




OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25777

To cite this version:

Constancio, Lucie . *Caractérisation d'une maladie rénale au sein d'un élevage de chiens Grand anglo-français*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 56 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

CARACTERISATION D'UNE MALADIE RENALE AU SEIN D'UN ELEVAGE DE CHIENS GRAND ANGLO- FRANÇAIS

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Lucie CONSTANCIO
Née, le 07 avril 1993 à Narbonne (11)

Directeur de thèse : Mme Catherine TRUMEL

JURY

PRESIDENT :

Mme Monique COURTADE-SAIDI

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Catherine TRUMEL

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Nathalie BOURGES

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

Mr Alain AUDRY

Praticien vétérinaire à la Clinique vétérinaire des Dunes

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur par intérim : Frédéric Bousquet

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **JOURDAN Geraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
- Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*
- M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
- M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*

Remerciements

A Madame le Professeur Monique COURTADE-SAIDI,

*Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse,
Cytologie & Histologie,*

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

A Madame le Professeur Catherine TRUMEL,

*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Biologie Médicale Animale et Comparée,*

Qui nous a fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour sa disponibilité, sa patience et son aide précieuse,
Profonde gratitude.

A Madame le Professeur Nathalie BOURGES-ABELLA,

*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Histologie & Anatomie pathologique,*

Qui a aimablement accepté de faire partie de ce jury de thèse,
Sincère reconnaissance.

A Monsieur Alain AUDRY,

*Praticien vétérinaire à la Clinique vétérinaire des Dunes,
Vétérinaire traitant de l'élevage étudié,*

Pour sa disponibilité, sa sympathie et son aide précieuse,
Sincère reconnaissance.

Sommaire

- LISTE DES FIGURES –	11
- LISTE DES TABLEAUX –	11
- LISTE DES ABREVIATIONS -	11
- INTRODUCTION -	13
PARTIE 1 - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : L'AMYLOÏDOSE RENALE ET L'IDENTIFICATION DE MALADIES GENETIQUES CHEZ LE CHIEN	14
I. L'AMYLOÏDOSE RENALE CHEZ LE CHIEN.....	14
A. <i>Généralités sur l'amyloïdose</i>	14
a. Définition de l'amyloïdose.....	14
b. La substance amyloïde.....	14
1. Définition de la substance amyloïde.....	14
2. Caractérisation physique et chimique de l'amyloïde.....	15
i. Une conformation protéique anormale.....	15
ii. La fraction protéique, composant majeur de l'amyloïde.....	15
iii. La substance P.....	15
iv. Autres composants non fibrillaires.....	15
B. <i>Etiologie et pathogénie de l'amyloïdose</i>	16
c. L'amyloïdose réactionnelle ou secondaire associée à la protéine S.A.A.	16
d. L'amyloïdose primaire associée aux immunoglobulines	16
e. Autres formes d'amyloïdoses.....	16
C. <i>Epidémiologie de l'amyloïdose rénale chez le chien</i>	17
a. Prévalence dans la population canine	17
b. Race	17
c. Age	18
d. Sexe	18
e. Facteurs prédisposants	18
D. <i>Diagnostic de l'amyloïdose rénale</i>	19
a. Diagnostic biologique.....	19
1. Analyse urinaire.....	19
2. Analyses sanguines	21
i. Biochimie	21
ii. Hémogramme et bilan d'hémostase	22
b. Diagnostic histopathologique.....	23
1. Test macroscopique au Lugol	23
2. Tests de coloration à l'hématoxyline éosine.....	23
3. Coloration spécifique au Rouge Congo.....	24
II. INTERET DE L'IDENTIFICATION D'UNE MALADIE GENETIQUE CHEZ LE CHIEN : INSTITUT DE GENETIQUE & DEVELOPPEMENT DE RENNES (ANDRE ET AL., 2010).....	24
A. <i>L'intérêt du chien en génétique</i> :	24
B. <i>Identifier un gène et sa mutation responsable d'une affection</i> :.....	26
PARTIE 2 - ETUDE EXPERIMENTALE : CARACTERISATION DE L'AMYLOÏDOSE RENALE DANS UN ELEVAGE DE CHIEN GRAND ANGLAIS.....	27
I. CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE ET PROBLEMATIQUE ASSOCIEE A L'ELEVAGE	27
II. MATERIEL ET METHODE	27
A. <i>Choix de l'échantillonnage d'animaux</i> :	27
B. <i>Critères d'inclusion de l'animal</i> :	28
C. <i>Critère d'exclusion de l'animal</i> :	28
D. <i>Identification des animaux</i>	28
E. <i>Déroulement des séances de prélèvement</i> :	28
a. Examen clinique	28
b. Récolte des urines	28
c. Prise de sang.....	29
d. Analyse sanguine :	29
e. Analyse urinaire	30
f. Analyse histologique :.....	30
III. RESULTATS DES ANALYSES ET DISCUSSION	31

A.	<i>Etude épidémiologique au sein de l'élevage :</i>	31
a.	Age et sexe	33
b.	Origine et lignées	33
c.	Examen clinique et état général	33
B.	<i>Etude anatomo-pathologique</i>	33
C.	<i>Etude biologique des chiens atteints d'amyloïdose rénale</i>	34
a.	Analyse d'urine	34
b.	Biochimie	35
c.	Hémogramme	35
d.	La Protéine C-Réactive	36
e.	Electrophorèse des protéines sériques	36
f.	Bilan d'hémostase	37
g.	Suivi biologique	37
D.	<i>Discussion et limites de notre étude :</i>	39
a.	Facteurs favorisant l'apparition d'amyloïdose rénale :	39
b.	Variables sanguines et urinaires des chiens atteints d'amyloïdose rénale	39
c.	Limites de notre étude	40
- CONCLUSION -		43
- ANNEXES -		45
- BIBLIOGRAPHIE -		55

- LISTE DES FIGURES –

FIGURE 1 : CARYOTYPE DU CHIEN, CANIS FAMILIARIS (MARQUIS M., 2018)	25
FIGURE 2 : EVOLUTION DES PARAMETRES SANGUINS DU CHIEN N°7 ATTEINT D'AMYLOÏDOSE RENALE.....	37
FIGURE 3 : EVOLUTION DES PARAMETRES SANGUINS DU CHIEN N°23 ATTEINT D'AMYLOÏDOSE RENALE.	38
FIGURE 4 : EVOLUTION DES PARAMETRES SANGUINS DU CHIEN N°24 ATTEINT D'AMYLOÏDOSE RENALE.....	38

- LISTE DES TABLEAUX –

TABLEAU 1: BILAN DES PRINCIPALES MODIFICATIONS URINAIRES LORS D'AMYLOÏDOSE RENALE CHEZ LE CHIEN	20
TABLEAU 2 : BILAN DES PRINCIPALES MODIFICATIONS SANGUINES LORS D'AMYLOÏDOSE RENALE (PATRY, 2004)	23
TABLEAU 3 : TUBES DE PRELEVEMENTS POUR CHAQUE ANALYSE SANGUINE	29
TABLEAU 4 : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES CHIENS ETUDIES ;.....	32
TABLEAU 5 : RESULTATS DE L'ANALYSE URINAIRE EFFECTUEE EN NOVEMBRE 2016, SUR LES 8 CHIENS ATTEINTS D'AMYLOÏDOSE RENALE.....	34
TABLEAU 6: RESULTATS DE L'ANALYSE BIOCHIMIQUE EFFECTUEE EN NOVEMBRE 2016, SUR LES 8 CHIENS ATTEINTS D'AMYLOÏDOSE RENALE.....	35
TABLEAU 7 : RESULTATS DE L'HEMOGRAMME EFFECTUE EN NOVEMBRE 2016, SUR LES 8 CHIENS ATTEINTS D'AMYLOÏDOSE RENALE.	36
TABLEAU 8 : RESULTATS DU DOSAGE DE CRP EFFECTUE EN NOVEMBRE 2016, SUR LES 8 CHIENS ATTEINTS D'AMYLOÏDOSE RENALE.	36
TABLEAU 9 : RESULTATS DES ELECTROPHORESES DES PROTEINES SERIQUES EFFECTUEES EN AVRIL 2018, SUR LES 3 CHIENS ATTEINTS D'AMYLOÏDOSE RENALE.....	36
TABLEAU 10 : RESULTATS DU BILAN D'HEMOSTASE EFFECTUE EN AVRIL 2018, SUR LES 3 CHIENS ATTEINTS D'AMYLOÏDOSE RENALE.	37

- LISTE DES ABREVIATIONS -

% : Pourcent

GAG : glycosaminoglycanes

S.A.P.: Serum Amyloid Protein

A.A.: Amyloid A

A.L.: Amyloid Light chain

CRP : Protéine C-réactive

Pu : Protéinurie

g/L : gramme/Litre

mmol/L : millimole /Litre (soit 10^{-3} mole /Litre)

µmol/L : micromole / Litre (soit 10^{-6} mole /Litre)

U/L : unité enzymatique / Litre

- INTRODUCTION -

L'amyloïdose rénale est une maladie décrite dans 15 % des cas de glomérulopathie chez le chien (Ettinger et al., 2017). Des études ont montré que la prévalence de la maladie pouvait être plus importante chez certaines races de chiens, notamment des races de chiens courants comme le Beagle (Bowles, Mosier, 1992) ou le Foxhound anglais (Mason, Day, 1996a). De plus, chez le Shar-Pei, l'amyloïdose rénale a été décrite comme étant une maladie familiale mettant en évidence la présence d'un facteur génétique (Daure, 2011).

Notre élevage est un élevage de chiens de chasse à courre de race Grand Anglo-français, faisant partie de la catégorie de chiens courants. De nombreux individus y meurent d'insuffisance rénale depuis plusieurs années. Des autopsies ainsi que l'analyse histologique de certains spécimens avaient mis en évidence la présence d'amyloïdose rénale. La question s'est alors posée de la présence ou non d'un facteur génétique ou d'une prédisposition raciale pour l'amyloïdose rénale chez le Grand Anglo-français dans cet élevage.

L'objectif primaire de cette étude a donc été d'évaluer la prévalence de l'amyloïdose rénale chez le chien Grand Anglo-Français dans cet élevage de grande dimension, ainsi que de caractériser biologiquement l'amyloïdose rénale chez les chiens atteints.

Dans un premier temps, nous avons effectué des prélèvements sanguins et urinaires sur des individus malades et des individus sains, afin d'identifier les animaux atteints de maladie rénale. Ensuite, une analyse histologique post mortem a été réalisée chez les animaux morts d'insuffisance rénale aigue afin de diagnostiquer les chiens atteints d'amyloïdose rénale et de corrélérer ces résultats avec les analyses sanguines et urinaires ante mortem.

PARTIE 1 - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : L'AMYLOÏDOSE RENALE ET L'IDENTIFICATION DE MALADIES GENETIQUES CHEZ LE CHIEN

I. L'amyloïdose rénale chez le chien

A. Généralités sur l'amyloïdose

a. Définition de l'amyloïdose

Les amyloïdoses sont des affections qui se caractérisent par un dépôt extracellulaire protéique nommé l'amyloïde. L'amyloïdose peut être généralisée et concerner plusieurs organes ou elle peut être localisée à un unique organe. La clinique dépend alors de l'organe touché et des conséquences qu'engendre la présence de la substance amyloïde dans ce dernier. Les reins sont des organes cibles très sensibles ; ainsi l'amyloïdose rénale entraîne une atteinte fonctionnelle des reins et peut être responsable de la mort de l'animal à la suite d'une insuffisance rénale.

b. La substance amyloïde

1. Définition de la substance amyloïde

Le terme « amyloïde » fut décrit pour la première fois par le scientifique allemand Rudolph Virchow au XIXe siècle. Il étudia du tissu cérébral macroscopiquement anormal et d'apparence semblable à celles d'autres tissus décrits en 1639 tels que des foies d'aspect « cireux », « lardacé » ainsi que des rates « spongieuses » contenant des « pierres blanches ». Pour tenter de caractériser les dépôts responsables du dysfonctionnement du tissu cérébral, Virchow décida de colorer les prélèvements à l'aide d'une solution de Lugol (iode). Il s'aperçu alors que les dépôts se colorèrent en brun et donc pensa qu'il s'agissait de cellulose ou d'amidon. Il nomma cette substance « amyloïde ». Ce fut seulement quelques années plus tard, que Friedreich et Kekule démontrèrent que cette molécule était d'origine protéique et non glucidique étant donnée la forte concentration d'azote présente dans les dépôts d'amyloïde. La substance amyloïde fut alors considérée comme étant une protéine puis appartenant à une classe protéique pouvant subir des changements de conformation entraînant la formation de fibrilles. (Sipe and Cohen, 1999)

2. Caractérisation physique et chimique de l'amyloïde

i. Une conformation protéique anormale

L'amyloïde est une protéine anormale pour laquelle il y a trop de feuillets β -plissés qui se forment lors de l'agencement de sa structure secondaire, ce qui explique qu'elle ait une mauvaise conformation et donc qu'elle soit plus résistante à la protéolyse.

