



# veterinary/ focus #28.2

La revue internationale du vétérinaire spécialiste des animaux de compagnie 2018 - \$10 / 10€

## GÉNÉTIQUE ET SANTÉ

---

**Maintenir la diversité génétique : pourquoi c'est important** - Casey A. Knox et Katherine M. Lytle - P02

**Applications cliniques des tests génétiques** - Jamie L. Freyer et Angela Hughes - P08

**Le gène *ABCB1* chez le chien** - Cynthia Cole - P14

**L'hépatite cuprique chez le chien** - Hille Fieten - P16

**Comment j'aborde... Les fistules périanales chez le chien** - Lindsay W. McKay - P21

**Le syndrome de Tom et Jerry** - Mark Lowrie et Laurent Garosi - P27

**Troubles érythrocytaires héréditaires** - Urs Giger - P32

**Biopsie liquide : l'avenir du diagnostic des cancers ?** -

Matthew Breen et Claire Wiley - P39

**Prédispositions raciales aux urolithiases** - Doreen M. Houston et Anne-Marie Germain - P46

# RETROUVEZ VOTRE REVUE EN LIGNE

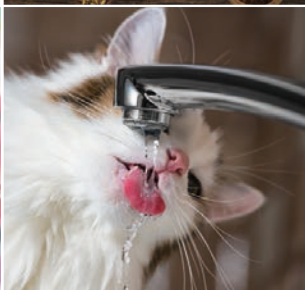


<http://vetfocus.royalcanin.com/>



## veterinary/ focus #28.3

La revue internationale du vétérinaire spécialiste des animaux de compagnie



### À VENIR...

Notre prochain numéro du *Veterinary Focus* sera consacré à la nutrition :

- **Le comportement alimentaire du chat**  
*Jon Bowen, Royaume-Uni*
- **Races canines et affections d'origine alimentaire**  
*Giacomo Biagi, Italie*
- **Le Centre Animal & Nutrition de Lewisburg**  
*Sally Perea, États-Unis*
- **Vitamine D et pathologie canine**  
*Valerie Parker, États-Unis*
- **Considérations nutritionnelles lors d'entéropathie chronique canine**  
*Adam Rudinsky, États-Unis*
- **Le comportement d'abreuvement des chats**  
*Stefanie Handl, Autriche*
- **Les aliments « grain free » (sans céréales) : bons ou mauvais ?**  
*Maryanne Murphy, États-Unis*
- **Avantages des aliments humides**  
*Megan Shepherd et Jessica Benson, États-Unis*



Nous accueillons toutes les propositions écrites d'articles et les suggestions de thèmes et d'auteurs, qui doivent être adressées au rédacteur en chef. Le *Veterinary Focus* est entièrement couvert par le copyright. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, copiée ou transmise sous quelque forme que ce soit et par quelque moyen que ce soit sans l'autorisation écrite des éditeurs © Royal Canin SAS 2018. Les noms déposés (marques déposées) ne sont pas expressément identifiés comme tels. Il ne peut, par conséquent, être déduit de l'omission de cette information qu'il s'agit de noms non déposés et qu'en tant que tels ils peuvent être utilisés par tous. Les éditeurs ne peuvent endosser la responsabilité des informations fournies concernant les posologies et les méthodes d'application. L'exactitude des détails de ce type doit être vérifiée par l'utilisateur lui-même dans la bibliographie adéquate. Malgré tous les efforts des traducteurs pour garantir la fidélité de leurs traductions, aucune responsabilité pour l'exactitude des articles originaux et donc aucune requête consécutive contre négligence professionnelle ne peut être acceptée à ce sujet. Les opinions exprimées par les auteurs ou les collaborateurs ne reflètent pas nécessairement les opinions des éditeurs, rédacteurs ou conseillers rédactionnels.

# LA DIVERSITÉ, C'EST LE SEL DE LA VIE

« Quand un homme est fatigué de Londres, il est fatigué de la vie »

Ainsi parlait Samuel Johnson, l'essayiste, moraliste et critique du XVIII<sup>e</sup> siècle, qui appréciait la diversité et pensait que cette ville offrait des possibilités quasi illimitées de divertissements, d'échanges et de challenges. L'idée qu'il exprimait, c'est que nous aimons tous la diversité, et il avait sûrement raison. Nous serions certainement tous d'accord pour dire que la diversité pimente la vie, et que celle-ci serait bien ennuyeuse si nous nous ressemblions tous, etc.

Et cela vaut aussi pour nos animaux : certaines personnes apprécient les oreilles longues du Basset Hound, d'autres celles, pointues, du Corgi, tandis que d'autres admirent la fourrure fine du Siamois, quand d'autres encore préfèrent le pelage long du Norvégien ou les spécificités du Mau Égyptien. Et comme chaque vétérinaire le sait, la sélection génétique de certaines caractéristiques — couleur du pelage, forme des oreilles ou de la tête — comporte un risque d'introduction simultanée involontaire de caractéristiques indésirables.

Mais la diversité des problèmes liés aux races est telle qu'il est extrêmement difficile de tous les connaître. Le Dr Johnson disait également : « La connaissance est de deux sortes. Soit nous connaissons nous-mêmes le sujet, soit nous savons où nous pouvons trouver des informations dessus » et le *Veterinary Focus* remplit cette deuxième fonction, en abordant certains des problèmes de prédisposition raciale que les vétérinaires peuvent rencontrer dans leur pratique quotidienne.



**Ewan McNEILL**  
Rédacteur en chef

Nous remercions le Dr Ghita Benchekroun pour sa relecture attentive de la version française de ce numéro de *Veterinary Focus*.

## • Focus sur *Veterinary Focus*

### La mutation du gène canin ABCB1

est responsable d'une sensibilité inhabituelle des animaux à divers médicaments couramment utilisés en médecine vétérinaire, et il est ainsi possible d'observer des signes cliniques de toxicité lors de l'administration de doses normalement thérapeutiques chez des chiens possédant une ou deux copies de la mutation.



p14

**Les fistules périanales auraient une étiologie pluri-factorielle, incluant dysfonction immunitaire, allergie alimentaire et prédisposition génétique chez le Berger Allemand.**

p21

p32

**Plusieurs anomalies érythrocytaires héréditaires ont été décrites chez le chien et le chat, mais elles ne sont généralement envisagées qu'après l'échec de traitements empiriques ciblant des causes immunitaires ou infectieuses d'anémie.**



### Comité éditorial

- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, États-Unis
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, R.-U.
- María Elena Fernández, DVM, Chili
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, France
- Brunella Marra, DVM, Scientific Communication and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Italie
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutritionist, Royal Canin, États-Unis
- Claudia Rade, DVM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Allemagne
- Henna Söderholm, DVM, Global Scientific Support Specialist, Royal Canin, France
- Anne van den Wildenberg, DVM, Scientific and Regulatory Affairs Manager, Royal Canin, Pays-Bas

### Contrôle autres langues

- Elisabeth Landes, DVM (allemand)
- Noemí Del Castillo, PhD (espagnol)
- Matthias Ma, DVM (chinois)
- Minoru Fukuyama, DVM (japonais)
- Boris Shulyak, PhD (russe)

**Editeur délégué :** Buena Media Plus  
BVMS, Cert VR, MRCVS  
90, rue de Paris 92100 Boulogne-Billancourt, France  
**Téléphone :** +33 (0) 1 72 44 62 00

**Rédacteur en chef :** Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

**Secrétariat de rédaction**  
• Laurent Cathalan (lcathalan@buena-media.fr)

### Maquette

• Pierre Ménard  
**Imprimé en Europe**  
ISSN 2430-7882

**Dépôt légal :** Juin 2018  
**Couverture :** BlackJack3D

*Veterinary Focus* est publié en anglais, allemand, chinois, espagnol, français, italien, japonais, polonais, portugais brésilien et russe.

**Retrouvez les numéros les plus récents de *Veterinary Focus* sur :** <http://vetfocus.royalcanin.com> et [www.avis.org](http://www.avis.org).

Les dispositions régissant la mise sur le marché d'agents thérapeutiques destinés aux petits animaux diffèrent fortement d'un pays à l'autre. En l'absence d'une licence spécifique, il conviendra de formuler une mise en garde appropriée avant l'administration de ces médicaments.

*Veterinary Focus* est entièrement couvert par le copyright. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, copiée ou transmise sous quelque forme que ce soit et par quelque moyen que ce soit sans l'autorisation écrite des éditeurs  
© Royal Canin SAS 2018. Les noms déposés

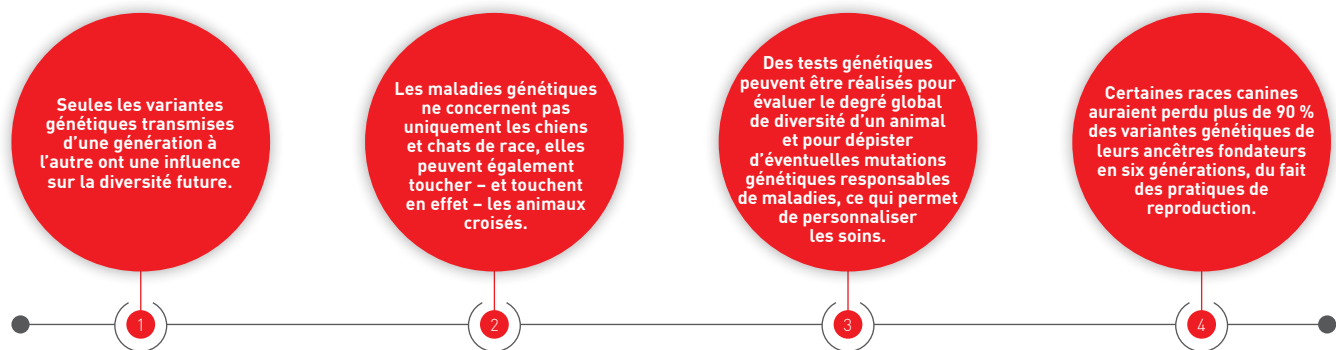
(marques déposées) ne sont pas expressément identifiés comme tels. Il ne peut, par conséquent, être déduit de l'omission de cette information qu'il s'agit de noms non déposés et qu'en tant que tels ils peuvent être utilisés par tous. Les éditeurs ne peuvent endosser la responsabilité des informations fournies concernant les posologies et les méthodes d'application. L'exactitude des détails de ce type doit être vérifiée par l'utilisateur lui-même dans la bibliographie adéquate. Malgré tous les efforts des traducteurs pour garantir la fidélité de leurs traductions, aucune responsabilité concernant l'inexactitude des articles originaux et donc aucune requête consécutive pour négligence professionnelle ne peut être acceptée à ce sujet. Les opinions exprimées par les auteurs ou les collaborateurs ne reflètent pas nécessairement les opinions des éditeurs, rédacteurs ou conseillers rédactionnels.



# MAINTENIR LA DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE : POURQUOI C'EST IMPORTANT

Il peut paraître exagéré d'affirmer que beaucoup de races de chiens et de chats, dont certaines très populaires, pourraient être classées dans les races en danger voire en danger critique d'extinction, mais Casey Knox et Katie Lytle nous présentent une réflexion éclairée sur la diversité — ou le manque de diversité — génétique dans la population des animaux de compagnie, et nous expliquent en quoi cette diversité est importante.

## POINTS CLÉS



## ●○○○ Qu'est-ce que la diversité génétique ?

L'incroyable diversité des profils observables parmi les 400 races estimées de chiens domestiques à travers le monde est le fruit, et le témoignage, de leur lien étroit avec le développement humain pendant les 14 000 dernières années et de la sélection génétique mise en place jusque-là. Si nous considérons qu'un Chihuahua miniature (0,9 kg) est 100 fois moins lourd qu'un Dogue Allemand (91 kg), ce qui représente le plus grand écart de taille au sein d'une même espèce mammifère, nous pouvons alors mesurer l'impact qu'a eu l'humain sur le chien domestique. À ce jour, 19 millions de variantes génétiques distinctes ont été identifiées dans le génome canin (1). Le chat de race, quant à lui, présente moins de variabilité et la sélection par l'Homme est une démarche plus récente. Il existe environ 70 races félines reconnues, dont la majorité ont été développées seulement au cours des 80 dernières années. Mais, chez le chien comme chez le chat, relativement peu de variantes génétiques, ou allèles, sont responsables de la diversité des caractères morphologiques que l'Homme a soigneusement sélectionnés via l'élevage, en comparaison avec la diversité génétique globale présente dans chaque espèce.

Nous savons qu'à de nombreux égards, la « diversité est le sel de la vie » et la recherche a prouvé que la diversité

génétique au sein d'une espèce ne fait pas exception à la règle. Quand nous parlons de la diversité génétique d'une population, nous faisons référence à la diversité des gènes présents dans l'ensemble de cette population. Cela inclut les allèles qui influent sur l'aspect physique mais aussi tous les processus biologiques (voir **Figure 1**). Chez un individu, en revanche, nous entendons par diversité génétique la diversité interne, la vigueur hybride ou l'hétérosis. La diversité peut avoir un impact direct et profond sur la santé et la survie à long terme de la population. Les conservateurs de zoos sont bien conscients de ces risques et ont, pour cette raison, développé des groupes consultatifs et des programmes de survie des espèces pour beaucoup de leurs animaux, dans l'idée de travailler de manière collaborative afin d'optimiser la diversité génétique et de gérer au mieux la répartition démographique et le développement durable d'une espèce ou d'une sous-espèce (2). En regardant nos animaux de compagnie sous cet angle, nous voyons que nous pouvons envisager nos races de chiens et de chats plus ou moins de la même manière, puisqu'elles représentent des populations isolées regroupant un nombre limité d'individus, élevés et reproduits principalement en captivité.

La diversité génétique est la ressource ou la « bibliothèque d'outils » sur laquelle s'appuie une population quand elle est confrontée à un nouveau défi, que ce soit une mutation génétique non adaptative, une exposition à un nouveau virus ou un défi environnemental. L'avantage le plus évident d'un capital génétique riche est la diminution des risques



## Casey A. Knox,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, Wisdom Health™,  
Vancouver, Washington, États-Unis

Casey Knox exerce en clientèle d'animaux de compagnie, avec un intérêt particulier pour la génétique. Elle est analyste au Support Technique pour Wisdom Health™ (anciennement Mars Veterinary), un laboratoire de génétique vétérinaire spécialisé dans la recherche et les tests génétiques à destination des éleveurs, des vétérinaires et des propriétaires de chiens depuis 2007.



## Katherine M. Lytle,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, MPH, MS, Wisdom Health™, Vancouver, Washington, États-Unis

Katie Lytle a une passion pour les sciences, les animaux et les humains. Diplômée de l'université de Floride, elle exerce d'abord en clientèle mixte privée. Aujourd'hui elle travaille chez Wisdom Health™ comme chef de projet de recherche en génétique. Elle développe des tests de dépistage de maladies génétiques à destination des propriétaires, des éleveurs et des vétérinaires.

d'appariements, à chaque génération, de mutations récessives non adaptatives qui s'expriment par des maladies. Le Projet 1000 Génomes nous a appris que des mutations non adaptatives sont présentes chez tous les êtres humains : c'est le « fardeau génétique ». Des chercheurs ont montré que l'être humain moyen possède 50 à 100 mutations responsables de maladies, ainsi que 250 à 300 mutations responsables de pertes fonctionnelles (3). Nous pouvons raisonnablement supposer que les chiens et les chats sont eux aussi, en moyenne, porteurs de mutations non adaptatives, et les recherches récentes corroborent cette idée. Dans une étude menée sur près de 7000 chiens de race, représentant un total de 230 races, chaque animal a fait l'objet d'une recherche de 93 variantes associées à des risques médicaux. Les chercheurs ont constaté que 17,8 % des chiens (N = 1208) étaient porteurs d'au moins une des variantes recherchées, tandis que 2,5 % des chiens (N = 170) étaient génétiquement atteints d'une des maladies associées (4), un résultat qui remet en cause l'idée que les variantes génétiques associées à des maladies sont rares dans la population canine. Mais le fardeau génétique, constitué par l'ensemble des mutations pathogènes, n'est pas l'apanage des chiens de race. Suite à l'étude menée sur 35000 chiens croisés visant à rechercher 13 mutations pathogènes, une autre étude a montré que deux de ces mutations étaient détectées à une fréquence suffisamment élevée pour affirmer que l'idée que les chiens croisés ne souffrent pas de maladies génétiques monogéniques est [...] fausse (5).

Dans l'espèce féline, aucune évaluation de cette ampleur sur la santé génétique n'a été réalisée chez les animaux croisés. Cependant, une enquête médicale approfondie

menée sur plus de 8000 chats a donné des résultats qui corroborent l'existence de spécificités raciales pour plusieurs des maladies mentionnées (6). En outre, une évaluation des déclarations enregistrées par les compagnies d'assurances vétérinaires au Japon et en Suède confirme également que certaines races sont plus sujettes à un diagnostic particulier (7,8). Au Japon, par exemple, la probabilité d'enregistrer un diagnostic de maladie cardiovasculaire était plus élevée chez les races Scottish Fold, American Shorthair, Persan, Maine Coon, Chat des Forêts Norvégiennes, Ragdoll ou Bengal que chez les chats croisés (7). Si nous ignorons par quel mécanisme exact la dépression de consanguinité agit sur la vigueur hybride, de nombreux experts pensent que celui-ci a un lien avec l'appariement de mutations associées à des maladies et à des pertes fonctionnelles. Au fur et à mesure que nous avancerons dans l'identification des causes génétiques des maladies qui touchent nos races de petits animaux, nous devrions observer un changement de discours dans notre vision de l'impact des maladies génétiques au sein de notre clientèle : les maladies génétiques ne sont pas rares chez nos espèces d'animaux de compagnie.

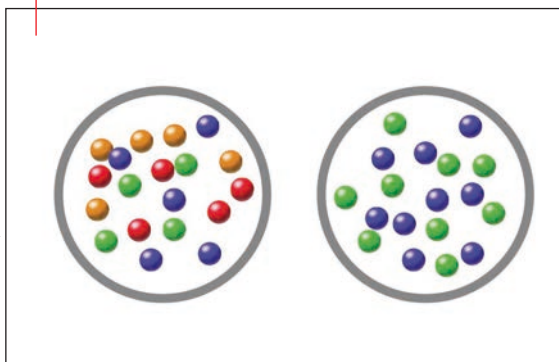


## À quel point la diversité génétique est-elle faible ?

En biologie de la conservation, une espèce est jugée en danger quand son nombre d'individus reproducteurs fertiles est inférieur à 500, car il devient alors difficile voire impossible d'éviter la consanguinité, et l'espèce risque donc de ne pas pouvoir survivre indéfiniment. Une espèce est en danger critique d'extinction quand son nombre d'individus reproducteurs fertiles génétiquement uniques, appelé aussi « taille efficace de la population » ( $N_e$ ), est inférieur à 50 (9). Dans les populations de cette taille, la théorie de la génétique indique que la dépression de consanguinité a de fortes chances d'altérer la santé de la population à court ou moyen terme. Étant donné la taille globale des populations de chiens et de chats, un vétérinaire non averti sera surpris d'apprendre que nombre de races canines et félines pourraient être rangées dans les catégories des races en danger ou en danger critique d'extinction !

Une étude visant à estimer la taille efficace des populations de plusieurs races canines courantes, à l'aide des pedigrees établis par l'UK Kennel Club sur 8 générations minimum, a montré que huit des dix races étudiées – Akita Inu, Boxer, Bouledogue Anglais, Chow-Chow, Colley à Poil Long, Golden Retriever, Berger

**Figure 1.** Deux représentations théoriques des allèles, ou variantes génétiques, présents dans une population. La population de gauche possède plus de variantes et a donc une plus grande diversité génétique.



© Heidi Anderson, PhD

Allemand et Springer Anglais – avaient une taille efficace de population comprise entre 33 et 76 chiens (10). Une étude américaine plus récente réalisée sur des pedigrees complets, remontant aux premiers parents enregistrés, a montré des tailles efficaces de population inférieures à 100 individus chez neuf des onze races étudiées. Ce résultat coïncide avec les degrés de diversité évalués à la fois par des calculs sur pedigrees et par des mesures génétiques. Fait inquiétant, les Golden Retrievers aux États-Unis ont été associés à une taille efficace de population de 6,5 chiens (11). Ce goulet d'étranglement génétique a souvent lieu dans les premières décennies de la formation d'une race. En effet, sept des races étudiées auraient perdu plus de 90 % des variantes génétiques de leurs parents fondateurs à la sixième génération, ce qui souligne les effets dévastateurs des pratiques courantes de reproduction. Le Golden Retriever, notamment, a démontré un appauvrissement génétique important, 10 % des mâles reproducteurs utilisés ayant donné chacun plus de 100 naissances enregistrées, le Labrador arrivant derrière avec 5 % (10). Ces études suggèrent qu'un grand nombre de nos races populaires et courantes sont effectivement en danger lorsqu'elles sont évaluées avec les paramètres utilisés en biologie de la conservation.

Chez le chat, une évaluation internationale de la diversité génétique de populations représentatives a montré que les races pures présentaient moins de diversité génétique globale que les chats se reproduisant aléatoirement. Les races félines avaient tendance à présenter 10 % d'hétérozygotie de moins, en moyenne, que les populations se reproduisant au hasard, et plusieurs races – principalement le Sacré de Birmanie et le Singapura – ont été identifiées comme étant à risque de souffrir des effets négatifs d'une faible diversité (12). Chose intéressante, une étude a montré que le degré de diversité génétique ou de consanguinité d'une race féline ne dépendrait pas totalement de sa popularité ou de sa durée d'existence (13). Comme chez le chien, les données scientifiques suggèrent que ce sont les décisions prises par les éleveurs eux-mêmes qui auraient le plus d'influence sur la santé et la diversité génétiques d'une race.

## ●●● D'où vient cette faible diversité ?

Seules les variantes génétiques transmises d'une génération à l'autre ont une influence sur la diversité génétique à venir. Le facteur qui a le plus d'influence sur la diversité génétique des chiens et des chats de race est le comportement de



« La diversité génétique diminue rapidement dans une population fermée, mais elle met beaucoup de temps à réaugmenter naturellement... à condition que la population survive assez longtemps pour cela. »

Casey A. Knox

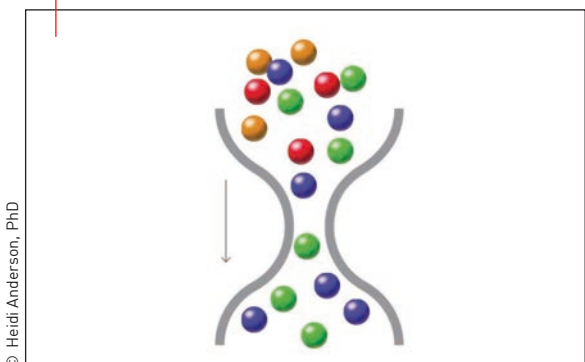
l'éleveur. La diversité génétique diminue rapidement au sein d'une population fermée, mais elle met beaucoup de temps à réaugmenter naturellement, à condition que la population survive assez longtemps pour regagner en diversité. Quelle que soit la cause du goulet d'étranglement génétique (Figure 2), la faible diversité qui en résulte peut empêcher une population de surmonter un nouveau défi, comme une maladie infectieuse émergente. La plupart des espèces d'animaux de compagnie étant implantées dans le monde entier, il est peu probable qu'un seul et unique défi entraîne l'éradication complète de l'espèce canine ou féline, mais l'application de pratiques d'élevage irraisonnées sur plusieurs générations menace davantage d'extinction les races elles-mêmes.

