congenital Fanconi syndrome associated with renal dysplasia in 2 Border Terriers. *J. Vet. Intern. Med.* **10**(6):412-9.
- DAVIDSON AG, BELL RJ, LEES GE, KASHTAN CE, DAVIDSON GS, MURPHY KE. (2007). Genetic cause of autosomal recessive hereditary nephropathy in the English Cocker Spaniel. *J. Vet. Intern. Med.*, **21**(3):394-401.
- DE LORENZI D, BERNARDINI M, PUMAROLA M. (2005). Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in a cat. *J. Feline Med. Surg.*, **7**(6):357-61.
- DE MORAIS HS, DIBARTOLA SP, CHEW DJ. (1996). Juvenile renal disease in golden retrievers: 12 cases (1984-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **209**(4):792-7.
- DEGUEURCE C, ROBERT C. (2010). Reins et voies urinaires. ENVA.
- DESCHAMPS JY. (2001). Le syndrome néphrotique chez le chien et le chat. *Point Vet.* **32** :80-87.
- DIBARTOLA SP, BENSON D. (1989). The pathogenesis of reactive systemic amyloidosis. *J.Vet.Intern.Med.*, **3**(1),31-41.
- DIBARTOLA SP, CHEW DJ, BOYCE JT. (1983). Juvenile renal disease in related Standard Poodles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **183**(6):693-6.

- DIBARTOLA SP, BENSON MD, DWULET FE, CORNACOFF JB. (1985). Isolation and characterization of amyloid protein AA in the Abyssinian cat. *Lab. Invest.*, **52**(5):485-9.
- DIBARTOLA SP, TARR MJ, BENSON MD. (1986a). Tissue distribution of amyloid deposits in Abyssinian cats with familial amyloidosis. *J. Comp. Pathol.*, **96**(4):387-98.
- DIBARTOLA SP, HILL RL, FECHHEIMER NS, POWERS JD. (1986b). Pedigree analysis of Abyssinian cats with familial amyloidosis. *Am. J. Vet. Res.*, **47**(12):2666-8.
- DIBARTOLA SP, TARR MJ, PARKER AT, POWERS JD, PULTZ JA. (1989a). Clinicopathologic findings in dogs with renal amyloidosis: 59 cases (1976-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **195**(3):358-64.
- DIBARTOLA SP, REITER JA, CORNACOFF JB, KOCIBA GJ, BENSON MD. (1989b). Serum Amyloid A protein concentration measured by radial immunodiffusion in Abyssinian and non-Abyssinian cats. *Am. J. Vet. Res.*, **50**(8):1414-7.
- DIBARTOLA SP, TARR MJ, WEBB DM, GIGER U. (1990). Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **197**(4):483-7.
- DIBARTOLA SP, CHEW DJ, HORTON ML. (1991). Cystinuria in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **198**(1):102-4.
- DIBARTOLA SP. (1995). Renal amyloidosis. In: OSBORNE CA, FINCO DR. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore, William and Wilkins, 1995, 400-415.
- DIBARTOLA SP, EATON KA, RAYMOND MM, BILLER DS, WELLMAN ML, RADIN MJ. (1999). Autosomal dominant Polycystic kidney disease in Persian cats. *Fel. pract.* supplement 11, 24.
- DOGENES. [en ligne], [www.dogenes.com], (consulté le 08/03/15).
- DOMANJKO-PETRIC A, CERNEC D, COTMAN M. (2008). Polycystic kidney disease: a review and occurrence in Slovenia with comparison between ultrasound and genetic testing. *J. Feline Med. Surg.*, **10**(2):115-9.
- DURIEUX F, BARTHEZ. (2001). Maladie polykystique rénale féline. *Action vet*, n°1573, 29-33.
- EASLEY JR, BREITSCHWERDT DB. (1976). Glucosuria associated with renal tubular dysfunction in three Basenji dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **168**(10):938-43.
- EATON KA, BILLER DS, DIBARTOLA SP, RADIN MJ, WELLMAN ML. (1997). Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-cross cats. *Vet. Pathol.*, **34**(2):117-26.
- ELLIOT J, GRAUER GF, (2007) *BSAVA Manual of canine and feline nephrology*. 2nd edition. Gloucester, British Small Animal Veterinary Association, 312p.
- ERIKSEN K, GRONDALEN J. (1984). Familial renal disease in soft-coated Wheaten terriers. *J. Small. Anim. Pract.*, **25**,489-500.
- ESCOLAR E, PEREZ-ALENZA D, DIAZ M, RODRIGUEZ A. (1993). Canine Fanconi Syndrome. *J. Small. Anim. Pract.*, **34**,567-570.

- EVANS JP, BRINKHOUS KM, BRAYER GD, REISNER HM, HIGH KA. (1989). Canine hemophilia B resulting from a point mutation with unusual consequences. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.*, **86**(24):10095-9.
- FELKAI C, VOROS K, VRABELY T, VETESI F, KARSAI F, PAPP L. (1997). Ultrasonographic findings of renal dysplasia in cocker spaniels: eight cases. *Acta Vet. Hung.*, **45**(4):397-408.
- FLEGEL T, FREISTADT R, HAIDER W. (1998). Xanthine urolithiasis in a dachshund. *Vet. Rec.*, **143**(15):420-3.
- FONT A, FERRER L, CLOSA JM, MASCORT J. (1991). Renal dysplasia in a Brie Sheepdog. *J. Small Anim. Pract.*, **32**, 640-642.
- FONTAINE JJ. (2012). Lésions de l'appareil urinaire. ENVA, UP anatomie pathologique vétérinaire.
- GENDRON K, OWCZAREK-LIPSKA M, LANG J, LEEB T. (2013). Maine Coon renal screening: ultrasonographical characterisation and preliminary genetic analysis for common genes in cats with renal cysts. *J. Feline Med. Surg.*, **15**(12):1079-85.
- GENEFAST. [en ligne], [<http://www.genefast.com/>], (consulté le 05/03/2015).
- GENINDEXE. La génétique à votre service. [en ligne], [www.genindexe.com], (consulté le 02/03/15).
- GHARAHKHANI P, O'LEARY CA, KYAW-TANNER M, STURM RA, DUFFY DL. (2011). A non-synonymous mutation in the canine Pkd1 gene is associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in Bull Terriers. *PLoS One.*, **6**(7):e22455.
- GODFREY DR, DAY MJ. (1998). Generalised amyloidosis in two Siamese cats : spontaneous liver haemorrhage and chronic renal failure. *J. Small Anim. Pract.*, **39**(9):442-7.
- GOLDSTEIN RE, NARALA S, SABET N, GOLDSTEIN O, McDONOUGH SP. (2009). Primary hyperoxaluria in cats is caused by a mutation in the feline GRHPR gene. *J. Hered.*, **100** (Suppl. 1):S2-S7.
- GOW AG, FAIRBANKS LD, SIMPSON JW, JACINTO AM, RIDYARD AE. (2011). Xanthine urolithiasis in a Cavalier King Charles Spaniel. *Vet. Rec.*, **169**(8):209.
- GRAHN RA, BILLER DS, YOUNG AE, ROE BA, QIN B, LYONS LA. (2004). Genetic testing for feline polycystic kidney disease. *Anim. Genet.* **35**(6):503-4.
- GRECO DS. (2001). Congenital and inherited renal disease of small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **31**(2):393-9.
- GREER KA, HIGGINS MA, COX ML, RYAN TP, BERRIDGE BR, KASHTAN CE *et al.* (2006). Gene expression analysis in a canine model of X-linked Alport syndrome. *Mamm Genome.*, **17**(9):976-90.
- GRUYS E, VAN DE STADT M, BLOCK JJ, TOOTEN PCJ, VAN DER LINDESIPMAN JS. (1999). Feline amyloidosis. *Fel. Pract*, supplément 1999,15.
- HARNEVIK L, HOPPE A, SODERKVIST P. (2006). SLC7A9 cDNA cloning and mutational analysis of SLC3A1 and SLC7A9 in canine cystinuria. *Mamm Genome.*, **17**(7):769-76.