Elle possède deux parties : une fraction protéique (90%) constituée de protéines fibrillaires avec une structure β -plissée, et la substance P (10%) qui permet de stabiliser les protéines fibrillaires. Parfois nous trouvons aussi des glycosaminoglycanes (G.A.G.) intervenant dans la liaison entre la substance P et les protéines fibrillaires.

ii. La fraction protéique, composant majeur de l'amyloïde

Différentes études ont permis de mettre en évidence qu'il existait plusieurs protéines constituant les sous-unités fibrillaires responsables de la formation de substance amyloïde. Bien que ces protéines aient toute la même caractéristique, qui est de posséder une structure secondaire en feuillets β -plissés, elles sont cependant non apparentées et correspondent chacune à une forme clinique spécifique de l'amyloïdose. Ainsi, la spécificité tissulaire du dépôt dépend de la nature de la protéine amyloïde, mais également de la spécificité très locale des protéines et glycoprotéines de la matrice extracellulaire. (Grateau et al., 2005)

iii. La substance P

Ce composant, plus minoritaire que la fraction protéique, se retrouve dans tous les types d'amyloïdes de manière identique. Il provient d'une glycoprotéine sérique S.A.P. (Protéine Amyloïde Sérique) normalement présente dans le sérum et dont la structure est homologue à celle de la protéine C-réactive (CRP). La S.A.P. voit sa concentration sérique augmenter lors d'inflammation aiguë. Cette substance P joue le rôle de protection des fibrilles contre la protéolyse. (DiBartola, Benson, 1989)

iv. Autres composants non fibrillaires

D'autres substances non protéiques sont communes à tous les types d'amyloïdes comme les glycosaminoglycanes sulfatés (GAG). Ils participent à la formation de la substance amyloïde en favorisant la formation des feuillets β -plissés ainsi que la polymérisation et le dépôt des fibrilles d'amyloïde. De plus, ils favorisent la stabilité de

la substance et donne une résistance supplémentaire à la protéolyse. (DiBartola, Benson, 1989)

B. Etiologie et pathogénie de l'amyloïdose

Il est démontré que l'amyloïdose systémique acquise est due à un dépôt d'amyloïde d'origine inflammatoire ou immunitaire. Cette forme inflammatoire est plus commune et peut être potentiellement associée à une inflammation chronique y compris un phénomène néoplasique. (Brown, 1996) (Patry, 2004)

c. L'amyloïdose réactionnelle ou secondaire associée à la protéine S.A.A.

L'amyloïdose est rencontrée dans différents scénarios pathologiques. Le cas le plus fréquent est lors d'inflammation chronique. Dans ce cas, l'organisme met en place une sécrétion de substance amyloïde de type A.A. (S.A.A. = Serum Amyloid A Protein), par les hépatocytes, qui est l'un des acteurs de la phase aiguë de la réaction inflammatoire. Cette amyloïdose est dite « secondaire » ou « réactionnelle » puisqu'elle est la conséquence d'une inflammation chronique.

L'amyloïdose rénale est la forme d'amyloïdose A.A. localisée la plus couramment rencontrée. Nous retrouvons également la présence d'amyloïdose rénale familiale lors de diverses affections héréditaires, notamment chez le chien de race Shar-pei. (DiBartola et al., 1990a)

d. L'amyloïdose primaire associée aux immunoglobulines

Lors de maladie dysimmunitaire, une prolifération anormale, et souvent de nature tumorale, de chaînes légères d'immunoglobulines se met en place entraînant la production de substance amyloïde de type A.L. (L pour « Light chain »). Ces affections dysimmunitaires sont plutôt à l'origine d'amyloïdose dite « généralisée » et sont plus rarement rencontrées chez les animaux domestiques contrairement à l'amyloïdose secondaire.

e. Autres formes d'amyloïdoses

Enfin, diverses entités pathologiques se caractérisant par la production excessive de polypeptides normaux ou anormaux, peuvent entraîner une amyloïdose dite « localisée ». Dans ce cas, il a été décrit l'amyloïdose du pancréas chez le chien diabétique qui est une amyloïdose associée à la production massive de polypeptides hormonaux, mais aussi la présence de dépôts d'amyloïdes provenant de résidus de la

protéine prion, qui accompagnent les lésions nerveuses des encéphalopathies spongiformes.

Désormais, nous allons nous concentrer exclusivement sur l'amyloïdose rénale chez le chien, sujet principal de notre étude.

C. Epidémiologie de l'amyloïdose rénale chez le chien

a. Prévalence dans la population canine

L'amyloïdose rénale est incriminée dans 15 % des cas de glomérulonéphrites chez le chien. La forme réactionnelle de type A.A. est plus fréquente que la forme primaire de type A.L. (Ettinger et al., 2017)

b. Race

Des études ont pu révéler une prévalence élevée chez certaines races de chiens. Dans ces races, nous retrouvons principalement des races de chiens courants comme l'épagneul breton, le fauve de Bretagne ou encore le Bruno du Jura. (Patry, 2004) D'autres études ont montré que l'amyloïdose rénale chez le chien pouvait être considérée comme une maladie familiale.

En 1996, 6 cas ont été décrits chez des chiens de race Foxhound anglais. Cette étude histologique n'a pas permis de mettre en évidence l'origine de cette amyloïdose rénale bien qu'une origine multifactorielle soit la plus probable en corrélant le facteur environnemental, le mode de vie, la génétique ou encore la répétition de processus inflammatoires, notamment des pyélonéphrites récidivantes. (Mason, Day, 1996a)

Quelques années plus tôt, ont été identifiés 6 chiens de race Beagle atteints d'amyloïdose rénale dans un même chenil et issus de la même lignée. Cependant, aucune maladie infectieuse ou inflammatoire qui aurait pu engendrer un dépôt d'amyloïde dans les reins n'a été recensée dans cet élevage. Le facteur environnemental n'a pas pu être écarté bien que son analyse n'ait montré aucune anomalie, puisque tous les chiens vivaient dans le même chenil. Par ailleurs, étant donnée une prévalence de 25% d'amyloïdose dans cette lignée de Beagle, une prédisposition génétique est suspectée. (Bowles, Mosier, 1992)

Nous retrouvons également une prévalence élevée chez le chien de race Shar-Pei. En effet une étude a été réalisée chez 14 Shar-Pei d'une même lignée. Cependant il a été montré que cette affection rénale semblait un peu différente de celles décrites

chez le Beagle ou le Foxhound anglais. En effet, bien que les signes cliniques d'une insuffisance rénale soient présents chez ces chiens-là, il faut noter également la présence d'une fièvre intermittente ainsi que d'autres signes moins fréquents comme le gonflement de l'articulation tibio-tarsienne chez la moitié des individus. Cette fièvre intermittente peut être mise en parallèle avec la fièvre méditerranéenne familiale que l'on retrouve en humaine, qui est une maladie inflammatoire caractérisée par des épisodes fiévreux récurrents et auto-limitant chez une population ciblée (pourtour méditerranéen). Les personnes touchées par cette affection développent en général une insuffisance rénale ainsi qu'un syndrome néphrotique, conséquence d'un dépôt d'amyloïde AA, décrite comme étant la forme héréditaire d'amyloïdose humaine. Le mode de transmission génétique de la fièvre intermittente du Shar-Pei a été étudié également. Il semblerait que la transmission soit de type autosomal récessif. De plus, il existerait une corrélation entre les épisodes de fièvre et les dépôts d'amyloïde dans les reins. Tous ces éléments nous permettent d'appuyer l'idée qu'un facteur génétique existe chez le chien de race Shar-Pei. (Daure, 2011)

c. Age

L'amyloïdose rénale réactionnelle de type A.A. est plus fréquemment rencontré chez des chiens de plus de 7 ans, consécutive à un syndrome inflammatoire chronique quelconque. (Ettinger et al., 2017) Pour les formes familiales comme chez le chien de race Shar-Pei, l'âge moyen d'apparition des symptômes est de 4,1 ans. (Ettinger et al., 2017)

d. Sexe

Une étude a montré que les femelles seraient plus sujettes à cette maladie, par rapport aux mâles avec un ratio mâle/femelle de 1 :1,7. (Ettinger et al., 2017)

e. Facteurs prédisposants

Comme vu précédemment, l'amyloïdose rénale de type A.A. est dite réactive ou secondaire car elle est associée à différentes affections chroniques sous-jacentes comme : des mycoses systémiques (blastomycoses, coccidiomycoses), des maladies inflammatoires ou à médiation immune (lupus érythémateux disséminé, endocardite, pancréatite chronique, dermatomyosite), des infections bactériennes (abcès, ostéomyélite, pyomètre, pyothorax, pyodermite chronique, tuberculose, arthrite septique, pyélonéphrite, stomatite chronique), des infections parasitaires (dirofilariose)

ou encore des phénomènes néoplasiques (myélome multiple, lymphosarcome, hémangiome splénique). (Brown, 1996) (Patry, 2004)

D. Diagnostic de l'amyloïdose rénale

Nous retrouvons généralement deux formes d'amyloïdose rénale comme vu précédemment, la forme familiale du Shar-Pei et la forme réactionnelle des autres races notamment les races de chiens courants. Cependant, nous pouvons suspecter l'une ou l'autre par la même expression clinique. En effet, le plus souvent ce sont des chiens souffrant d'insuffisance rénale chronique à un stade clinique très avancé, présentant des signes physiques tels qu'un mauvais état général, des vomissements, de la diarrhée, un amaigrissement, de l'anorexie, une déshydratation, une polyuro-polydipsie, une hypertension artérielle (dans 80% des cas). L'observation d'un syndrome néphrotique (une hypoalbuminémie, une protéinurie, une hypercholestérolémie ainsi que de l'œdème et de l'ascite) est variable en fonction des cas. En effet, ce syndrome a été décrit chez 15% des animaux atteints, et dans 49% des cas, il n'était pas associé à de l'œdème ni à de l'ascite. (Ettinger et al., 2017)

De plus, chez le Shar-Pei, une fièvre intermittente associée à des tuméfactions articulaires peut nous faire suspecter une amyloïdose rénale.

En général, la maladie est suspectée lors d'un examen de routine où nous mettons en évidence la présence d'une protéinurie isolée. (Patry, 2004)

Nous allons donc voir comment se caractérise une amyloïdose rénale au travers des résultats d'analyses biologiques et histopathologiques.

a. Diagnostic biologique

Les analyses biologiques urinaires et sanguines ne permettent pas d'établir un diagnostic de certitude d'amyloïdose rénale, mais elles s'avèrent très utiles pour la suspecter fortement. De plus, elles permettent d'avoir un suivi des animaux malades ainsi qu'une appréciation de l'état de la fonction rénale et de l'avancé de la maladie.

1. Analyse urinaire

La protéinurie (Pu) est systématique en cas de lésions glomérulaires puisque les glomérules perdent leur fonction de filtration des urines. Dans ce cas, le rein laisse passer des molécules de poids moléculaire élevé (Hébert, 2004). Au début du processus pathologique, la protéinurie est sélective, ce qui entraîne principalement une perte d'albumine. La protéinurie peut être supérieure à 20 g/L sans être associée

à des signes cliniques. (Patry, 2004) Puis, lorsque les lésions rénales évoluent, la protéinurie devient non sélective, avec une perte de globulines de poids moléculaire plus élevé (supérieur à 69 000 Da) dans l'urine. (Chew, 1986) Le calcul du rapport U-Protéines/U-Créatinine (RPCU) permet d'avoir une évaluation assez juste de la quantité de protéines perdues dans les urines au cours du temps. Chez le chien en bonne santé, le RPCU doit être inférieur à 0.2. Si celui-ci est supérieur à 0.5 la quantité protéique dans les urines est anormale. (IRIS, 2016) Il est à noter qu'une protéinurie « forte » n'est pas pathognomonique d'une amyloïdose rénale mais plus d'une atteinte glomérulaire au sens large. Cependant, une concentration massive de celle-ci est fortement évocatrice d'une lésion de ce type dans la majorité des cas. (Patry, 2004)

Lorsque les deux tiers du parenchyme rénal sont atteints, nous constatons une modification de la densité urinaire puisque le rein perd sa capacité à concentrer les urines. En présence de glomérulonéphrite, 37% des animaux atteints ont une densité urinaire supérieure à 1,035 et 29% présentent des urines isosténuriques dont la densité urinaire varie de 1,008 à 1,017. Cependant, chez les chiens atteints d'amyloïdose, il a été démontré que dans 63% des cas les urines étaient diluées avec une densité urinaire inférieure à 1,016, soit étant isosténuriques. (Ettinger et al., 2017)

L'examen du culot de centrifugation met souvent en évidence la présence de cylindres hyalins dus à la protéinurie et de gouttelettes lipidiques (Cotard, 1993)

Enfin, il n'est pas rare d'observer des infections du tractus urinaire lors d'amyloïdose rénale, causées par *E. Coli* ou *Enterococcus* le plus souvent. (Patry, 2004)

Variables	Modification
Densité urinaire	Normale à diminuée
Protéinurie (Pu)	Très augmentée, Pu > 20 g/L
RPCU	Très augmenté, RPCU > 0,5
Electrophorèse des protéines urinaires	Albumine en majorité
Culot urinaire	Présence ou absence de cylindres hyalins
Analyse microbiologique	Positive ou négative

Tableau 1: Bilan des principales modifications urinaires lors d'amyloïdose rénale chez le chien (Patry, 2004)

2. Analyses sanguines

i. Biochimie

Dans 75% des cas de glomérulopathies, une hypoalbuminémie est présente, conséquence de la perte d'albumine dans les urines. La concentration en albumine est de 14 ± 7 g/l en moyenne dans les cas d'amyloïdose (dont 55 % des cas présentent une albuminémie inférieure à 15 g/L) (Cook, Cowgill, 1996). Au début du processus pathologique, la protéinémie se trouve dans l'intervalle de référence puisque l'hypoalbuminémie est compensée par la présence d'autres types de protéines, les lipoprotéines circulantes. Ce mécanisme n'est pas encore totalement expliqué, mais peut être mis en évidence par un changement du profil électrophorétique des protéines sériques qui peut être confondu avec une hyperglobulinémie. En effet, les lipoprotéines migrent majoritairement en α 2-globulinémie et β -globulinémie ce qui donne un profil de type inflammatoire (White et al., 2016). Lorsque le stade de la maladie avance, la perte protéique urinaire devient non sélective et laisse passer les globulines et les lipoprotéines en plus de l'albumine. En conséquence, une hypoprotéinémie se met en place, souvent inférieure à 40 g/L. Cependant, d'après des études réalisées par Osborne et coll., la gravité de l'hypoprotéinémie ne serait pas directement liée à l'intensité et la durée de la protéinurie. En effet, ils ont mis en évidence l'existence de facteurs additionnels comme un catabolisme de l'albumine accru, une baisse des apports protéiques alimentaires ainsi qu'une altération de la fonction hépatique qui serait secondaire à un dépôt de substance amyloïde. (Patry, 2004) Une autre étude a montré que 8,5% des animaux atteints d'amyloïdose rénale présentaient une hyperprotéinémie qui serait la conséquence d'une déshydratation ou d'une maladie inflammatoire chronique sous-jacente. (DiBartola et al., 1990b)