Les mécanismes qui peuvent diminuer la diversité génétique d'une population incluent :

- Le syndrome de l'étalon populaire (parfois appelé matador)
- La consanguinité
- La surutilisation des mâles par rapport aux femelles
- Le regroupement des reproducteurs via l'abolition des frontières géographiques, climatiques ou politiques
- Les maladies infectieuses
- La disparition du mode de vie pour lequel les races ont été développées (chiens de traîneau, chiens de chasse aux macareux ou au leurre de canard, par exemple)
- Les grands événements sociaux humains (guerres, par exemple)

Bien que les chiens aient été initialement sélectionnés pour effectuer des tâches particulières (sélection fonctionnelle), l'aspect physique est devenu un des objectifs principaux des éleveurs actuels, alors que l'élevage félin s'est presque toujours concentré sur des caractères physiques. Les pratiques de reproduction élaborées par l'Homme pour les chiens et les chats ont eu pour objectif d'obtenir des résultats reproductibles, qu'ils soient de nature physique ou comportementale. Même si nos ancêtres n'avaient pas une grande connaissance de la génétique, le concept d'hérédité est connu depuis longtemps. En utilisant beaucoup un mâle particulier qui transmet bien (c'est-à-dire possédant un caractère à forte héritabilité pour ses descendants), les éleveurs augmentent la probabilité d'obtenir le caractère souhaité en un minimum de temps et avec un minimum d'investissement. Le croisement d'individus étroitement apparentés est également largement accepté pour fixer le type ou obtenir plus d'uniformité dans les portées, en tirant profit de l'hérédité. Avant la création des registres nationaux de races canines vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, et l'arrivée plus récente des tests de filiation et de l'insémination artificielle, les effets de la consanguinité

Figure 2. Un goulet d'étranglement génétique, quel qu'en soit la cause, réduit la diversité de la population.



© Heidi Anderson, PhD

étaient atténués par le croisement volontaire ou accidentel avec d'autres races ou lignées, ainsi que par la restriction de la surutilisation des mâles. Les races ont été définies sur la base d'un phénotype (aspect physique) ou d'un comportement, et moins d'un pedigree. Aujourd'hui, les principaux registres de races canines comme l'American Kennel Club sont des registres fermés, ce qui signifie qu'aucune nouvelle lignée ne peut être ajoutée au registre existant. Ainsi, un chien doit être apparenté à des chiens déjà enregistrés pour pouvoir être lui-même enregistré. Chez le chat, les deux principaux registres des États-Unis incluent déjà des dispositions autorisant des croisements extérieurs dans certains cas. Sans surprise, les éleveurs de chats sont plus enclins aux croisements extérieurs que les éleveurs de chiens.

À l'heure actuelle, les éleveurs suivent souvent des directives similaires aux premières directives établies il y a longtemps. Mais l'environnement dans lequel les décisions sont prises est souvent influencé par le large réseau d'éleveurs dont ils font partie. Cette homogénéité des pratiques d'élevage est renforcée par Internet, qui favorise la communication et réduit l'isolement géographique des individus, ce qui a pour conséquence d'impacter une large partie de la population des reproducteurs, avec un risque potentiel de perte d'allèles [14]. Comme les éleveurs sont encouragés à croiser le meilleur avec le meilleur, il est normal que certaines lignées soient surreprésentées dans les pedigrees, et ce parfois à l'échelle nationale. En utilisant un reproducteur mâle ou femelle populaire, ou en s'appuyant fortement sur des lignées particulières, d'autres reproducteurs potentiels se retrouvent exclus. Néanmoins, les gènes qu'ils possèdent peuvent être intéressants, bien que moins courants, et sont susceptibles de disparaître complètement du patrimoine génétique de la population en cas de surexploitation d'un étalon populaire ou matador. Et si les mâles sont utilisés plus souvent que les femelles, comme c'est le cas dans de nombreuses espèces domestiques, cela réduira également la taille efficace de la population. Toutes ces pratiques ont pour but d'augmenter l'homogénéité des portées, et de la population globale de la race, par rapport au comportement ou au caractère physique souhaité. Malheureusement, c'est au détriment de la diversité génétique, ce qui augmente les chances d'observer les effets négatifs d'une faible diversité génétique dans la génération suivante. En général, les éleveurs canins et félins utilisent régulièrement les analyses de pedigree, les premiers recourant également souvent à l'insémination artificielle. Et ce n'est que dans ce dernier cas qu'ils demandent l'avis ou l'aide d'un vétérinaire – la majorité des décisions de reproduction excluent les vétérinaires, bien que ces mêmes décisions puissent avoir des répercussions directes sur les animaux de notre clientèle.

## ●●●○ Comment se manifeste la faible diversité génétique ?

Les signes d'une faible diversité sont à peu près les mêmes quelle que soit l'espèce animale ou végétale. Une étude récente menée sur plus d'un million d'êtres humains de plus de 100 cultures différentes a montré que 10 % de la population mondiale est issue de croisements entre cousins au deuxième degré ou entre individus encore plus étroitement apparentés. En comparant les individus consanguins ou à faible diversité à leurs congénères, les chercheurs ont mis en évidence une infertilité. Les individus modérément consanguins et les enfants issus d'inceste

**Encadré 1.** Les signes d'une faible diversité chez le chien incluent :

Diminution de l'espérance de vie
Diminution de la taille des portées
Diminution de la taille des individus
Baisse de la fertilité (aptitude à concevoir)
Augmentation de la mortalité des chiots avant et après le sevrage
Augmentation du risque de maladies génétiques
Augmentation de la prédisposition aux maladies auto-immunes ou aux infections

(parents liés au premier degré) étaient respectivement 1,6 et 4 fois plus à risques de ne pas avoir de descendance que leurs congénères issus de parents plus éloignés. Les chercheurs ont également constaté une diminution de la taille et des performances scolaires des individus, associée à la consanguinité [15]. Les recherches chez le chien ont mis en évidence des effets négatifs semblables, généralement proportionnels au degré de consanguinité (**Encadré 1**). Le risque de maladies génétiques, simples et complexes, augmente en cas de faible diversité [16,17]. Et cette faible diversité est également associée à une augmentation du risque de maladies auto-immunes [18]. Il est aussi à noter que les animaux issus de croisements entre races pures ou de croisements aléatoires ne sont pas pour autant protégés contre les maladies génétiques ; ils ont souvent hérité leur patrimoine génétique d'une population de race pure et sont donc également concernés [5]. Des signes d'infertilité, tels que la diminution de la taille des portées et l'augmentation de la mortalité des chiots, ont été corrélés avec la baisse de diversité génétique [19-21]. Chez le Bouvier Bernois, les chercheurs ont observé une réduction de l'espérance de vie égale à 21 jours pour chaque 1 % d'augmentation du coefficient de consanguinité (Cc) [22]. Peu d'études ont été publiées au sujet de l'impact de la diversité génétique sur les comportements et performances des animaux, mais les données préliminaires suggèrent également une baisse des aptitudes à la chasse [23].

Très peu d'études ont évalué les effets de la faible diversité génétique chez les races félines, mais ces effets devraient être similaires à ceux observés chez le chien et chez l'Homme.

## ●●●○ Comment mesurer la diversité génétique ?

Pour évaluer la diversité génétique d'un individu, la méthode la plus courante consiste à calculer son coefficient de consanguinité (Cc) [24]. Le Cc vise à déterminer la probabilité statistique que deux allèles pris de manière aléatoire sur un locus donné chez un individu soient identiques du fait d'un ancêtre commun, ce qui signifie que les deux variantes du gène proviennent d'un même ancêtre présent à la fois dans l'arbre généalogique du père et dans celui de la mère. Plus il y a de liens de parenté entre les individus d'un même arbre généalogique et plus le Cc résultant est élevé. Par exemple, le croisement entre un frère et une sœur ou entre un parent et un de ses enfants produirait une portée ayant un Cc de 0,25 ou 25 %, alors qu'un croisement entre un demi-frère et une demi-sœur donnerait un Cc de 0,125 et entre deux cousins au premier degré un Cc de 0,0625. Mais cette analyse





« La faible diversité génétique qui résulte d'un goulet d'étranglement peut empêcher une population de surmonter un nouveau défi, comme une nouvelle maladie infectieuse. »

Katherine M. Lytle

repose sur certaines suppositions : la génération la plus éloignée utilisée dans l'analyse est composée d'individus n'ayant aucun lien de parenté, tous les individus d'une même portée sont identiques, et tous les individus absents de l'arbre généalogique sont non apparentés. Ainsi, les calculs de Cc sont fortement dépendants de l'exhaustivité et de l'exactitude du pedigree et ne sont que des approximations. Mais plus le Cc est élevé, plus le taux d'homozygotie et le risque de maladies génétiques sont élevés.

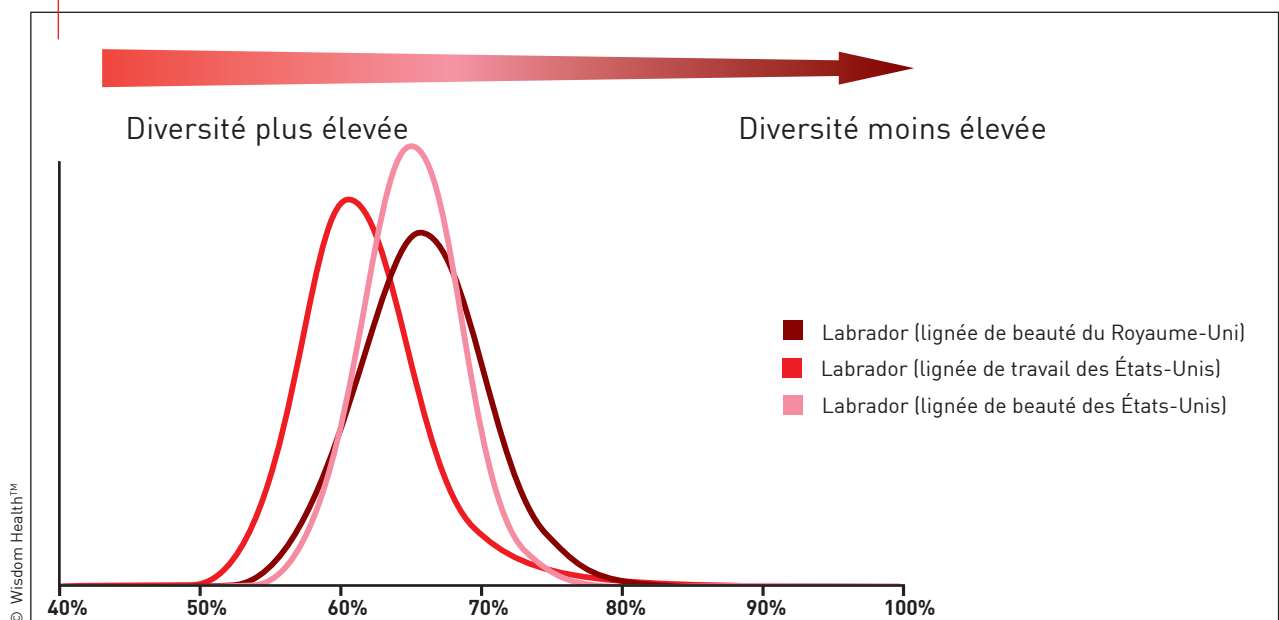
Les premières recherches suggèrent que les mesures génétiques directes de la diversité seraient plus sensibles et utiles que le Cc pour la gestion de la reproduction (25). Puisque les calculs de Cc réalisés avec des logiciels classiques deviennent assez lents voire impossibles au-delà de 10 générations environ, et comme beaucoup de races n'ont pas de pedigrees remontant aux individus fondateurs, il est rare que le Cc soit calculé sur plus de 5 à 8 générations. En outre,

il n'y a aucun moyen de prendre en compte l'impact des inexactitudes du pedigree dans ces calculs. Une étude menée chez le chien a estimé un taux d'erreur compris entre 1 et 9 % (26), ce qui pourrait fortement modifier le Cc. Par conséquent, les mesures directes de la diversité obtenues par tests génétiques permettent de mieux évaluer la diversité génétique d'un individu, car celles-ci ne reposent pas sur les suppositions inhérentes au calcul du Cc et reflètent ainsi le statut génétique de l'individu lui-même (Figure 3). Avec les techniques de séquençage du génome entier (WGS pour Whole Genome Sequencing en anglais) ou de marquage des polymorphismes nucléotidiques (SNP pour Single Nucleotide Polymorphism en anglais), il est apparu que même les calculs effectués sur pedigrees entiers sous-estimaient significativement les Cc par rapport aux mesures directes, probablement en raison des limites précitées de cette méthode. La plupart des races étudiées étaient d'un niveau de croisement de type frère x sœur ou demi-frère x demi-sœur (Cc = 0,125-0,25) (11).

## Que doit savoir le vétérinaire ?

La médecine vétérinaire, comme la médecine humaine, entre dans une ère de soins personnalisés, et ce pour de bonnes raisons. En médecine humaine, la pratique courante inclut pour les nouveaux patients le recueil d'une anamnèse, qui consiste à poser des questions sur leurs antécédents familiaux et individuels. Ce genre d'informations est rarement accessible au vétérinaire, qui fait souvent face à un individu isolé, déconnecté de son histoire familiale, et n'ayant parfois même pas un début de dossier médical. Chez l'Homme, il est assez rare que la diversité génétique soit si faible qu'elle ait un impact sur la santé, et des lois existent pour éviter cela dans la majorité des pays. En revanche, chez les chiens de race et croisés et chez les chats de race, il est fréquent d'observer des taux élevés de consanguinité ou de faibles diversités génétiques (12), et les maladies génétiques sont fréquentes chez le chien (4) comme chez le chat (6). En outre, nombre de ces

Figure 3. La courbe de diversité des lignées de travail de Labradors aux États-Unis se situe à gauche des lignées de beauté de Labradors de concours aux États-Unis et en Grande-Bretagne, ce qui traduit le fait que les lignées de travail ont une diversité génétique supérieure aux lignées de beauté.





© Shutterstock

**Figure 4.** Le Singapura fait partie des races félines avec une diversité génétique limitée.

chiens et chats ont des ancêtres croisés inconnus, dont la plupart affichent un nom de race erroné, ce qui peut donner l'illusion qu'il existe des risques raciaux en réalité inexistantes et faire négliger des prédispositions qui devraient être envisagées (27). Dans le conseil aux éleveurs de chats et de chiens, il faudrait inclure une discussion sur l'intérêt d'un pré-dépistage génétique des reproducteurs permettant d'évaluer leur état de santé et de diversité – non seulement pour ces individus eux-mêmes, mais pour la population globale de la race. Inciter les éleveurs à prendre en compte la génétique de la population et à réfléchir à la façon dont leur stratégie d'élevage s'inscrit dans ce cadre, est essentiel pour la santé génétique future des races (**Figure 4**).

Chez l'Homme, des bilans pharmacogénétiques sont fréquemment demandés avant la mise en place de certains traitements (antidépresseurs, par exemple) et les vétérinaires doivent savoir qu'il existe désormais des tests similaires pour les animaux, notamment le test *ABCB1* (anciennement appelé *MDR1*) à réaliser avant une anesthésie, une chimiothérapie, ou des traitements dermatologiques (28) (voir **page 14**). Le marché propose des tests génétiques permettant de dépister certaines maladies connues mais aussi d'évaluer l'ascendance raciale et la diversité génétique chez les chiens, et de plus en plus chez les chats (29-31).



## CONCLUSION

Pour aller de l'avant, les vétérinaires doivent partir du principe que les maladies génétiques sont relativement courantes chez les chiens et chats de race (ainsi que chez les individus croisés). Les informations relatives à l'ascendance raciale, à l'état de santé, ainsi qu'à la diversité génétique sont extrêmement précieuses pour conseiller objectivement les propriétaires et traiter correctement leurs animaux dans notre pratique quotidienne. Les méthodes d'analyse du génome ont démontré leur intérêt pour évaluer la diversité génétique et les mutations pathogènes, et elles devraient être utilisées pour recueillir des informations utiles sur nos patients. Cela nous permettrait à la fois d'améliorer la qualité de nos soins et de contribuer à préserver et améliorer la diversité génétique et la santé des générations futures.



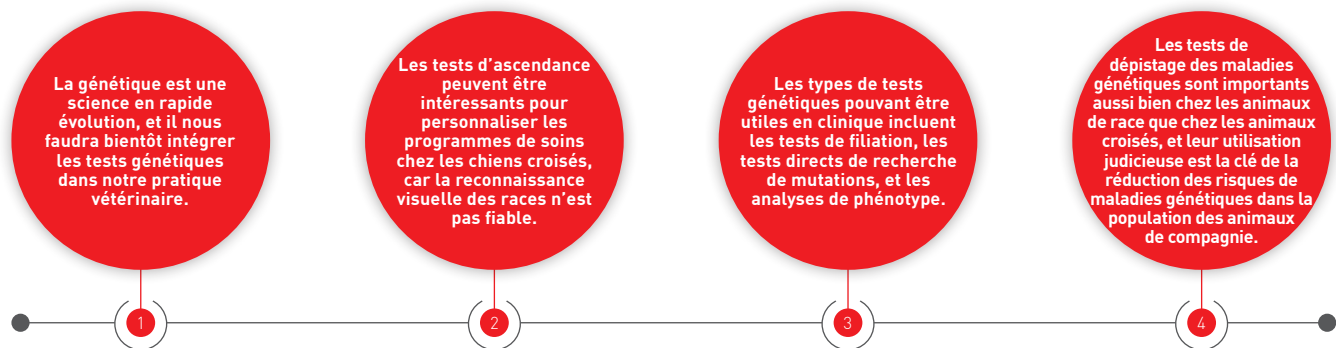
## BIBLIOGRAPHIE

1. Beijing Institute of Genomics Web site. DoGSD: The Dog Genome Database. Available at: <http://dogsd.big.ac.cn/>
2. Species Survival Plan Programs. The Association of Zoos and Aquariums website. Available at: [www.aza.org/species-survival-plan-programs](http://www.aza.org/species-survival-plan-programs)
3. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015; 526:68-74.
4. Donner J, Kaukonen M, Anderson H, et al. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0161005.
5. Zierath S, Hughes AM, Fretwell N, et al. Frequency of five disease-causing genetic mutations in a large mixed-breed dog population (2011-2012). *PLoS One* 2017; 12 (11): e0188543.
6. Vapalahti K, Virtala AM, Joensuu TA, et al. Health and behavioral survey of over 8000 Finnish cats. *Front Vet Sci* 2016; 3:70.
7. Inoue M, Hasegawa A, Sugiura K. Morbidity pattern by age, sex and breed in insured cats in Japan (2008-2013). *J Feline Med Surg* 2016; 18 (12):1013-1022.
8. Egenvall A, Bonnett BN, Häggström J, et al. Morbidity of insured Swedish cats during 1999-2006 by age, breed, sex, and diagnosis. *J Feline Med Surg* 2010; 12 (12):948-959.
9. Franklin, IR. Evolutionary change in small populations. In: Soulé, ME, Wilcox BA (eds.) *Conservation Biology: an Evolutionary-Ecological Perspective*. Sunderland: Sinauer Associates, 1980;135-150.
10. Calboli FCF, Sampson J, Fretwell N, et al. Population structure and inbreeding from pedigree analysis of purebred dogs. *Genetics* 2008; 179 (1):593-601.
11. Dreger DL, Rimbault M, Davis BW, et al. Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize genetic-trait mapping. *Dis Mod & Mech* 2016; 9 (12):1445-1460.
12. Lipinski MJ, Froenicke L, Baysac KC, et al. The ascent of cat breeds: genetic evaluations of breeds and worldwide random-bred populations. *Genomics* 2008; 91 (1):12-21.
13. Kurushima JD, Lipinski MJ, Gandolfi B, et al. Variation of cats under domestication: genetic assignment of domestic cats to breeds and worldwide random bred populations. *Anim Genet* 2013; 44 (3):311-324.
14. Wade CM. Inbreeding and genetic diversity in dogs: results from DNA analysis. *Vet J* 2011; 189 (2):183-188 [abstract].
15. Clark DW, Joshi PK, Esko T, et al. Sex-specific inbreeding depression in humans. In *Proceedings. American Society of Human Genetics*, 2017; PgmNr279 [abstract].
16. Janutta V, Hamann H, Distl O. Genetic and phenotypic trends in canine hip dysplasia in the German population of German Shepherd dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2008; 121 (3-4):102-109 [abstract].
17. Engelhardt A, Stock KF, Hamann H, et al. A retrospective study on the prevalence of primary cataracts in two pedigrees from the German population of English Cocker Spaniels. *Vet Ophthalmol* 2008; 11 (4):215-221.
18. Safra N, Pedersen NC, Wolf Z, et al. Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *Vet J* 2011; 189:220-226.
19. Gresky C, Hamann H, Distl O. Influence of inbreeding on litter size and the proportion of stillborn puppies in dachshunds. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2005; 118 (3-4):134-139 [abstract].
20. van der Beek S, Nielen AL, Schukken YH, et al. Evaluation of genetic, common-litter, and within-litter effects on preweaning mortality in a birth cohort of puppies. *Am J Vet Res* 1999; 60 (9):1106-1110 [abstract].
21. Leroy G, Phocas F, Hedan B, et al. Inbreeding impact on litter size and survival in selected canine breeds. *Vet J* 2015; 203:74-78.
22. Long P, Klei B. Inbreeding and longevity in Bernese Mountain Dogs website. Available at: [www.slideserve.com/harvey/inbreeding-and-longevity-in-bernese-mountain-dogs](http://www.slideserve.com/harvey/inbreeding-and-longevity-in-bernese-mountain-dogs)
23. Voges S, Distl O. Inbreeding trends and pedigree analysis of Bavarian Mountain hounds, Hanoverian hounds and Tyrolean hounds. *J Anim Breed Genet* 2009; 126 (5):357-365.
24. Wright S. Coefficients of inbreeding and relationship. *Am Nat* 1922; 56 (645):330-338.
25. Leroy, G. Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: Results from pedigree analyses. *Vet J* 2011; 189 (2):177-182.
26. Leroy G, Danchin-Burge C, Palthiere I, et al. An ABC estimate of pedigree error rate: application in dog, sheep and cattle breeds. *Anim Genet* 2012; 43 (3):309-314.
27. Voith VL, Trevejo R, Dowling-Guyer S, et al. Comparison of visual and DNA breed identification of dogs and inter-observer reliability. *Am J Soc Res* 2013; 3 (2):17-29.
28. Mealey K. *MDR1* gene mutations and drug therapy. *Clinician's Brief* 2016; 5:14-20.
29. Wisdom Health™ [www.wisdompanel.com](http://www.wisdompanel.com).
30. Genoscooper Laboratories Oy. [www.MyDogDNA.com](http://www.MyDogDNA.com)
31. University of California-Davis Veterinary Genetics Laboratory. [www.vgl.ucdavis.edu](http://www.vgl.ucdavis.edu)

# APPLICATIONS CLINIQUES DES TESTS GÉNÉTIQUES

Nos connaissances en génétique ont progressé à un rythme impressionnant ces dernières années et, par voie de conséquence, les possibilités en matière de tests génétiques ont considérablement augmenté. Les vétérinaires commencent d'ores et déjà à en percevoir les bénéfices, comme nous l'expliquent Jamie Freyer et Angela Hughes dans leur bilan de la situation actuelle.