- HAYEM G. (2013). Chinese Shar-Pei dogs: a model for human Mediterranean fever? *Joint Bone Spine.*, **80**(4):353-4.
- HELPS C, TASKER S, HARLEY R. (2007a). Correlation of the feline PKD1 genetic mutation with cases of PKD diagnosed by pathological examination. *Exp. Mol. Pathol.*, **83**(2):264-8.
- HELPS C, TASKER S, BARR FJ, WILLS SJ, GRUFFYDD-JONES TJ. (2007b) Detection of the single nucleotide polymorphism causing feline autosomal-dominant polycystic kidney disease in Persians from the UK using a novel real-time PCR assay. *Mol. Cell. Probes.*, **21**(1):31-4.
- HENTHORN PS, LIU J, GIDALEVICH T, FANG J, CASAL ML, PATTERSON DF *et al.* (2000). Canine cystinuria: polymorphism in the canine SLC3A1 gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *Hum. Genet.*, **107**(4):295-303.
- HOOD JC, CRAIG AJ. (1994). Hereditary nephritis in a miniature bull terrier. *Vet. Rec.*, **135**(6):138-40.
- HOOD JC, ROBINSON WF, HUXTABLE CR, BRADLEY JS, SUTHERLAND RJ, THOMAS MA. (1990). Hereditary nephritis in the bull terrier: evidence for inheritance by an autosomal dominant gene. *Vet. Rec.*, **126**(18):456-9.
- HOOD JC, ROBINSON WF, CLARK WT, SUTHERLAND RJ, JAMES I, THOMAS MAB *et al.* (1991). Proteinuria as an indicator of early renal disease in Bull terriers with hereditary nephritis. *J. Small Anim. Pract.*, **32**,241-248.
- HOOD JC, SAVIGE J, HENDTLASS A, KLEPPEL MM, HUXTABLE CR, ROBINSON WF. (1995). Bull terrier hereditary nephritis: a model for autosomal dominant Alport syndrome. *Kidney Int.*, **47**(3):758-65.
- HOOD JC, DOWLING J, BERTRAM JF, YOUNG RJ, HUXTABLE C, ROBINSON W *et al.* (2002a). Correlation of histopathological features and renal impairment in autosomal dominant Alport syndrome in Bull terriers. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **17**(11):1897-908.
- HOOD JC, HUXTABLE C, NAITO I, SMITH C, SINCLAIR R, SAVIGE J. (2002b). A novel model of autosomal dominant Alport syndrome in Dalmatian dogs. *Nephrol Dial Transplant.*, **17**(12):2094-8.
- HOPPE A, KARLSTAM E. (2000). Renal dysplasia in boxers and Finnish harriers. *J. Small Anim. Pract.*, **41**(9):422-6.
- HOPPE A, SWENSON L, JONSSON L, HEDHAMMAR A. (1990). Progressive nephropathy due to a renal dysplasia in shih tzu dogs in Sweden. *J. Small Anim. Pract.*, **31**:83-91.
- HOPPE A, DENNEBERG T, JEPPSSON JO, KAGEDAL B. (1993). Urinary excretion of amino acids in normal and cystinuric dogs. *Br. Vet. J.*, **149**(3):253-68.
- HOOPER AN, ROBERTS BK. (2011). Fanconi syndrome in four non-basenji dogs exposed to chicken jerky treats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **47**(6):e178-87.
- HOSTUTLER RA, DIBARTOLA SP, EATON KA. (2004). Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **224**(10):1611-14.

- HOUSTON DM, MOORE AE. (2009). Canine and feline urolithiasis: examination of over 50 000 urolith submissions to the Canadian veterinary urolith centre from 1998 to 2008. *Can. Vet. J.*, **50**(12):1263-8.
- HOUSTON DM, MOORE AE, FAVRIN MG, HOFF B. (2003). Feline urethral plugs and bladder uroliths : a review of 5484 submissions 1998-2003. *Can. Vet. J.*, **44**(12):974-7.
- HSU BY, McNAMARA PD, MAHONEY SG, FENSTERMACHER EA, REA CT, BOVEE KC *et al.* (1992). Membrane fluidity and sodium transport by renal membranes from dogs with spontaneous idiopathic Fanconi syndrome. *Metabolism.*, **41**(3):253-9.
- HSU BY, WEHRLI SL, YANDRASITZ JR, FENSTERMACHER EA, PALMIERI MJ, REA CT *et al.* (1994). Renal brush border membrane lipid composition in Basenji dogs with spontaneous idiopathic Fanconi syndrome. *Metabolism.*, **43**(9):1073-8.
- JACINTO AM, MELLANBY RJ, CHANDLER M, BOMMER NX, CARRUTHERS H, FAIRBANKS LD *et al.* (2013). Urine concentrations of xanthine, hypoxanthine and uric acid in UK Cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim. Pract.*, **54**(8):395-8.
- JAENKE RS, ALLEN TA. (1986). Membranous nephropathy in the dog. *Vet. Pathol.*, **23**(6):718-33.
- JAMIESON PM, CHANDLER ML. (2001). Transient renal tubulopathy in a Labrador retriever. *J. Small Anim. Pract.*, **42**(11):546-9.
- JANSEN B, THORNER PS, SINGH A, PATTERSON JM, LUMSDEN JH, VALLI VE *et al.* (1984). Animal model of human disease: hereditary nephritis in Samoyed dogs. *Am. J. Pathol.*, **116**(1):175-8.
- JANSEN B, THORNER P, BAUMAL R, VALLI V, MAXIE MG, SINGH A. (1986a). Samoyed hereditary glomerulopathy (SHG). Evolution of splitting of glomerular capillary basement membranes. *Am. J. Pathol.*, **125**(3):536-45.
- JANSEN BS, TRYPHONAS L, WONG J, THORNER P, MAXIE MG, VALLI VE *et al.* (1986b). Mode of inheritance of Samoyed hereditary glomerulopathy: an animal model for hereditary nephritis in humans. *J. Lab. Clin. Med.*, **107**(6):551-5.
- JANSEN BS, VALLI VE, THORNER PS, BAUMAL R. (1987a). Scanning electron microscopy of cellular and acellular glomeruli of male dogs affected with Samoyed hereditary glomerulopathy and a carrier female. *Can. J. Vet. Res.*, **51**(4):475-80.
- JANSEN B, VALLI VE, THORNER P, BAUMAL R, LUMSDEN JH. (1987b). Samoyed hereditary glomerulopathy: serial, clinical and laboratory (urine, serum biochemistry and hematology) studies. *Can. J. Vet. Res.*, **51**(3):387-93.
- JONASDOTTIR TJ, MELLERSH CS, MOE L, HEGGEBO R, GAMLEM H, OSTRANDER EA *et al.* (2000). Genetic mapping of a naturally occurring hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **97**(8):4132-7.
- JONES BR, GETHING MA, BADCOE LM, PAULI JV, DAVIES E. (1989). Familial progressive nephropathy in young Bull Terriers. *N Z Vet J.*, **37**(2):79-82.