Quant à l'hypercholestérolémie, elle est présente dans 79% des cas de glomérulonéphrite et dans 86% des cas d'amyloïdose rénale. Il a été démontré que cette hypercholestérolémie pouvait atteindre jusqu'à 7,49 g/L bien que la concentration moyenne décrite soit de 3,5 g/L chez les chiens atteints d'amyloïdose. L'hypoalbuminémie stimule la synthèse des protéines hépatiques, y compris la synthèse des lipoprotéines, conduisant à l'hypercholestérolémie. La concentration sérique d'albumine et la pression plasmatique oncotique sont inversement corrélées à l'intensité de l'hypercholestérolémie. Il est difficile de savoir si une hypoalbuminémie ou une diminution de la pression plasmatique oncotique, sont responsables de cette synthèse accrue de cholestérol. De plus, les altérations du catabolisme lipidique

contribuent également au développement de l'hypercholestérolémie. L'orosomucoïde, glycoprotéine de faible poids moléculaire, jouant un rôle important dans le transport des molécules lipophiles, est perdue dans l'urine des animaux atteints de maladie glomérulaire. Les pertes urinaires de cette glycoprotéine exacerbent non seulement la protéinurie mais contribuent également à l'hyperlipidémie en induisant indirectement une diminution de la fonction des lipoprotéine-lipase, par diminution de la production hépatique de son cofacteur (sulfate d'héparine) (Ettinger et al., 2017). Cette hypercholestérolémie associée à une hypoalbuminémie nous oriente sur l'origine du problème qui se trouve être rénal, puisque dans le cas d'une insuffisance hépatique nous aurions à l'inverse une hypocholestérolémie associée à l'hypoalbuminémie. (Patry, 2004)

Les signes biologiques d'insuffisance rénale, consécutive aux lésions rénales, l'hyperurémie et l'hypercréatininémie, sont souvent tardifs et rencontrés en phase terminale de la maladie rénale. L'urémie semble être normale à faiblement augmentée lorsque le diagnostic d'amyloïdose rénale est posé chez 23% des animaux, (Ettinger et al., 2017) et elle serait plus souvent importante dans les cas d'amyloïdose rénale familiale comme chez le Shar-Pei. (Patry, 2004)

Nous retrouvons également une hyperphosphatémie lors d'insuffisance rénale, expliquée par une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc une élimination moindre du phosphore dans les urines. (Prout, 2012)

ii. Hémogramme et bilan d'hémostase

Lors d'amyloïdose rénale, les modifications de l'hémogramme sont dues à la présence d'une maladie chronique. Nous pouvons alors rencontrer leucocytose neutrophilique. De plus, une anémie non régénérative, normocytaire, normochrome n'est pas rare lors d'insuffisance rénale chronique. Elle s'explique par une synthèse anormalement faible d'érythropoïétine par le parenchyme rénal endommagé suite à l'insuffisance rénale chronique. (Patry, 2004)

Lors de stades avancés d'amyloïdose rénale pouvant aboutir à un syndrome néphrotique, nous observons une augmentation des marqueurs d'hypercoagulabilité. En effet, l'hypoalbuminémie ainsi que l'hypercholestérolémie influencent directement cette sensibilité plaquettaire. De plus, lors des pertes protéiques urinaires, l'antithrombine III, dont le poids moléculaire est inférieur à celui de l'albumine, est perdue. Cela a pour conséquence une augmentation du risque de formation de

thrombus pouvant entraîner une thromboembolie, une des complications majeures dans 5 % des cas de glomérulopathie et 14% des cas d'amyloïdose rénale. (Ettinger et al., 2017)

Variables	Modification
Hémogramme	+/- Lymphopénie ou Leucocytose +/- Anémie normochrome normocytaire arégénérative
Protéines totales plasmatiques (PT)	Hypoalbuminémie marquée PT normales puis diminuées
Cholestérol	Hypercholestérolémie
Electrophorèse des protéines sériques	Pic polyclonal α 2-globulines et β -globulines
Urémie et Créatininémie	Normales puis augmentées
Phosphatémie	Normale ou augmentée
Antithrombine III	Diminution marquée
Fibrinogène	Augmenté

Tableau 2 : Bilan des principales modifications sanguines lors d'amyloïdose rénale (Patry, 2004)

b. Diagnostic histopathologique

Le diagnostic histopathologique se fait soit après réalisation de biopsies rénales, soit lors d'un examen post-mortem. En effet, c'est la seule méthode qui permet de conclure à une amyloïdose rénale puisqu'elle permet de mettre en évidence le dépôt de substance amyloïde dans le tissu rénal.

1. Test macroscopique au Lugol

Le test se réalise macroscopiquement sur un rein prélevé en vue d'un diagnostic post-mortem. Grâce à cette solution iodée, nous mettons en évidence des ponctuations brunes dans le cortex rénal, indicatrices de la présence de substance amyloïde dans les glomérules rénaux. Au niveau de la médulla, la coloration apparaît plus homogène. (Patry, 2004)

2. Tests de coloration à l'hématoxyline éosine

Lors d'une amyloïdose rénale, les glomérules rénaux sont touchés dans 100% des cas par un dépôt de substance amyloïde. Dans certains cas, nous pouvons observer d'autres localisations rénales au niveau des tubules rénaux, des vaisseaux ou bien dans le tissu interstitiel. Cette substance amyloïde apparaît éosinophile grâce à la coloration à l'hématoxyline éosine, et les dépôts dans les glomérules sont homogènes. Cependant, cette coloration est peu spécifique car elle ne permet pas mettre en

évidence de faibles quantités d'amyloïde et cette dernière peut être confondue avec du collagène qui se colore également. (Patry, 2004)

3. Coloration spécifique au Rouge Congo

Cette coloration est spécifique de l'amyloïdose rénale. Les dépôts d'amyloïde se caractérisent alors par une coloration rouge. A l'examen microscopique en lumière polarisée, ils donnent lieu à une biréfringence verte. Par la suite, l'oxydation au permanganate permet de différencier le type d'amyloïde (AA secondaire ou AL primaire). En effet, les fibrilles AA perdent leur coloration au Rouge Congo après traitement contrairement aux fibrilles AL. (Patry, 2004)

II. Intérêt de l'identification d'une maladie génétique chez le chien : Institut de Génétique & Développement de Rennes (André et al., 2010)

Le chien est l'espèce dans laquelle nous comptabilisons le plus de maladies génétiques après l'Homme. En effet, plus de 400 races de chiens ont été sélectionnées sur leur morphologie, leur comportement et leur aptitude au travail (chien de chasse, de troupeau, de garde...). L'utilisation d'un nombre restreint de reproducteurs, la sélection stricte de leurs descendants ainsi que l'usage de la consanguinité a permis d'acquérir une certaine homogénéité au sein d'une même race. Malheureusement, la sélection de caractères désirés conservés sur le long terme entre les générations, a également entraîné une co-sélection de caractères non désirés et non détectables à la naissance. Ces caractères non désirés sont le fruit de la synthèse de protéines codées par des allèles anormaux ou bien par des combinaisons d'allèles défectueux qui peuvent être responsables de maladies héréditaires simples (monogéniques) ou complexes (multifactorielles). Ces anomalies génétiques font alors parties du patrimoine génétique de la race et créent des prédispositions raciales à certaines maladies.

A. L'intérêt du chien en génétique :

L'espèce canine est la plus médicalisée après l'homme grâce à la domestication du chien et aux progrès de la médecine vétérinaire qui met en application les avancées de la médecine humaine. Du fait de la meilleure qualité de vie et des soins prodigués au chien, les maladies environnementales (carences, parasitisme, maladies virales...) sont beaucoup plus contrôlées et laissent de plus en plus la place à l'émergence de maladies héréditaires qui sont alors diagnostiquées plus fréquemment. Ainsi le nombre

de maladies génétiques canines répertoriées augmente chaque année. A l'heure actuelle, la base de données OMIA (Sydney School of Veterinary Science, 2018) comptabilise 719 anomalies génétiques dans l'espèce canine dont 241 ont été caractérisées moléculairement (gènes et mutation(s) décrits).

Contrairement à l'homme où le brassage génétique est beaucoup plus important, la sélection génétique des races canines entraîne une réduction de la diversité génétique canine. Le génome canin est donc plus facile à étudier, ce qui explique le nombre grandissant de gènes décrits dans la population canine. Par conséquent, la recherche de maladies héréditaires canines permet une meilleure prise en charge en médecine vétérinaire en développant des tests génétiques diagnostiques et prédictifs ainsi que de nouvelles thérapies. De plus, cette meilleure connaissance du génome entraîne une réduction de la prévalence de certaines maladies au sein de races prédisposées. Ainsi, le chien peut servir de modèle à la médecine humaine et aider à l'identification de mutations génétiques humaines, au développement de thérapies conventionnelles, cellulaires ou géniques, ainsi qu'à la recherche fondamentale. En effet, nous retrouvons de plus en plus de maladies homologues entre les deux espèces. La connaissance des maladies génétiques canines permet donc une meilleure connaissance de certaines maladies génétiques en médecine humaine.

L'espèce canine possède 78 chromosomes répartis en 38 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels (X et Y). Le génome canin contient environ 19 000 gènes, dont 18 000 sont orthologues à certains gènes humains, ce qui signifie qu'ils ont un gène ancestral commun. Cette proximité phylogénétique explique donc l'existence de ces maladies génétiques homologues entre les deux espèces. (Marquis M., 2018)

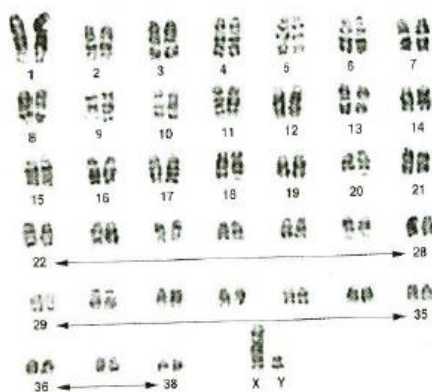


Figure 1 : Caryotype du chien, *Canis Familiaris* (Marquis M., 2018)

B. Identifier un gène et sa mutation responsable d'une affection :

L'étude du génome au sein d'une population se réalise à partir d'un prélèvement sanguin le plus souvent. Il est nécessaire de prélever des individus sains et des individus malades. Ces analyses peuvent être réalisées à partir d'une famille de chiens où ont été identifiés des individus sains et malades, ou bien à partir de cohortes de chiens non apparentés. L'ADN est alors extrait de chaque prélèvement sanguin.

En parallèle il est utile de réaliser un arbre généalogique à l'aide des informations fournies au sujet de la population étudiée afin de déterminer le mode de transmission de la maladie entre les générations (cf paragraphe B)). Les études génétiques exigent l'analyse de nombreux marqueurs génétiques (SNP : *single nucleotide polymorphism*) présents sur tout le génome canin (les 38 chromosomes ainsi que les chromosomes sexuels X et Y) et pour chaque chien étudié. Cela permet la réalisation d'une cartographie détaillée du génome de chaque individu analysé qui permet ensuite de comparer chaque partie des génomes afin d'identifier des régions chromosomiques pouvant être différentes entre les deux groupes d'animaux sains et malades, et pouvant expliquer la présence de la maladie chez certains individus.

Quand un gène ou un groupe de gènes ainsi que leur mutation ont été identifiés, leur validation dans les races étudiées est obligatoire, sur un grand nombre de chiens. Il est également nécessaire de vérifier l'absence de cette mutation dans d'autres races non atteintes pour être sûr que cette mutation est bien responsable de la maladie étudiée et qu'il ne s'agit pas d'une simple variation génétique entre différentes races canines. De plus, il faut s'assurer qu'il y ait bien une relation entre la mutation génétique identifiée et la clinique du chien. Enfin, le reste du travail consiste à comprendre le rôle du gène ou de la protéine concernée afin d'expliquer la physiopathogénie de la maladie. (André et al., 2010)

PARTIE 2 - ETUDE EXPERIMENTALE : CARACTERISATION DE L'AMYLOIDOSE RENALE DANS UN ELEVAGE DE CHIEN GRAND ANGLO-FRANÇAIS

L'objectif de cette étude a été d'évaluer la prévalence de l'amyloïdose chez le chien Grand Anglo-Français dans un élevage de grande dimension, ainsi que de caractériser biologiquement l'amyloïdose rénale chez les chiens atteints.

I. Contexte épidémiologique et problématique associée à l'élevage

L'élevage que nous avons étudié est un élevage de chiens Grand Anglo-Français faisant parti d'un équipage de vénerie aussi appelée « chasse à courre ».

Cet élevage est composé d'environ 200 chiens adultes et d'une trentaine de chiots. A chaque saison de chasse, de septembre à mars, une meute de 30 à 40 chiens est formée parmi les adultes âgés de 2 à 8 ans. La meute est composée de deux types de chiens ; certains sortent une à deux fois par semaine pour une chasse complète, ce qui équivaut à une durée de chasse comprise entre une heure et sept heures par sortie, et d'autres chassent en relais à raison d'une heure par sortie (Annexe 1 : Feuille de chasse)

Depuis plusieurs années, un grand nombre de cas de maladies rénales a été identifié au sein de cet élevage de Grand Anglo-Français, concernant des adultes âgés de 7 à 9 ans, causant le plus souvent la mort des individus atteints. Des prélèvements ont été effectués sur certains chiens morts d'insuffisance rénale mettant en évidence une maladie rénale de type amyloïdose rénale. Ces résultats ont conduit à envisager une éventuelle origine génétique de cette maladie au sein de cette race de chiens courants.