## POINTS CLÉS



## Introduction

La science de la génétique a énormément progressé depuis les découvertes de la faune des Galapagos par Darwin et des petits pois par Mendel. Ces progrès ont même été exponentiels au cours des dernières années. La majorité des grandes espèces animales ont vu leurs génomes séquencés, notamment l'Homme, le chien, le chat, le cheval, le porc, la vache et la souris. Grâce aux nouveaux outils disponibles, les scientifiques ont énormément appris sur la façon dont les caractères et les maladies génétiques apparaissent et se transmettent.

Ces connaissances sont en train de modifier notre manière d'aborder les animaux dans notre pratique quotidienne. Par exemple, l'effet indésirable grave de l'ivermectine a été identifié chez certains Colleys il y a seulement quelques décennies (1) (voir page 14). Nous savons maintenant que la cause moléculaire est une petite délétion dans le gène *ABCB1* (anciennement appelé *MDR1*), responsable de la dysfonction d'un transporteur médicamenteux clé présent dans la barrière hémato-méningée (2). Il est désormais évident que cette mutation est non seulement présente chez d'autres chiens de race ou croisés, mais qu'elle concerne aussi d'autres médicaments que l'ivermectine (3). Ces connaissances font de nous de meilleurs vétérinaires et nous permettent d'améliorer la qualité de nos soins.

En ayant connaissance et en utilisant ces progrès génétiques, nous pouvons proposer de meilleurs soins vétérinaires et sensibiliser nos clients à la valeur de

ces soins. Nous pouvons en effet personnaliser nos programmes de soins en adaptant notre approche non seulement au stade physiologique des animaux mais aussi à leur race. L'identification des prédispositions raciales et la personnalisation des soins en fonction des origines raciales permettent d'améliorer la relation client-vétérinaire et d'accélérer les diagnostics et interventions médicales.

La plupart des vétérinaires prennent déjà en compte certaines spécificités raciales dans leurs décisions médicales ou leurs discussions avec les propriétaires, mais il est important de développer un message cohérent pour chaque race, que l'équipe entière pourra relayer. Ce message devra être abordé avec les clients au début de chaque traitement, de façon à les préparer au mieux et à élaborer le meilleur programme de soins possible pour leur animal. Les propriétaires bien informés sont plus susceptibles de venir régulièrement à la clinique pour des soins courants, mais aussi d'effectuer les soins préventifs recommandés et de reconnaître plus vite quand leurs animaux sont malades.

Évidemment, ces soins vétérinaires adaptés à la race sont facilement applicables aux chiens ou chats de race, mais leurs avantages s'étendent désormais aux chiens croisés et de plus en plus aussi aux chats croisés. Des tests ADN permettant d'identifier les ancêtres de race pure dans l'ascendance proche d'un chien croisé sont disponibles depuis une dizaine d'années et cette technologie s'améliore constamment.



## Jamie L. Freyer,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, Wisdom Health™, Vancouver, Washington, États-Unis

Originaire de Portland dans l'Orégon, le D<sup>r</sup> Freyer obtient en 2009 son diplôme vétérinaire à l'Université de l'État de l'Orégon. Après avoir exercé cinq ans en clientèle de petits animaux dans la région de Portland, elle rejoint Wisdom Health™ (anciennement Mars Veterinary) en tant qu'analyste de soutien technique. Ses domaines d'intérêt incluent la médecine des animaux exotiques, le comportement animal et la génétique. Elle aime également travailler avec ses chiens et participer à des concours canins, notamment d'agilité, de beauté et de chiens de troupeau.



## Angela Hughes,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, PhD, Wisdom Health™, Vancouver, Washington, États-Unis

Après l'obtention de son diplôme vétérinaire, le D<sup>r</sup> Hughes effectue un résidanat en génétique vétérinaire ainsi qu'un PhD en génétique, puis occupe le poste de professeur de clinique à l'université de Californie, à Davis. Elle est actuellement généticienne vétérinaire chez Wisdom Health™, où elle a développé Optimal Selection™, un nouveau test d'analyse génétique pour les reproducteurs en élevage canin. Elle est également impliquée dans plusieurs études génétiques canines et félines ainsi que dans le développement continu des tests Wisdom Panel® pour l'identification des troubles, caractères et ascendances génétiques. Par ailleurs, elle est l'auteur de nombreuses publications universitaires et coauteur de différents chapitres de manuels scientifiques.

Grâce à ces informations, les vétérinaires peuvent aider les clients à mieux comprendre leur chien et leur proposer un programme de soins personnalisé. Et cela devient une nécessité médicale de connaître l'historique racial de chaque animal pour pouvoir le traiter au mieux.

## ●●○ Phénotypes et génotypes

Si les clients et les vétérinaires se sentent souvent assez capables de deviner la race d'un chien d'après des indices visuels tels que la longueur et la couleur du pelage ou d'autres caractéristiques, la relation entre race et caractères phénotypiques (basés sur l'apparence) n'est pas aussi intuitive qu'il n'y paraît. Bien que certains caractères aient un mode de transmission simple dominant/récessif, d'autres caractères sont polygéniques (associés à plusieurs gènes), et il peut donc être difficile d'identifier précisément les races d'origine. En outre, les caractères dominants peuvent venir d'un ancêtre remontant à plusieurs générations, car leur mode de transmission les rend comparativement faciles à transmettre.

En matière de phénotype, les idées reçues sont nombreuses. Par exemple, beaucoup pensent qu'une portée issue du croisement d'un chien à poil court avec un chien à poil long devrait avoir un poil de longueur moyenne. En réalité, le poil court étant dominant dans presque tous les cas, ce type de portée a généralement un poil court. Autre exemple, la croyance qu'une couleur de robe particulière – robe merle ou marques feu – est l'apanage d'une seule race, alors qu'il existe une vingtaine de races porteuses de la couleur merle, et un nombre encore plus important de races porteuses des marques feu. La réalité est que les chiens croisés peuvent avoir des ancêtres aux physiques très différents des leurs, et que les combinaisons de races jugées a priori rares sont finalement assez courantes.

Quelques exemples permettent d'illustrer la difficulté de deviner l'ascendance d'un chien uniquement d'après son apparence, et les différences d'apparence



© Wisdom Health™ 2017

**Figure 1.** Le chien de gauche a été adopté en tant que croisé « Labrador x berger ». Le chien de droite pourrait aussi être considéré comme un croisé de berger ou éventuellement d'Akita. En fait, ces deux chiens sont des croisés American Staffordshire x Chow-Chow. Ils présentent tous les deux quelques caractères dominants, comme le poil court et le pelage noir ou le masque facial noir.

entre des chiens ayant des ancêtres semblables (Figures 1-3). En substance, l'identification visuelle des races est beaucoup plus compliquée qu'il n'y paraît, et des études ont montré qu'elle se révèle largement inexacte [4]. Il ne faut donc pas s'appuyer là-dessus quand il s'agit de prendre des décisions médicales importantes. Pour exploiter au maximum les données génétiques et les soins adaptés à la race chez les animaux de race et les animaux croisés, les vétérinaires et leurs équipes doivent avoir une connaissance de base de la génétique et des types de tests génétiques et phénotypiques disponibles.



© Wisdom Health™ 2017

**Figure 2.** Bien qu'ils semblent très différents, ces chiens sont tous deux des croisés de Cocker Spaniel et de Chihuahua.



© Wisdom Health™ 2017

**Figure 3.** Ces croisés American Staffordshire x Yorkshire illustrent un caractère appelé « garniture », désignant la barbichette et les sourcils fournis souvent observés chez les Terriers. C'est un caractère dominant qui remonte souvent à de nombreuses générations dans l'arbre généalogique du chien, et qui peut compliquer l'identification visuelle. Le chien de droite montre également un caractère appelé chondrodysplasie, désignant le raccourcissement des membres généralement observé chez le Yorkshire Terrier.

## ●●● La génétique en bref



L'élément de base de la vie, ou du patrimoine génétique, est l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'ADN est composé de deux brins, qui sont des polymères des bases nucléiques suivantes : adénine, thymine, guanine et cytosine. Ces brins peuvent être répliqués en vue d'une division cellulaire, ou transcrits en acide ribonucléique (ARN) pour être ensuite traduits en protéines fonctionnelles. L'ADN est contenu dans le noyau de la plupart des cellules de l'organisme et organisé en chromosomes. Chez le chien, ces chromosomes regroupent 38 autosomes et une paire de chromosomes sexuels, X et Y, tandis que le chat possède des informations génétiques similaires regroupées en seulement 18 autosomes et une paire de chromosomes sexuels. Chaque individu hérite de chacun de ses parents un ensemble d'autosomes et un seul chromosome sexuel (X ou Y). Dans chaque chromosome, des séquences de bases s'associent

pour former des gènes, qui sont essentiellement des instructions permettant aux cellules de fabriquer différentes protéines.

Le chien est l'une des espèces les plus variées de la planète. Comment une seule et même espèce peut regrouper des individus aussi minuscules qu'un Chihuahua et aussi gigantesques qu'un Dogue Allemand, avec globalement le même patrimoine ADN ? La réponse se trouve dans les allèles. Les allèles sont des variations de petites séquences d'ADN qui sont souvent transmises d'une génération à l'autre. Certains allèles se traduisent par des différences au niveau des protéines, qui peuvent entraîner des différences de structure ou de santé entre les individus. Les chiens d'une même race ont généralement beaucoup d'allèles en commun, et ont donc tendance à se ressembler sur les plans physique et comportemental.

Contrairement aux chiens, où plusieurs siècles de sélection génétique ont créé des centaines de races distinctes, la majorité des races de chats ont été créées au cours du seul siècle dernier et sont souvent définies par des caractères génétiques simples comme la couleur ou le type du pelage. Par exemple, l'Exotic Shorthair est un Persan à poil court et le Selkirk Rex est un Persan à poil frisé. Ainsi, les races félines (et donc leurs allèles) ont tendance à être beaucoup plus homogènes que les races canines, ce qui fait que les chats ont moins de maladies génétiques à prédisposition raciale et moins de différences morphologiques entre les races. Bien que les offres en matière de tests génétiques pour chats aient longtemps été en retard par rapport au chien, elles continuent de progresser, avec plus de 60 maladies et mutations génétiques désormais décelables.



**« En connaissant et en utilisant les progrès récents de la génétique, les vétérinaires peuvent proposer des soins complets et sensibiliser les clients à la valeur de ces soins. »**

Jamie L. Freyer

## Les avantages des tests génétiques

L'avantage sans doute le plus évident des tests génétiques est la prévention des maladies, car ces tests permettent aux éleveurs de sélectionner des animaux ne donnant pas de portées malades. Rappelons que les individus porteurs de maladies peuvent continuer à être utilisés dans les programmes de reproduction tant qu'ils sont croisés de manière raisonnée avec des individus indemnes, et il est également recommandé de tester leurs descendants potentiellement porteurs avant de les mettre à la reproduction.

Outre l'intérêt des tests génétiques dans le cadre des dépistages avant reproduction, leurs résultats sont également intéressants pour la population générale. À l'instar de la médecine humaine, la médecine vétérinaire évolue vers des soins personnalisés basés sur l'évaluation individuelle des risques médicaux, et les dépistages étendus deviennent la norme chez les animaux de race comme chez les animaux croisés dans le but de favoriser la détection précoce des maladies.

## Les tests génétiques

Il existe plusieurs types de tests génétiques à la disposition des vétérinaires. L'un d'eux sert à vérifier la filiation d'une portée : l'ADN est utilisé pour rechercher des marqueurs génétiques (endroits dans l'ADN où des mutations ont créé plusieurs allèles), et ainsi vérifier si la portée correspond génétiquement aux prétendus parents. Ces mêmes marqueurs peuvent être utilisés pour confirmer l'identité d'un animal retrouvé mort ou déclaré perdu ou volé.

Quand la mutation responsable d'une maladie ou d'un caractère est identifiée, sa localisation au sein de l'ADN peut être examinée pour déterminer si l'individu possède une ou deux copies de la mutation en question. Ce type de test est appelé test direct de détection de mutations. D'autres tests génétiques reposent sur la notion de liaison génétique (« genetic linkage » en anglais) : ils utilisent des marqueurs encadrant l'endroit de la mutation pour prédire le génotype à cette localisation.

La technologie continue d'évoluer pour permettre la détection d'un grand nombre de marqueurs. Des tests génétiques plus poussés et complexes sont ainsi disponibles pour la recherche ou pour des applications commerciales, notamment des tests de dépistage de maladies génétiques pour chiens et pour chats et des tests d'ascendance pour chiens.

## Les tests phénotypiques

Si nos connaissances des caractères et maladies génétiques progressent rapidement, il reste des troubles héréditaires dont l'origine est probablement multifactorielle ou dont la cause génétique demeure inconnue. Nous ne sommes donc pas capables d'étudier directement l'ADN d'un chien ou d'un chat pour prédire s'il souffrira d'un de ces troubles ou pourra donner une descendance qui en souffrira. Il nous faudra, à la place, rechercher des indicateurs cliniques de la présence des allèles que l'animal est susceptible de posséder.

Comme indiqué précédemment, le phénotype correspond au produit extérieur des gènes. Ainsi, un chien porteur des allèles responsables d'un pelage brun aura un phénotype brun. Parmi les tests phénotypiques courants, citons la radiographie pour le dépistage de la dysplasie de la hanche et du coude, l'échographie pour le dépistage des maladies cardiaques, et les analyses de laboratoire ou les examens cliniques pour les maladies oculaires, thyroïdiennes, cutanées et auriculaires.

## Études de cas

Chaque race canine a ses propres risques de maladies génétiques. Par exemple, les vétérinaires savent généralement que la maladie de von Willebrand de type 1 est souvent présente chez le Doberman, et que les Dalmatiens sont prédisposés aux urolithiases par hyperuricosurie. La recherche génétique continue d'identifier la présence de mutations cliniquement significatives chez les races où certaines maladies n'ont pas encore été caractérisées. Une étude a mis en évidence la présence d'un certain nombre de mutations chez de nouvelles races, dont une mutation responsable d'hyperuricosurie chez le Chien d'Eau Romagnol, une race relativement rare [5]. Chez les chiens croisés, le dépistage des maladies génétiques est particulièrement compliqué et il est important, pour pouvoir bien conseiller les éleveurs et les propriétaires, de comprendre comment les variantes responsables des risques génétiques identifiés se manifestent cliniquement chez des chiens dont l'ascendance mélange plusieurs races.

Prenons le cas d'une chienne croisée (25 % de Labrador et de Rat Terrier, 12,5 % de Husky, de Golden Retriever et de Berger Australien) de 1 an et demi nommée Bear (**Figure 4**), qui aime aller courir et jouer

**Figure 4.** Cette chienne de race croisée, incluant 25 % de Labrador, a souffert d'épisodes de collapsus avant que l'on ne découvre qu'elle est porteuse de deux copies du gène codant pour le syndrome d'intolérance à l'effort (ou collapsus induit par l'effort). Sachant cela, son propriétaire pourra prévenir de futurs épisodes, et sera moins stressé si toutefois des épisodes se produisent.



© Nikki Trost





**« L'identification visuelle des races est beaucoup plus compliquée qu'il n'y paraît et se révèle largement inexacte. Il ne faut donc pas s'y fier pour prendre des décisions médicales. »**

Angela Hughes

dans le parc à côté. À deux reprises distinctes, alors qu'elle était en train de bouger, elle s'est écroulée au sol et n'était plus capable de tenir debout sans aide, ce qui a amené son propriétaire à consulter en urgence. Bien qu'aucune cause médicale n'ait pu être identifiée, Bear s'est totalement rétablie après chaque épisode, mais non sans inquiéter son propriétaire et lui coûter de l'argent. Un bilan génétique ultérieur révèle que Bear possède deux copies d'une mutation du gène *Dynamin 1*, mutation responsable du syndrome d'intolérance à l'effort décrit chez plusieurs races de chiens de rapport (Retriever) (6), expliquant ainsi ses

épisodes de collapsus. Grâce à cette information, le propriétaire peut alors être conseillé en termes de prévention des épisodes de collapsus, et de traitement optimal, le cas échéant.

Plusieurs cas de chiens croisés porteurs d'une ou deux copies de la mutation de sensibilité aux médicaments *ABCB1* (anciennement *MDR1*) ont également été décrits. Ces cas sont généralement associés à un réveil significativement retardé après un protocole anesthésique incluant l'acépromazine et le butorphanol. Et il est reconnu que le métabolisme et l'élimination de ces deux médicaments sont altérés par la mutation *ABCB1*. Propriétaires et vétérinaires rapportent que ces chiens mettent jusqu'à quatre jours à récupérer une activité et une acuité mentale normales, alors que les chiens indemnes de la mutation *ABCB1* anesthésiés avec le même protocole reprennent habituellement des activités normales dès le lendemain. C'est pour cette raison qu'il est recommandé de choisir des alternatives à ces médicaments (ou de réduire les doses) chez les chiens identifiés comme porteurs d'une ou deux copies de la mutation *ABCB1*.

Notons que l'aspect physique des chiens croisés ne reflète pas toujours la nécessité d'un test *ABCB1*. De nombreux vétérinaires utilisent la méthode des « pieds blancs, pas de traitement » pour identifier les animaux qui auraient intérêt à être testés vis-à-vis de la mutation *ABCB1*. Mais cet adage est faux car de nombreux chiens n'ayant aucun chien de berger dans leur ascendance ont pourtant des taches blanches

Tableau 1. Sources utiles d'information sur les maladies génétiques.

Nom de la source	Caractéristiques notables	URL
Canine Health Information Center	Base de données centralisée sur la santé canine soutenue par l'OFA. Protocoles de tests en fonction des races.	<a href="http://www.caninehealthinfo.org">www.caninehealthinfo.org</a>
Canine Inherited Disorders Database	Base de données interrogeable sur les maladies génétiques, davantage axée clinique.	<a href="http://cidd.discoveryspace.ca">cidd.discoveryspace.ca</a>
Companion Animal Eye Registry	Base de données sur les génotypes et phénotypes ophtalmologiques	<a href="http://www.ofa.org/diseases/eye-certification">www.ofa.org/diseases/eye-certification</a>
Genesis Program	Recommandations de soins personnalisés en fonction de la race et de la taille des animaux	<a href="http://www.genesis4pets.com">www.genesis4pets.com</a>
Inherited Diseases in Dogs	Base de données interrogeable sur les maladies génétiques (informations et bibliographie)	<a href="http://www.vet.cam.ac.uk/idid">www.vet.cam.ac.uk/idid</a>
International Partnership for Dogs	Nombreuses sources d'informations sur les races et la santé, dont des blogs et des présentations/formations en ligne	<a href="http://www.dogwellnet.com">www.dogwellnet.com</a>
Langford Vets	Liste des maladies génétiques établie par race dans l'espèce féline	<a href="http://www.langfordvets.co.uk/diagnostic-laboratories/diagnostic-laboratories/general-info-breeders/genetic-diseases-and-cat">www.langfordvets.co.uk/diagnostic-laboratories/diagnostic-laboratories/general-info-breeders/genetic-diseases-and-cat</a>
My Breed Data	Données de prévalence consultables par race et par maladie	<a href="http://www.mybreeddata.com">www.mybreeddata.com</a>
Online Mendelian Inheritance in Animals	Répertoire d'ADN, stockage d'informations relatives au génotype/phénotype pour la recherche	<a href="http://omia.org/home/">omia.org/home/</a>
Orthopedic Foundation for Animals (OFA)	Répertoire d'ADN, stockage d'informations relatives au génotype/phénotype pour la recherche	<a href="http://www.offa.org">www.offa.org</a>
PennHip	Informations sur les tests de dépistage de dysplasie de la hanche	<a href="http://www.pennhip.org">www.pennhip.org</a>
WSAVA Hereditary Disease Committee	Actualités et bibliographies relatives aux maladies génétiques	<a href="http://www.wsava.org/Education-1/Hereditary-Disease-Committee-Resources">www.wsava.org/Education-1/Hereditary-Disease-Committee-Resources</a>
	Base de données sur les tests disponibles pour les chiens et les chats et sur les laboratoires	<a href="http://research.vet.upenn.edu/pennngen/AvailableTests/TestsAvailableatLabsWorldwide/tabid/7620/Default.aspx">research.vet.upenn.edu/pennngen/AvailableTests/TestsAvailableatLabsWorldwide/tabid/7620/Default.aspx</a>



© Marcella VanMeter

**Figure 5.** L'aspect physique et l'historique racial de cette chienne (Beagle, Chihuahua et Spitz Nain) n'indiquent pas nécessairement le besoin d'un test *ABCB1*. Cette chienne est pourtant hétérozygote pour la mutation, une information qui devra être prise en compte dans les futures décisions médicales.

(le plus souvent sur les pieds) et de nombreux chiens ayant des chiens de berger dans leur ascendance n'ont pas les pattes blanches. De plus, il y a eu tellement de générations de croisements avec des chiens croisés que les chiens actuellement porteurs de la mutation ne sont plus seulement ceux qui ont un proche ancêtre chien de berger (**Figure 5**).

## Le conseil génétique en pratique

Quand un diagnostic de maladie potentiellement héréditaire est établi chez un animal, un test ADN (s'il en existe) peut être utilisé pour confirmer le diagnostic et éventuellement donner au client des informations adaptées en termes de traitement et de



### CONCLUSION

En résumé, la génétique est une discipline vétérinaire passionnante qui évolue très rapidement. En intégrant la génétique dans la pratique quotidienne et en s'intéressant aux risques raciaux, les vétérinaires amélioreront leurs compétences médicales et diagnostiques, les propriétaires comprendront mieux l'origine et l'évolution d'une maladie (ce qui, dans certains cas, permettra de mettre en place un traitement précoce et de retarder l'apparition clinique de la maladie) et les éleveurs pourront produire des portées saines, tout ceci ayant pour conséquence d'augmenter la satisfaction des clients. Et les vétérinaires pourront, en sensibilisant leurs interlocuteurs aux maladies génétiques et aux tests disponibles, réduire (voire, un jour, éradiquer) les maladies génétiques dans la population globale des animaux de compagnie.

pronostic, comme dans les exemples ci-dessus. Dans la mesure du possible, il faut encourager le propriétaire à informer l'éleveur des résultats de ce test, avec une démarche constructive. En effet, les éleveurs se soucient énormément de leurs animaux et s'efforcent de produire des portées saines en vue d'améliorer leur race. En outre, de nombreux troubles congénitaux, qu'ils soient héréditaires ou environnementaux, peuvent survenir de manière sporadique, et l'éleveur ne pourra pas améliorer son programme de reproduction s'il ne dispose pas d'informations pertinentes (bonnes ou mauvaises) sur les portées qu'il produit.

## L'avenir

S'il est évidemment difficile de prédire l'avenir de la médecine vétérinaire, les programmes de recherche en cours, aussi nombreux que passionnants, se montrent très prometteurs. Un certain nombre de ces études visent à évaluer les influences de la génétique sur des maladies plus complexes, comme la dysplasie de la hanche, l'atopie et de nombreux cancers. Les chercheurs tentent également de mieux comprendre la structure et la diversité des races, et ont développé des outils pour permettre aux éleveurs de prendre des décisions optimales afin de produire des chiots et des chatons en meilleure santé.