- JONHSON GS, FARIAS FH, MHLANGA-MUTANGADURA T, TAYLOR JF, O'BRIEN DP, SCHNABEL RD. (2012) Whole genome sequencing reveals a deletion of the last exon of *FAN1* in Basenji dogs with adult-onset Fanconi syndrome. In : *International Conference on the Advances in Canine in Feline Genomics in Hereditary Diseases May 2012*. [<http://www.ashg.org/2012meeting/abstracts/fulltext/f120120236.htm>], (consulté le 02/03/15).
- KARMI N, BROWN EA, HUGHES SS, McLAUGHLIN B, MELLERSH CS, BIOURGE V et al. (2010a). Estimated frequency of the canine hyperuricosuria mutation in different dog breeds. *J. Vet. Intern. Med.*, **24**(6):1337-42.
- KARMI N, SAFRA N, YOUNG A, BANNASCH DL. (2010b). Validation of a urine test and characterization of the putative genetic mutation for hyperuricosuria in Bulldogs and Black Russian Terriers. *Am. J. Vet. Res.*, **71**(8):909-14.
- KERL EM. (2010). Renal tubular diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC. (editors). *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat*. Vol.1. 7th ed., St Louis, Saunders-Elsevier. 2062-2068.
- KERLIN RL, VAN WINKLE TJ. (1995). Renal dysplasia in golden retrievers. *Vet. Pathol.*, **32**(3):327-9.
- KOEMAN JP, BIEWENGA WJ, GRUYS E. (1994). Proteinuria associated with glomerulosclerosis and glomerular collagen formation in three Newfoundland dog littermates. *Vet. Pathol.*, **31**(2):188-93.
- KOLBJORNSEN O, HEGGELUND M, JANSEN JH. (2008). End-stage kidney disease probably due to reflux nephropathy with segmental hypoplasia (Ask-Upmark kidney) in young Boxer dogs in Norway. A retrospective study. *Vet. Pathol.*, **45**(4):467-74.
- KUCERA J, BULKOVA T, RYCHLA R, JAHN P. (1997). Bilateral xanthine nephrolithiasis in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, **38**(7):302-5.
- LABOKLIN. Labor für klinische Diagnostik. [en ligne], [www.laboklin.de]. (Consulté le 01/03/15).
- LACAVE R, LARSEN CJ, ROBERT J. (2005). *Cancérologie fondamentale*. Paris, John Libbey Eurotext, 460p.
- LANGSTON C, GISSELMAN K, PALMA D, McCUE J (2008). Diagnosis of urolithiasis. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, **30**(8):447-50.
- LATRUFFE N, BLEICHER-BARDELETTI F, DUCLOS B et al. (2014). *Biochimie : tout le cours en fiche*. Paris, Dunod, 528 p.
- LAVOUE R, VAN DER LUGT JJ, DAY MJ, GEORGES M, BUSONI V, MERVEILLE AC et al. (2010). Progressive juvenile glomerulonephropathy in 16 related French Mastiff (Bordeaux) dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **24**(2):314-22.
- LEE YJ, CHEN HY, HSU WL, OU CM, WONG ML. (2010a). Diagnosis of feline polycystic kidney disease by a combination of ultrasonographic examination and PKD1 gene analysis. *Vet. Rec.*, **167**(16):614-8.

- LEE YJ, CHEN HY, WONG ML, HSU WL. (2010b). Molecular detection of autosomal-dominant feline polycystic kidney disease by multiplex amplification refractory mutation system polymerase chain reaction. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **22**(3):424-8.
- LEES GE. (1996). Congenital renal diseases. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **26**(6):1379-99.
- LEES GE. (2010). Familial renal disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC. (editors). *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat.* Vol.1. 7th ed., St Louis, Saunders-Elsevier. 2058-2062.
- LEES GE. (2013). Kidney diseases caused by glomerular basement membrane type IV collagen defects in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, **23**(2):184-93.
- LEES GE, WILSON PD, HELMAN RG, HOMCO LD, FREY MS. (1997). Glomerular ultrastructural findings similar to hereditary nephritis in 4 English cocker spaniels. *J. Vet. Intern. Med.*, **11**(2):80-5.
- LEES GE, HELMAN RG, HOMCO LD, MILLICHAMP NJ, HUNTER JF, FREY MS. (1998a). Early diagnosis of familial nephropathy in English cocker spaniels. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **34**(3):189-95.
- LEES GE, HELMAN RG, KASTHAN CE, MICHAEL AF, HOMCO LD, MILLICHAMP NJ *et al.* (1998b). A model of autosomal recessive Alport syndrome in English cocker spaniel dogs. *Kidney Int.*, **54**(3):706-19.
- LEES GE, HELMAN RG, KASHTAN CE, MICHAEL AF, HOMCO LD, MILLICHAMP NJ *et al.* (1999). New form of X-linked dominant hereditary nephritis in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **60**(3):373-83.
- LEKCHAROENSUK C, LULICH JP, OSBORNE CA, KOEHLER LA, URLICH LK, CARPENTER KA *et al.* (2000). Association between patient-related factors and risk of calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **217**(4):520-5.
- LINGAAS F, COMSTOCK KE, KIRKNESS EF, SORENSEN A, AARSKAUG T, HITTE C *et al.* (2003). A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Hum. Mol. Genet.*, **12**(23):3043-53.
- LITTMAN MP, DAMBACH DM, VADEN SL, GIGER U. (2000). Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 cases (1983-1997). *J. Vet. Intern. Med.*, **14**(1):68-80.
- LITTMAN MP, WILEY CA, RADUCHA MG, HENTHORN PS. (2013). Glomerulopathy and mutations in NPHS1 and KIRREL2 in soft-coated Wheaten Terrier dogs. *Mamm. Genome.*, **24**(3-4):119-26.