L'objectif de cette étude était au départ de rechercher des critères biologiques précoces de diagnostic de maladie rénale, glomérulaire, et éventuellement d'amyloïdose, ainsi que d'essayer d'identifier une origine génétique et d'évaluer la prévalence, sur une période donnée, de la maladie dans l'élevage étudié. Cependant, dans ce travail, nous avons étudié uniquement les caractéristiques biologiques des chiens atteints d'amyloïdose rénale.

II. Matériel et méthode

A. Choix de l'échantillonnage d'animaux :

Pour une identification de possibles gènes impliqués, il a été nécessaire de sélectionner quatre catégories de chiens de race Grand Anglo-Français :

- Chiens sains affiliés à des individus malades
- Chiens sains non affiliés à des individus malades
- Chiens malades non symptomatiques
- Chiens malades symptomatiques

Nous avons donc sélectionné dans notre étude tout animal présentant des symptômes liés à une maladie rénale, et/ou affilié à un animal mort de maladie rénale. Ce choix a été réalisé par le CNRS de Rennes.

B. Critères d'inclusion de l'animal :

Les animaux inscrits dans notre étude sont tous issus du même élevage et de la même race Grand Anglo-français.

C. Critère d'exclusion de l'animal :

Dans l'élevage, nous n'avons pas retenu les animaux ayant reçu un traitement, hors antiparasitaire, durant le mois précédent les prélèvements.

Au laboratoire, les tubes de sang EDTA présentant un caillot macroscopique ainsi que les plasma ou sérum avec sérum hémolysé n'ont pas été analysés.

D. Identification des animaux

Les chiens ont été identifiés de la façon suivante ; « de 1 à 31 ». Pour chaque chien inclus dans l'étude, des fiches d'analyses urinaire et sanguine ont été réalisées, sur lesquelles est mentionné uniquement le numéro d'étude de l'animal.

E. Déroulement des séances de prélèvement :

a. Examen clinique

Chaque chien a été soumis à un examen clinique avant la réalisation des prélèvements. Nous avons noté l'état général de l'animal, le score corporel, la température rectale et toute anomalie notable, adénomégalie, problèmes cutanés, tartre etc. (Annexe 2 : Fiche d'examen clinique)

b. Récolte des urines

Les urines ont été recueillies par cystocentèse échoguidée. Chaque spécimen récolté a été réparti en 4 volumes de 1,5 mL, placés dans 4 tubes Eppendorf® (*tube 1,5 mL, Safe-Lock Eppendorf®, Le Pecq, France*). Ils ont tous été identifiés au préalable, avec le numéro d'étude de l'animal : « U (urine) X ».

c. Prise de sang

La prise de sang a été réalisée sur tous les animaux au niveau de la veine céphalique du membre thoracique, à l'aide d'un microperfuseur épicroânien à ailettes et d'une seringue de 5 mL. La contention usuelle, adaptée à l'animal, est faite par l'une des personnes de l'équipe.

Pour chaque chien, quatre prélèvements (tube sec, tube citraté, tube hépariné et tube EDTA) ont été effectués dans l'ordre chronologique indiqué. Ils ont ensuite été homogénéisés par 10 retournements lents. Chaque tube a été identifié selon la procédure « S (sang) X ».

d. Analyse sanguine :

Dans la période suivant immédiatement la réalisation des prélèvements, deux frottis sanguins par animal ont été réalisés, au moyen d'une lame porte objet en verre, lavée (*Thermo scientific, Menzel-Gläser, lame porte-objet prête à l'emploi, ca/env 76x26mm*) sur laquelle a été déposée une petite goutte de sang EDTA à l'aide d'une pipette en verre (*pipette pasteur en verre à usage unique, C.E.B., Angers, France*). Cette goutte a été ensuite étalée avec une lame rodée (*Menzel-Gläser, lame à bords rodés, LRE, 50x20mm*) positionnée à 45°, conformément aux normes *C.L.S.I. (Clinical and Laboratory Standard Institute)*. Les frottis sanguins ont ensuite été séchés à l'air libre par agitation et sont identifiés « Frottis X ».

Les tubes EDTA ont été séparés en deux aliquotes et stockés à 4°C pendant le transport jusqu'au laboratoire.

Les autres tubes ont été centrifugés à 4000 tours par minutes et pendant 5 minutes et le plasma et le sérum ont été mis sur des tubes Eppendorf® puis placés à 4°C avant d'arriver au laboratoire où ils sont mis au congélateur à -80°C avant analyse. Plusieurs analyses sont réalisées :

Analyse	Hématologie	Biochimie	Biochimie spécialisée		Electrophorèse des protéines sériques
			CRP	Fibrinogène AT III	
Tube de prélèvement	EDTA	Hépariné	Sec	Citraté	Sec

Tableau 3 : Tubes de prélèvements pour chaque analyse sanguine

e. Analyse urinaire

Les quatre tubes Eppendorf® d'urine ont ensuite été mis à centrifuger à 1500 tours par minute pendant 5 minutes.

Pour trois des quatre tubes Eppendorf®, le surnageant a été reparti dans trois nouveaux tubes Eppendorf® préalablement identifiés « US (Urine surnageant) X ». Les prélèvements ont été conservés à 4°C dans une glacière pendant le transport entre l'élevage et le laboratoire de l'ENVT où se déroulent les analyses. Ils ont ensuite été congelés à -80°C jusqu'à l'analyse, notamment l'analyse du rapport Protéines urinaires / Créatinine urinaire (RPCU). En effet, le RPCU a été calculé à partir du surnageant urinaire congelé et des mesures obtenues de la protéinurie et de la créatininurie.

Une analyse d'urine complète a été réalisée à partir du dernier tube Eppendorf, directement après le prélèvement et sans centrifugation. La densité urinaire, mesurée à l'aide d'un refractomètre optique Atago T2-NE (Atago Co. Ltd., Tokyo, Japan), ainsi que les résultats de la lecture de la bandelette urinaire (Urine Reagent Strip for urinalysis URS-10, Teco Diagnostics, Anaheim CA, USA) ont été consignés dans la feuille d'analyse de l'animal considérée.

Le sédiment urinaire a été examiné immédiatement après centrifugation du tube, toujours par les mêmes opérateurs. Les résultats de l'examen cytologique ont également été consignés dans la feuille d'analyse du chien.

Tous les résultats urinaires ont été reportés dans la feuille analytique de chaque animal (Annexe 3 : Feuille analyse urinaire)

f. Analyse histologique :

Pour tout animal présentant un stade critique d'insuffisance rénale conduisant à sa mort, naturelle ou par euthanasie, des spécimens rénaux ont été envoyés au laboratoire d'anatomie pathologique vétérinaire du Sud-Ouest LAPVSO afin de réaliser une analyse histologique pour caractériser la maladie rénale ainsi que de confirmer ou d'infirmer la présence de dépôts d'amyloïde.

III. Résultats des analyses et discussion

Le suivi médical des chiens s'est déroulé sur une période allant de novembre 2016 à juillet 2019, soit une période de 2 ans et 8 mois.

Lors de notre période d'étude, un certain nombre de chiens est décédé à la suite d'insuffisance rénale aiguë, ce qui a permis d'effectuer une analyse histologique et de mettre en évidence 8 animaux présentant un dépôt de substance amyloïde.

Pour le traitement de nos résultats d'analyses biologiques, nous nous intéressons seulement aux 8 animaux confirmés atteints d'amyloïdose rénale.

A. Etude épidémiologique au sein de l'élevage :

Les chiens sont vaccinés CHPPi et L4 depuis 2014. Ils reçoivent un antiparasitaire interne quatre fois par an, mais ne sont pas traités contre les parasites externes.

L'alimentation est différente en fonction des stades physiologiques : les jeunes d'âge inférieur à six mois sont nourris avec des croquettes Royal Canin chiot Starter ; au-delà de cet âge, les jeunes adultes et adultes reçoivent une ration ménagère à base de viande, de carotte, de pain et de carbonate de calcium. Lors de période de chasse, l'alimentation est enrichie en huile de colza afin d'augmenter l'apport énergétique de la ration.

Notre échantillon est composé de 30 chiens non stérilisés, 16 mâles et 14 femelles, issus du même élevage de race Grand Anglo-Français. Nous avons procédé à 3 prélèvements sur une période de deux ans et demi :

- Novembre 2016
- Avril 2018
- Janvier 2019

Certains chiens étant décédés entre les périodes de prélèvement, nous n'avons pas le même nombre d'analyses pour chaque chien.

N° chien	Sexe	Age au moment du prélèvement			Analyse histologique
		Novembre 2016	Avril 2018	Janvier 2019	
1	F	11 ans	Décédé		
2	M	9 ans	Décédé		AR
3	M	7 ans	Décédé		
4	F	7 ans	Décédé		
5	M	8 ans	Décédé		AR
6	F	9 ans	10 ans ½	Décédé	
7	F	4 ans ½	6 ans	Décédé	AR
8	M	5 ans	Décédé		
9	M	5 ans	6 ans ½	7 ans ¼	
10	F	5 ans	6 ans ½	7 ans ¼	
11	M	5 ans	6 ans ½	7 ans ¼	
12	M	5 ans	Décédé		
13	M	4 ans	Décédé		
14	F	3 ans	4 ans ½	5 ans ¼	
15	M	5 ans	Décédé		
17	M	3 ans ½	5 ans	5 ans ¾	
18	F	4 ans ½	Décédé		G
19	M	4 ans ½	Décédé		AR
20	F	4 ans ½	6 ans	Décédé	
21	F	4 ans ½	Décédé		AR
22	F	3 ans ½	5 ans	5 ans ¾	
23	M	3 ans ½	5 ans	5 ans ¾	AR
24	M	6 ans	7 ans ½	8 ans ¼	AR
25	F	4 ans ½	Décédé		AR
26	F	2 ans	3 ans ½	4 ans ¼	
27	M	Non prélevés	5 ans	5 ans ¾	
28	F		6 ans	6 ans ¾	
29	M		5 ans ½	6 ans ¼	
30	M		5 ans	5 ans ¾	
31	F		5 ans	5 ans ¾	

Tableau 4 : Données épidémiologiques des chiens étudiés ;

M = mâle entier ; F = femelle entière ; AR = Amyloïdose rénale ; G = Glomérulonéphrite ;

Chiens **vivants** / **morts sans prélèvement** / **morts avec prélèvement histologique**

17 chiens sont décédés durant l'étude : 16 chiens pendant la période de prélèvement de novembre 2016 à janvier 2019, et 1 chien en mai 2019.

a. Age et sexe

La moyenne d'âge de mortalité pour les 8 chiens atteints d'amyloïdose rénale est de 7 ans (médiane 6,5 ans d'âge). Parmi ces chiens, nous avons 5 mâles et 3 femelles ce qui signifie que 10 % des chiens atteints sont des femelles, et 17% sont des mâles. Le ratio M/F malades est de 1,6.

b. Origine et lignées

Les 30 chiens ont été choisis en fonction de leur lien de parenté et de leur généalogie. Ce choix a été effectué par le CNRS de Rennes qui souhaite étudier s'il existe un facteur génétique de la maladie dans la population de Grand Anglo-Français.

Dans notre étude, nous nous sommes essentiellement intéressés aux variables biologiques modifiées lors de la maladie. L'étude génétique sera considérée dans un second temps par le CNRS quand le nombre d'échantillonnage sera suffisamment important.

Toutefois, nous pouvons différencier 5 lignées au sein de notre échantillonnage. De ce fait, nous constatons que les chiens atteints d'amyloïdose rénale ne font pas partis d'une seule et même lignée, mais au contraire, la maladie touche 4 des 5 lignées, la cinquième n'ayant pas eu de prélèvement pour analyse histologique.

c. Examen clinique et état général

Avant chaque prélèvement sanguin, nous avons objectivé l'état général de chaque chien. La grande majorité des chiens présentent une amyotrophie généralisée et ont une silhouette mince (score corporel de 3 à 4 sur 9). Des signes d'infections sont identifiés chez plusieurs chiens : adénomégalie des nœuds lymphatiques périphériques, plaies cutanées au niveau des membres, et infections du tractus urinaire.

B. Etude anatomo-pathologique

Nous avons donc 17 chiens morts, soit un peu plus de la moitié de l'effectif. Différentes causes sont responsables de leur mort :

- 9 chiens euthanasiés à la suite d'une insuffisance rénale aiguë sévère
- 7 chiens morts dont la cause est non déterminée

- 1 accident de meute (bagarre)

Sur les 17 chiens morts, seulement 9 prélèvements de reins ont été effectués sur les chiens diagnostiqués en insuffisance rénale, afin de procéder à une analyse anatomo-pathologique dans un laboratoire vétérinaire agréé (LAPVSO du Sud-Ouest). La coloration utilisée pour l'examen histologique est la coloration au Rouge Congo qui est le test spécifique à la détection de dépôt de substance amyloïde. Parmi ces 9 analyses, nous retrouvons les résultats suivants :

- 8 chiens atteints d'amyloïdose rénale interstitielle, glomérulaire et/ou médullaire, soit 90% de l'effectif diagnostiqué insuffisant rénal.
- 1 chien atteint de glomérulonéphrite membraneuse soit 10 % de l'effectif diagnostiqué insuffisant rénal.