Il peut néanmoins sembler fastidieux et décourageant, pour un vétérinaire déjà bien occupé, de rechercher des informations précises sur la prévalence des maladies héréditaires dans certaines races, notamment les races peu courantes. Parmi les sources d'information utiles, citons les sites Internet des clubs de race nationaux, certaines publications accessibles en ligne et les éditions récentes de manuels scientifiques (pour garantir l'actualité des informations). Certains sites Internet particulièrement intéressants sont listés dans le **Tableau 1**.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, *et al.* Clinical observations in collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987; 48 (4):684–685.
2. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, *et al.* Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11 (8):727–733.
3. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, *et al.* Breed distribution and history of canine *MDR1-Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (32):11725–11730.
4. Voith VL, Ingram E, Mitsouras K, *et al.* Comparison of adoption agency breed identification and DNA breed identification of dogs. *J Appl Anim Welf Sci* 2009; 12 (3):253–262.
5. Donner J, Kaukonen M, Anderson A, *et al.* Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0161005.
6. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, *et al.* A canine *DNM1* mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet* 40:1235–1239.

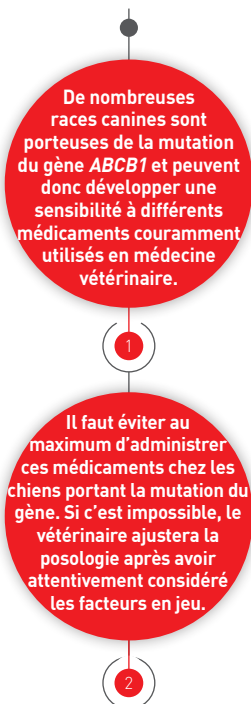
### Lectures complémentaires

- Bell JS, Cavanagh KE, Tilley LP, *et al.* *Veterinary Medical Guide to Dog and Cat Breeds*. Jackson, WY. Teton NewMedia 2012
- Ackerman L. *The Genetic Connection: A guide to health problems in purebred dogs* 2<sup>nd</sup> ed. Lakewood, Co. AAHA Press 2011
- Gough A, Thomas A. *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, Blackwell 2010.
- Nicholas FW. *Introduction to Veterinary Genetics* 3<sup>rd</sup> ed. Oxford, OUP 2009.

# LE GÈNE *ABCB1* CHEZ LE CHIEN

Tous les vétérinaires connaissent la sensibilité à l'ivermectine des Colleys. Mais ce que nous savons moins, c'est que le gène responsable de cette sensibilité est beaucoup plus répandu que nous ne le pensions et que cette mutation peut entraîner des réactions indésirables à de nombreux autres médicaments, comme nous l'explique Cynthia Cole.

## POINTS CLÉS



Anciennement appelé *MDR1* (Multi-Drug Resistance), le gène *ABCB1* code pour la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur ATP-dépendant permettant de faire passer des petites molécules à travers la membrane cellulaire. L'importance de la glycoprotéine P a été mise en évidence en 2001, quand une mutation du gène *ABCB1* a été identifiée comme étant la cause de la sensibilité à l'ivermectine chez le Colley (1,2). Nous avons d'abord pensé que la portée clinique de cette mutation était limitée aux lactones macrocycliques, une classe de médicaments incluant l'ivermectine, la milbémycine oxime, la sélamectine et un certain nombre d'autres molécules couramment employés comme antiparasitaires. Mais nous savons aujourd'hui que les substrats de la P-gp forment une longue liste, et que beaucoup d'entre eux sont fréquemment utilisés en médecine vétérinaire (**Tableau 1**). Une mutation du gène *ABCB1* entraîne la production d'une protéine tronquée qui va interagir anormalement avec ces médicaments, et des signes cliniques de toxicité pourront apparaître lors de l'administration de doses habituellement thérapeutiques à des chiens possédant une ou deux copies de la mutation. Différentes publications ont mis en cause la mutation de ce gène dans la sensibilité à de nombreux autres médicaments, dont le lopéramide (**Figure 1**) (3),

l'acépromazine (4) et les anticancéreux que sont la vincristine, la vinblastine, et la doxorubicine (5).

## ●○○ Quelles sont les races concernées ?

La mutation serait initialement apparue chez des chiens de berger de Grande-Bretagne au XIX<sup>e</sup> siècle (6). Si beaucoup de races de chiens de berger sont aujourd'hui couramment touchées, la distribution raciale de la mutation est complexe. Le Colley arrive en tête, avec un pourcentage d'individus porteurs d'au moins une copie de la mutation pouvant aller jusqu'à 75 % dans certaines populations (6). Les autres races fréquemment touchées incluent plusieurs races de chiens de berger, dont le Berger Australien. L'analyse des génomes montre qu'une mutation simple s'est très probablement produite chez un ancêtre commun des chiens de berger.

Étonnamment, deux races de lévriers, le Whippet à Poil Long et le Silken Windhound, sont également porteuses de la mutation du gène *ABCB1*, et ce phénomène semble assez récent (6). La mutation génétique aurait été introduite au moment où ces races ont été développées, il y a quelques décennies, et la conclusion est claire : si les éleveurs veulent créer de nouvelles races ou modèles de chiens, ils risquent d'introduire accidentellement des affections indésirables, comme la mutation du gène *ABCB1*. La fréquence de la mutation dans certaines des races les plus populaires est présentée dans le **Tableau 2**.

## ●●○ Quel est le risque ?

Les vétérinaires connaissent généralement bien l'existence de la mutation chez les chiens de berger, mais n'ont pas forcément conscience que les chiens croisés sont aussi à risque. La mutation étant transmise selon un mode dominant, même les chiens qui n'ont qu'une seule copie du gène risquent de réagir négativement à certains médicaments, et il faudrait donc idéalement tester tous les chiens pour déterminer leur statut *ABCB1*.

En outre, il est nécessaire de réduire la posologie de certains médicaments substrats de la P-gp (mais pas tous) chez les chiens atteints. Le degré de réduction dépend à la fois du médicament et du nombre de copies de la mutation (une ou deux)

**Tableau 1.** Médicaments actuellement reconnus comme des substrats de la glycoprotéine P.

Médicaments anticancéreux	Médicaments utilisés en cardiologie	Autres
Doxorubicine Mitoxantrone Paclitaxel Vinblastine Vincristine	Digoxine Diltiazem Losartan Quinidine Vérapamil	Amitriptyline Phénytoïne
Antibiotiques	Stéroïdes	Opioides
Doxycycline Érythromycine Itraconazole Rifampicine Tétracycline	Aldostérone Cortisol Dexaméthasone Œstradiol Hydrocortisone Méthylprednisolone	Butorphanol Morphine Lopéramide
Immunosuppresseurs	Antiémétiques	Lactones macrocycliques
Ciclosporine A Tacrolimus	Dompéridone	Ivermectine Milbémycine oxime Sélamectine Moxidectine
Anti-histaminiques H2	Anti-histaminiques H1	
Cimétidine Ranitidine	Fexofénadine Terfénadine	

**Tableau 2.** Races touchées par la mutation du gène *ABCB1* (fréquence en %).

Colley	70 %
Berger Australien, mini	50 %
Berger Australien	50 %
Whippet à Poil Long	50 %
McNab	30 %
Lévrier de Soie (Silken Windhound)	30 %
Chinook	25 %
Colley de Ferme (English Shepherd)	15 %
Berger des Shetland	15 %
Berger Allemand	10 %
Bobtail	5 %
Border Collie	< 5 %

présentes chez le chien. Par exemple, bien que le digoxine, la ciclosporine, la doxycycline, la morphine et la plupart des autres analgésiques opiacés soient des substrats de la P-gp, aucune sensibilité accrue à ces molécules n'a été observée, et aucun ajustement de dose n'est donc actuellement recommandé (7).

Les médicaments dont la posologie doit impérativement être ajustée chez les chiens porteurs de mutations du gène *ABCB1* sont listés dans le **Tableau 3** (7). Il est difficile de recommander une réduction de dose générale pour tous les médicaments interagissant avec la protéine de transport P-gp, et il est donc plus sûr de les éviter totalement chez les chiens porteurs de la mutation, ou de consulter au besoin un pharmacologue. Un spécialiste en pharmacologie clinique devrait également être consulté avant toute administration de médicaments à fenêtre thérapeutique étroite, comme les agents de chimiothérapie, car ceux-ci doivent être administrés avec la plus grande prudence aux chiens. Insistons cependant sur le fait que tous les médicaments approuvés par les autorités réglementaires (FDA, EMEA...) pour la prévention de la dirofilariose chez le chien sont sûrs et efficaces quel que soit le statut *ABCB1* de l'animal. Des doses toutefois supérieures de ces lactones macrocycliques, comme celles couramment utilisées pour traiter des maladies comme la démodécie, peuvent être toxiques chez les chiens porteurs du gène *ABCB1* muté, voire létales chez les chiots ou les animaux débilisés.

## CONCLUSION

La mutation du gène *ABCB1* est présente chez beaucoup d'autres races que le Colley ou même les chiens de berger. Les chiens croisés peuvent être particulièrement à risque car les vétérinaires soupçonnent rarement qu'ils puissent être porteurs de la mutation et ne déterminent donc pas leur statut *ABCB1*. Si la sensibilité à l'ivermectine et aux autres lactones macrocycliques est plus étroitement liée à la mutation du gène *ABCB1*, plusieurs autres médicaments couramment utilisés sont également des substrats de la P-gp. Les vétérinaires devraient recommander à tous les propriétaires de chiens un dépistage des mutations *ABCB1* pour pouvoir prescrire à leurs patients le traitement le plus sûr et le plus efficace.



**Cynthia Cole,**  
D<sup>r</sup> Vétérinaire, PhD, Dipl. ACVCP,  
Wisdom Health™, Portland,  
Oregon, États-Unis

Diplômée du Collège de médecine vétérinaire de l'université de Floride, le D<sup>r</sup> Cole débute sa carrière dans le milieu universitaire avant d'intégrer différents laboratoires pharmaceutiques vétérinaires. En 2014, elle rejoint Wisdom Health™ (anciennement Mars Veterinary) au poste de directrice R&D, et elle en est actuellement la directrice générale.

**Figure 1.** Roxy a développé des signes neurologiques après l'administration d'une dose « thérapeutique » de lopéramide. Son génotypage consécutif a révélé deux copies de la mutation du gène *ABCB1*.



© Courtesy of Dr. Katrina Mealey

**Tableau 3.** Substrats de la P-gp couramment utilisés en médecine vétérinaire nécessitant des ajustements de dose chez les chiens porteurs de mutations du gène *ABCB1* (7).

Acépromazine  
Butorphanol  
Apomorphine  
Lopéramide  
Ivermectine\*  
Milbémycine\*  
Moxidectine\*  
Sélamectine\*  
Agents de chimiothérapie (Vinblastine, Vincristine, Doxorubicine, Paclitaxel)

\* Les formulations approuvées par la FDA pour la prévention de la dirofilariose sont sûres chez tous les chiens quel que soit leur statut *ABCB1*.



## BIBLIOGRAPHIE

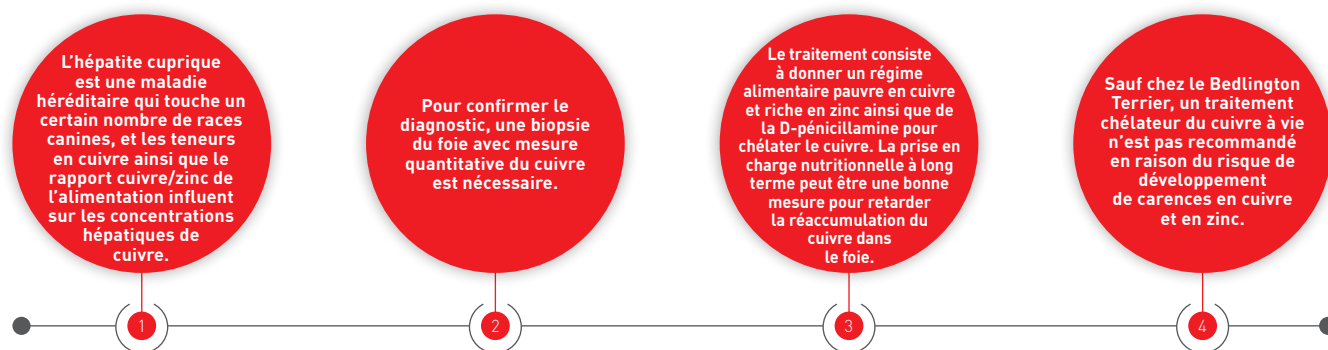
1. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11:727-733.
2. Roulet A, Puel O, Gesta S, et al. *MDR1*-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003; 460:85-91.
3. Sartor LL, Bentjen SA, Trepanier L, et al. Loperamide toxicity in a collie with the *MDR1* mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 2004; 18:117-118.
4. Deshpande D, Hill KE, Mealey KL, et al. The effect of the canine *ABCB1-1Δ* mutation on sedation after intravenous administration of acepromazine. *J Vet Intern Med* 2016; 30:636-641.
5. Mealey KL, Northrup NC, Bentjen SA. Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the *MDR1* deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223:1453-1455.
6. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, et al. Breed distribution and history of canine *MDR1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:11725-11730.
7. Washington State University, Veterinary Clinical Pharmacology Lab website. Problem Drugs. Available at: (<https://vcpl.vetmed.wsu.edu/problem-drugs>)



# L'HÉPATITE CUPRIQUE CHEZ LE CHIEN

L'hépatite cuprique, ou hépatite par surcharge en cuivre, est bien documentée chez le Bedlington Terrier depuis de nombreuses années, le gène en cause étant aujourd'hui presque éliminé dans cette race. Mais d'autres races sont encore à risque, comme l'explique Hille Fieten dans cet article.

## POINTS CLÉS



## ●○○○ Introduction

Le cuivre est un oligoélément essentiel qui joue un rôle crucial dans un grand nombre de processus biologiques. Mais l'excès de cuivre est extrêmement toxique, car les ions cuivre libres peuvent produire des dérivés réactifs de l'oxygène nocifs pour les protéines, les lipides et l'ADN. Pour éviter ces effets toxiques, l'homéostasie du cuivre est étroitement régulée par de nombreuses protéines de liaison au cuivre (1).

Le cuivre contenu dans l'alimentation ou l'eau de boisson est absorbé au niveau du tube digestif. Sur la face basolatérale des entérocytes, le transporteur ATP7A permet au cuivre de passer dans la circulation porte (**Figure 1**). Via cette circulation, le cuivre arrive ensuite dans le foie, qui joue un rôle central dans son métabolisme, son stockage et son excrétion. Au sein des hépatocytes, le cuivre est transporté dans différents organites cellulaires puis intégré aux protéines pour exercer ses différentes fonctions. Les hépatocytes ont aussi une fonction de stockage de cuivre et régulent la redistribution du cuivre dans les autres organes. Le cuivre en excès est éliminé au niveau du pôle apical des hépatocytes et excrété dans la bile. Le transporteur du cuivre ATP7B, structurellement apparenté à l'ATP7A, joue un rôle important dans ce processus d'excrétion (**Figure 1**). La protéine COMMD1 joue vraisemblablement un rôle important dans le bon fonctionnement de l'ATP7B pour l'excrétion biliaire du cuivre en excès.

L'importance des transporteurs ATP7A et ATP7B dans l'homéostasie du cuivre est illustrée par les effets négatifs des anomalies héréditaires de ces protéines observés chez l'Homme. Les bébés et les enfants atteints de mutations du gène *ATP7A* développent la maladie de Menkès, une maladie mortelle caractérisée par un phénotype de carence en cuivre sévère, avec troubles nerveux (2). Les mutations du gène *ATP7B* sont responsables de la maladie de Wilson chez l'Homme, où l'accumulation de cuivre dans le foie et les tissus nerveux entraîne une insuffisance hépatique et/ou des manifestations neurologiques ou psychiatriques (3).

## ●●○○ Étiologie

L'hépatite cuprique du chien, due à l'accumulation de cuivre dans le foie, présente certaines similitudes avec la maladie de Wilson chez l'Homme, en dehors du fait qu'il n'y a pas de phénotype neurologique identifié chez le chien. Le parfait exemple de l'hépatite héréditaire associée à une surcharge en cuivre s'observe chez le Bedlington Terrier (**Figure 2**). Dans cette race, la délétion du deuxième exon du gène *COMMD1* entraîne une absence totale de la protéine COMMD1 dans le foie avec, en conséquence, une réduction de l'excrétion biliaire du cuivre (**Figure 1**) (4). Des teneurs en cuivre hépatiques extrêmement élevées ont été mesurées dans cette race, allant jusqu'à 10 000 mg/kg de poids sec de foie, et cette accumulation hépatique de cuivre entraîne inévitablement une cirrhose du foie. Heureusement, grâce au développement d'un test génétique, cette



## Hille Fieten,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, PhD, Dipl. ECVIM-CA, MSc (épidémiologie génétique), Faculté de Médecine Vétérinaire, université d'Utrecht, Pays-Bas

Diplômée de l'université d'Utrecht en 2006, le D<sup>r</sup> Fieten obtient en 2011 une maîtrise en épidémiologie génétique à l'université Erasmus avant de passer son PhD sur l'hépatite cuprique chez le Labrador. Elle travaille actuellement comme spécialiste de médecine interne à l'université d'Utrecht, avec un intérêt particulier pour l'hépatologie, et elle est présidente de la Société d'hépatologie comparée. Elle vient en outre d'être nommée directrice de l'*Expertise Center Genetics for Companion Animals*, qui a pour objectif de diminuer l'incidence des maladies héréditaires chez le chien et le chat.

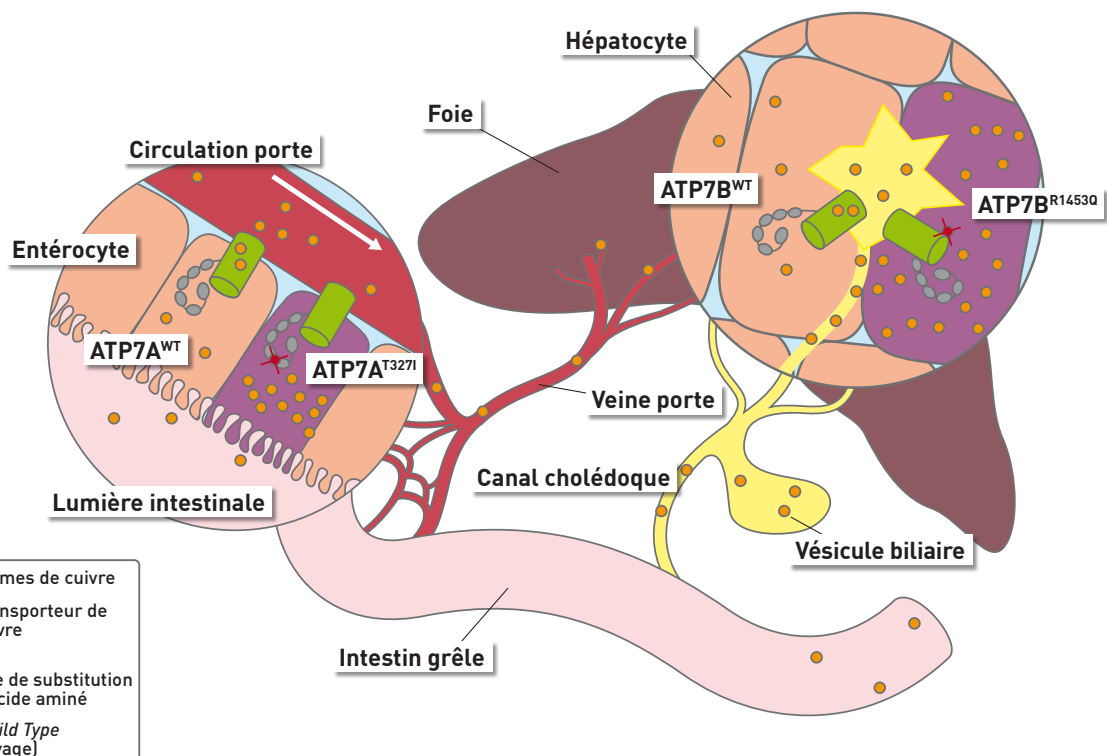
maladie a été presque entièrement éliminée dans la population des Bedlington Terriers.

Dans un certain nombre d'autres races, toutefois, l'hépatite cuprique est diagnostiquée avec une fréquence croissante. Les études de pedigree réalisées chez le Labrador, le Doberman, le Westie, le Skye Terrier et le Dalmatien ont confirmé une composante héréditaire. Une étude menée chez le Labrador a mis en évidence des mutations des gènes *ATP7A* et *ATP7B*, associées à des teneurs en cuivre hépatiques respectivement diminuées et augmentées [5], avec également une prédisposition

des femelles. En outre, une corrélation significative a été observée entre les apports alimentaires de cuivre et les teneurs hépatiques en cuivre, et la consommation de cuivre est donc un facteur de risque de développement de l'hépatite cuprique.

Dans les autres races, nous pensons que l'étiologie de l'hépatite cuprique est similaire, avec des mutations génétiques prédisposant à la maladie, mais que l'apparition de la maladie clinique dépend de facteurs environnementaux, parmi lesquels la consommation de cuivre joue un rôle important [6].

**Figure 1.** Ce schéma montre comment la consommation et l'excrétion du cuivre sont régulées par les transporteurs *ATP7A* et *ATP7B*. L'*ATP7A* situé dans la membrane basolatérale des entérocytes facilite le passage du cuivre dans la circulation porte. Le cuivre est ensuite capté par les hépatocytes et le cuivre en excès sera excrété via la bile, processus facilité par l'*ATP7B*. Chez le Bedlington Terrier, une délétion au niveau du gène *COMMD1* entraîne l'absence complète de la protéine *COMMD1* dans le foie, et une baisse consécutive de l'excrétion biliaire du cuivre. Chez le Labrador, une association de mutations altérant les protéines *ATP7A* et *ATP7B* peut modifier l'homéostasie du cuivre [5]. Le cuivre s'accumule dans le foie du fait de la baisse de fonction de la protéine *ATP7B* due à la substitution d'acide aminé *ATP7B<sup>R1453Q</sup>*. Cet effet est atténué si la fonction de l'*ATP7A* est simultanément altérée par la substitution d'acide aminé *ATP7A<sup>T327I</sup>*, entraînant l'accumulation de cuivre dans les entérocytes avec augmentation consécutive de son excrétion fécale. La mutation *ATP7A* seule pourrait théoriquement prédisposer à une carence en cuivre.





**Figure 2.** L'exemple parfait de l'hépatite héréditaire par accumulation de cuivre s'observe chez le Bedlington Terrier. Mais grâce au développement d'un test ADN, la maladie a été presque totalement éliminée de la race.

## ●●● Signes cliniques

Au début de la maladie, quand le cuivre commence à s'accumuler sans entraîner de lésions hépatiques franches, les signes cliniques sont habituellement absents. Puis, quand que le cuivre continue à s'accumuler, provoquant des lésions hépatocytaires, l'augmentation des transaminases, notamment des ALAT, est l'une des premières anomalies biologiques à apparaître, mais elle peut être très légère. Le processus est généralement chronique, avec des cycles successifs enchaînant accumulation du cuivre, lésions hépatocytaires, phagocytose d'hépatocytes surchargés en cuivre par des macrophages, inflammation et fibrose. Puis, quand l'hépatite devient sévère ou qu'une cirrhose se développe, les signes cliniques apparaissent. L'âge d'apparition des premiers signes est variable et peut aller de 2 à 11 ans, bien que la majorité des chiens soient d'âge moyen (6-7 ans).