- LIUM B, MOE L. (1985). Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German shepherd dog: macroscopic and histopathologic changes. *Vet. Pathol.*, **22**(5):447-55.
- LOBETTI RG, PEARSON J, JIMENEZ M. (1996). Renal dysplasia in a Rhodesian ridgeback dog. *J. Small Anim. Pract.*, **37**(11):552-5.
- LOEVEN KO. (1994). Spontaneous hepatic ruptures secondary to amyloidosis in Chinese Shar-pei. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **30**:577-579.
- LOW WW, UHL JM, KASS PH, RUBY AL, WESTROPP JL. (2010). Evaluation of trends in urolith composition and characteristics of dogs with urolithiasis : 25,499 cases (1985-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **236**(2):193-200.
- LYONS LA, BILLER DS, ERDMAN CA, LIPINSKI MJ, YOUNG AE, ROE BA *et al.* (2004). Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**(10):2548-55.
- MACDOUGALL DF, COOK T, STEWARD AP, CATTELL V. (1986). Canine chronic renal disease: Prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. *Kidney International*, **29** :1144—1151.
- MACDOUGALL DF, NASH AS, CATTANACH BM. (1987). Control scheme for familial nephropathy in cocker spaniels. *Vet. Rec.*, **121**(6):134.
- McKENNA SC, CARPENTER JL. (1980). Polycystic disease of the kidney and liver in the Cairn Terrier. *Vet. Pathol.*, **17**(4):436-42.
- McKERRELL RE. (1991). Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in the cat. *Vet. Ann.*, 180-185.
- McKERRELL RE, BLAKEMORE WF, HEATH MF, PLUMB J, BENNETT MJ, POLLITT RJ *et al.* (1989). Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in the cat: a newly recognised inherited disease. *Vet. Rec.*, **125**(2):31-4.
- McNAMARA PD, REA CT, BOVEE KC, REYNOLDS RA, SEGAL S. (1989). Cystinuria in dogs: comparison of the cystinuric component of the Fanconi syndrome in basenji dogs to isolated cystinuria. *Metabolism.*, **38**(1):8-15.
- MEDOW MS, REYNOLDS R, BOVEE KC, SEGAL S. (1981). Proline and glucose transport by renal membranes from dogs with spontaneous idiopathic Fanconi syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **78**(12):7769-72.
- MESCHER AL. (2009). *Junqueira's Basic Histology:Text and Atlas*. 12th ed. McGraw-Hill Medical. 480 p.
- MESTRINHO LA, GONCALVES T, PARREIRA PB, NIZA MM, HAMAIDE AJ. (2013). Xanthine urolithiasis causing bilateral ureteral obstruction in a 10-month-old cat. *J. Feline Med. Surg.*, **15**(10):911-6.
- MINKUS G, BREUER W, WANKE R, REUSCH C, LEUTERER G, BREM G. *et al.* (1994). Familial nephropathy in Bernese mountain dogs. *Vet. Pathol.*, **31**(4):421-8.

- MIYAMOTO T, WAKIZAKA S, MATSUYAMA S, BABA E, OHASHI F, KUWAMURA M et al. (1997). A control of a golden retriever with renal dysplasia. *J. Vet. Med. Sci.*, **59**(10):939-42.
- MIZUKAMI K, RAJ K, GIGER U. (2015). Feline cystinuria caused by a missense mutation in the SLC3A1 gene. *J. Vet. Intern. Med.*, **29**(1):120-125.
- MOE L, LIUM B. (1997a). Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, **38**(11):498-505.
- MOE L, LIUM B. (1997b). Computed tomography of hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas in German shepherd dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **38**(5):335-43.
- MOORE FM, THORNTON GW. (1983). Telangiectasia of Pembroke Welsh Corgi dogs. *Vet. Pathol.*, **20**(2):203-8.
- MORTON LD, SANECKI RK, GORDON DE, SOPIARZ RL, BELL JS, SAKAS PS. (1990). Juvenile renal disease in miniature schnauzer dogs. *Vet. Pathol.*, **27**(6):455-8.
- MULLER-PEDDINGHAUS R, TRAUTWEIN G. (1977). Spontaneous glomerulonephritis in dogs. I. Classification and immunopathology. *Vet. Pathol.*, **14**(1):1-13.
- MYLONAKIS ME, PATSIKAS MN, KOUTINAS AF, KAJDRYMIDOU H, PLEVRAKI K. (1999). Polycystic kidney disease in a Persian cat. *Aust. Vet. Pract.*, **29**,59-62.
- NABITY MB, LEES GE, CIANCIOLO R, BOGGESS MM, STEINER JM, SUCHODOLSKI JS. (2012). Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.*, **26**(2):282-93.
- NASH AS. (1993). Canine cystinuria-something old, something new. *Br. Vet. J.*, **149**(3):205-6.
- NASH AS, McCANDLISH IA. (1986). Chronic renal failure in young bull terriers. *Vet. Rec.*, **118**(26):735.
- NASH AS, CRESWICK JA. (1988). Familial nephropathy in soft-coated wheaten terriers. *Vet. Rec.*, **123**(25):654-5.
- NASH AS, KELLY DF, GASKELL CJ. (1984). Progressive renal disease in soft-coated Wheaten terriers :possible familial nephropathy. *J. Small Anim. Pract.*, **25**:479-487.
- NIWOLD TA, VAN DER LINDE-SIPMAN JS, MURPHY C, TOOTEN PC, GRUYS E. (1999). Familial amyloidosis in cats : Siamese and Abyssinian AA proteins differ in primary sequence and pattern of deposition. *Amyloid.*, **6**(3):205-9.
- NOONAN CH, KAY JM. (1990). Prevalence and geographic distribution of Fanconi syndrome in Basenjis in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **197**(3):345-9.