C. Etude biologique des chiens atteints d'amyloïdose rénale

Pour chaque variable biologique, nous avons calculé la moyenne et la médiane des valeurs du premier prélèvement effectué en novembre 2016 des chiens atteints d'amyloïdose rénale. Tous les résultats d'analyse des 30 chiens lors des trois prélèvements se trouvent en annexe 4.

a. Analyse d'urine

Analyse urinaire	Intervalle de référence	n	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	Médiane
Densité urinaire	[1,015-1,050]	8	1,016	1,01	1,031	1,013
pH urinaire	[5,5 - 7,5]	8	6	5	8	6
Protéine (+)	0	8	1,6	0	3	1,5
Sang (+)	0	8	1	0	3	0,5
Bilirubine (+)	0	8	0,6	0	1	0,5
Leucocyte (+)	0	8	0,1	0	0	0
RPCU	< 0,5	8	1,9	0,03	7,3	0,24

Tableau 5 : Résultats de l'analyse urinaire effectuée en novembre 2016, sur les 8 chiens atteints d'amyloïdose rénale.

Les résultats d'analyse urinaire montrent une variation de la protéinurie, pour une moyenne du RPCU à 1,9. Cependant, quand nous regardons la médiane, la majorité des chiens atteints d'amyloïdose rénale ne présente pas de RPCU supérieur à 0,5. La protéinurie reste donc modérée chez nos chiens. De plus, nous constatons que la moyenne de la densité urinaire des 8 chiens est de 1.016, soit des urines isosthénuriques.

b. Biochimie

Biochimie	Intervalle de référence	n	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	Médiane
P-urée	[1,6 - 10,9 mmol/L]	8	8,1	3,9	14,3	7,5
P-créatinine	[44 - 133 µmol/L]	8	106,5	66,4	120,4	119,9
Glucose	[3,7 - 8,2 mmol/L]	8	5,7	5,1	6,9	5,7
Cholestérol	[3,3 - 9,3 mmol/L]	8	4,5	3,4	5,9	4
Triglycérides	[0,2 - 1,3 mmol/L]	8	0,4	0,21	1,8	0,4
Protéines totales	[48 - 66 g/L]	8	73,7	62,2	78	75,6
Albumine	[23 - 39 g/L]	8	30,9	23,1	34,4	31,2
ALAT	[0,3 - 50 U/L]	8	59,3	44	115	50
PAL	[20 - 155 U/L]	8	54,4	43	78	50
Bilirubine Totale	[1,7 - 12,0 µmol/L]	8	3	1,7	4,1	3,2

Tableau 6: Résultats de l'analyse biochimique effectuée en novembre 2016, sur les 8 chiens atteints d'amyloïdose rénale

En ce qui concerne l'analyse biochimique, nous constatons que les marqueurs de la fonction rénale, créatinine et urée, ne sont pas augmentés. Le cholestérol est également dans l'intervalle de référence. La protéinémie est augmentée avec une valeur moyenne à 73 g/L pour une valeur supérieure à 66 g/L. L'albuminémie, quant à elle, n'est pas diminuée.

c. Hémogramme

Hémogramme	Intervalle de référence	n	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	Médiane
Hématocrite (%)	[37 – 55]	8	42,9	35	50	42,5
Leucocytes (x 10 ⁹ /L)	[6 - 17]	8	20,1	12,1	28,7	20,3
Hématies (x 10 ¹² /L)	[5,5 – 8,5]	8	6,6	5,2	7,7	6,9
Hémoglobine (g/dL)	[12 – 18]	8	15	12,3	17,3	14,9
Neutrophiles (%)	[60 – 77]	8	63,8	59	68	64
Lymphocytes (%)	[12 – 30]	8	23,8	18	29	22,5
Monocytes (%)	[3 – 10]	8	6,3	4	8	6
Eosinophiles (%)	[2 – 10]	8	6,3	4	9	6,5
Basophiles (%)	Rares	8	0	0	0	0
Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	[200 – 500]	8	274,3	190	351	270,5

Tableau 7 : Résultats de l'hémogramme effectué en novembre 2016, sur les 8 chiens atteints d'amyloïdose rénale.

L'hémogramme montre une leucocytose modérée (valeur moyenne à $20,1 \times 10^9/L$) chez la majorité des chiens atteints d'amyloïdose rénale.

d. La Protéine C-Réactive

Protéine C-réactive	Intervalle de référence	n	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	Médiane
CRP	< 10 mg/L	8	31,2	16,9	43,3	33

Tableau 8 : Résultats du dosage de CRP effectué en novembre 2016, sur les 8 chiens atteints d'amyloïdose rénale.

En novembre 2016, la valeur la plus basse de la CRP chez les 8 chiens était de 16,9 mg/L, au-dessus de l'intervalle de référence de l'espèce canine qui est de 0-10 mg/L.

En ce qui concerne le bilan d'hémostase et l'électrophorèse des protéines sériques, les analyses n'ont pas été effectuées lors de la première visite de novembre 2016, et ont été réalisées en avril 2018. C'est pourquoi nous n'avons que 3 valeurs sur les animaux encore vivants à ce moment-là.

e. Electrophorèse des protéines sériques

Electrophorèse des protéines sériques	Intervalle de référence	n	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	Médiane
Protéines totales	[48 – 68 g/L]	3	80,3	74	88	79
Albumine (Alb)	[23,9-46,5 g/L]	3	29,4	26,8	32,2	29,1
Rapport Alb/Globulines	> 0,8	3	0,6	0,44	0,77	0,58
Alpha 1 globuline	[1,3 – 2,8 g/L]	3	1,63	1,3	1,8	1,8
Alpha 2 globuline	[6 – 13 g/L]	3	11,9	10,4	12,7	12,6
Beta 1 globuline	[1,8 – 6,6 g/L]	3	5,8	5,1	7	5,4
Beta 2 globuline	[5,1 – 13 g/L]	3	17,2	14,1	20,4	17
Gamma globuline	[3,5 – 9,4 g/L]	3	14,5	9,8	22,8	11

Tableau 9 : Résultats des électrophorèses des protéines sériques effectuées en avril 2018, sur les 3 chiens atteints d'amyloïdose rénale.

Nous constatons une hyperprotéïnémie avec une valeur moyenne à 80,3 g/L. Le rapport Alb/Glob est inférieur à 0,8 pour les trois chiens. L'électrophorèse des protéines sériques nous montre un pic en Beta-2-globuline et en Gamma-globuline, avec une augmentation de leur concentration. (Annexe 5 : profil électrophorétique des trois chiens)

f. Bilan d'hémostase

Hémostase	Intervalle de référence	n	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	Médiane
Fibrinogène	[1,3 – 4,7 g/L]	3	4,3	2,98	5,08	4,7
Anti-thrombine III	[102 – 191 %]	3	145,7	127	163	147

Tableau 10 : Résultats du bilan d'hémostase effectué en avril 2018, sur les 3 chiens atteints d'amyloïdose rénale.

Le fibrinogène est augmenté chez deux tiers des chiens atteints d'amyloïdose rénale. L'antithrombine III n'est pas diminuée.

g. Suivi biologique

Pour 3 chiens, nous avons plusieurs prélèvements effectués, et nous pouvons voir comment évoluent leurs variables biologiques sur la période de l'étude, et avant leur décès. (Annexe 6 : Tableau de valeur de suivi biologique des trois chiens)

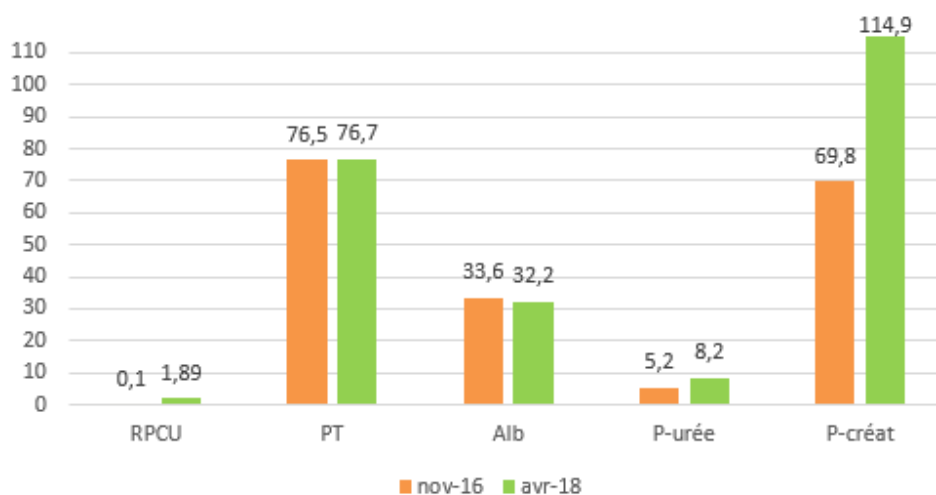


Figure 2 : Evolution des paramètres sanguins du chien n°7 atteint d'amyloïdose rénale.

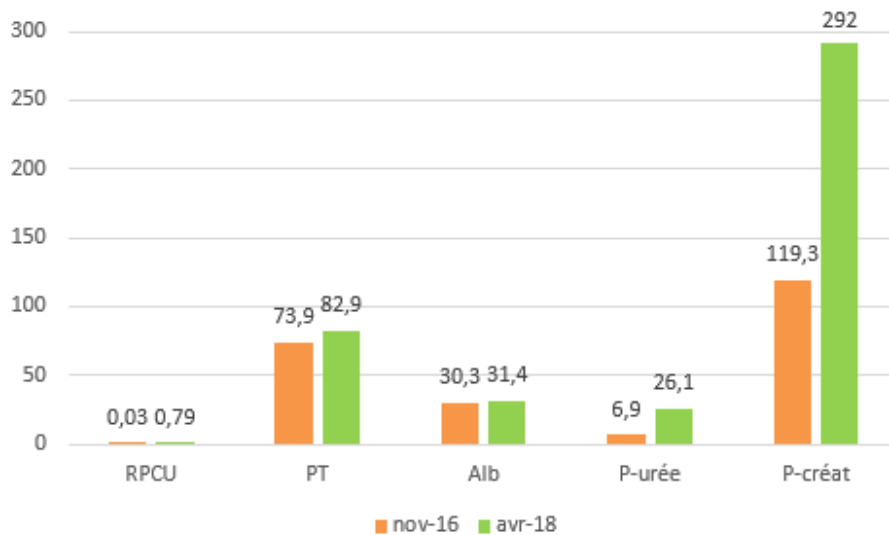


Figure 3 : Evolution des paramètres sanguins du chien n°23 atteint d'amyloïdose rénale.

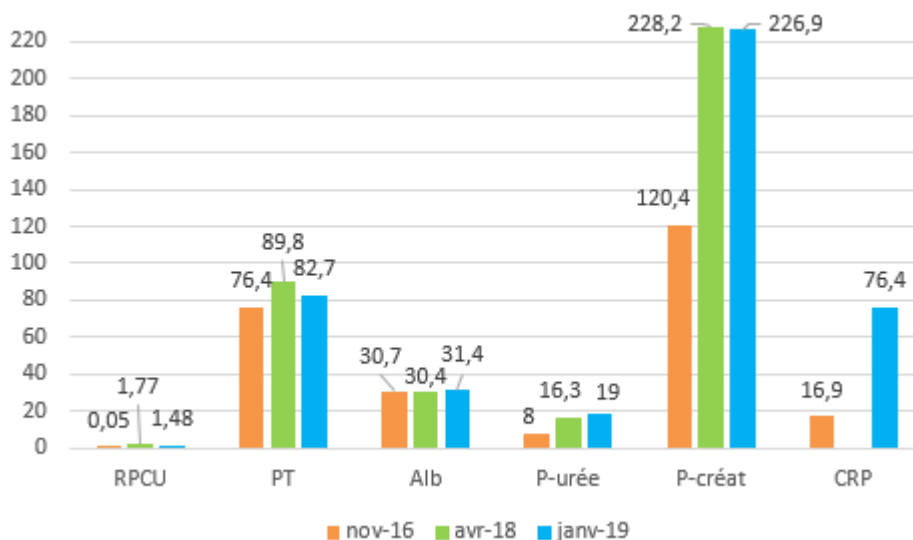


Figure 4 : Evolution des paramètres sanguins du chien n°24 atteint d'amyloïdose rénale.

Nous constatons que pour les trois chiens, les variables rénales, urée et créatinine, augmentent au cours du temps. De plus, le RPCU augmente également pour les trois chiens.

En ce qui concerne la valeur des protéines totales sanguines, elle reste élevée au cours du temps avec une albuminémie dans l'intervalle de référence. Pour le chien n°24, nous avons un suivi de la valeur de la protéine C-réactive, qui augmente.

D. Discussion et limites de notre étude :

a. Facteurs favorisant l'apparition d'amyloïdose rénale :

Les chiens de notre élevage sont des Grand Anglo-Français, une race de chiens courants, de la même catégorie que les races déjà décrites comme étant prédisposées à l'amyloïdose rénale : le Foxhound anglais (Mason, Day, 1996b) ainsi que le Beagle (Bowles, Mosier, 1992). Étant donnée la prévalence élevée d'amyloïdose rénale au sein de l'élevage, 26 % de chiens atteints quel que soit la lignée génétique, nous ne pouvons pas écarter qu'un facteur épidémiologique voire génétique puisse rentrer en compte.

En ce qui concerne le mode de vie des chiens, il s'agit d'un élevage de chiens de chasse à courre, qui ont une activité physique régulièrement intense, pouvant courir pendant des heures sans boire ni uriner. De ce fait, des infections du tractus urinaire sont fréquemment mises en évidence, ainsi que des crises d'insuffisance rénale aiguë.

Les conditions d'élevage sont assez mauvaises avec une forte densité de chiens, des boxes constamment humides, des bagarres de meute, une ration ménagère mal équilibrée et une absence de traitement antiparasitaire externe. Tout cela peut être corrélé à la présence de signes d'inflammation et/ou d'infection chronique : plaies cutanées ou encore, adénomégalie des nœuds lymphatiques périphériques chez certains chiens. L'amyloïdose rénale réactionnelle peut être consécutive à un syndrome inflammatoire chronique quelconque (Ettinger et al., 2017). De ce fait, un facteur prédisposant environnemental ne peut être exclu dans cet élevage.

b. Variables sanguines et urinaires des chiens atteints d'amyloïdose rénale

Dans la littérature, il a été montré que les chiens atteints d'amyloïdose rénale étaient âgés de plus de 7 ans et que les femelles sont plus touchées que les mâles à raison d'un ratio de 1 :1,17. (Ettinger et al., 2017) L'épidémiologie de nos 8 chiens étudiés est assez caractéristique, avec une moyenne d'âge de mortalité de 7 ans chez des chiens courants. Cependant, dans notre étude, nous avons plus de mâles atteints (31%) que de femelles (21%).