Au départ, les signes cliniques peuvent être légers et non spécifiques, incluant une baisse d'activité, une perte d'appétit et des vomissements. Puis le tableau



**« L'examen histologique du tissu hépatique constitue le seul moyen de diagnostiquer une hépatite cuprique chez les races autres que le Bedlington Terrier. »**

Hille Fieten

clinique évolue vers celui d'une hépatopathie en stade terminal, avec des signes incluant perte de poids, ictère, ascite et encéphalose hépatique. Ces signes peuvent s'accompagner d'une augmentation des valeurs d'enzymes hépatiques, de bilirubine et d'acides biliaires, d'une diminution de l'albuminémie et des facteurs de coagulation (notamment du fibrinogène) et, avec le développement d'une hypertension portale et la formation d'une circulation collatérale, d'une augmentation de l'ammoniémie.

Les signes cliniques et les anomalies biologiques ne permettent pas de faire la différence entre une hépatite cuprique et une hépatite chronique d'une autre cause. Chez le Bedlington Terrier, des crises hémolytiques ont été décrites, conséquence d'une libération massive dans la circulation générale du cuivre contenu dans les hépatocytes, mais ce phénomène n'a pas été observé dans d'autres races.

Chez certains chiens, dont le Labrador, un syndrome de Fanconi a été décrit, syndrome qui résulte d'une accumulation concomitante de cuivre dans les tubules rénaux proximaux, réversible avec l'administration de chélateurs (7).

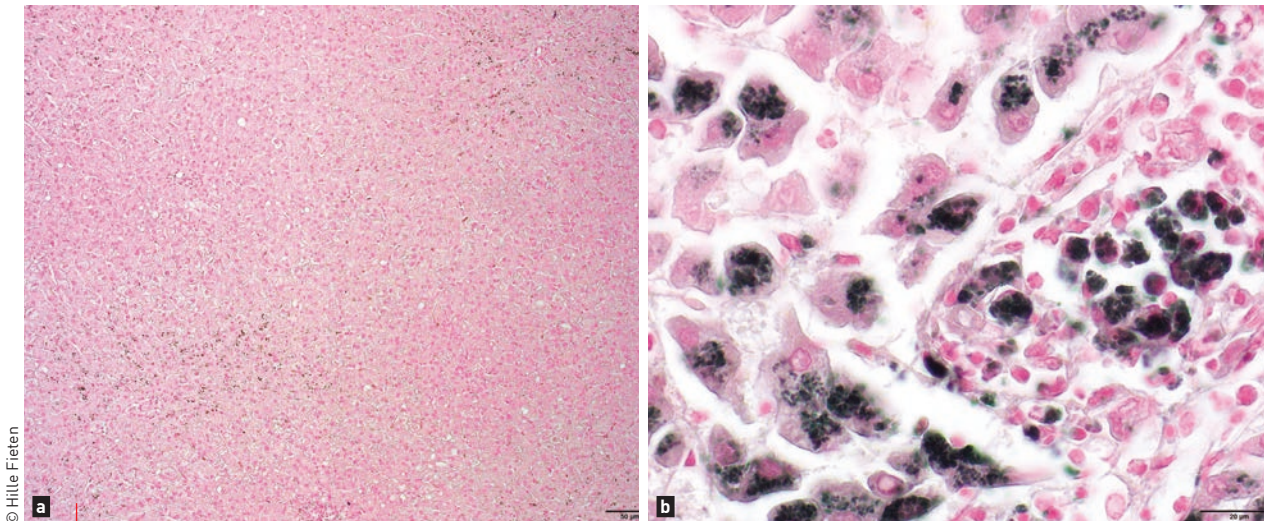
## ●●● Diagnostic

L'examen histologique de tissu hépatique est le seul moyen de diagnostiquer une hépatite cuprique chez les races autres que le Bedlington Terrier. Dans cette race, la maladie est monogénique et la présence de deux copies de la mutation du gène *COMMD1* conduit inévitablement à une hépatite cuprique si l'alimentation ou l'eau de boisson contient du cuivre.

Chez le Labrador, une estimation du risque basée sur le génotype aux locus *ATP7A* et *ATP7B* peut être réalisée si le chien a un génotype d'une des catégories extrêmes (génotype à très bas risque ou génotype à risque très élevé). Mais le statut cuprique réel d'un chien dépend de la quantité de cuivre qu'il a consommée au cours de sa vie, ce qui est souvent difficile à évaluer et qui vient compliquer la fiabilité de l'estimation du risque basée sur le génotype seul.

Les biopsies hépatiques doivent être examinées avec une coloration classique hématoxyline-éosine, avec la coloration de Gordon et Sweet pour détecter la réticuline, et avec une coloration à l'acide rubéanique ou à la rhodanine pour détecter le cuivre. Une localisation du cuivre dans la région centrolobulaire du lobule hépatique est caractéristique d'une toxicose cuprique primaire. Un infiltrat inflammatoire mononucléé ou mixte accompagne les hépatocytes surchargés en cuivre. Dans les stades ultérieurs de la maladie, une apoptose et une nécrose des hépatocytes touchés ainsi que des macrophages (cellules de Kupffer) surchargés en cuivre peuvent s'observer en association avec l'accumulation de cuivre dans les hépatocytes centrolobulaires (**Figure 3**). En stade avancé, une apoptose, une nécrose, une régénération et une fibrose centro-centrale septale caractéristiques s'observent, entraînant au final une cirrhose hépatique micro- ou macro-nodulaire terminale.

Pour quantifier le cuivre présent dans le foie, un système de classification histologique allant de 0 (absence de cuivre) à 5 (présence panlobulaire diffuse



**Figure 3.** Coupes histologiques de foie chez un chien souffrant d'hépatite par surcharge en cuivre [coloration à l'acide rubéanique]. Le score de surcharge en cuivre a été évalué à 3+. L'accumulation du cuivre principalement dans les zones centro-lobulaires est clairement visible (a). Le fort grossissement montre une accumulation de cuivre dans les hépatocytes, indiquant une nécrose hépatocytaire préalable ayant entraîné la phagocytose par les hépatocytes adjacents de débris cellulaires et de cuivre (b).

d'hépatocytes contenant de nombreuses granules de cuivre, généralement associés à des macrophages contenant du cuivre) est utilisé. Un score de 2 ou plus est considéré comme anormal. Si l'histologie révèle la présence de cuivre, il est conseillé d'en mesurer la quantité dans un autre prélèvement de foie. La concentration en cuivre d'un tissu hépatique peut s'évaluer quantitativement par l'irradiation de biopsies avec mesure consécutive de la radioactivité du cuivre, ou par des méthodes spectrophotométriques. Les biopsies hépatiques doivent d'abord être lyophilisées pour obtenir un échantillon de tissu sec qui sera analysé. Une concentration de cuivre comprise entre 150 et 400 mg/kg de tissu sec est jugée normale chez le chien. Chez le Bedlington Terrier, les concentrations hépatiques de cuivre peuvent dépasser 10 000 mg/kg de tissu sec, tandis que dans les autres races canines, des valeurs allant jusqu'à 4 000 mg/kg de tissu sec ont été rapportées.

## Options thérapeutiques

L'approche thérapeutique de l'hépatite par accumulation de cuivre consiste à produire un bilan cuprique négatif. Cela peut se faire en limitant la consommation de cuivre, ou en empêchant son absorption par une supplémentation en zinc, et en favorisant son excrétion à l'aide de chélateurs du cuivre.

### Prise en charge nutritionnelle

La consommation de cuivre peut être limitée en adoptant un régime alimentaire pauvre en cuivre et en évitant les suppléments minéraux contenant du cuivre. Il existe sur le marché des aliments dits « hépatiques », bien équilibrés et pauvres en cuivre. Ces aliments ont également l'avantage d'être adaptés aux chiens présentant des signes d'encéphalose hépatique, et d'être généralement très appétents, ce qui peut être bénéfique chez les animaux hypo- ou anorexiques.

La modification du régime alimentaire peut permettre de prévenir l'accumulation ultérieure du cuivre dans les premiers stades de la maladie (8), mais la réponse au régime varie selon les individus et un suivi à vie de la concentration hépatique en cuivre restera nécessaire. Chez le Bedlington Terrier souffrant d'une surcharge hépatique extrême en cuivre, les mesures diététiques ne suffisent pas.

Après une chélation efficace, un régime pauvre en cuivre et riche en zinc peut être bénéfique pour la prise en charge à long terme des animaux, car il permet de retarder la réaccumulation du cuivre dans le foie (9). Le zinc diminue l'absorption digestive du cuivre en induisant la synthèse entérocytaire de métallothionéines ayant une affinité pour le cuivre. Ce dernier sera alors éliminé par voie fécale lors du renouvellement des entérocytes. Chez certains chiens, une seule cure de D-pénicillamine avec adaptation consécutive du régime alimentaire peut suffire à prévenir la progression de la maladie.

### Traitement chélateur

La D-pénicillamine se lie au cuivre par son groupe SH, et favorise son excrétion urinaire (10). Elle forme des complexes relativement stables avec tous les

**Tableau 1.** Médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite cuprique.

Médicament	Posologie	Effets indésirables	Remarques
D-Pénicillamine	10-15 mg/kg toutes les 12 heures, à distance des repas	Anorexie, vomissements	Il existe un modèle très utilisé pour prédire la durée de traitement chez le Labrador (11)
Sels de zinc - acétate de zinc - gluconate de zinc - sulfate de zinc	5-10 mg/kg de zinc élément 2 fois par jour	Généralement bien toléré, mais possibilité d'effets secondaires digestifs	Ne doit pas être le seul traitement en cas de maladie clinique Lent à agir Nécessite un suivi des concentrations plasmatiques de zinc



oligoéléments métalliques biologiquement actifs, dont le fer et le zinc, et favorise également l'excrétion urinaire de ces métaux. La dose recommandée est de 10-15 mg/kg deux fois par jour, et le médicament doit être administré à distance des repas (1 à 2 heures) pour augmenter son absorption (**Tableau 1**). La D-pénicillamine est absorbée dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Les effets indésirables souvent observés chez le chien sont une anorexie et des vomissements, mais ceux-ci peuvent être évités par une augmentation progressive des doses. De plus, la formulation du médicament (gélule ou comprimé entérosoluble) peut avoir un effet sur l'incidence des effets secondaires. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à normalisation des teneurs hépatiques en cuivre, dont la mesure implique des biopsies hépatiques régulières (**Figure 4**). Les Bedlington Terriers nécessitent généralement une administration continue à vie de D-pénicillamine, alors que dans les autres races, ce type de traitement risque d'entraîner une carence en cuivre et éventuellement en zinc. Chez ces chiens, un traitement intermittent avec examens histopathologiques de biopsies hépatiques annuels est recommandé. La durée du traitement peut être calculée en fonction de la concentration de cuivre des biopsies hépatiques avant traitement (11).

## Zinc

Le zinc administré par voie orale empêche l'absorption entérocytaire du cuivre. La dose recommandée est de 5-10 mg/kg de zinc élément deux fois par jour (**Tableau 1**), 10 mg/kg étant la dose initiale qui sera réduite en phase d'entretien (12). Une administration à distance des repas (1-2 heures) est également recommandée, car la nourriture peut diminuer l'efficacité du médicament.

Attention, un excès de zinc peut être nocif. Une concentration plasmatique de zinc supérieure à 1000 µg/dL peut entraîner une hémolyse, et il faut donc effectuer un suivi de ces concentrations pendant la durée du traitement pour éviter une hémolyse. Notons qu'il faut parfois trois mois de traitement pour obtenir un blocage efficace de l'absorption intestinale du cuivre, et ce traitement n'est donc pas recommandé en monothérapie lors d'hépatite cuprique clinique.



© Hille Fieten

**Figure 4.** Des biopsies hépatiques régulières (échoguidées, par exemple) sont nécessaires pour contrôler la concentration de cuivre et évaluer l'efficacité du traitement.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol* 2008; 4:176-185.
2. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases—emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011; 7:15-29.
3. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology* 2008; 47:2089-2111.
4. van de Sluis B, Rothuizen J, Pearson PL, et al. Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Hum Mol Genet* 2002; 11:165-173.
5. Fieten H, Gill Y, Martin AJ, et al. The Menkes and Wilson Disease genes counteract in copper toxicosis in Labrador Retrievers: a new canine model for copper metabolism disorders. *Dis Model Mech* 2016; 9:25-38.
6. Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, et al. Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2012; 26:1274-1280.
7. Langlois DK, Smedley RC, Schall WD, et al. Acquired proximal renal tubular dysfunction in 9 Labrador Retrievers with copper-associated hepatitis (2006-2012). *J Vet Intern Med* 2013; 27:491-499.
8. Fieten H, Biourge VC, Watson AL, et al. Dietary management of Labrador Retrievers with subclinical hepatic copper accumulation. *J Vet Intern Med* 2015; 29:822-827.
9. Fieten H, Biourge V, Watson A, et al. Nutritional management of inherited copper-associated hepatitis in the Labrador Retriever. *Vet J* 2014; 199:429-433.
10. Fieten H, Hugen S, van den Ingh TS, et al. Urinary excretion of copper, zinc and iron with and without D-penicillamine administration in relation to hepatic copper concentration in dogs. *Vet J* 2013; 2:468-473.
11. Fieten H, Dirksen K, van den Ingh TS, et al. D-penicillamine treatment of copper associated hepatitis in Labrador Retrievers. *Vet J* 2013; 196:522-527.
12. Brewer GJ, Dick RD, Schall W, et al. Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:564-568.



## CONCLUSION

L'hépatite cuprique est une maladie héréditaire pour laquelle la consommation de cuivre est un facteur de risque important. Cette maladie représente un défi à la fois diagnostique et thérapeutique, car les signes cliniques apparaissent souvent lorsqu'une atteinte hépatique est déjà présente, et les anomalies cliniques et clinico-pathologiques ne sont pas spécifiques de la maladie. Cependant, avec un diagnostic relativement précoce ainsi qu'une surveillance et une prise en charge strictes, les chiens touchés peuvent avoir une espérance de vie normale.

# COMMENT J'ABORDE... LES FISTULES PÉRIANALES CHEZ LE CHIEN

Les fistules périanales représentent un problème fréquent et complexe que nous voyons trop souvent en pratique clinique. Du fait de leur caractère chronique et évolutif, elles peuvent être un véritable défi pour le vétérinaire, mais Lindsay McKay nous donne ici quelques conseils pour en optimiser le traitement et limiter les risques de récurrence.

## Lindsay W. McKay,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, Dipl. ACVD,  
VCA, Arboretum View Animal  
Hospital, Chicago, Illinois,  
États-Unis



Diplômée de l'université de Floride en 2003, le D<sup>r</sup> McKay achève un résidanat en dermatologie dans une clinique privée en 2007, année où elle obtient son diplôme de spécialiste en dermatologie vétérinaire. Depuis, elle s'implique activement dans la formation continue et apprécie également la recherche clinique, ayant participé à de nombreuses études sur de nouveaux traitements contre la dermatite atopique et le prurit chez le chien.

## POINTS CLÉS

Les fistules périanales sont des trajets de drainage qui se forment dans la peau et les tissus profonds de la région entourant l'anus des chiens.

Plus de 80 % des animaux touchés sont des Bergers Allemands et, si l'étiologie de ces fistules est multifactorielle, une prédisposition génétique semble indiscutable.

L'identification d'une cause à médiation immune a permis d'établir des traitements plus efficaces et de mieux comprendre la nécessité de traitements chroniques d'entretien pour maintenir la rémission.

La ciclosporine (associée ou non au kétoconazole) est le traitement le plus efficace, tout comme le tacrolimus pour les formes légères de la maladie ou en traitement d'entretien. La chirurgie, incluant l'exérèse des sacs anaux, peut être nécessaire dans certains cas.

## ●○○○ Introduction

Les fistules périanales (ou furunculose anale) sont des trajets de drainage qui se forment dans la peau et les tissus profonds de la région entourant l'anus des chiens. Pour les animaux le plus sévèrement touchés, cette affection est douloureuse et débilante, avec des signes cliniques allant d'un léchage de la zone atteinte à une difficulté à déféquer voire une constipation, en passant par un écoulement hémorragique, purulent et nauséabond. Bien que de nombreuses races puissent être touchées, les Bergers Allemands sont surreprésentés, ce qui suggère une prédisposition génétique. Un diagnostic et un traitement précoces sont importants pour que les animaux puissent garder une bonne qualité de vie, et il est essentiel de bien communiquer avec le client car la plupart des chiens auront besoin d'un traitement d'entretien prolongé pour maintenir la rémission.

## ●●○○ Étiologie

Nos connaissances des fistules périanales ont radicalement changé depuis l'époque où elles ont été décrites pour la première fois, dans les années 1960. Nous pensions alors qu'elles étaient la conséquence de facteurs anatomiques comme (i) une base de queue large (ii) un port de queue bas et (iii) une densité accrue de glandes sudoripares apocrines dans la région entourant le canal anal (1). Pendant des décennies, la maladie a été traitée par des interventions chirurgicales, allant de l'amputation de la queue au débridement et à la réduction des trajets de fistule jusqu'à l'exérèse des sacs anaux. Si la chirurgie peut être nécessaire dans certains cas, la majorité des vétérinaires ont aujourd'hui recours à une prise en charge médicale pour traiter les fistules périanales. Cette nouvelle approche découle de la découverte récente que cette maladie est, au moins en

partie, due à un dysfonctionnement immunitaire. Les fistules périanales canines ont de nombreux points communs avec certaines variantes de la maladie de Crohn chez l'Homme, notamment en termes de signes cliniques, de lésions histopathologiques et de réponse à l'administration de ciclosporine [2-6]. La maladie de Crohn serait la conséquence d'une attaque auto-immune dirigée contre des cellules du tube digestif ou des antigènes microbiens associés (7). Aucun antigène spécifique n'a été identifié pour les fistules périanales canines, mais il se pourrait que l'inflammation soit due à des réponses immunitaires inadaptées vis-à-vis de la flore normale présente dans les selles ou sur la peau de la région périanale (5). En outre, comme chez l'Homme, une prédisposition génétique au développement de cette maladie a été identifiée (8,9), plus de 80 % des chiens diagnostiqués étant des Bergers Allemands (10). La recherche a révélé que les Bergers Allemands porteurs d'un allèle et d'un haplotype spécifiques du CMH de classe II sont cinq fois plus à risque de développer des fistules périanales (9). Enfin, nous pensons également qu'il existe une forte corrélation entre cette maladie, les colites et les allergies alimentaires chez le chien (11). La pathogénie des fistules périanales est donc multifactorielle et complexe, et varie probablement selon les chiens, surtout chez les races autres que le Berger Allemand.

## ●●● Signalement

Les fistules périanales s'observent plus souvent chez les Bergers Allemands, certaines études indiquant que jusqu'à 84 % des chiens touchés appartiennent à cette race, mais des articles mentionnent d'autres races comme le Labrador, le Bouledogue Anglais, le Beagle, l'Épagneul, le Colley, le Border Collie et le Bobtail, ainsi que des races croisées (10). Elles sont également plus fréquentes chez les chiens d'âge intermédiaire, avec un âge moyen d'apparition compris entre 4 et 7 ans, mais aucune prédisposition sexuelle n'a été clairement identifiée (10).

**Figure 1.** Cas léger de furonculose anale, avec un nombre limité de petits trajets fistuleux.



© Lindsay McKay

## ●●● Diagnostic et signes cliniques

Le diagnostic des fistules périanales repose à la fois sur le signalement, les commémoratifs, les signes cliniques et les résultats de l'examen clinique. Lorsqu'un chien souffre de fistules périanales, son propriétaire signale le plus souvent des signes de type douleur à la défécation, efforts expulsifs, sang dans les selles, constipation ou obstipation, diarrhée ou selles en rubans, augmentation de la fréquence des selles, écoulement péréal purulent ou saignements, léchage de la région péréal ou signe du traîneau, odeur nauséabonde ou perte de poids (10). À l'examen de la zone péréal, il est fréquent d'observer plusieurs trajets fistuleux qui peuvent s'étendre sur toute la circonférence de l'anus dans les cas sévères, ainsi qu'une dermatite humide et un écoulement hémorragique et purulent (**Figures 1-3**). L'examen clinique doit inclure un examen rectal mais, compte tenu de la douleur associée à la maladie, une sédation ou une anesthésie générale peuvent être nécessaires pour effectuer une évaluation clinique approfondie. Il est très important de ne pas se tromper de diagnostic et de savoir faire la différence entre des fistules péréal et d'autres affections comme des abcès chroniques des sacs anaux avec fistules secondaires, des colites, des tumeurs péréal (notamment l'adénocarcinome du sac anal), des lésions d'abrasion ou des plaies de morsure non traitées (1). Une étude a montré que 50 % des animaux souffrant de fistules péréal avaient également un diagnostic histopathologique de colite (12). Comme les colites et les fistules péréal peuvent avoir des signes cliniques très similaires, si ces deux affections sont présentes, une coloscopie avec biopsie pourra être nécessaire pour déterminer précisément l'étendue des problèmes. Les fistules péréal peuvent également s'étendre aux sacs anaux, et cela risque d'assombrir le pronostic global car le traitement s'en trouve souvent compliqué, avec un taux de récurrence supérieur. Je pense aussi qu'un examen cytologique d'un prélèvement de la région péréal est important pour identifier d'éventuelles surinfections, à *Staphylococcus*, par exemple. La présence de bactéries, notamment de

**Figure 2.** Cas modéré de furonculose anale, avec plusieurs grands trajets fistuleux.



© Lindsay McKay



© David Scarff



**Figure 3.** Cas grave de furonculose anale s'étendant sur près des 365 degrés de la région périanale.

© David Scarff



**Figure 4.** Cas grave de furonculose anale avec d'importants trajets fistuleux localisés aux tissus périnaux et à l'anus, et s'étendant jusque dans le rectum.

diplocoques, au sein des cellules inflammatoires indique probablement une surinfection bactérienne cutanée justifiant un traitement antibiotique.

## ●●●●● Traitement

Les fistules périanales sont une affection inflammatoire chronique progressive qui a tendance à s'aggraver avec le temps et qui évolue souvent par poussées. Une résolution spontanée est extrêmement rare et un traitement à vie est généralement nécessaire pour maintenir la rémission (10). La prise en charge associe un traitement médicamenteux, une adaptation du régime alimentaire et, dans certains cas, une chirurgie.