- NOWEND KL, STARR-MOSS AN, LEES GE, BERRIDGE BR, CLUBB FJ, KASHTAN CE *et al.* (2012). Characterization of the genetic basis for autosomal recessive hereditary nephropathy in the English Springer Spaniel. *J. Vet. Intern. Med.*, **26**(2):294-301.
- O'BRIEN TD, OSBORNE CA, YANO BL, BARNES DM. (1982). Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa Apso and Shih tzu dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **180**(6), 658-664.
- OHARA K, KOBAYASHI Y, TSUCHIYA N, FURUOKA H, MATSUI T. (2001). Renal dysplasia in a Shih Tzu dog in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, **63**(10):1127-30.
- O'LEARY CA, TURNER S. (2004). Chronic renal failure in an English bull terrier with polycystic kidney disease. *J. Small Anim. Pract.*, **45**(11):563-7.
- O'LEARY CA, MACKAY BM, MALIK R, EDMONDSTON JE, ROBINSON WF, HUXTABLE CR. (1999). Polycystic kidney disease in bull terriers: an autosomal dominant inherited disorder. *Aust. Vet J.*, **77**(6):361-6.
- O'LEARY CA, GHODDUSI M, HUXTABLE CR. (2002). Renal pathology of polycystic kidney disease and concurrent hereditary nephritis in Bull Terriers. *Aust. Vet. J.*, **80**(6):353-61.
- O'LEARY CA, ATWELL RB, LAING NG. (2003). No disease-associated mutations found in the coding sequence of the canine polycystic kidney disease gene 1 in Bull Terriers with polycystic kidney disease. *Anim. Genet.*, **34**(5):358-61.
- O'LEARY CA, MACKAY BM, TAPLIN RH, ATWELL RB. (2005). Auscultation and echocardiographic findings in Bull Terriers with and without polycystic kidney disease. *Aust. Vet. J.*, **83**(5):270-5.
- O'LEARY CA, DUFFY D, BIROS I, CORLEY S, SEDDON JM. (2006). Linkage analysis excludes the involvement of the canine PKD2 homologue in bull terrier polycystic kidney disease. *Anim. Genet.*, **37**(5):527-8.
- O'LEARY CA, DUFFY D, BIROS I, CORLEY S. (2009a). Linkage confirms canine *pkd1* orthologue as a candidate for bull terrier polycystic kidney disease. *Anim. Genet.*, **40**(4):543-6.
- O'LEARY CA, HE X, BOLTON JA, GOBE JA, DUFFY D. (2009b). Haplotype sharing excludes orthologous COL4A3, COL4A4 or MYH9 loci in hereditary nephritis in bull terriers. *Anim. Genet.*, **40**(2):252-3.
- OLSSON M, MEADOWS JR, TRUVE K, ROSENGREN PIELBERG G, PUPPO F, MAUCELI E *et al.* (2011). A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs. *PLoS Genet.*, **7**(3):e1001332.
- OLSSON M, TINTLE L, KIERCZAK M, PERLOSKI M, TONOMURA N, LUNDQUIST A *et al.* (2013). Thorough investigation of a canine autoinflammatory disease (AID) confirms one main risk locus and suggests a modifier locus for amyloidosis. *PLoS One.*, **8**(10):e75242.

- OMIA. Online Mendelian Inheritance in Animals. [en ligne], (mise à jour le 05/03/2015), [<http://omia.angis.org.au/>], (consulté le 06/03/15).
- ORIVET GENETIC PET CARE. [en ligne], [www.orivet.com.au], (consulté le 02/03/15).
- OSBORNE CA, LULICH JP, SANDERSON S, ROGERS Q, GIGER U. (1999a). Feline cystine urolithiasis – 18 cases. *Feline pract.* **27**, 31-32.
- OSBORNE CA, SANDERSON SL, LULICH JP, BARTGES JW, ULRICH LK, KOEHLER LA *et al.* (1999b). Canine cystine urolithiasis. Cause, detection, treatment, and prevention. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim Pract.*, **29**(1):193-211.
- OSBORNE CA, LULICH JP, LEKCHAROENSUK C, ALBASAN H, KOEHLER LA, CARPENTER KA *et al.* (2003a). Feline xanthine urolithiasis : a newly recognised cause of feline lower urinary tract disease. Proceedins of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Charlotte, 4-8 Juin, p.781-782.
- OSBORNE CA, LULICH JP, ALBASAN H, LEKCHAROENSUK C, CARPENTER KA *et al.* (2003b). The role of nutrition in management of lower urinary tract disorders. Proceedins of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Charlotte, 4-8 Juin, p.6.
- OSBORNE CA, LULICH JP, KRUGER JM, ULRICH LK, KOEHLER LA. (2009). Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urthral plugs from 1981 to 2007 : perspectives from the minnesota urolith center. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **39**(1):183-97.
- PAEPE D, SAUNDERS JH, BAVEGEMS V, PAES G, PEELMEN LJ, MAKAY C *et al.* (2012). Screening of Ragdoll cats forkidney disease : a retrospective evaluation. *J. Small Anim. Pract.*, **53**(10):572-7.
- PAEPE D, BAVEGEMS V, COMBES A, SAUNDERS JH, DAMINET S. (2013). Prospective evaluation of healthy Ragdoll cats for chronic kidney disease by routine laboratory parameters and ultrasonography. *J. Feline Med. Surg.*, **15**(10):849-57.
- PAW PRINT GENETIC. A division of Genetic Veterinary Science. [en ligne], [www.pawprintgenetics.com]. (consulté le 01/03/15).
- PEETERS D, CLERCX C, MICHIELS L, DESMECHT D, SNAPS F, HENROTEAUX M *et al.* (2000). Juvenile nephropathy in a Boxer, a Rottweiler, a Collie and an Irish Wolfhound. *Aust. Vet. J.*, **78**(3):162-5.
- PENNGEN. *Welcome to PennGen Laboratories* [en ligne] [<http://research.vet.upenn.edu/penngen>] (consulté le 08/05/15).
- PENNVET. [en ligne], [www.vet.upenn.edu] (consulté le 01/03/15).
- PERRY W. (1995). Generalized nodular dermatofibrosis and renal cystadenoma in a series of 10 closely related German Shepherd dogs. *Aust. Vet. Pract.*, **25**, 90-93.
- PICUT CA, LEWIS RM. (1987a). Juvenile renal disease in the Doberman Pinscher: ultra-structural changes of the glomerular basement membrane. *J. Comp. Pathol.*, **97**(5):587-96.