L'analyse urinaire des 8 chiens atteints d'amyloïdose montre une majorité de chiens présentant une protéinurie (RPCU > 0,5) ainsi que des urines isosthénuriques (médiane à 1,013), confirmant une atteinte rénale et plus particulièrement

glomérulaire. Cependant, lors d'amyloïdose, il est classiquement décrit que le RPCU est très élevé ce qui n'est pas le cas ici. (Ettinger et al., 2017)

Par ailleurs, l'analyse biochimique ne montre aucune hypoprotéïnémie chez nos 8 cas, mais au contraire une hyperprotéïnémie. Dans la littérature, il a été décrit que dans 8,5% des cas d'amyloïdose rénale, nous pouvons noter une augmentation de la protéïnémie malgré la perte protéique urinaire importante, qui peut être la conséquence d'une forte déshydratation ou bien d'une maladie inflammatoire chronique sous-jacente. (DiBartola et al., 1990a)

De plus, aucun cas d'hypoalbuminémie (valeur basse à 26,8 g/L) n'a été observé et une augmentation de la concentration en globulines est systématiquement présente avec un rapport Alb/Glob < 0,8. Etant donnée qu'il n'y a pas d'hypercholestérolémie chez nos 8 chiens, il s'agit d'une réelle hyperglobulinémie et non pas de la migration de lipoprotéines circulantes de même poids moléculaire. (White et al., 2016)

De ce fait, la CRP élevée, la leucocytose, le rapport Alb/Glob et les tracés électrophorétiques orientent vers la présence d'un processus inflammatoire.

En conséquence, nos chiens atteints d'amyloïdose rénale présentent un bilan sanguin et urinaire compatible avec une maladie rénale de type glomérulaire mais non caractéristique d'une amyloïdose associée à la présence d'un syndrome inflammatoire chronique sous-jacent. Aucun signe de syndrome néphrotique (hypoalbuminémie, œdème, ascite...) n'a pu être mis en évidence.

Les conditions d'élevage et le mode de vie très rude des chiens, peuvent expliquer la présence d'un état inflammatoire chronique qui serait un facteur favorisant le dépôt de substance amyloïde sur les reins. Cependant, un facteur génétique ne peut être exclu. Des études génétiques ultérieures sont nécessaires pour déterminer si des gènes sont incriminés dans l'apparition de la maladie.

c. Limites de notre étude

Notre étude ne comporte qu'un faible échantillon de chiens, ce qui nous freine dans l'analyse de nos résultats et ne nous a pas permis d'évaluer la prévalence réelle de l'amyloïdose dans l'élevage étudié. En effet, il aurait été intéressant d'avoir l'analyse histologique de tous les chiens morts, quelque que soit la raison de leur euthanasie ou de leur décès, afin d'identifier des chiens sains et d'autres chiens asymptomatiques mais potentiellement atteints. Cela nous aurait permis de comparer les variations des

paramètres biologiques entre les chiens sains et les chiens atteints d'amyloïdose rénale.

De plus, les prélèvements des chiens auraient pu être plus réguliers avec un intervalle de six mois, afin d'avoir un meilleur suivi biologique et clinique des chiens atteints d'amyloïdose rénale. Dans ces conditions, il nous est difficile de déterminer si un bilan précoce pourrait nous permettre d'identifier les animaux atteints.

Cette étude nous a permis, cependant, d'avoir une idée de la prévalence sur une période donnée de la maladie et de sa présentation clinique et biologique peu banale au sein de cet élevage. Le facteur environnemental semble être important dans cet élevage. Si une étude génétique peut aider à déterminer un possible impact génétique, il paraît clair qu'une amélioration des conditions d'élevage associée à un suivi des chiens sur une durée assez longue pourrait également permettre de déterminer l'impact environnemental sur l'incidence de l'amyloïdose.

- CONCLUSION -

Cette étude suivie de novembre 2016 à juillet 2019 a permis d'appréhender la prévalence de l'amyloïdose rénale dans un élevage de chiens courants Grand Anglo-français ainsi que de caractériser biologiquement la maladie.

Aux vues des résultats obtenus sur notre échantillonnage, la prévalence dans l'élevage est de 26 % mais reste à confirmer. Cependant, la présentation clinique et biologique des chiens atteints est compatible avec une maladie rénale de type glomérulaire sans pour autant être caractéristique d'une amyloïdose rénale réactionnelle.

Une étude génétique pourrait nous aider à déterminer l'influence d'un facteur génétique dans cette race de chien courant, comme décrit déjà dans plusieurs études pour les races de Beagle et de Foxhound anglais.

Cependant, le facteur environnemental reste le plus important à prendre en compte du fait des conditions d'élevages décrites. Il serait alors intéressant d'étudier l'incidence de l'amyloïdose rénale dans cet élevage tout en améliorant le mode de vie des chiens.


- ANNEXES -

Annexe 1 : Feuille de chasse

LISTING CHIEN 2017/2018

BARMAN	HIDALGO	ISTANBUL	LERIDA	MIMI
	HILARY	ITA	LESCAR	MINA
CLECLE	HILDA	ITALIA	LESGOR	MINETTE
	HILDIE	ITALIE	LESPARRE	MIRABEAU
DANOISE	HILL	ITALIENNE	LESPERON	MIRABELLE
DIABLESSE	HIPPO	ITAQUE	LIBELLULE	MIRAGE
	HIRONDELLE		LIBOURNE	MIREILLE
EDDY	HISTOIRE	JANETTE	LIDO	MIRO
ESTELLE	HISTORIETTE	J'FENDS L'AIR	LIMOUSIN	MIRZA
ETNA	HORION	JALOUSE	LITRON	MISTRAL
EUGENE	HORIZON	JALOUX	LIZA	MONGOLIE
EVA	HOTESSE	JANIE	LOUISIANE	MONTAGNE
	HYSTERIE	JANINA	LOULOU	MONTAUBAN
FABIUS		JAUBARD	LOUPIAC	MONTES
FABULEUX	IBALOT	JAUGEUR	LUCIFER	MONTESQUIEUX
FAFA	IBANES	JAULNAY	LULU	MONTFERRAND
FANY	IBOU	JAUNARD	LUTTEUR	MONTOIS
FARANDOLE	IGLOO	JAVA	LYMPHE	MONTOISE
FARCEUR	IGNACE	JENA	LYNX	MONTPON
FLORIOT	IGNARE	JENY	LYON	MONTPOUPON
FOREZ	IGNOBLE	JIBELLE	LYRE	MONTROSE
FORLANE	IGNORANT	JISOU	LYNGERE	MONTROUGE
FRIPPON	IMAGE	JOB	MOULIS	MOULIN
	IMBATTABLE	JONQUILLE	MAJESTE	MOUSQUETAIRE
GABON	IMOLA	JOUVIN	MAJESTUEUX	MOUSSELINE
GABY	IMPASSE	JUAN	MAJEUR	MOUSTIQUE
GALABO	IMPERIAL	JUDICIE	MAJOR	MOUTEYRE
GALILEE	IMPERIAL DAVID	JUDICIEUX	MALAGA	MUSCADELLE
GANA	IMPETUEUX	JUILLET	MALAISIE	MUSCADET
GARRIGOU	IMPOSANT	JUIN	MALICE	MUSCAT
GASTON	IMPREVUE	JULES	MALICIEUX	
GIBUS	INCASIMIR	JULIE	MALIENNE	
GINOU	INCROYABLE	JUPITER	MALINOISE	
GOBINEAU	INDE	JUPPE	MALLET	49 chiens
	INDIENNE		MALTAISE	
HABRICOT	INDIGO	L'AUVERGNAT	MALTERRE	Sache de chiens
HALCALINE	INDONESIE	L'HERMIONE	MARANA	Pipey
HAMOUR	INFINI	L'HERMITAGE	MARGINAL	
HANNIBALE	INNOCENT	L'HERMITE	MARINGOT	
HARMONIE	IPEU	L'OISEAU	MARJOLAINE	
HARMONIEUSE	IPON	LA CALLAS	MARQUISE	le 5/04/2018
HASPIRINE	IPY	LAFAYETTE	MARSAT	
HASSAN	IRENE	LAGON	MEDOC	
HASTRIDE	IRLANDE	LASKO	MEDOCAINE	
HEDO	IRUN	LASSIE	MEDOQUINE	
HELICO	ISIS	LAURIET	MERCURE	
HERCO	ISOU	LAVANDOU	MERIMEE	
HEROS	ISRAELLE	LE NOTRE	MERMOZ	
HERTON	ISSAC	LE VALET	MERRIS	
HERZOG	ISSOIRE	LEBEL	MERVEILLE	

Annexe 2 : Fiche d'examen clinique et d'accompagnement de l'animal

	Unité de Biologie Médicale Animale et Comparée¹ Unité de Médecine Interne des Carnivores Domestiques² ENVT, 23 Chemin des Capelles, BP 87614 31076 Toulouse Cedex 3, France 1 ☎ : +33 561 193 831; mail c.trumel@envt.fr 2 ☎ : +33 561 192 319 : mail r.lavoue@envt.fr	Annexe n°3 Examen Clinique
	Etude visant à étudier l'incidence des atteintes rénales chez le chien Grand Anglo-Français dans un élevage	

N° d'étude	
N° identification	
Nom	
Age	
Poids	

Anamnèse :

Alimentation	
Traitement antiparasitaire (nom déposé et date)	
Confirmation absence de traitement en cours	

Examen clinique :


Examen cardiaque	<i>FC =</i> <i>Auscultation cardiaque :</i>
Examen respiratoire	<i>FR =</i> <i>Type respiratoire :</i> <i>Auscultation respiratoire :</i>
Température rectale	

Caractéristiques du prélèvement urinaire :

Date et heure :

Volume d'urine récolté :

Annexe 3 : Feuille analyse urinaire

	Unité de Biologie Médicale Animale et Comparée¹ Unité de Médecine Interne des Carnivores Domestiques² ENVT, 23 Chemin des Capelles, BP 87614 31076 Toulouse Cedex 3, France 1 ☎ : +33 561 193 831; mail c.trumel@envt.fr 2 ☎ : +33 561 192 319 : mail r.lavoue@envt.fr	Annexe n°3 Fiche de résultats : analyse d'urine
	Etude visant à étudier l'incidence des atteintes rénales chez le chien Grand Anglo-Français dans un élevage	

N° D'ETUDE DU CHIEN :

ASPECT MACROSCOPIQUE DES URINES :

DENSITE URINAIRE :

BANDELETTE URINAIRE :

	Leucocytes	Sang	Protéines	pH	Glucose	Corps cétoniques	Urobilinogène
Résultats							

EXAMEN MICROSCOPIQUE DES URINES :

- Analyse préliminaire (grossissement 10x) :
-
- Analyse quantitative (grossissement 40x) :

Eléments comptés	Champ 1	Champ 2	Champ 3	Champ 4	Champ 5	Champ 6	Champ 7	Champ 8	Champ 9	Champ 10
Cristaux										
Hématie										
Leucocytes										
Cylindres										
Bactérie										

RAPPORT PROTEINE/CREATININE URINAIRE (RPCU) :

- Concentration en protéine :
- Concentration en créatinine :
- Calcul du RPCU :

Annexe 4 : Tableau des résultats des analyses urinaires et sanguines des chiens étudiés : Chiens atteints d'amyloïdose rénale ; chiens décédés sans prélèvement

• **Analyse urinaire : dU et Bandelette :**

N° chien	dU			Protéines (+)			pH urinaire			sang (+)			bilirubine (+)			leucocytes		
	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19
1	1,008			1			5			0			0			0		
2	1,012			2			5			3			0			0		
3	1,026			3			7			0			1			1		
4	1,012			3			8			0			0			1		
5	1,011			3			6,5			3			0			1		
6	1,014	1,017		2	2		8	8		1	0		0	0		1	2	
7	1,031	1,022		1	3		5	6		0	1		0	1		0	0	
8	1,016			1			6			0			0			1		
9	1,014	1,021	1,014	2	3	3	5	6	7	0	4	2	0	1	1	0	0	0
10	1,02	1,034	1,017	0	0	1	5	9	9	0	0	0	0	1	0	0	0	0
11	1,012	1,018	1,015	3	3	3	5	8	9	0	0	1	0	0	0	0	0	0
12	1,014			3			6			0			0			0		
13	1,013			3			5			0			0			0		
14	1,038	1,026	1,03	1	1	2	6	6	8	0	0	4	1	0	2	0	0	0
15	1,013			3			6			0			1			0		
17	1,016	1,021	1,017	1	3	3	7	6	5	0	1	1	0	1	0	0	0	1
18	1,01			0			5			0			0			0		
19	1,022			2			8			1			2			0		
20	1,007	1,016		0	1		6	6		4	2		0	0		0	0	
21	1,014			3			7			1			0			0		
22	1,042	1,034	1,022	0	2	3	6	9	8	0	0	0	2	1	1	0	0	0
23	1,01	1,026		0	1		6	5		0	4		1	0		0	0	
24	1,01	1,025	1,013	1	2	1	6	6	7	0	4	3	1	1	0	0	3	3
25	1,014			1			5			0			1			0		
26	1,03	> 1,050	1,036	1	1	1	5	9	9	0	1	1	1	1	0	0	0	0
27		1,016			1			5			1			0			0	
28		1,015	1,013		1	3		7	8		0	0		0	0		0	0
29		1,016	1,014		3	3		8	8		0	2		0	0		2	3
30		1,017	1,013		0	1		9	7		0	1		0	1		0	0
31		1,032	1,017		0	1		8	9		0	1		0	0		0	0