### Traitement chirurgical

Si les fistules périanales ont d'abord été considérées comme un problème anatomique nécessitant une correction chirurgicale, la prise en charge médicale représente aujourd'hui la pierre angulaire du traitement. Cette correction chirurgicale consistait habituellement à retirer le tissu nécrotique et à détruire la muqueuse épithéliale afin de prévenir les récurrences, mais les taux de réussite décrits variaient de 48 à 97 % selon la méthode, avec des taux de récurrence proches de 70 % (10). Des complications chirurgicales étaient également couramment signalées : une sténose anale dans jusqu'à 15 % des cas et une incontinence fécale dans jusqu'à 27 % des cas (10). Mais en associant prise en charge médicale, traitement nutritionnel et chirurgie, une étude a indiqué une résolution complète ou quasi complète des fistules dans 88 % des cas, et au contrôle à un an, près de 80 % des chiens n'avaient aucun signe clinique et les 20 % restants n'avaient que des signes légers ou intermittents (13). Dans cette étude, 33 chiens souffrant de fistules périanales ont été traités avec de la céfalexine, du métronidazole et de la sulfasalazine, en association avec un régime à base de poisson blanc et de pomme de terre, pendant une période allant jusqu'à 6 mois, et ont ensuite subi une exérèse chirurgicale en bloc des trajets fistuleux

et une sacculéctomie anale bilatérale. Le régime mis en place a été poursuivi après la chirurgie. Aucun cas d'incontinence fécale n'a été rapporté, et cette prise en charge à la fois médicale et chirurgicale a entraîné globalement moins de complications que le traitement chirurgical seul évalué dans les études précédentes. La prise en charge médicale par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs reste pour moi le traitement de choix, au vu de nos connaissances actuelles sur l'étiologie des fistules périanales et des taux élevés de récurrences et de complications potentiellement graves observés dans les cas traités uniquement par chirurgie. Toutefois, en cas de fistules périanales avec sacculite anale associée, ou de communication d'un trajet fistuleux avec le sac anal (**Figures 4 et 5**), une chirurgie peut être nécessaire pour retirer le sac anal touché si le traitement médical seul se révèle inefficace. J'observe rarement ce scénario, mais il représente une cause importante de récurrence des fistules périanales qui nécessite généralement une sacculéctomie anale.

### Traitement médical

L'étiologie immunitaire supposée des fistules périanales et leurs similitudes avec leur équivalent humain, la maladie de Crohn, nous ont conduits à utiliser des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs comme principal moyen de traitement. Comme il s'agit d'une affection chronique permanente, la première phase du traitement peut être considérée comme une phase d'induction, où le vétérinaire cherche à traiter la maladie jusqu'à sa rémission complète ou quasi complète avec contrôle des signes cliniques. S'ensuit alors une seconde phase, où des médicaments d'entretien sont utilisés pour contrôler la maladie sur le long terme. Les médicaments les plus utilisés pendant la phase d'induction sont la ciclosporine (associée ou non avec le kétoconazole), les corticoïdes, l'azathioprine, et le tacrolimus topique. La prednisone, à doses immunosuppressives (avec une dose de départ de 2 mg/kg toutes les 24 heures), n'est pas non





© Lindsay McKay

**Figure 5.** Après traitement médical, il reste un trajet de fistule localisé au-dessus du sac anal gauche. Il s'agit du même chien qu'en **Figure 2**, qui a finalement nécessité une sacculéctomie anale.

premier choix de monothérapie en raison de sa faible efficacité décrite dans la littérature, la prednisone n'entraînant une résolution complète des fistules que dans 33 % des cas, et une résolution partielle dans 33 % des cas (10). L'azathioprine est un autre traitement immunosuppresseur qui a également été utilisé avec un taux de réussite modéré dans le cadre des fistules périanales. Étant donné qu'il faut plusieurs semaines pour obtenir des taux sanguins d'azathioprine optimaux, il est recommandé de lui associer de la prednisone pendant la phase d'induction. Une dose d'azathioprine d'induction de 2 mg/kg toutes les 24 heures est administrée jusqu'à résolution des fistules, puis réduite à 2 mg/kg toutes les 48 heures pour passer ensuite à une dose d'entretien de 1 mg/kg toutes les 48 heures si possible. Une rémission complète ou partielle a été décrite chez 64 % des 14 chiens d'une étude traités avec l'azathioprine et la prednisone (14). Un suivi des paramètres de laboratoire, incluant numération formule et bilan biochimique, est nécessaire pour vérifier l'absence d'aplasie médullaire



**« Si les fistules périanales ont initialement été considérées comme un problème anatomique nécessitant une correction chirurgicale, la prise en charge médicale représente aujourd'hui la pierre angulaire du traitement. »**

Lindsay W. McKay

et de toxicité hépatique potentiellement associées à l'azathioprine. Une étude récente a évalué l'intérêt du mycophénolate mofétil pour le traitement des fistules périanales chez un chien. Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur ciblant spécifiquement les lymphocytes et qui est utilisé pour traiter un grand nombre de maladies à médiation immune, mais il n'a pas entraîné la résolution des fistules périanales de cet unique cas après 4 semaines de traitement (15).

Le traitement médical le plus efficace pour la furonculose anale, et mon traitement de choix, est la ciclosporine. C'est un inhibiteur de la calcineurine qui inhibe la transcription de l'IL-2, et empêche ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Nous pensons que cet effet immunomodulateur peut corriger le dysfonctionnement immunitaire supposé en cause dans les fistules périanales (16). En examinant plusieurs études qui décrivent une résolution des signes cliniques et une rémission clinique complète des fistules avec la ciclosporine, nous concluons à une résolution de tous les signes cliniques chez 69 à 100 % des chiens, avec une rémission complète chez 69 à 93 % des chiens (17-20). Cependant, dans certaines de ces études, les auteurs ont indiqué des taux de récurrences d'environ 50 % après l'arrêt de la ciclosporine (17,20). L'étiologie immunitaire sous-jacente et les taux élevés de récurrences justifient l'administration continue d'un traitement d'entretien. Avec la ciclosporine en monothérapie, une dose de départ de 4 à 8 mg/kg toutes les 24 heures est administrée jusqu'à résolution des lésions (11,21). Une nette amélioration clinique peut s'observer au bout de deux semaines de traitement seulement (17). Une fois que toutes les lésions ont rétrogradé, la ciclosporine peut être réduite à sa dose d'entretien. En ce qui me concerne, je préfère garder la même dose quotidienne et diminuer le nombre de jours par semaine où le médicament est administré. L'objectif final est d'arrêter la ciclosporine au bout de trois à six mois, en utilisant de manière concomitante le tacrolimus en traitement d'entretien (**Encadré 1**). Si certains animaux continuent à avoir besoin de ciclosporine, la plupart d'entre eux tolèrent bien une certaine réduction de posologie. Aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations minimales de ciclosporine et l'efficacité thérapeutique, et aucun suivi de la ciclosporinémie n'est donc actuellement recommandé (16). Les effets secondaires les plus fréquents de la ciclosporine sont d'ordre digestif (anorexie, vomissements, selles molles ou diarrhée), avec des effets secondaires chroniques incluant hyperplasie gingivale et hirsutisme. Des rares cas de papillomatose, d'infections bactériennes ou fongiques atypiques et de dermatite psoriasiforme ont été signalés.

Comme la ciclosporine est un médicament coûteux et que la plupart des chiens touchés sont de grand format et nécessitent donc des doses élevées, du kétoconazole peut être ajouté pour réduire les doses nécessaires de ciclosporine<sup>1</sup>. Le kétoconazole agissant par inhibition compétitive du cytochrome P450 3A, il augmente la demi-vie de la ciclosporine ainsi que ses concentrations sanguines (22). Les protocoles posologiques recommandés pour l'association ciclosporine + kétoconazole incluent des doses allant de 0,5 mg/kg toutes 12 heures à 5 mg/kg toutes les 24 heures pour la ciclosporine et de 5 à 7,5 mg/kg toutes les 12 à 24 heures pour le kétoconazole (11,22). Actuellement, mon

<sup>1</sup> En France, le kétoconazole étant onéreux, cette association n'a pas d'intérêt financier.

traitement d'induction de choix associe la ciclosporine à la dose initiale de 2,5mg/kg toutes les 24 heures et le kétoconazole à 7,5 mg/kg toutes les 24 heures. Nous estimons que ces protocoles de bithérapie permettent de réduire jusqu'à 70 % les coûts de traitement sans perte d'efficacité par rapport à la ciclosporine seule [21]. Le kétoconazole peut également entraîner des troubles digestifs et (plus rarement) une hépatotoxicité, une thrombocytopénie ou des réactions cutanées incluant prurit et alopecie.

Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine topique, dont l'action immunomodulatrice est similaire à celle de la ciclosporine. Il peut être utilisé en monothérapie en cas de fistules périanales légères (**Figure 1**). Une étude ayant évalué le tacrolimus en monothérapie a indiqué une rémission clinique chez 50 % des chiens traités, avec une amélioration significative des signes cliniques chez 90 % des animaux traités. Cependant, comme souvent avec les fistules périanales, des récives ont été observées dans 50 % des cas environ après l'arrêt du traitement [23]. Une autre étude s'est intéressée au tacrolimus en association avec de la prednisone, un régime d'éviction à base de protéines nouvelles et une petite cure de métronidazole. Les auteurs ont observé une résolution complète chez 87 % des chiens, sans aucune rechute au cours des deux ans de suivi [24]. Les traitements d'entretien utilisés

**Encadré 1.** Comment traiter avec l'association ciclosporine/kétoconazole/tacrolimus, de l'induction au traitement d'entretien.

- **Visite initiale :** débuter le traitement d'induction. Ciclosporine (2,5 mg/kg toutes les 24 heures) associée au kétoconazole (7,5 mg/kg toutes les 24 heures)<sup>2</sup>. Ajouter des antibiotiques par voie orale s'il existe des surinfections, par exemple céfalexine (22-30 mg/kg toutes les 12 heures). Programmer un contrôle après 30 jours de traitement.
- **Contrôle 1 :** ajouter une application de tacrolimus sur les zones touchées toutes les 12 heures. À condition que les fistules soient en rémission, commencer à diminuer les posologies de ciclosporine et de kétoconazole. Maintenir les doses, mais diminuer la fréquence d'administration à 5 jours par semaine (en sautant le mercredi et le dimanche). Si les fistules ne sont pas en rémission, maintenir les posologies en cours, avec l'ajout de tacrolimus. Programmer un nouveau contrôle dans 30 jours.
- **Contrôle 2 :** si les fistules sont toujours en rémission, continuer à diminuer les posologies des médicaments oraux en réduisant la fréquence d'administration à 1 fois toutes les 48 heures et maintenir l'application du tacrolimus à 1 fois toutes les 12 heures. Si les fistules sont totalement contrôlées, commencer à diminuer les posologies comme indiqué ci-dessus. Si les fistules ne sont toujours pas en rémission, envisager d'augmenter les doses des médicaments oraux de 25 %. Programmer un nouveau contrôle dans 30 jours.
- **Contrôle 3 :** si les fistules sont toujours en rémission, continuer à diminuer les posologies des médicaments oraux en réduisant la fréquence d'administration à 2 fois par semaine et maintenir l'application du tacrolimus à 1 fois toutes les 12 heures. Programmer un nouveau contrôle dans 30 jours.
- **Contrôle 4 :** si les fistules sont toujours en rémission, arrêter les médicaments oraux et maintenir l'application du tacrolimus à 1 fois toutes les 12 heures. Programmer un nouveau contrôle dans 30 jours.
- **Contrôle 5 :** si les fistules sont toujours en rémission, réduire les applications de tacrolimus à 1 fois toutes les 24 heures. Prévoir un contrôle dans 30 jours. Si l'animal continue d'aller bien, les applications de tacrolimus peuvent être encore réduites jusqu'à arriver à la fréquence d'application qui permet de maintenir les fistules en rémission – souvent 1 fois par semaine.

<sup>2</sup> En France, un traitement à la cyclosporine à la dose de 4-8 mg/kg est recommandé seul.



© Candace Sousa

**Figure 6.** Cas modéré à grave de fistules périanales avec pyodermite cutanéomuqueuse associée.

dans cette étude incluait le tacrolimus appliqué tous les 1 à 7 jours, 73 % des animaux continuant également à consommer un régime d'éviction à base de protéines nouvelles et 33 % recevant de la prednisone entre ponctuellement et 1 fois toutes les 48 heures [24]. Je pense que le tacrolimus peut être utilisé pour le traitement des cas légers de furonculose anale (initialement en traitement biquotidien) et qu'il convient également au traitement d'entretien à long terme, appliqué toutes les 24 à 72 heures, afin de prévenir les poussées et les récives. Le traitement d'entretien peut être mis en place dès que les immunomodulateurs oraux tels que la ciclosporine et le kétoconazole ont commencé à contrôler les signes cliniques et que la région périanale peut être traitée localement par le propriétaire.

De nouveaux traitements se profilent à l'horizon pour le traitement des fistules périanales. Chez l'Homme, plusieurs études cliniques récentes ont utilisé des cellules souches mésenchymateuses pour la prise en charge de la maladie de Crohn fistulisante, avec des résultats positifs. Dans une petite étude pilote, six chiens souffrant de fistules périanales réfractaires ont été traités avec une injection des cellules souches mésenchymateuses humaines d'origine embryonnaire et ne présentaient plus aucune lésion trois mois après l'injection, mais deux chiens ont rechuté six mois après le traitement [25]. Ce type de traitement est encore en phase de recherche, et n'est pas disponible sur le marché.

## Traitement nutritionnel

En raison du lien présumé entre les fistules, les colites et les allergies alimentaires chez certains chiens, un régime d'éviction à base de protéines nouvelles ou hydrolysées peut être utile pour la prise en charge des animaux touchés [11]. Une étude rétrospective sur les intolérances et allergies alimentaires avec signes dermatologiques a montré que, au-delà du fait que 100 % des chiens touchés présentaient un prurit, 3 chiens sur 16 souffraient également de fistules périanales, ces 3 chiens étant des Bergers Allemands. Donc, même si nous ne pouvons extrapoler ces données à d'autres races, nous pouvons supposer qu'il y a une association

entre les fistules périanales et les allergies alimentaires dans cette race. Et pour corroborer encore davantage le rôle des réactions alimentaires dans la pathogénie des fistules périanales, comme discuté ci-dessus, la consommation d'un aliment à base de protéines nouvelles a entraîné une baisse des taux de récurrence après exérèse chirurgicale des tissus touchés et sacculéctomie anale bilatérale (13). La réduction de l'incidence des récurrences a été attribuée au régime à base de protéines nouvelles. Sachant que les médicaments tels que la ciclosporine peuvent potentiellement induire des troubles digestifs, je recommande habituellement de passer à un régime à base de protéines nouvelles pendant la phase d'entretien du traitement médical, quand l'animal reçoit des doses réduites de médicaments oraux. J'encourage particulièrement le propriétaire à réaliser un régime d'éviction si le chien présente également d'autres signes d'allergie alimentaire comme un prurit, ou si les lésions récidivent avec la baisse des doses des médicaments oraux ou en cas de poussées associées aux faibles doses d'entretien. Pour les régimes d'éviction que je prescris, je recommande d'utiliser un aliment à base de protéines nouvelles ou hydrolysés pendant 8 semaines minimum.

## Traitement antibactérien

Les surinfections cutanées bactériennes sont des conséquences fréquentes des fistules périanales (**Figure 6**). Un traitement local visant à maintenir la propreté de la région périanale est utile pour traiter ou prévenir les infections cutanées bactériennes. Ce traitement peut inclure la tonte des poils en excès et l'utilisation d'antiseptiques topiques pour nettoyer la zone, ainsi que l'application d'un traitement antibiotique topique. Des antibiotiques oraux peuvent également être nécessaires selon l'étendue de l'infection. Je préfère utiliser soit la céfalexine (22-30 mg/kg toutes les 12 heures) soit le cefpodoxime (5-10 mg/kg toutes les 24 heures) en traitement antibiotique empirique, mais le métronidazole (10-15 mg/kg toutes les 12 heures) ou l'association amoxicilline-acide clavulanique (14,5-22 mg/kg toutes les 12 heures) sont également de

bonnes options. Si l'infection se montre réfractaire aux antibiotiques empiriques, une culture bactérienne avec antibiogramme est alors recommandée. Je trouve aussi qu'un traitement antibiotique topique adjuvant à base de mupirocine ou de sulfadiazine argentique peut également être utile tant que l'animal en tolère l'application.



## BIBLIOGRAPHIE

- DeNovo RC, Bright RM. Recto-anal Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2000; 1264-1266.
- Day MJ, Weaver BM. Pathology of surgically resected tissue from 305 cases of anal furunculosis in the dog. *J Small Anim Pract* 1992; 33:583-589.
- House A, Gregory SO, Catchpole B. Expression of cytokine mRNA in canine anal furunculosis lesions. *Vet Rec* 2003; 153:354-358.
- Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, et al. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 102:1620-1627.
- Tivers MS, Catchpole B, Gregory S, et al. Interleukin-2 and interferon-gamma mRNA expression in canine anal furunculosis lesions and the effects of cyclosporine therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 125:31-35.
- Matthews KA, Sukhiani HR. Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211:1249-1253.
- Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep* 2015; 7:44.
- Massey J, Short AD, Catchpole B, et al. Genetics of canine anal furunculosis. *Immunogenetics* 2014; 66:311-324.
- Kennedy LJ, O'Neill T, House A, et al. Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 2007; 71:51-56.
- Patterson AP and Campbell KL. Managing anal furunculosis in dogs. *Comp Cont Educ Practicing Vet* 2005; 27:339-355.
- Proverbio D, Perego R, Spada E, et al. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2010; 51:370-374.
- Jamieson PM, Simpson JW, Kirby BM, et al. Association between anal furunculosis and colitis in the dog: preliminary observations. *J Small Anim Pract* 2002; 43:109-114.
- Lombardi RL and Marino DJ. Long-term evaluation of canine perianal fistula disease treated with exclusive fish and potato diet and surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc* 2008; 44:302-307.
- Harkin KR, Phillips D, Wilkerson M. Evaluation of azathioprine on lesion severity and lymphocyte blastogenesis in dogs with perianal fistulas. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43:21-26.
- Ackermann AL, May ER, Frank LA. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin diseases in 14 dogs. *Vet Dermatol* 2017; 28:195-199.
- Guagère E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporine A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol* 2004; 15:61-74.
- Klein A, Deneuche A, Fayolle P, et al. Preoperative immunosuppressive therapy and surgery as a treatment for anal furunculosis. *Vet Surg* 2006; 35:759-768.
- Mouatt JG. Cyclosporine and ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in dogs. *Aust Vet J* 2002; 80:207-211.
- Patricelli AJ, Hardie RJ, McNulty JF. Cyclosporine and ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220:1009-1016.
- Doust R, Griffith LK, Sullivan M. Evaluation of once-daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs. *Vet Rec* 2003; 152:225-229.
- Hardie RJ, Gregory SP, Tomlin J, et al. Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs. *J Small Anim Pract* 2005; 46:3-9.
- O'Neill T, Edwards GA, Holloway S. Efficacy of combined cyclosporine A and ketoconazole treatment of anal furunculosis. *J Small Anim Pract* 2004; 45:238-243.
- Misseghers BS, Binnington AG, Matthews KA. Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. *Can Vet J* 2000; 41:623-627.
- Stanley B and Hauptman J. Long-term prospective evaluation of topically applied 0.1% tacrolimus ointment for treatment of perianal sinuses in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235:397-404.
- Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A, et al. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med* 2016; 11:33-43.



## CONCLUSION

Les fistules périanales sont une maladie chronique et potentiellement débilitante qui a longtemps été difficile à traiter avec un taux élevé de récurrences, s'accompagnant donc souvent d'un pronostic réservé. Mais nos connaissances récentes de son étiologie à médiation immune nous a permis d'élaborer des traitements plus efficaces et de comprendre la nécessité de traitements d'entretien pour maintenir la rémission. Mon traitement de choix est la ciclosporine, généralement associée au kétoconazole, avec ajout ultérieur de tacrolimus en traitement d'entretien à long terme pour aider à prévenir les rechutes. En cas d'atteinte persistante des sacs anaux, une sacculéctomie anale peut être nécessaire après un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur initial, mais nous devons également envisager le rôle des allergies alimentaires et la nécessité d'un régime d'éviction intégré à la prise en charge.



# LE SYNDROME DE TOM & JERRY

Notre approche actuelle des crises convulsives félines est en grande partie basée sur nos connaissances de l'épilepsie canine, mais les données scientifiques récentes suggèrent que cette approche serait simpliste et potentiellement trompeuse, comme le montre cet article de Mark Lowrie et Laurent Garosi sur un trouble félin particulier.

## Mark Lowrie,

MA, VetMB, MVM, Dipl. ECVN, MRCVS, Dovecote Veterinary Hospital, Castle Donington, Derby, Royaume-Uni

Diplômé de l'université de Cambridge, le Dr Lowrie est un spécialiste européen et RCVS de neurologie vétérinaire. Il possède en outre un master sur le syndrome méningite-artérite répondant aux corticoïdes chez le chien et s'intéresse particulièrement aux contractions musculaires involontaires, à l'épilepsie réflexe, aux maladies inflammatoires du système nerveux central et à la neurologie féline. Il est actuellement directeur d'une clinique privée de référé.



## Laurent Garosi,

Dr Vétérinaire, Dipl. ECVN, MRCVS, Davies Veterinary Specialists, Higham Gobion, Hitchin, Royaume-Uni

Diplômé de l'École vétérinaire de Toulouse en 1996, le Dr Garosi est un spécialiste européen et RCVS de neurologie vétérinaire. Il est actuellement chef du service de neurologie et de neurochirurgie dans un hôpital privé de référé, où il a créé, en 2012, le premier service européen dédié à la neurologie féline. Ses principaux domaines de recherche sont les maladies vasculaires cérébrales, les interventions neurochirurgicales complexes, la neuro-imagerie et la neurologie féline.

## POINTS CLÉS

1 Le syndrome des crises réflexes audiogènes félines – également appelé syndrome de Tom & Jerry – est une affection touchant des chats âgés qui souffrent d'épilepsie myoclonique avec crises tonico-cloniques généralisées occasionnelles.

2 Cette affection semble être dégénérative, avec une prédisposition du Sacré de Birmanie. La moitié des chats atteints sont sourds.

3 Les crises sont souvent induites par des bruits, incluant, semble-t-il, des sons très aigus et plutôt discrets tels que le bruit de clés ou de touches d'un clavier d'ordinateur.

4 Le lévétiracétam s'est révélé très efficace pour traiter les crises myocloniques.

## Introduction

Nos connaissances des affections félines sont souvent extrapolées des affections similaires chez le chien. Il n'existe pas de meilleur exemple que celui des affections convulsives félines, dont le traitement et la prise en charge ont parfaitement reflété les standards établis chez le chien épileptique. Mais la dernière décennie s'est intéressée de plus près aux affections convulsives spécifiques des chats, et le syndrome des crises réflexes audiogènes félines – parfois familièrement appelé syndrome de Tom & Jerry (comme le dessin animé pour enfants) – fait partie

de ces affections dont la reconnaissance pourrait changer notre manière de prendre en charge certains aspects de l'épilepsie animale. Une description de ce syndrome et de sa place au sein de l'épilepsie féline vous est proposée dans cet article.

## Classification des crises

L'épilepsie se définit par la présence de crises convulsives chroniques récidivantes. Ce n'est donc pas une seule et même maladie mais un groupe d'affections hétérogènes (1). Historiquement, les



crises convulsives ont été classées en fonction de leur étiologie ou de leurs caractéristiques cliniques (sémiologie).