- PICUT CA, LEWIS RM. (1987b). Microscopic features of canine renal dysplasia. *Vet. Pathol.*, **24**(2):156-63.
- PIRSALU K, McLEAN R, ZUBER R, BANNISTER K, PENGLIS S., BELLEN J *et al.* (1994). Role of I-123 serum amyloid protein in the detection of familial amyloidosis in Oriental cats. *J. Small Anim. Pract.*, **35**, 581-586.
- PODELL M, DIBARTOLA SP, ROSOL TJ. (1992). Polycystic kidney disease and renal lymphoma in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **201**(6):906-9.
- POTTER JS, McSPORRAN KD, JAMES MP. (1985). A suspected case of familial nephropathy in the Cocker Spaniel. *N Z Vet. J.*, **33**(5):65-6.
- RAO VH, LEES GE, KASHTAN CE, NEMORI R, SINGH RK, MEEHAN DT *et al.* (2003). Increased expression of MMP-2, MMP-9 (type IV collagenases/gelatinases), and MT1-MMP in canine X-linked Alport syndrome (XLAS). *Kidney Int.*, **63**(5):1736-48.
- RAWDON TG. (2001). Juvenile nephropathy in a Samoyed bitch. *J. Small Anim. Pract.*, **42**(5):235-8.
- REUSCH C, HOERAUF A, LECHNER J, KIRSCH M, LEUTERER G, MINKUS G *et al.* (1994). A new familial glomerulonephropathy in Bernese mountain dogs. *Vet. Rec.*, **134**(16):411-5.
- RHA JY, LABATO MA, ROSS LA, BREITSCHWERDT E, ALROY J. (2000). Familial glomerulonephropathy in a litter of beagles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **216**(1):46-50.
- RIVAS AL, TINTLE L, KIMBALL ES, SCARLETT J, QUIMBY FW. (1992). A canine febrile disorder associated with elevated interleukin-6. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **64**(1):36-45.
- RIVAS AL, TINTLE L, MEYERS-WALLEN V, SCARLETT JM, VAN TASSELL CP, QUIMBY FW. (1993). Inheritance of renal amyloidosis in Chinese Shar-pei dogs. *J. Hered.*, **84**(6):438-42.
- ROBINSON WF, HUXTABLE CR, GOODING JP. (1985). Familial nephropathy in cocker spaniels. *Aust. Vet. J.*, **62**(4):109-12.
- ROBINSON WF, SHAW SE, STANLEY B, HUXTABLE CR, WATSON AD, FRIEND SE *et al.* (1989). Chronic renal disease in bull terriers. *Aust. Vet. J.*, **66**(7):193-5.
- ROE K, PRATT A, LULICH J, OSBORNE C, SYME HM. (2012). Analysis of 14,008 uroliths from dogs in the UK over a 10-year period. *J. Small Anim. Pract.*, **53**(11):634-40.
- ROELS S, SCHOOF S, DUCATELLE R. (1997). Juvenile nephropathy in a Weimaraner dog. *J. Small Anim. Pract.*, **38**(3):115-8.
- SAFRA N, LING GV, SCHAIBLE RH, BANNASCH DL. (2005). Exclusion of urate oxidase as a candidate gene for hyperuricosuria in the Dalmatian dog using an interbreed backcross. *J. Hered.*, **96**(7):750-4.
- SAFRA N, SCHAIBLE RH, BANNASCH DL. (2006). Linkage analysis with an interbreed backcross maps Dalmatian hyperuricosuria to CFA03. *Mamm. Genome.*, **17**(4):340-5.

- SCHAIBLE RH (1986). Genetic predisposition to purine uroliths in Dalmatian dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **16**(1):127-31.
- SCHULZE C, MEYER HP, BLOK AL, SCHIPPER K, VAN DER INGH TS. (1998). Renal dysplasia in three young adult Dutch kooiker dogs. *Vet. Q.*, **20**(4):146-8.
- SCHWEIGHAUSER A, HOWARD J, MALIK Y, FRANCEY T. (2009). Xanthinuria in a domestic shorthair cat. *Vet. Rec.*, **164**(3):91-2.
- SEGEV G, COWGILL LD, JESSEN S, BERKOWITZ A, MOHR CF, AROCH I. (2012). Renal amyloidosis in dogs: a retrospective study of 91 cases with comparison of the disease between Shar-Pei and non-Shar-Pei dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **26**(2):259-68.
- SEILER GS, RHODES J, CIANCIOLO R, CASAL ML. (2010). Ultrasonographic findings in Cairn Terriers with preclinical renal dysplasia. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **51**(4):453-7.
- SETTLES EL, SCHMIDT D. (1994). Fanconi syndrome in a Labrador retriever. *J. Vet. Intern. Med.*, **8**(6):390-3.
- SEWELL AC. (2006). Feline primary hyperoxaluria. *J. Feline Med. Surg.*, **8**(4):290.
- SIMKIN PA. (2005). The Dalmatian defect: a hepatic endocrinopathy of urate transport. *Arthritis Rheum.*, **52**(8):2257-62.
- SINOWATZ F. (2010). Development of the urogenital system. In: Hyttel P, Sinowatz F, Vejlsted M. (editors). *Essential of domestic animal embryology*. Edinburgh, Saunders-Elsevier, 252-285.
- STEBBINS KE. (1989). Polycystic disease of the kidney and liver in an adult Persian cat. *J. Comp. Pathol.*, **100**(3):327-30.
- STRACHAN T, READ AP. (1998). *Génétique moléculaire humaine*. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 510p.
- SUZUKI T, UETSUKA K, DOI K, NUNOYA T. (2012). A case of renal oxalosis in a 3-month-old cat raised under controlled conditions. *J. Vet. Med. Sci.*, **74**(3):381-4.
- TAKIAR V, CAPLAN MJ. (2011). Polycystic kidney disease : Pathogenesis and potential therapies. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1812**(10):1337-43.
- TESTAULT I. (2001). La maladie polykystique du chat persan. Numéro spécial urologie et néphrologie des carnivores domestiques. *Point Vet.*, 88-90.
- THORNER P, JANSEN B, BAUMAL R, VALLI VE, GOLDBERGER A. (1987). Samoyed hereditary glomerulopathy. Immunohistochemical staining of basement membranes of kidney for laminin, collagen type IV, fibronectin, and Goodpasture antigen, and correlation with electron microscopy of glomerular capillary basement membranes. *Lab. Invest.*, **56**(4):435-43.
- THORNER PS, BAUMAL R, BINNINGTON A, VALLI VE, MARRANO P, CLARKE H. (1989a). The NC1 domain of collagen type IV in neonatal dog glomerular basement membranes: Significance in Samoyed hereditary nephropathy. *Am. J. Pathol.*, **134**:1047-1054.

- THORNER PS, BAUMAL R, VALLI VE, MAHURAN D, McINNES R, MARRANO P (1989b). Abnormalities in the NC1 domain of collagen type IV in GBM in canine hereditary nephritis. *Kidney Int.*, **35**, 843-850.
- THORNER PS, ZHENG K, KALLURI R, JACOBS R, HUDSON BG. (1996). Coordinate gene expression of the alpha3, alpha4, and alpha5 chains of collagen type IV. Evidence from a canine model of X-linked nephritis with a COL4A5 gene mutation. *J. Biol. Chem.*, **271**(23):13821-8.
- TREACHER RJ. (1964). The aetiology of canine cystinuria. *Biochem. J.*, **90**(3):494-8.
- TSUCHIDA S, KAGI A, KOYAMA H, TAGAWA M. (2007). Xanthine urolithiasis in a cat: a case report and evaluation of a candidate gene for xanthine dehydrogenase. *J. Feline Med. Surg.*, **9**(6):503-8.
- VADEN SL. (2010). Glomerular diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC. (editors). Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. Vol.1. 7th ed., St Louis, Saunders-Elsevier. 2021-2036.
- VADEN SL, LITTMAN MP, CIANCIOLO RE. (2013). Familial renal disease in soft-coated wheaten terriers. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, **23**(2):174-83.
- VAN DER LINDE-SIPMAN JS, NIEWOLD TA, TOOTEN PC, DE NEIJS-BACKER M, GRUYS E. (1997). Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **56**(1-2):1-10.
- VAN ZUILEN CD, NICKEL RF, VAN DIJK TH, REIJNGOUD DJ. (1997). Xanthinuria in a family of Cavalier King Charles spaniels. *Vet. Q.*, **19**(4):172-4.
- VETGEN. Veterinary Genetic services [en ligne], [www.vetgen.com], (consulté le 01/03/15).
- VETOGENE. [en ligne], [http://www.vetogene.com], (consulté le 07/03/15).
- VIDGREN G, VAINIO-SIUKOLA K, HONKASALO S, DILLARD K, ANTILLA M, VAUHKONEN H. (2011). Primary hyperoxaluria in Coton de Tulear. *Anim. Genet.*, **43**(3):356-61.
- VILAFRANCA M, FERRER L. (1994). Juvenile nephropathy in Alaskan Malamute littermates. *Vet. Pathol.*, **31**(3):375-7.
- WAKAMATSU N, SURDYK K, CARMICHAEL KP, BROWN CA. (2007). Histologic and ultrastructural studies of juvenile onset renal disease in four Rottweiler dogs. *Vet. Pathol.*, **44**(1):96-100.
- WHITE RN, TICK NT, WHITE HL. (1997). Naturally occurring xanthine urolithiasis in a domestic shorthair cat. *J. Small Anim. Pract.*, **38**(7):299-301.
- WHITELEY MH. (2014). Allelic variation in the canine Cox-2 promoter causes hypermethylation of the canine Cox-2 promoter in clinical cases of renal dysplasia. *Clin. Epigenetics.*, **6**(1):7.