- RPCU

N° Chien	RPCU (VU < 0,5)		
	nov-16	avr-18	janv-19
1	0,48		
2	1,39		
3	0,78		
4	8,7		
5	6		
6	0,56	0,74	
7	0,1	1,89	
8	0,13		
9	1,35	1,99	3,55
10	0,04	0,09	0,12
11	3,96	1,84	1,83
12	6,4		
13	1,54		
14	0,07	0,17	0,48
15	4,53		
17	0,12	2,1	3,1
18	0,08		
19	0,33		
20	0,04	0,25	
21	7,29		
22	0,05	0,29	4,59
23	0,03	0,79	
24	0,05	1,77	1,48
25	0,15		
26	0,06	0,09	0,16
27		0,05	
28		0,27	5,07
29		4,22	4,87
30		0,09	0,24
31		0,04	0,24

- Biochimie

N° Chien	Urémie			Créatinimétrie			Glucose			Cholestérol			Triglycérides		
	VU = [1,6 - 10,9 mmol/L]			VU = [44 - 133 µmol/L]			VU = [3,7 - 8,2 mmol/L]			VU = [3,3 - 9,3 mmol/L]			VU = [0,2 - 1,3 mmol/L]		
	nov-16	avr-18	#####	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19
1	28,9			303,2			5,5			3,18			0,41		
2	13			125,4			5,58			3,83			0,25		
3	5,7			77,6			5,93			5,19			0,38		
4	12,5			127,3			6,03			8,27			0,67		
5	14,3			138,6			5,73			5,51			0,46		
6	5	7,6		67	108,5		6,11	5,03		4,09	4,98		0,77	1,08	
7	5,2	8,2		69,8	114,9		5,74	5,86		3,36	3,84		0,54	1,81	
8	4,6			86,8			5,96			3,69			0,38		
9	8,3	4,1	4,7	78	91,2	86,1	5,76	6,07	5,93	5,02	5	4,68	0,34	0,47	0,39
10	4,8	5,9	3	76,7	78	64,8	5,95	4,93	6,09	5,75	4,7	3,87	0,4	1,39	0,49
11	6,4	3,9	4,3	99	102,8	85,9	5,39	5,67	6,21	5,68	5,06	4,6	0,43	0,59	0,44
12	9,7			148,1			5,25			5,54			0,36		
13	5,3			79,2			6,07			4,14			0,44		
14	4,4	5,2	2,8	72,3	78	56,9	5,63	5,59	6,41	3,86	4,16	3,61	0,38	1,06	0,39
15	4,8			90,8			5,41			5,93			0,53		
17	5,6	8,5	12,2	91,4	123,5	185,2	5,43	6,3	6,36	4,17	5,06	4,42	0,35	0,48	0,39
18	17,3			185,1			5,84			5,11			0,31		
19	3,9			68,6			5,67			4,64			0,36		
20	6,8	12,3		165,4	174,4		5,03	5,67		3,55	3,7		0,3	0,84	
21	9,1			143,1			5,39			5,89			0,55		
22	4,9	5,5	2,5	72,7	83,8	62,4	5,66	5,68	6,07	3,69	3,31	2,86	0,39	1,2	0,44
23	6,9	26,1		119,3	292		5,86	5,57		3,92	4,87		0,21	0,39	
24	8	16,3	19	120,4	228,2	226,9	6,41	6,67	6,94	4,46	4,65	4,05	0,31	0,43	0,39
25	4,5			66,4			5,06			3,95			0,56		
26	2,9	4,8	2,5	65,6	67,6	62,8	6,05	5,79	5,59	4,31	4,48	3,73	0,49	0,8	0,55
27		10,2			85,2			5,6			3,42			0,93	
28		6,8	2,7		69,4	58,3		6,32	6,72		5,13	4,63		1,33	0,64
29		15,6	12,4		162,3	164,1		5,4	6,26		4,21	4,01		0,77	0,32
30		7,1	4,1		78,2	76,5		5,68	5,42		3,06	3,73		0,74	0,41
31		4,8	3,1		76,4	60,9		5,06	5,24		3,04	1,94		0,7	0,31

N° Chien	PT			Albumine			ALAT			PAL			Bilirubine Totale		
	VU = [48 - 86 g/L]			VU = [23 - 39 g/L]			VU = [0,3 - 50 U/L]			VU = [20 - 155 U/L]			VU = [1,7 - 12,0 µmol/L]		
	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19	nov-16	avr-18	janv-19
1	62,8			25,4			34			41			< 1,7		
2	74,7			31			50			43			2,2		
3	85			36,4			109			111			3,3		
4	72,7			26,5			47			65			2		
5	70,5			31,3			44			44			3,3		
6	67	70,8		34,3	29,9		71	51		135	84		2,7	< 1,7	
7	76,5	76,7		33,6	32,2		50	27		51	35		3,2	2,3	
8	87,6			33,8			52			64			2,8		
9	81,5	83,5	87,7	32,8	33,4	32,8	64	38	61	72	100	99	2,6	< 1,7	< 1,7
10	71,9	78,7	77,8	31,6	36,3	34,2	49	31	66	53	28	53	2,1	4,6	< 1,7
11	82,1	84,1	84,6	31,3	31,7	33,5	47	29	45	107	110	105	3	< 1,7	< 1,7
12	83,3			29,2			50			120			2,6		
13	88,1			30,5			57			80			2,6		
14	76,4	83,8	90,3	31,4	34,7	35,7	74	69	55	120	55	40	2,8	< 1,7	< 1,7
15	80			30			56			64			3,8		
17	88,7	86	90,6	33,2	32	30,8	64	40	42	65	57	53	2,8	< 1,7	< 1,7
18	70,3			30,5			42			66			3,5		
19	77,7			34,4			67			73			4,1		
20	75,1	80,5		34,9	34,5		47	43		87	51		2,9	< 1,7	
21	62,2			23,1			115			50			3,2		
22	74	78,8	87,1	32,4	30	30,1	45	35	39	29	34	34	< 1,7	< 1,7	< 1,7
23	73,9	82,9		30,3	31,4		49	50		78	68		1,7	1,7	
24	76,4	89,8	82,7	30,7	30,4	31,4	47	69	71	50	50	33	2,7	2,7	1,7
25	78			31,6			52			46			3,6		
26	70,9	81,1	81,7	32,2	31,5	32,3	122	36	91	60	40	91	3,6	< 1,7	< 1,7
27		79			29			78			56			< 1,7	
28		67,3	75,5		30,5	29,3		56	44		44	60		< 1,7	< 1,7
29		78,5	78		29	29,6		46	50		28	30		< 1,7	< 1,7
30		80,9	89,3		34,1	34,4		45	65		46	128		< 1,7	< 1,7
31		81,8	81,3		34,4	33,2		35	46		38	39		< 1,7	< 1,7

- Protéine C-Réactive

N°	CRP mg/L (YU < 10 mg/L)	
	nov-16	janv-19
1	17,3	
2	31,6	
3	< 5	
4	114,4	
5	26,7	
6	2,5	
7	35,6	
8	8,4	
9	31,1	50,7
10	30,3	31,8
11	48,4	45,7
12	40,4	
13	15,1	
14	12,4	16
15	64,8	
17	64,4	65,2
18	29,6	
19	34,9	
20	30,8	
21	43,3	
22	7,1	22,9
23	26,3	
24	16,9	76,4
25	34,4	
26	44,3	43,5
27		
28		24,5
29		29,9
30		36,6
31		26,3

- **Electrophorèse des protéines sériques**

N°	PT (g/L)	Albumine		A/G	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
	[48-68 g/L]	[23,9-46,5 g/L]	[23,9-46,5 %]	[1,04-1,35]	[1,3-2,8 %]	[6-13 %]	[1,8-6,6 %]	[5,1-13 %]	[3,5-9,4 %]
	avr-18								
1									
2									
3									
4									
5									
6	69	30,6		0,8	1,2	12,1	4,5	10,8	9,8
7	74	32,2	43,5	0,77	1,7	14	6,9	19	14,9
8									
9	81	32,5		0,67	1,5	12,1	5,3	14,6	15,1
10	79	37,9		0,92	1,7	11,5	5,1	16,2	6,7
11	81	30,9		0,62	1,5	11,1	5,3	17,6	14,7
12									
13									
14	82	35,8		0,78	1,4	9,9	3,9	16,7	14,2
15									
17	83	30,2		0,57	1,4	10,3	5,3	23,4	12,4
18									
19									
20	77	35,9		0,87	1,5	9,8	3,5	16,9	9,5
21									
22	77	29,4		0,62	1,5	9,5	6,2	20,1	10,2
23	79	29,1		0,58	2,3	15,9	6,8	25,8	12,4
24	88	26,8		0,44	2,1	14,4	7,9	19,3	25,9
25									
26	79	30,3		0,62	1,9	15	6,2	25,2	13,3
27	76	26,2		0,53	1,8	11,6	7,7	28,2	16,2
28	65	31,7		0,95	1,5	9,6	4,2	11,2	7
29	74	26		0,54	1,1	11,9	5,3	20,6	9,1
30	79	35,8		0,83	1,4	8,3	5,8	15,2	12,5
31	78	34,9		0,81	1,4	8,3	4,1	15,4	13,9

- **Bilan d'hémostase**

N°	fibrinogène		AT III	
	avr-18	janv-19	avr-18	janv-19
	[1,3-4,7 g/L]		[102-191 %]	
1				
2				
3				
4				
5				
6	4,01		156	
7	2,98		163	
8				
9	3,45	5,56	154	144
10	2,65	2,93	168	167
11	3,3	3,61	132	135
12				
13				
14	2,55	3,56	169	161
15				
17	3,5	4,44	151	134
18				
19				
20	4		158	
21				
22	3,61	3,85	158	139
23	4,7		147	
24	5,08	4,49	127	132
25				
26	3,74	3,41	136	144
27	3,65		146	
28	3,04	4,72	160	148
29	5,63	4,78	143	139
30	2,18	3,51	150	153
31	2,21	2,86	154	159

• Hémogramme

N° Chien	μHT %			WBC			RBC			HGB			PLT-O		
	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19
1	35			41,75			4,92			12			457		
2	45			20			7,33			15,5			190		
3	46			18,13			6,72			15,8			300		
4	39			19,53			5,51			13,2			482		
5	50			17,44			7,67			17,3			234		
6		44			15,1			6,35			14,5			450	
7	42	49		20,54	15,7		6,33	7,22		14,5	16,8		255	242	
8	44			19,14			7,21			15,7			386		
9	41	55	51	16,13	14,5	13,41	6,68	8,55	8,11	14,6	18,7	17,8	266	297	345
10	47	61	56	38,57	29,6	35,89	7,27	9,72	8,3	16,4	21,7	19,1	427	287	477
11	41	46	44	21,24	25,4	28,22	6,22	6,78	6,44	14	15	14,8	322	281	
12	31			17,64			4,7			10,6			624		
13	38			18,16			5,94			13,4			378		
14	38	51	49	33,61	20,8	35,85	5,52	7,12	6,98	13,4	17,1	17,1	327	253	317
15	46			16,59			7,12			16,5			350		
17	37	41	37	23,28	25,1	23,62	5,62	6,66	5,31	13	15,3	12,4	255	385	331
18	36			33,66			5,5			12,6			442		
19	43			12,11			6,66			15,2			286		
20	46	49		31,41	27,9		6,71	6,83		16,3	16,3		311	307	
21	42			18,81			6,12			14,6			290		
22	43	50	41	24,99	25,7	26,14	6,53	7,02	5,85	15,2	16,3	13,8	354	245	394
23	35	43		22,18	25,6		5,17	5,84		12,3	13,7		351	258	
24	45	50	48	21,67	25,4	24,05	7,49	7,79	7,41	16,5	16,9	16,8	248	284	330
25	41			28,74			6,06			14,2			340		
26	44	51	44	18,37	17,3	15,05	6,61	7,47	6,31	15,6	16,8	14,8	423	551	633
27		47			21,8			6,87			15,5			314	
28		45	47		16	19,89		6,5	6,86		15	15,9		308	447
29		49	48		24,1	19,94		7,35	7,18		16,7	16,3		347	239
30		54	45		33,9	22,65		7,55	6,68		17,9	15,5		298	353
31		55	52		43,3	36,29		8,1	7,66		18,8	17,6		406	309

N° Chien	NEUT			LYMP			MONO			EO			BASO		
	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19	nov-16	av-18	janv-19
1	79			15			4			2			0		
2	63			28			4			5			0		
3	77			17			4			2			0		
4	71			20			7			2			0		
5	65			21			6			8			0		
6		76			17			3			4			0	
7	59	63		29	27		6	5		6	5		0	0	
8	58			31			6			5			0		
9	60	64	63	27	24	25	8	6	8	5	6	4	0	0	0
10	76	74	88	13	16	6	4	3	3	7	7	3	0	0	0
11	63	65	70	27	27	27	5	5	3	5	3	0	0	0	0
12	63			24			9			4			0		
13	63			23			10			4			0		
14	73	65	79	18	29	12	6	1	4	3	5	5	0	0	0
15	63			23			6			8			0		
17	71	75	76	21	18	16	5	5	3	3	2	5	0	0	0
18	69			18			6			7			0		
19	60			29			7			4			0		
20	64	77		19	12		7	6		10	5		0	0	
21	61			23			7			9			0		
22	72	66	80	17	18	11	5	6	2	6	10	7	0	0	0
23	67	77		18	12		8	7		7	4		0	0	
24	67	76	81	20	15	7	6	7	8	7	2	4	0	0	0
25	68			22			6			4			0		
26	65	58	71	24	28	20	7	5	3	4	9	6	0	0	0
27		57			18			7			18			0	
28		64	73		23	21		6	5		7	1		0	0
29		78	76		14	13		6	2		2	9		0	0
30		67	82		22	12		5	4		6	2		0	0
31		86	81		11	11		1	5		2	3		0	0