## Classification étiologique

Les trois catégories étiologiques de crises convulsives sont l'épilepsie idiopathique (ou primaire), l'épilepsie symptomatique (ou secondaire), et les convulsions réactionnelles (2). L'épilepsie symptomatique est un terme utilisé pour décrire les crises résultant d'une lésion structurelle intracrânienne identifiable (par exemple, une tumeur cérébrale (**Figure 1**), une encéphalopathie inflammatoire ou infectieuse, des malformations intracrâniennes congénitales telles que l'hydrocéphalie). Les convulsions réactionnelles correspondent à la réaction d'un cerveau sain à un événement métabolique ou toxique systémique. Lorsque l'événement métabolique ou toxique est résolu, le chat ne fait plus d'autres crises et, par conséquent, les crises réactionnelles ne sont pas considérées comme une forme d'épilepsie. L'épilepsie idiopathique (ou primaire) est un terme réservé aux individus présentant des crises chroniques récidivantes sans cause sous-jacente détectable. Les premières études ont montré qu'une cause pouvait être identifiée chez jusqu'à 87 % des chats présentant des crises récidivantes, bien que les critères d'inclusion de ces études aient entraîné l'exclusion des chats souffrant de crises partielles associées à une épilepsie primaire (3). Ce chiffre est aujourd'hui contesté, des études ultérieures de taille supérieure ayant montré que la proportion de chats épileptiques souffrant de crises structurelles ou réactionnelles était beaucoup plus faible et avoisinait les 10 % (4).

## Classification sémiologique

Cette classification repose sur l'idée largement acceptée que les crises convulsives peuvent être généralisées ou focales (5).

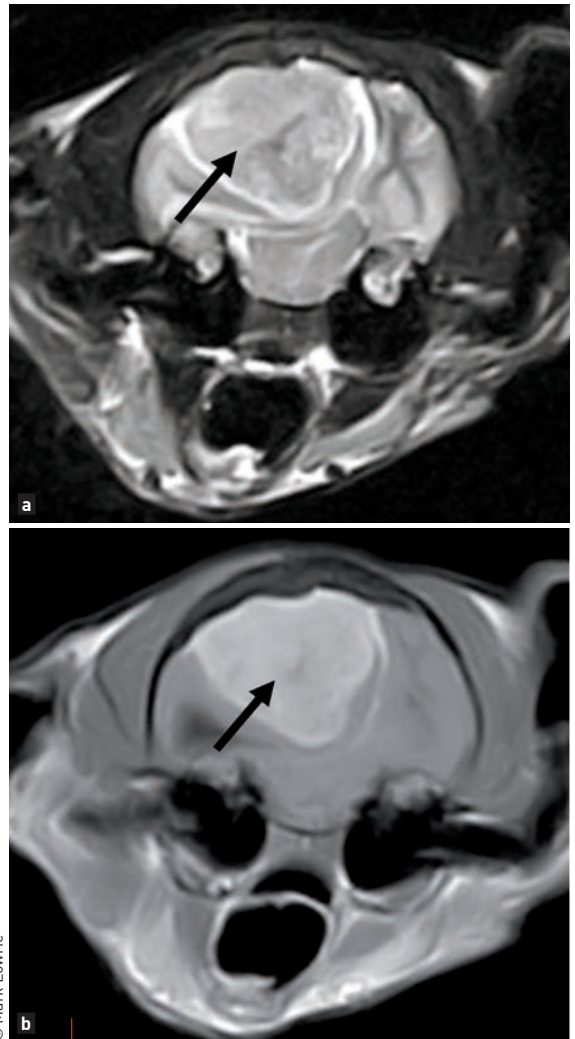
i) **Une crise généralisée** prend, en théorie, son origine dans les deux hémisphères du cerveau antérieur à la fois (mais pas nécessairement dans le cortex entier).



« Le syndrome des crises réflexes audiogènes félines (CRAF) est une affection désormais bien connue qui pourrait modifier notre prise en charge de certains aspects de l'épilepsie animale. »

Mark Lowrie

- **Les crises tonico-cloniques généralisées (CTCG)** sont la forme la plus courante de crises généralisées, et sont relativement simples à identifier cliniquement. Le chat tombe subitement au sol et perd conscience, tout en montrant des mouvements de mastication et de mâchonnement, de l'écume au niveau de la bouche, un pédalage des membres, et parfois l'émission d'urine ou de selles. Les crises ne durent généralement pas plus de quelques minutes.
- **Les crises myocloniques généralisées** sont des crises généralisées par définition, puisqu'elles mettent en jeu les deux hémisphères cérébraux et impliquent une perte de conscience. Cependant, elles sont souvent tellement courtes qu'il est impossible d'évaluer objectivement l'état de conscience, et un épisode peut être observé sans qu'aucune perte



© Mark Lowrie

**Figure 1.** Les tumeurs cérébrales provoquent souvent des crises convulsives chez le chat. Ici, des coupes transversales du cerveau en T2 (**a**) et T1 (**b**) réalisées au niveau des bulles tympaniques après injection de produit de contraste chez un chat de 12 ans révèlent une importante masse extradurale (flèche) dans le cerveau antérieur. La masse tumorale est aussi intense que la matière grise sur la coupe en T2 mais plus intense sur la coupe en T1 avec une hyperintensité homogène. Ces images sont compatibles avec un méningiome.

de conscience visible ne soit détectée. Les crises myocloniques sont des contractions involontaires soudaines, brèves, de type choc, ressemblant à l'effet que produirait une décharge électrique (6).

- **Les crises d'absence généralisées** sont des épisodes où le chat perd pendant un moment la conscience de ce qui l'entoure. Il a alors le regard perdu dans le vide et ne réagit pas aux stimuli tels que l'appel de son nom par le propriétaire (7). Elles sont également appelées crises de petit mal.

ii) **Une crise focale**, en théorie, prend son origine dans une zone spécifique du cerveau antérieur et se limite à un seul hémisphère. Les crises focales peuvent se propager au sein du même hémisphère, ou bien dans des zones de l'autre hémisphère, et évoluer en crises tonico-cloniques généralisées. Une classification ultérieure divise les crises partielles en formes simple et complexe, d'après une évaluation subjective de l'état de conscience :

- **Les crises partielles simples** sont caractérisées par un état de conscience non modifié en présence des signes moteurs asymétriques localisés, comme des spasmes des muscles faciaux.
- **Les crises partielles complexes** se distinguent des précédentes par une certaine modification de l'état de conscience. Deux types différents ont été identifiés chez le chat. Le premier correspond aux crises dites orofaciales, caractérisées par la présence à l'IRM d'anomalies typiques d'un trouble de l'hippocampe, et à la sérologie d'anticorps anti-canaux potassiques voltage-dépendants (8). Ce type de crises ressemble à de nombreux égards à l'encéphalite limbique humaine. Le deuxième représente les crises psychomotrices dites comportementales qui impliquent le système limbique et peuvent se manifester par le fait que l'animal ait un accès de rage, devienne agressif sans provocation, chasse des mouches imaginaires, court en cercle, lèche le sol, vocalise, essaie d'attraper sa queue ou scrute le ciel... (9). Selon certains auteurs, le syndrome d'hyperesthésie féline entre dans cette catégorie. Les crises psychomotrices font l'objet de controverses car elles pourraient constituer une forme de trouble obsessionnel compulsif, mais aucun élément solide ne permet de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

## ●●● Épilepsie réflexe

Dans l'épilepsie réflexe, les crises peuvent être provoquées par un stimulus de type lumineux, sonore ou tactile (10). Les individus souffrant d'épilepsie réflexe pure font des crises presque exclusivement en réponse à des stimuli spécifiques, bien qu'ils puissent aussi avoir des crises spontanées (11). Des formes d'épilepsies audiogènes et photosensibles ont été décrites chez le chien comme chez le chat (7,12-14). Elles restent relativement rares, mais il est important de pouvoir les reconnaître car ces crises réflexes nécessitent souvent des médicaments antiépileptiques différents et une prise en charge particulière des crises spontanées. Le syndrome des crises réflexes audiogènes félines CRAF (Feline Audiogenic Reflex Seizures – FARS – en anglais) est de plus en plus diagnostiqué et pourrait être plus fréquent que nous ne l'avions pensé (7).



« Le type de crise le plus souvent identifié lors de CRAF est la crise myoclonique généralisée, dont la fréquence peut être élevée, de nombreux chats présentant une dizaine de crises par jour au moins. »

Laurent Garosi

## ●●● Caractéristiques des crises réflexes audiogènes félines

Les CRAF représentent une affection des chats âgés qui se manifeste par des crises myocloniques avec crises tonico-cloniques généralisées occasionnelles. Le phénotype des CRAF est constitué de critères clés et son diagnostic repose donc sur une association de ces critères.

### Types de crises

Le type de crise le plus fréquemment identifié lors de CRAF est la crise myoclonique généralisée. Le propriétaire peut en signaler un nombre important, beaucoup de chats présentant une dizaine de crises par jour ou plus. Bien que la plupart des épisodes soient provoqués par un bruit, ce n'est pas un critère diagnostique strict. Plus occasionnellement, des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG) peuvent être observées. Elles sont la conséquence d'une succession de crises myocloniques audiogènes aboutissant à une CTCG, ou sont des CTCG spontanées et discrètes survenant sans élément déclencheur apparent. Un type de crise plus rarement observé lors de CRAF est la crise d'absence généralisée, avec une prévalence de 6 % dans une population d'étude (7).

### Signalement

Les CRAF se développent plutôt chez des chats âgés de plus de 10 ans, avec un âge d'apparition médian de 15 ans (7). Cette apparition tardive est importante, car elle traduit la nature probablement dégénérative de cette affection. Si toutes les races de chats peuvent être touchées, le Sacré de Birmanie semble être particulièrement prédisposé, un tiers des chats atteints de CRAF appartenant à cette race (Figure 2). En outre, tous les Sacrés de Birmanie diagnostiqués à ce jour sont de type blue point ou seal point. Aucune prédisposition sexuelle n'a été observée.

© Mark Lowrie



**Figure 2.** Les CRAF touchent les chats de race comme les chats croisés, mais le Sacré de Birmanie est surreprésenté. Les CRAF touchent davantage les chats âgés – l'âge médian d'apparition des crises est de 15 ans, avec un intervalle allant de 10 à 19 ans.

© Mark Lowrie



**Figure 3.** Chat européen souffrant de fréquentes crises myocloniques (quotidiennes) et d'occasionnelles crises tonico-cloniques généralisées provoquées par un CRAF. Toutes les crises sont induites par des bruits, et le fait d'éviter ces bruits aide à réduire les épisodes mais ne permet pas de les éliminer totalement en raison de la sensibilité générale du chat aux sons.

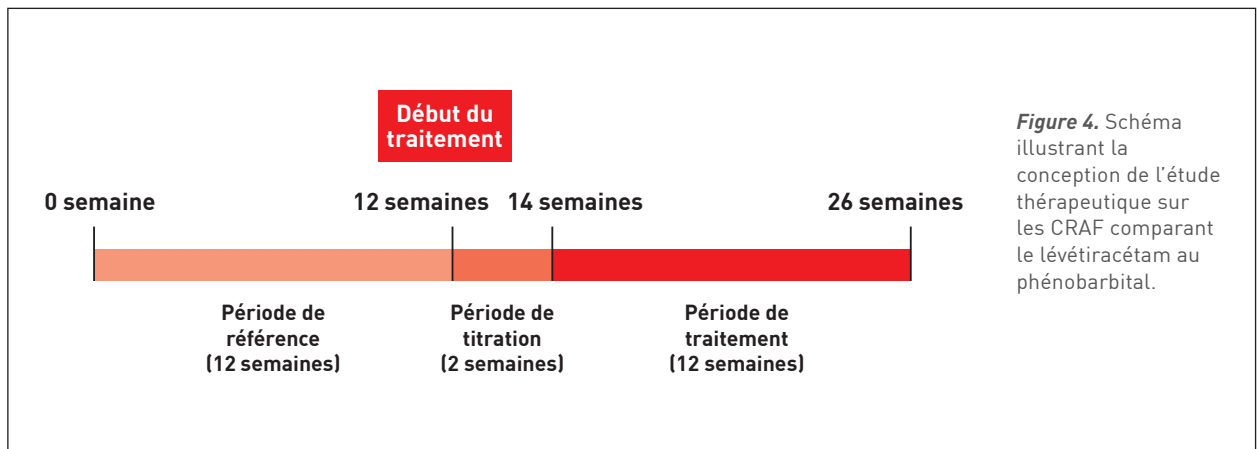
## Signes cliniques

En dehors des crises, d'autres signes cliniques ont été décrits, même si ceux-ci apparaissent généralement au moins deux ans après les premières crises. Ils incluent parésie, ataxie, dépression, perte de poids, réticence à sauter, perte d'apprentissages et pousser au mur. Une autre caractéristique notable du FARS est que jusqu'à 50 % des chats touchés sont sourds (7). Ce paradoxe reste actuellement inexplicable.

## Déclencheurs sonores

Les bruits qui déclenchent ce syndrome sont généralement aigus et relativement discrets, comme celui des touches d'un clavier d'ordinateur ou le clic d'une souris, le froissement d'un sac en papier ou en plastique, le tintement de couverts contre un récipient en céramique lors d'un repas ou de sa préparation, le froissement d'une feuille d'aluminium ou le tintement de clés. Il existe même des déclencheurs plus rares,

tels qu'un bruit de pas sur un parquet avec des pieds nus ou des chaussures qui grincent ou le cri perçant et bref d'un petit enfant. Si le volume du bruit augmente, la sévérité des crises augmente aussi. Si le bruit persiste, cela peut entraîner des crises myocloniques successives, aboutissant parfois à une CTCG (**Figure 3**). Ce phénomène est connu sous le nom d'embrassement audiogène, où de nombreux petits stimuli sonores cumulés produisent une réponse plus importante, une CTCG dans le cas présent. La succession de crises audiogènes (embrassement audiogène) induit progressivement le transfert de l'activité épileptique depuis le tronc cérébral (crises myocloniques) vers les structures du cerveau antérieur (crises tonico-cloniques généralisées), et cela peut s'accompagner de modifications comportementales (7). L'expression « crise du tronc cérébral » est ainsi utilisée pour décrire les crises prenant leur origine dans le tronc cérébral et se propageant le long des structures limbiques pour aboutir aux crises plus classiques du cerveau antérieur, bien connues de la plupart vétérinaires (7).



© Mark Lowrie

**Tableau 1.** Efficacité du lévétiracétam et du phénobarbital dans la prise en charge des crises myocloniques réflexes audiogènes félines (15).

	Groupe lévétiracétam	Groupe phénobarbital	Valeur de p
Nombre de chats atteignant au moins 50 % de réduction du nombre de jours de crises myocloniques par semaine	28 (100 %)	1 (3 %)	< 0,001
Pourcentage moyen de réduction du nombre de jours de crises myocloniques par semaine	98,8 (± 4,7)	2,8 (± 23,3)	< 0,001
Nombre de chats atteignant une disparition complète des crises myocloniques	14 (50 %)	0 (0)	< 0,001
Pourcentage moyen d'augmentation du nombre de jours sans crises myocloniques	95,7 (± 8,8)	-57 (± 54,5)	< 0,001

## Traitement

D'après les quelques études vétérinaires publiées, le traitement efficace des myoclonies semble limité, comme chez l'Homme. Une étude récente menée chez des chats souffrant de CRAF a montré que le lévétiracétam entraînait une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises myocloniques mais que le phénobarbital avait un effet négligeable sur la prise en charge de ces crises (15). Pour cela, 57 cas de CRAF ont été traités soit avec le phénobarbital (n=29) à 3-5 mg/kg toutes les 12 heures, soit avec le lévétiracétam (n=28) à 20-25 mg/kg toutes les 8 heures. Les critères d'inclusion stipulaient que tous les chats devaient avoir eu au moins 12 jours de crises myocloniques sur une période de référence de 12 semaines avant de commencer le nouveau traitement antiépileptique. Les chats ont été suivis pendant 12 semaines de traitement (Figure 4) et les résultats sont présentés dans le Tableau 1. Ils révèlent que 100 % des chats traités avec du lévétiracétam ont vu leur nombre de jours de crises myocloniques réduit d'au moins 50 %, contre seulement 3 % des chats dans le groupe phénobarbital.

## CONCLUSION

Chez le chat âgé, les crises myocloniques peuvent facilement être attribuées au vieillissement et ainsi ne pas être traitées. Les recherches menées sur les CRAF suggèrent que cette affection est efficacement traitée avec le lévétiracétam, bien que le pronostic à long terme soit réservé du fait de la progression généralement lente de la maladie qui s'étale sur plusieurs années et conduit à l'apparition de signes d'atteinte du cerveau antérieur. Nous espérons que les recherches futures permettront aux vétérinaires de mieux connaître et reconnaître ce syndrome et son traitement.

La moitié des chats placés sous lévétiracétam n'ont plus montré aucune autre crise myoclonique, alors que tous les chats mis sous phénobarbital ont continué à en avoir. Cette étude corrobore fortement l'utilisation du lévétiracétam pour le traitement des crises myocloniques, et les résultats de cette étude coïncident avec les études similaires menées chez l'Homme lors d'épilepsie myoclonique. En outre, il se pourrait que le lévétiracétam permette de prévenir l'embrassement audiogène et puisse ainsi retarder voire prévenir la progression de la maladie. Mais il faudra d'autres études pour le confirmer (15).



## BIBLIOGRAPHIE

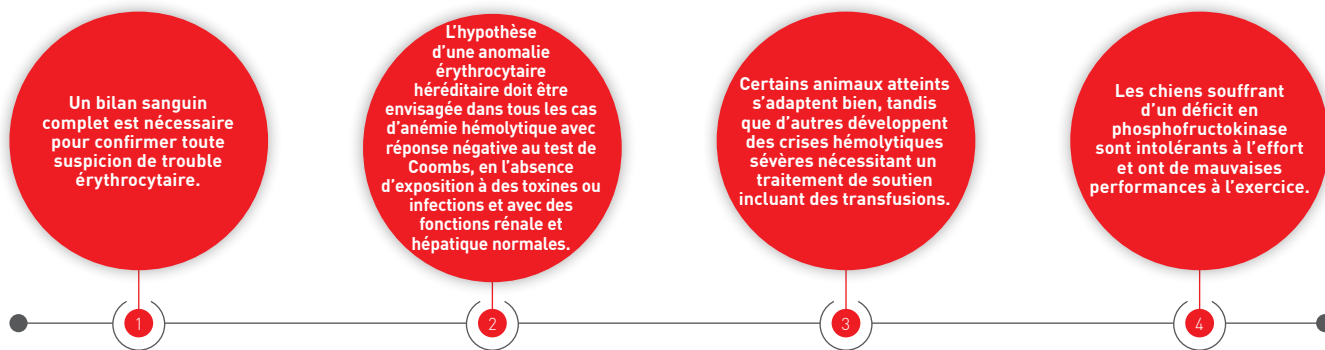
- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:1212-1218.
- Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26:141-150.
- Quesnel AD, Parent JM, McDonnell W, et al. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210:65-71.
- Raimondi F, Shihab N, Gutierrez-Quintana R, et al. Magnetic resonance imaging findings in epileptic cats with a normal interictal neurological examination: 188 cases. *Vet Rec* 2017. doi: 10.1136/vr.104142.
- Parent JM, Quesnel AD. Seizures in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 811-825.
- Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: myoclonus and myotonia. *J Vet Int Med* 2017; 31 (4):979-987.
- Lowrie M, Bessant C, Harvey RJ, et al. Audiogenic reflex seizures in cats. *J Feline Med Surg* 2016; 18:328-336.
- Pakozdy A, Halasz P, Klang A, et al. Suspected limbic encephalitis and seizure in cats associated with voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibody. *J Vet Intern Med* 2013; 27:212-214.
- Berendt M, Gredal H, Alving J, et al. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res* 2004; 61:167-173.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.
- Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxford, Bladon Medical Publishing 2005; 497-532.
- Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005; 307:81.
- Shell L, Scariano R, Rishniw M. Features of stimulus-specific seizures in dogs with reflex epilepsy: 43 cases (2000-2014). *J Am Vet Med Assoc* 2017; 250:75-78.
- Wielander F, Sarviaho R, James F, et al. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114:2669-2674.
- Lowrie M, Thomson S, Bessant C, et al. Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. *J Feline Med Surg* 2017; 19:200-206.



# TROUBLES ÉRYTHROCYTAIRES HÉRÉDITAIRES

Plusieurs anomalies érythrocytaires héréditaires sont désormais identifiées chez le chien comme chez le chat, et les recherches récentes ont apporté énormément de nouvelles informations. Urs Giger nous présente un bilan de la situation actuelle et nous propose quelques conseils pour le diagnostic et la prise en charge de ces troubles.

## POINTS CLÉS



## Introduction

L'anémie est l'un des signes cliniques les plus fréquents chez les animaux de compagnie et c'est un résultat fréquent d'analyse sanguine. Si les causes sont principalement des maladies acquises (infections, troubles immunitaires, intoxication, hémorragie et insuffisance organique chronique, par exemple), les anomalies érythrocytaires héréditaires sont de plus en plus importantes en pratique clinique. Plusieurs de ces anomalies ont été cliniquement décrites chez les animaux de compagnie, et un grand nombre d'informations nouvelles, incluant la base moléculaire de certains troubles, nous permettent aujourd'hui d'établir des diagnostics cliniques spécifiques (1,2). Souvent, ces causes ne sont envisagées que si les traitements ciblant des maladies immunitaires et infectieuses échouent, ou si l'anémie récidive ou persiste, alors que ces troubles sont relativement courants et bien reconnus dans certaines races. Cet article s'intéresse aux spécificités des érythrocytes et aux principaux aspects diagnostiques et thérapeutiques des anomalies érythrocytaires héréditaires chez le chien et le chat.

## Érythrocytes canins et félins

Bien que les grandes caractéristiques structurales et fonctionnelles des érythrocytes soient les mêmes chez tous les mammifères, il existe certaines différences notables entre les érythrocytes canins et félins. Les érythrocytes félins sont beaucoup plus petits que les érythrocytes canins et il n'est donc pas possible d'identifier des sphérocytes chez le chat. Cependant, les concentrations en hémoglobine des érythrocytes (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH) sont identiques dans les deux

espèces. Notons également que quelques variations normales sont reconnues : par exemple, une microcytose érythrocytaire est observée chez de nombreux Akitas, tandis qu'une macrocytose érythrocytaire s'observe chez le Caniche Nain. La durée de vie normale des érythrocytes est globalement la même chez le chien que chez l'Homme (100-120 jours), mais n'est que de 70-75 jours chez le chat.

Dépourvus de noyau et de mitochondries, les érythrocytes ont un métabolisme limité et spécialisé qui leur permet de survivre dans la circulation et de transporter efficacement l'oxygène. Leur énergie provient quasi exclusivement de la glycolyse anaérobie (voie d'Embden-Meyerhof). Le shunt des hexoses monophosphates réduit les nucléotides pyridiques et le glutathion, nécessaires à la dégradation des agents oxydants, empêchant ainsi la dégradation (oxydative) des membranes et de l'hémoglobine. En outre, la méthémoglobine réductase ou cytochrome-b5 réductase fait passer le fer hémique de la forme ferrique (Fe<sup>3+</sup>) à la forme ferreuse (Fe<sup>2+</sup>), et seule l'hémoglobine réduite peut se lier à l'oxygène et le transporter. Le shunt de Rapoport-Luebering est responsable de la synthèse du 2,3-diphosphoglycérate (DPG), qui influence l'affinité de l'hémoglobine canine, mais pas féline – pour l'oxygène. En effet, la concentration érythrocytaire de DPG est similaire chez le chien et chez l'Homme, mais elle est très faible chez le chat.