- WHITELEY MH, BELL JS, ROTHMAN DA. (2011). Novel allelic variants in the canine cyclooxygenase-2 (Cox-2) promoter are associated with renal dysplasia in dogs. *PLoS One.*, **6**(2):e16684.
- WILCOCK BP, PATTERSON JM. (1979). Familial glomerulonephritis in Doberman pinscher dogs. *Can. Vet. J.*, **20**(9):244-9.
- WILLS SJ, BARRET EL, BARR FJ, BRADLEY KJ, HELPS CR, CANNON MJ *et al.* (2009). Evaluation of the repeatability of ultrasound scanning for detection of feline polycystic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.*, **11**(12):993-6.
- YEARLEY JH, HANCOCK DD, MEALEY KL. (2004). Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **225**(3):377-83.
- YOUNG AE, BILLER DS, HERRGESELL EJ, ROBERTS HR, LYONS LA. (2005). Feline polycystic kidney disease is linked to the PKD1 region. *Mamm. Genome.*, **16**(1):59-65.
- ZHENG K, THORNER PS, MARRANO P, BAUMAL R, McINNES RR. (1994). Canine X chromosome-linked hereditary nephritis: a genetic model for human X-linked hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the alpha 5 chain of collagen type IV. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **91**(9):3989-93.
- ZUBER RM. (1993). Systemic amyloidosis in oriental and siamese cats. *Aust. Vet. Practit.*, **23**(2):6-70.

ANNEXE

TABLEAU DES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

Race	Maladie	Mode de transmission	Gène porteur de la mutation	Exemple de laboratoire commercialisant le test génétique
Abyssin	Amyloïdose rénale	Autosomique récessif ou Autosomique dominant à pénétrance incomplète ou polygénique	/	/
Siamois	Amyloïdose rénale	/	/	/
Oriental	Amyloïdose rénale	/	/	/
Beagle	Amyloïdose rénale	/	/	/
Foxhound Anglais	Amyloïdose rénale	/	/	/
Shar Pei	Amyloïdose rénale	Autosomique récessif	<i>HAS 2*</i> , <i>ELMO 1*</i> , <i>AOAH*</i> , <i>IL6*</i>	/
Persan et races apparentées	Polykystose rénale	Autosomique dominant	<i>PKD1</i>	Antagene, Genindexe
Bull Terrier	Polykystose rénale	Autosomique dominant	<i>PKD1</i>	Paw Print Genetics
Cairn Terrier	Polykystose rénale	Autosomique récessif *	/	/
West Highland White Terrier	Polykystose rénale	Autosomique récessif *	/	/
Chat domestique	Hyperoxalurie primaire	Autosomique récessif	<i>GRHPR</i>	/
Coton de Tuléar	Hyperoxalurie primaire	/	<i>AGXT</i>	Paw Print Genetics, VetGen
Chat domestique	Hyperxanthinurie	/	/	/
Cavalier King Charles	Hyperxanthinurie	Autosomique récessif*	/	/
Teckel	Hyperxanthinurie	/	/	/
Chat domestique	Cystinurie	/	<i>SLC3A1</i>	/
Terre-Neuve	Cystinurie	Autosomique récessif	<i>SLC3A1</i>	Antagene, Genindexe
Landseer	Cystinurie	Autosomique récessif	<i>SLC3A1</i>	Antagene, Genindexe
Bulldog Anglais	Cystinurie	/	<i>SLC3A1</i> , <i>SLC7A9</i>	Orivet Genetic Pet Care, Genefast, Vetogene
Bouledogue Français	Cystinurie	/	<i>SLC3A1</i> , <i>SLC7A9</i>	Orivet Genetic Pet Care, Gene-

				fast,
Bouvier Australien	Cystinurie	Autosomique dominant	<i>SLC3A1</i>	PennGen, Orivet Genetic Pet care
Labrador Retriever	Cystinurie	Autosomique récessif	<i>SLC3A1</i>	PennGen, Orivet Genetic Pet care, VetGen
Pinscher miniature	Cystinurie	Autosomique dominant	<i>SLC7A9</i>	PennGen, Orivet Genetic Pet Care
Bouvier Bernois	Glomérulonéphrite membranoproliférative	Autosomique récessif*	/	/
Epagneul Breton	Glomérulonéphrite membranoproliférative	Autosomique récessif	<i>C3</i>	Paw Print Genetics
Doberman	Néphropathie membraneuse	/	/	/
Terrier Irlandais à poil doux	Glomérulosclérose segmentaire focale	/	<i>NPHS1, KIRREL 2</i>	Laboklin, PennVet
Bullmastiff	Glomérulosclérose segmentaire focale	Autosomique récessif	/	/
Samoyède	Néphrite héréditaire	Dominant lié à l'X	<i>COL4A5</i>	Paw Print Genetics, VetGen, Laboklin
Chien originaire de Navasota	Néphrite héréditaire	Dominant lié à l'X	<i>COL4A5</i>	Paw Print Genetics
Cocker Anglais	Néphrite héréditaire	Autosomique récessif	<i>COL4A4</i>	Antagene, Genindexe
Springer Anglais	Néphrite héréditaire	Autosomique récessif	<i>COL4A4</i>	Orivet Genetic Pet Care, Paw Print Genetics
Bull Terrier	Néphrite héréditaire	Autosomique dominant	/	/
Dalmatien	Néphrite héréditaire	Autosomique dominant	/	/
Doberman	Néphrite héréditaire	/	/	/
Beagle	Néphrite héréditaire	/	/	/
Rottweiler	Néphrite héréditaire	/	/	/
Dogue de Bordeaux	Glomérulopathie juvénile	Autosomique récessif*	/	/
Terre-Neuve	Glomérulopathie juvénile	/	/	/
Basenji	Syndrome de Fanconi	Autosomique récessif	<i>FAN1</i>	Paw Print Genetics
Berger Allemand	Cystadénocarcinome rénal	Autosomique dominant	<i>FLCN</i>	Paw Print Genetics, VetGen, Genefast
Boxer	Néphropathie juvénile	/	/	/
Dalmatien	Hyperuricosurie	Autosomique récessif	<i>SLC2A9</i>	Paw Print Genetics, VetGen, Laboklin