Annexe 5 : Profil électrophorétique des protéines sériques des trois chiens atteints d'amyloïdose rénale

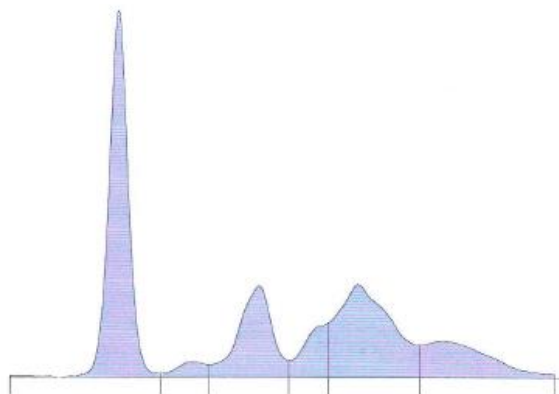
N° dossier : 23

Service :

Examen du : 17/04/2018

Electrophorèse des protéines sériques

(technique réalisée sur gel d'agarose Hydragel - Automate Hydrasys2scan - SEBIA)



Protéines totales = 79 g/l A/G = 0,58

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	36,8	23,9 - 46,5	29,1	23,9 - 46,5
Alpha 1	2,3	1,3 - 2,8	1,8	1,3 - 2,8
Alpha 2	15,9 >	6,0 - 13,0	12,6	6,0 - 13,0
Beta 1	6,8 >	1,8 - 6,6	5,4	1,8 - 6,6
Beta 2	25,8 >	5,1 - 13,0	20,4	5,1 - 13,0
Gamma	12,4 >	3,5 - 9,4	9,8	3,5 - 9,4

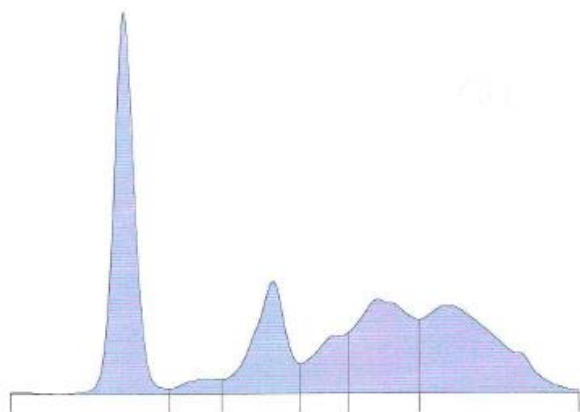
N° dossier : 24

Service :

Examen du : 17/04/2018

Electrophorèse des protéines sériques

(technique réalisée sur gel d'agarose Hydragel - Automate Hydrasys2scan - SEBIA)



Protéines totales = 88 g/l A/G = 0,44

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	30,4	23,9 - 46,5	26,8	23,9 - 46,5
Alpha 1	2,1	1,3 - 2,8	1,8	1,3 - 2,8
Alpha 2	14,4 >	6,0 - 13,0	12,7	6,0 - 13,0
Beta 1	7,9 >	1,8 - 6,6	7,0	1,8 - 6,6
Beta 2	19,3 >	5,1 - 13,0	17,0	5,1 - 13,0
Gamma	25,9 >	3,5 - 9,4	22,8	3,5 - 9,4

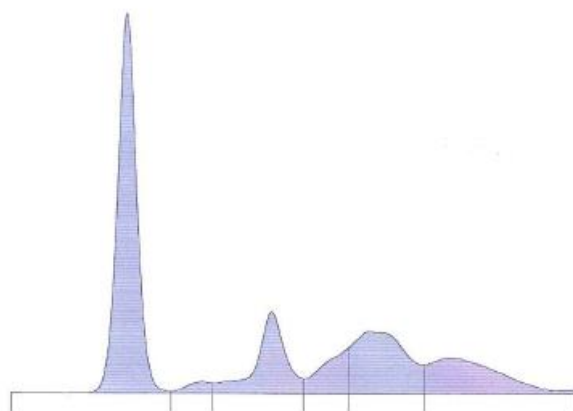
N° dossier : (7)

Service :

Examen du : 16/04/2018

Electrophorèse des protéines sériques

(technique réalisée sur gel d'agarose Hydragel - Automate Hydrasys2scan - SEBIA)



Protéines totales = 74 g/l A/G = 0,77

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	43,5	23,9 - 46,5	32,2	23,9 - 46,5
Alpha 1	1,7	1,3 - 2,8	1,3	1,3 - 2,8
Alpha 2	14,0 >	6,0 - 13,0	10,4	6,0 - 13,0
Beta 1	6,9 >	1,8 - 6,6	5,1	1,8 - 6,6
Beta 2	19,0 >	5,1 - 13,0	14,1	5,1 - 13,0
Gamma	14,9 >	3,5 - 9,4	11,0	3,5 - 9,4

Annexe 6 : Suivi biologique des 3 chiens atteints d'amyloïdose rénale.

	Valeurs usuelles	Chiens	Novembre 2016	Avril 2018	Janvier 2019
RPCU	< 0,5	N°7	0,1	1,89	
		N°23	0,03	0,79	
		N°24	0,05	1,77	1,48
Protéines totales (g/L)	[48 - 66 g/L]	N°7	76,5	76,7	
		N°23	73,9	82,9	
		N°24	76,4	89,8	82,7
Albuminémie (g/L)	[23 - 39 g/L]	N°7	33,6	32,2	
		N°23	30,3	31,4	
		N°24	30,7	30,4	31,4
Urée (mmol/L)	[1,6 - 10,9 mmol/L]	N°7	5,2	8,2	
		N°23	6,9	26,1	
		N°24	8	16,3	19
Créatininémie (mmol/L)	[44 - 133 µmol/L]	N°7	69,8	114,9	
		N°23	119,3	292	
		N°24	120,4	228,2	226,9
CRP (mg/L)	< 10 mg/L	N°24	16,9		76,4

- BIBLIOGRAPHIE -

ANDRÉ, Catherine, ABITBOL, Marie, QUENEY, Guillaume et CHAUDIEU, Gilles, 2010. Les tests génétiques chez le chien. In : *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mars 2010. Vol. 2010, n° 420, p. 69-82. DOI 10.1016/S1773-035X(10)70422-6.

BOWLES, M. H. et MOSIER, D. A., 1992. Renal amyloidosis in a family of beagles. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 août 1992. Vol. 201, n° 4.

BROWN, G, 1996. A monoclonal gammopathy-induced canine renal amyloidosis. In : *The Canadian Veterinary Journal*. février 1996. Vol. 37, n° 2, p. 105.

CHEW, Dennis J., 1986. *Manual of small animal nephrology and urology / Dennis J. Chew, ... Stephen P. DiBartola, ..* New York : Churchill Livingstone. ISBN 978-0-443-08382-2. S.07.04-CHE-M

COOK, A. K. et COWGILL, L. D., 1996. Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985-1992). In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. août 1996. Vol. 32, n° 4, p. 313-322. DOI 10.5326/15473317-32-4-313.

COTARD, J.-P., 1993. *Néphrologie et urologie du chien et du chat*. Paris [fra : Conference nationale des vétérinaires spécialisés en petits animaux. S.07.04-COT-N

DAURE, Evence, 2011. *Les glomérulopathies juvéniles du chien* [en ligne]. other. S.l. : s.n. [Consulté le 24 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://oatao.univ-toulouse.fr/4967/>.

DIBARTOLA, S. P. et BENSON, M. D., 1989. The pathogenesis of reactive systemic amyloidosis. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 1989. Vol. 3, n° 1, p. 31-41.

DIBARTOLA, S. P., TARR, M. J., WEBB, D. M. et GIGER, U., 1990a. Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 août 1990. Vol. 197, n° 4, p. 483-487.

DIBARTOLA, S. P., TARR, M. J., WEBB, D. M. et GIGER, U., 1990b. Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 août 1990. Vol. 197, n° 4.

ETTINGER, FELDMAN et COTE, 2017. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult, 8th Edition* [en ligne]. Elsevier. Canada : s.n. [Consulté le 15 décembre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.elsevier.ca/ca/product.jsp?isbn=9780323312110>.

GRATEAU, Gilles, VERINE, Jérôme, DELPECH, Marc et RIES, Madeleine, 2005. Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines. In : *médecine/sciences*. juin 2005. Vol. 21, n° 6-7, p. 627-633. DOI 10.1051/medsci/2005216-7627.

HÉBERT, Fabrice, 2004. *Guide pratique d'uro-néphrologie vétérinaire / Fabrice Hébert, ..* Paris : ÉdMed'com. [Guide pratique]. ISBN 978-2-914738-28-6. S.07.04-HEB-G

IRIS, 2016. International Renal Interest Society - Guidelines. In : [en ligne]. 2016. [Consulté le 15 décembre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.iris-kidney.com/guidelines/index.html>.

MARQUIS M., 2018. *Recherche de causes génétiques impliquées dans la glomérulopathie familiale du Dogue de Bordeaux*. Thèse de doctorat vétérinaire. S.I. : Faculté de Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'alimentation Nantes Atlantique.

MASON, N. J. et DAY, M. J., 1996a. Renal amyloidosis in related English foxhounds. In : *The Journal of Small Animal Practice*. juin 1996. Vol. 37, n° 6.

PATRY, Christine, 2004. *l'amyloïdose rénale chez le chien*. Nantes : Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. ENVTTTH4-2004-78

PROUT, Anne, 2012. *Hypophosphatémie et hyperphosphatémie chez les carnivores domestiques: étude bibliographique / Anne Prout ; sous la direction de Christelle Maurey*. S.I. : sn. A-2012-061

SIPE AND COHEN, 1999. Review: history of the amyloid fibril. - PubMed - NCBI. In : [en ligne]. 1999. [Consulté le 5 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940217>.

SYDNEY SCHOOL OF VETERINARY SCIENCE, 2018. OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals. In : [en ligne]. 2018. [Consulté le 21 novembre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://omia.org/home/>.

WHITE, Carrie R., LANGSTON, Cathy, HOHENHAUS, Ann E., LAMB, Kenneth, HACKNER, Susan et FOX, Philip R., 2016. Evaluation of the relationship between clinical variables and thromboelastographic findings in dogs with protein-losing nephropathy. In : *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*. février 2016. Vol. 26, n° 1, p. 74-79. DOI 10.1111/vec.12409.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Catherine TRUMEL, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Lucie CONSTANCIO** intitulée « **Caractérisation d'une maladie rénale au sein d'un élevage de chiens Grand anglo-français** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 07/10/2019
Professeure Catherine TRUMEL
Enseignant-chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



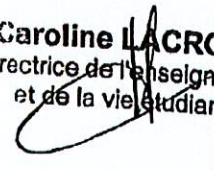
Vu :
Le Président du jury :
Professeure Monique COURTADE-SAIDI



Vu :
Le Directeur par intérim de l'Ecole
Nationale Vétérinaire de Toulouse
Frédéric BOUSQUET

Par déléguation,

Caroline LACROUX
Directrice de l'enseignement
et de la vie étudiante



Vu et autorisation de l'impression :
Présidente de l'Université Paul Sabatier
Madame Régine ANDRE-OBRECHT

La Présidente de l'Université Paul Sabatier,
par déléguation,
Le Vice-Président de la CFVU
Richard GUILLET



Mme Lucie CONSTANCIO
a été admis(e) sur concours en : 2014
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018
a validé son année d'approfondissement le : 29/08/2019
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Titre : CARACTERISATION D'UNE MALADIE RENALE AU SEIN D'UN ELEVAGE DE CHIENS GRAND ANGLO-FRANÇAIS

Résumé :

L'amyloïdose rénale est une maladie décrite dans 15 % des cas de glomérulopathie chez le chien. Un facteur génétique a été décrit chez différentes races de chiens, notamment des chiens courants comme le Beagle et le Foxhound anglais. Notre étude s'est intéressée à la présence de cette maladie dans un élevage de chiens courants de race Grand Anglo-français. Grâce à des analyses sanguines, urinaires et histologiques, nous avons pu mettre en évidence une prévalence de la maladie de 26% au sein de cet élevage, qui reste néanmoins à confirmer. Cependant, les résultats n'ont pas permis de montrer un tableau clinique et biologique particulier qui se différencierait d'une maladie glomérulaire plus communément rencontrée chez le chien. De plus, compte tenu des conditions de vie et du suivi clinique des chiens, un facteur environnemental peut être incriminé dans l'apparition de l'amyloïdose rénale réactionnelle dans cet élevage. Cependant, un facteur génétique ne peut être exclu et pourrait faire l'objet de prochaines études.

Mots-clés : Maladies rénales, amyloïdose rénale, chien, Grand Anglo-français, analyse biologique, analyse histologique, facteur génétique, facteur environnemental

Title: CHARACTERIZATION OF RENAL DISEASE IN A GRAND ANGLO-FRANCAIS DOGS' BREEDING

Abstract:

Renal amyloidosis is a disease described in 15% of cases of dogs' glomerulopathy. A genetic factor has been highlighted in different breeds of dogs, including hound dogs such as Beagle and English Foxhound. Our study was about the presence of this kind of disease in a hound dogs' breed like Grand Anglo-Français. Using blood, urinary and histological analyzes, we have been able to highlight a 26% prevalence of the disease in this breeding, which needed to be confirmed. However, the results didn't show a particular clinical and biological symptom that would differ from a glomerular disease more commonly found in dogs. Moreover, in view of the living conditions and clinical monitoring of dogs, an environmental factor may be incriminated in the development of renal amyloidosis reaction in this breed. However, a genetic factor can't be excluded and could be the subject of future studies.

Keywords: Renal disease, renal amyloidosis, dog, Grand Anglo-français, biological analysis, histological analysis, genetic factor, environmental factor