Bulldog Anglais	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Terrier noir Russe	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
American Staf- fordshire Terrier	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Berger Austra- lien	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Schnauzer géant	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Berger Allemand	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Labrador Retrie- ver	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Paw Print Ge- netics, VetGen, Laboklin
Grand Epagneul de Münster	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Parson (Jack) Russel Terrier	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Boerboel	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Paw Print Ge- netics, VetGen, Laboklin
Braque de Wei- mar	Hyperuricosurie	Autosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Spitz nain	Hyperuricosurie	Aurosomique ré- cessif	<i>SLC2A9</i>	Antagene
Pembroke Welsh Corgi	Télangiectasie	/	/	/
Shih Tzu	Dysplasie	Autosomique do- minant pénétrance incomplète	<i>COX2**</i>	Dogenes
Lhasa Apso	Dysplasie	/	<i>COX2**</i>	Dogenes
Caniche	Dysplasie	/	<i>COX2**</i>	Dogenes
Malamute	Dysplasie	/	/	/
Terrier Irlandais à poil doux	Dysplasie	/	<i>COX2**</i>	Dogenes
Berger de Brie	Dysplasie	/	/	/
Golden Retriever	Dysplasie	/	<i>COX2**</i>	Dogenes
Chow Chow	Dysplasie	/	/	/
Schnauzer mi- niature	Dysplasie	/	/	/
Rodhesian Rid- geback	Dysplasie	/	/	/
Border Terrier	Dysplasie	/	/	/
Cocker Anglais	Dysplasie	/	<i>COX2**</i>	Dogenes
Braque de Wei- mar	Dysplasie	/	<i>COX2**</i>	Dogenes
Bullmatsiff	Dysplasie	/	/	/
Boxer	Dysplasie	/	<i>COX2**</i>	Dogenes
Harrier	Dysplasie	/	/	/

Cairn Terrier	Dysplasie	/	COX2**	Dogenes
Petit chien Hollandais de chasse au gibier d'eau	Dysplasie	/	/	/

* : Suspecté

** : Controversé

Antagene : www.antagene.com (France)

Dogenes : www.dogenes.com (Canada)

Genefast : www.genefast.com (Italie)

Genindexe : www.genindexe.com (France)

Laboklin : www.laboklin.com (Allemagne)

Orivet Genetic Pet Care : www.orivet.com.au (Australie)

Paw Print Genetics : www.pawprintgenetics.com (Etats-Unis)

Penngen : <http://research.vet.upenn.edu/penngen> (Etats-Unis)

Université de Pennsylvanie PennVet : www.vet.upenn.edu (Etats-Unis)

VetGen : www.vetgen.com (Etats-Unis)

Vetogene : www.vetogene.com (Italie)

LES NÉPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES DU CHAT ET DU CHIEN : DIAGNOSTIC, DÉPISTAGE ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

NOM et Prénom : BECHE Alexane

Résumé :

Les néphropathies héréditaires se retrouvent chez de nombreuses races félines et canines et sont aujourd'hui de mieux en mieux appréhendées grâce au progrès de la génétique moléculaire. La découverte des mutations responsables de certaines de ces maladies a permis le développement de tests génétiques, outils indispensables de diagnostic et de dépistage permettant de connaître le statut génétique d'un animal pour une maladie héréditaire et ainsi d'aider les éleveurs à adapter au mieux leur conduite d'élevage. Les néphropathies héréditaires peuvent présenter diverses formes cliniques mais se caractérisent pour la plupart par l'installation à un jeune âge d'une insuffisance rénale chronique. Il est alors important pour le vétérinaire praticien de connaître les races à risque et s'il existe un test génétique de dépistage.

L'objectif de ce travail était de réaliser la synthèse des connaissances acquises sur les néphropathies héréditaires du chat et du chien et en particulier concernant leur aspect génétique.

Une première partie rappelle les bases anatomiques et biologiques du rein, les différents modes de transmission des maladies héréditaires et les conseils génétiques à suivre en élevage canin ou félin en fonction de ces modes de transmission. Les deuxième et troisième parties détaillent ensuite les diverses néphropathies héréditaires décrites chez le chat et le chien, leur aspect clinique, diagnostique et génétique. Un tableau récapitulatif recense enfin toutes ces maladies en précisant la ou les races concernées, le mode de transmission, le gène porteur de la mutation et s'il existe ou non un test génétique.

Mots clés : NEPHROPATHIE, UROLOGIE, NEPHROLOGIE, DIAGNOSTIC, DEPISTAGE, ELEVAGE, INSUFFISANCE RENALE, GENETIQUE, GENE, MALADIE HEREDITAIRE, CARNIVORE DOMESTIQUE, CHIEN, CHAT

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr Marie ABITBOL

Assesseur : Dr Christelle MAUREY-GUENEC

Invitée : Dr Fanny PILOT-STORCK

FAMILIAL RENAL DISEASES IN DOGS AND CATS : DIAGNOSIS, SCREENING AND GENETIC ADVISE

SURNAME : BECHE

Given name : Alexane

Summary :

Familial renal diseases affect an important number of feline and canine breeds and are today better and better understood thanks to advances of molecular genetic. The find of mutations responsables of some of these diseases lead to the development of genetic tests, important tools for the diagnosis and the screening to know the genetic status of an animal and to help breeders for a better breeding strategy. Familial renal diseases present numerous clinical appearances but most of them result in chronic renal failure at a young age. It is essential for the veterinary practitioner to know the breeds affected by a familial renal disease and if a genetic test has been developed.

The objective of this thesis was to assess the current knowledge regarding familial renal diseases of dogs and cats particularly about the genetic angle.

The first part presents the anatomic and biologic bases of the kidney, the different modes of inheritance of familial diseases and the genetic advises for feline and canine breeders according to the mode of inheritance. The second and third parts describe then familial renal diseases of dogs and cats, their clinical appearances, diagnostic and genetic aspects. Finally, a table summarises all these diseases noting breeds at risk, mode of inheritance, gene holder the mutation and if a genetic test exists.

Keywords : NEPHROPATHY, UROLOGY, NEPHROLOGY, DIAGNOSIS, SCREENING, BREEDING, KIDNEY FAILURE, GENETIC, GENE, FAMILIAL DISEASE, DOMESTIC CARNIVORE, DOG, CAT

Jury :

President : Pr.

Director : Dr Marie ABITBOL

Assessor : Dr Christelle MAUREY-GUENEC

Guest : Dr Fanny PILOT-STORCK