Le chien et le chat ont apparemment une hémoglobine embryonnaire, mais pas d'hémoglobine fœtale. À l'exception de quelques races japonaises, qui ont deux hémoglobines (HbA et HbB), une seule hémoglobine adulte a été identifiée chez le chien. Mais des études supplémentaires sont nécessaires pour caractériser l'hémoglobine canine. Fait intéressant, il existe un  $\alpha$ -globine et au moins six  $\beta$ -globines différentes dans l'espèce féline, et comme chaque chat possède une à



## Urs Giger,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, MS, PD, Dipl. ACVIM-SA, Dipl. ECVIM-CA, Dipl. ECVCP, École de médecine vétérinaire, université de Pennsylvanie, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis

Diplômé de l'université de Zurich, le D<sup>r</sup> Giger effectue un résidanat à l'université de Floride puis rejoint l'université de Pennsylvanie où il occupe le poste de Professeur de la chaire Charlotte Newton Sheppard. Il est également diplômé des Collèges Américain et Européen de Médecine Interne Vétérinaire et du Collège Européen de Pathologie Clinique, et il préside le Comité des Maladies Héritaires de la WSAVA. Entre autres prix, il a reçu l'International Scientific Lifetime Achievement Award de la WSAVA, l'International Bourgelat Award de la BSAVA et l'Excellence in Feline Research Award de l'AVMA.

quatre  $\beta$ -globines différentes, de nombreuses configurations d'hémoglobine sont reconnues.

La membrane des érythrocytes est composée d'une double couche lipidique accolée à un squelette membranaire, qui détermine la forme discoïde des cellules et leur permet de se déformer pour pénétrer dans les capillaires. Différentes glycoprotéines transmembranaires ont des fonctions de récepteurs ou de transporteurs. Les érythrocytes canins et félins perdent leur ATPase-Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> à la fin de leur maturation dans la moelle osseuse, par protéolyse (sauf les érythrocytes de quelques races japonaises), et ainsi leurs concentrations élevées en sodium et faibles en potassium sont similaires aux concentrations sériques de ces électrolytes. Par conséquent, il n'y a généralement pas d'hyperkaliémie observée après une hémolyse intravasculaire ou une conservation de sang coagulé non centrifugé, sauf en cas de lyse des réticulocytes de stress ou des érythrocytes à forte teneur en potassium présents chez les races canines japonaises. En effet, les érythrocytes des Akitas sont « perméables » *in vitro*, et une pseudo-hyperkaliémie, cliniquement non significative, peut s'observer sur les prélèvements de sérum qui n'ont pas été centrifugés immédiatement (**Encadré 1**). Enfin, une fragilité particulière des érythrocytes canins a été constatée en milieu alcalin, par rapport aux érythrocytes du chat et d'autres espèces, vraisemblablement parce que l'alcalinité favorise l'entrée du calcium dans les cellules. Cette sensibilité au pH peut expliquer la tendance à la lyse des érythrocytes canins conservés en tubes sans bouchons dans les laboratoires et est à l'origine des crises hémolytiques observées chez les chiens souffrant de déficit en phosphofructokinase.

développer, suite à une sensibilisation par transfusion, des allo-anticorps risquant d'induire des réactions hémolytiques aiguës post-transfusionnelles. L'espèce canine possède plus de 12 systèmes de groupe sanguin. Le groupe DEA1 est le plus important et les chiens sont soit DEA 1- soit faiblement à fortement DEA 1+. Pour les transfusions sanguines, les donneurs DEA 1- sont privilégiés car ils ne sensibiliseront pas les receveurs DEA 1-, mais le sang des donneurs DEA 1+ est parfaitement adapté aux receveurs DEA 1+. Il existe d'autres groupes sanguins d'importance clinique chez le chien : le groupe DEA 4 (99,9 % des chiens sont DEA 4+) et le Dal (présent chez le Dalmatien, mais aussi chez le Doberman, alors que le Shih Tzu et le Lhasa Apso peuvent être Dal-) (4-6). Un typage sanguin DEA 1 est recommandé chez tous les chiens donneurs et receveurs, ainsi qu'un test de compatibilité chez tout chien receveur dès quatre jours après une première transfusion si d'autres transfusions sont nécessaires. Bien qu'un marqueur génétique ait été identifié pour les antigènes DEA 1, aucun test ADN n'est actuellement disponible.

Chez le chat, le système de groupe sanguin AB, avec les types A, B et AB, est bien identifié car il est associé à des allo-anticorps naturels avec réactions hémolytiques aiguës post-transfusionnelles et isoérythrolyses néonatales (chatons de types A et AB issus de mères de type B) sans sensibilisation préalable. Ainsi, tous les receveurs et tous les donneurs (ainsi que les femelles destinées à la reproduction) doivent faire l'objet d'un typage sanguin. Les type B et AB doivent être confirmés par un typage en deux étapes (pour confirmer le taux élevé d'anticorps anti-A dans le plasma/sérum de tous les chats de type B âgés de plus de 3 mois). Mais d'autres groupes sanguins félins sont désormais identifiés, le dernier étant associé à un antigène érythrocytaire appelé Mik. Ces antigènes peuvent induire la production d'allo-anticorps responsables d'un crossmatch montrant une incompatibilité et de réactions hémolytiques aiguës post-transfusionnelles sans sensibilisation préalable. Il serait donc raisonnable de tester la compatibilité croisée des chats avant une transfusion et de réaliser un typage AB. Le type AB est relativement rare, mais s'observe souvent chez les Ragdolls, et des tests ADN permettant de différencier les types A, B et AB ont récemment été développés.

## ●●● Groupes sanguins



Les membranes érythrocytaires sont également porteuses de plusieurs antigènes de groupe sanguin, et différents kits de typage utilisables en clinique et en laboratoire sont désormais disponibles (3). Les chiens qui ne possèdent pas les antigènes d'un certain groupe sanguin peuvent

**Encadré 1.** Les Akitas ont des érythrocytes « perméables » *in vitro*, et un prélèvement sanguin peut révéler une microcytose et une pseudo-hyperkaliémie, comme dans les résultats d'analyse présentés ici. Le phénomène se produit si le prélèvement de sérum n'est pas centrifugé immédiatement mais il n'a pas de signification clinique.

Paramètre	Valeur	Valeurs de référence
Hématocrite	48 %	37-55 %
Hb	16 g/dL	12-18 g/dL
VGM	<b>52 fl</b>	60-77 fl
CCMH	33 %	32-36 %
Sodium	148 mmol/L	146-156 mmol/L
Potassium	<b>9 mmol/L</b>	3,8-5,6 mmol/L

## ●●● Classification des anomalies érythrocytaires



Les anomalies érythrocytaires héréditaires forment un large groupe de maladies cliniquement hétérogènes. Chaque trouble érythrocytaire ne s'observe que rarement, bien que certains déficits enzymatiques soient fréquents dans certaines races (**Tableau 1**). Leur mode de transmission est autosomal récessif, à l'exception de la porphyrie et de

**Tableau 1.** Classification des principales anomalies érythrocytaires.

Anomalies liées à l'hémoglobine	
Déficit en méthémoglobine réductase	Différentes races canines. Chats croisés et chats de races diverses – cyanose et érythrocytose, plutôt qu'anémie, sont les principaux signes cliniques
Porphyries	Chats croisés et chats de races diverses – une érythrodonie est observée
Anomalies membranaires	
Microcytose	Akita et Shiba Inu – cliniquement non significatif
Macrocytose	Carniche Nain – cliniquement non significatif
Sphérocytose	Golden Retriever et parfois d'autres races – une légère anémie se développe
Stomatocytose	Alaskan Malamute (atteint de chondrodysplasie) et Schnauzers Nain et Moyen – une légère anémie se développe
Elliptocytose	Rare chez le chien – une légère anémie se développe
Fragilité osmotique	Chats croisés et chats de races diverses ; rare chez le chien Une anémie intermittente avec splénomégalie se développe
Érythroenzymopathies	
Déficit en pyruvate kinase (PK)	De nombreuses races canines – une anémie chronique avec osteosclérose se développe Abysin et autres races – une anémie intermittente se développe
Déficit en phosphofructokinase (PFK)	Springer Anglais et rarement Cocker, Whippet, Chien d'Oysel Allemand, et races croisées – une anémie intermittente peut se développer, avec une pigmenturie après un effort ou une exposition à la chaleur, un halètement et des aboiements
Baisse de l'érythropoïèse	
Malabsorption héréditaire de la cobalamine	Berger Australien, Beagle, Border Collie, Schnauzer Géant, Komondor – les signes incluent pancytopenie, retard de croissance, acidurie méthylmalonique dus à une carence en cobalamine
Anémie ferriprive résistant à l'administration de fer	Cocker – des érythrocytes microcytaires se développent, bien que les chiens ne soient pas nécessairement anémiés

la sphérocytose félines, qui peuvent être transmises selon un mode dominant ou récessif. S'ils ne sont pas tous bien caractérisés, beaucoup semblent être des homologues de maladies héréditaires humaines. Ces troubles érythrocytaires ont été classés en quatre groupes : **(i)** les anomalies de l'hème et les hémoglobinoopathies, **(ii)** les anomalies de la membrane, **(iii)** les déficits en enzymes intervenant dans la glycolyse, et éventuellement **(iv)** les anomalies de production et de maturation. Quelques troubles spécifiques sont abordés plus en détail ci-après. Généralement, les anomalies érythrocytaires entraînent une anémie hémolytique, commune à tous les groupes sauf celui des anomalies de production et de maturation.

Si le signalement de l'animal, ainsi que le type et la sévérité de l'anémie et les effets pléiotropes présents peuvent suggérer une anomalie érythrocytaire héréditaire (**Tableau 2**), un bilan complet de laboratoire est essentiel pour confirmer le diagnostic ou découvrir de nouvelles affections héréditaires. Dans quelques races, plusieurs troubles érythrocytaires ont été identifiés. Un bilan hématologique classique, incluant une numération formule sanguine avec numération réticulocytaire et examen de frottis sanguin, ainsi qu'un bilan biochimique et une analyse urinaire sont réalisés pour détecter d'éventuelles anomalies hématologiques et pour exclure une anémie acquise. L'hypothèse d'une anomalie érythrocytaire

héréditaire est à envisager chez les animaux présentant une anémie hémolytique avec un test de Coombs négatif (7), sans exposition à des toxiques ou des infections et avec des fonctions rénale et hépatique normales. L'examen minutieux d'un frottis de sang périphérique est crucial pour identifier une poikilocytose (elliptocytose, sphérocytose et stomatocytose), bien que la plupart des anomalies érythrocytaires n'entraînent aucun changement de forme des cellules et soient historiquement considérées comme des anémies hémolytiques non sphérocytaires. Le degré de réticulocytose est souvent très élevé, même en cas d'anémie légère, et il est généralement proportionnel à la baisse de survie des érythrocytes anormaux. Ainsi, un examen de la moelle osseuse fournit rarement des informations supplémentaires en cas d'anomalies érythrocytaires. Les signes d'hémolyse peuvent être légers en raison de la nature peu intense, chronique et fortement compensatoire de l'hémolyse, et les animaux atteints peuvent très bien s'adapter à l'anémie chronique. Une hyperbilirubinurie et une hyperbilirubinémie sont généralement présentes, mais peuvent être légères du fait de la chronicité et de l'adaptation à l'hémolyse. Une faible concentration sérique d'haptoglobine, une hémoglobémie ou une hémoglobulinurie, trois signes d'hémolyse intravasculaire, ont été décrits, mais ces résultats doivent être interprétés avec précaution, car ils peuvent apparaître de manière artéfactuelle. En effet, certains érythrocytes anormaux sont extrêmement fragiles *in vitro*, et se lysent artificiellement dans les tubes de prélèvement. Les animaux souffrant de méthémoglobinémie présentent une cyanose (même sous oxygène) et peuvent développer une érythrocytose secondaire. En outre, les chats atteints de porphyrie montrent une érythrodonie et une pigmenturie dues à l'accumulation de porphyrines.

Les analyses de laboratoire spécifiques qui permettent de définir la nature d'une anomalie érythrocytaire intrinsèque peuvent être divisées en deux catégories : les tests de

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques des anomalies érythrocytaires responsables d'anémie.

- Animaux jeunes
- Prédisposition raciale, ou animaux apparentés souffrant d'anémie inexplicable
- Anémies chroniques ou récidivantes
- Dépistage négatif des maladies infectieuses
- Dépistage négatif des toxiques et pas d'exposition environnementale
- Test de Coombs négatif
- Réponse médiocre au traitement ou récidives



dépistage général, utilisés pour caractériser les troubles érythrocytaires inconnus, et les tests de dépistage spécifique, pour les anomalies reconnues dans certaines races. Ces deux types de tests sont réalisés uniquement en laboratoire spécialisé. Quelques panels de tests ADN ont été développés pour certaines races canines, regroupant la plupart des affections héréditaires identifiées jusqu'ici\*.

L'hémolyse induite par une anomalie érythrocytaire peut être très bien compensée par une forte érythropoïèse, ce qui fait que les signes cliniques sont minimes voire absents (sauf pendant une crise) et que l'animal peut avoir une espérance de vie normale. En outre, les animaux atteints peuvent s'être bien adaptés à l'anémie chronique. En revanche, certains troubles sont associés à des crises hémolytiques graves pouvant nécessiter des traitements de type transfusions de sang et, en cas de transfusions antérieures, de sang compatible. Les chats atteints de certaines anomalies érythrocytaires développent une splénomégalie marquée et peuvent bénéficier d'une splénectomie, qui permet d'éliminer un site important de destruction des érythrocytes. Cette intervention ne semble toutefois pas utile chez le chien. Enfin, les animaux atteints devraient être retirés de la reproduction afin d'éviter la transmission ultérieure de ces troubles. Cependant, pour maintenir la diversité du patrimoine héréditaire, les porteurs asymptomatiques possédant des caractères intéressants peuvent être croisés sans risque avec des animaux non porteurs, à condition que les individus de la portée résultante fassent l'objet de tests ADN de recherche de mutations avant d'être mis eux-mêmes à la reproduction.

## Anomalies de l'hémoglobine

Contrairement à l'Homme, chez qui la thalassémie et la drépanocytose sont fréquentes, aucune hémoglobinopathie n'a été documentée chez le chien ou le chat. Des cas isolés de méthémoglobinémie associée à un déficit en cytochrome b5 réductase ont été décrits chez des chiens de différentes races et chez des chats croisés. Une méthémoglobinémie héréditaire ou congénitale peut être suspectée quand une goutte de sang déposée sur un papier filtre laisse une tache foncée. Notons que les méthémoglobinopathies héréditaires sont fréquemment associées à une cyanose et une érythrocytose secondaire plutôt qu'à une anémie, mais qu'elles comportent un risque d'hémolyse massive en cas d'exposition à des agents oxydants (par exemple certains médicaments, métaux lourds, oignon, ail). Des mutations du gène du cytochrome b5 réductase (méthémoglobine réductase) ont été identifiées chez les animaux touchés (8).

Les porphyries constituent un groupe de défauts innés qui sont dus à une accumulation de porphyrines secondaire à un déficit d'activité d'enzymes spécifiques de la biosynthèse de l'hème, identifiées jusqu'à présent chez le chat mais pas chez le chien. Chez l'Homme, elles sont cliniquement classées en porphyries érythropoïétiques, avec lésions cutanées ou hépatiques, avec crises neuroviscérales aiguës. Chez les chats atteints de porphyrie, des signes d'érythrodontie (coloration brune des dents avec fluorescence rose à la lampe de Wood), de porphyrinurie, et de troubles hémolytiques légers ont été décrits, mais aucun signe de lésions cutanées ou de crises neuroviscérales aiguës engageant le pronostic vital n'a été observé, et ces chats ont une espérance de vie quasi normale (9). Les concentrations urinaires de porphyrines sont augmentées chez ces animaux et, en fonction du profil de la porphyrinurie et du déficit enzymatique en cause, nous classons en porphyrie aiguë intermittente (PAI, mode dominant) ou

en porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC, mode récessif). Plusieurs mutations ont été identifiées sur le gène de l'hydroxyméthylbilane synthase (HMBS) ou de l'uroporphyrinogène III synthase (URO3), dont des duplications, des délétions et des mutations « faux sens », ce qui en fait jusqu'ici le gène le plus muté chez le chat. Les chats présentant des dents brunes et une hémolyse normale ou légère peuvent donc être atteints d'un défaut d'activité de l'HMBS ou de l'URO3, et la caractérisation biochimique et moléculaire en laboratoire spécialisé\* facilite le dépistage de ces animaux touchés.

## Anomalies de la membrane

L'elliptocytose et la sphérocytose, résultant d'un déficit de protéine bande 4,1 et de spectrine du cytosquelette, ont été caractérisées sur le plan clinique et à l'échelle moléculaire chez des chiens croisés. Parmi les autres anomalies supposées membranaires, citons la stomatocytose chez l'Alaskan Malamute et les Schnauzers Nain et Moyen, la sphérocytose chez le Golden Retriever avec gastrite, l'anémie non sphérocytaire chez le Beagle, et les érythrocytes à fragilité osmotique accrue chez l'Abbyssin et d'autres chats de race ou croisés. Hormis les fragilités osmotiques accrues du chat, ces anomalies membranaires sont rares et sporadiques (Figure 1) (10).

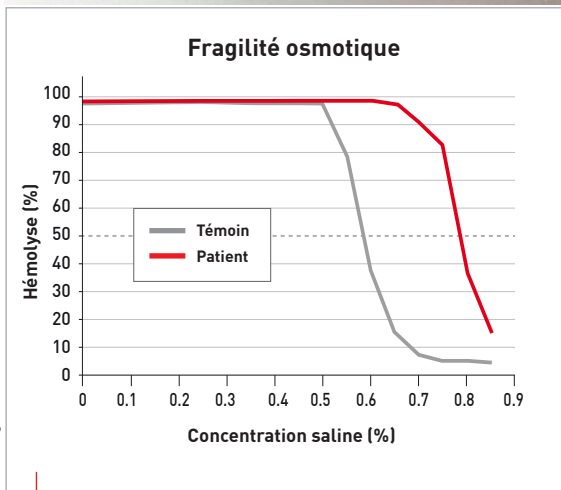
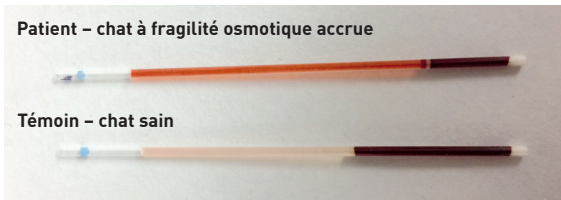
La fragilité osmotique accrue des érythrocytes suggère une anomalie de membrane et/ou de transporteur ionique. Chez le chien, la fragilité érythrocytaire a été décrite pour la première fois chez des Alaskan Malamutes chondrodysplasiques atteints de stomatocytose (11), mais le mécanisme exact de cette fragilité demeure inconnu. Aucune anomalie du cytosquelette membranaire n'a été rapportée chez les Schnauzers Nain et Moyen atteints de stomatocytose et, chose intéressante, bien qu'il y ait une macrocytose sévère, l'anémie – d'après les mesures d'hémoglobine – n'est que légère (12) (Figure 2).

Une augmentation nette de la fragilité osmotique des érythrocytes, associée à une anémie intermittente, une splénomégalie sévère et une hyperglobulinémie, a été observée chez des Abyssins, ainsi que chez d'autres chats de race pure ou croisés. Les érythrocytes sont macrocytaires, extrêmement fragiles *in vitro* et peuvent se lyser en une seule nuit de conservation au réfrigérateur. Si l'étiologie exacte n'a pas été déterminée,



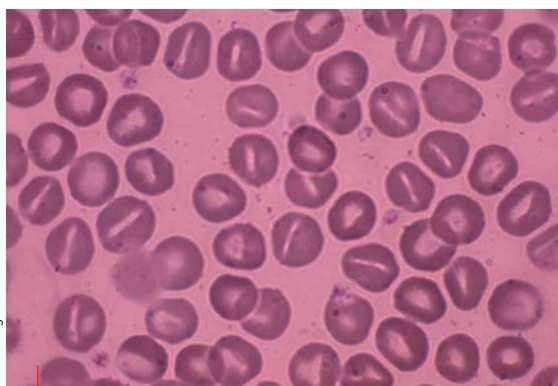
« Les anomalies érythrocytaires héréditaires forment un grand groupe de maladies cliniquement hétérogènes et, s'ils restent rares, certains troubles s'observent assez fréquemment dans certaines races. »

Urs Giger



**Figure 1.** Une fragilité osmotique accrue des érythrocytes est décrite dans différentes races félines, dont l'Abyssin. L'image ci-dessus montre l'exemple d'un échantillon de sang prélevé chez un chat atteint et conservé au réfrigérateur pour une analyse de micro-hématocrite (HCT) 24 heures plus tard. Notez la coloration rouge du plasma et le faible taux d'HCT comparés au chat sain. La fragilité érythrocytaire a été évaluée par le test de fragilité osmotique qui mesure le degré d'hémolyse avec une concentration saline croissante, comme le montre ce graphique. Les érythrocytes normaux sont lysés *in vitro* à 50 % dans une solution saline à une concentration semi-normale (0,6 %), alors que les érythrocytes anormaux sont lysés dans une solution saline à une concentration quasi-physiologique (0,8 %).

une anomalie membranaire est suspectée. Les chats touchés qui montrent une splénomégalie marquée peuvent bénéficier de doses anti-inflammatoires de prednisolone. Si l'anémie est sévère et récidive souvent, et s'il y a une splénomégalie massive, il peut être utile de réaliser une splénectomie. Cependant, notons que les animaux splénectomisés sont particulièrement à risque de septicémie pendant le premier mois suivant l'opération. Des tests de fragilité osmotique sont proposés par certains laboratoires\*.



© Urs Giger

**Figure 2.** Stomatocytose chez un Schnauzer Nain. Les stomatocytes sont des érythrocytes montrant une fente centrale plus claire, leur donnant l'aspect de « grains de café ».

## Érythroenzymopathies

Les déficits en phosphofruktokinase (PFK) et en pyruvate kinase (PK), deux enzymes clés de la régulation de la glycolyse, sont responsables de formes bien distinctes d'anémies hémolytiques chez plusieurs races de chiens, alors que le déficit en pyruvate kinase (PK) est le seul à entraîner une anémie intermittente dans de nombreuses races de chats (**Tableau 3**). Si le déficit en PK a été initialement caractérisé chez le Basenji, il y a environ 50 ans, ses caractéristiques cliniques et anomalies biochimiques typiques semblent être les mêmes chez les autres races canines et être spécifiques de l'espèce canine. En revanche, les chats atteints de déficit en PK semblent souffrir d'anémie intermittente, ce qui ressemble davantage au déficit en PFK du chien. Notons que beaucoup d'animaux sont traités pour une anémie hémolytique supposée à médiation immune pendant des mois voire des années avant qu'un diagnostic soit établi, et subissent ainsi des examens diagnostiques inutiles et des traitements potentiellement nocifs.

### Déficit en phosphofruktokinase (PFK)

Bien que ce déficit en enzyme de la glycolyse ait été découvert il y a plus de 30 ans et qu'il existe aujourd'hui des tests de dépistage enzymatiques et ADN, il continue d'être observé dans la population des Springers Anglais de travail aux États-Unis et en Europe, mais il est également décrit chez certains chiens d'exposition dont le Cocker, le Whippet, le Chien d'Oysel Allemand, ainsi que chez des chiens croisés. Le déficit en PFK est dû à une seule et unique mutation faux sens sur le gène codant pour l'isoenzyme musculaire de la PFK, entraînant un raccourcissement et une instabilité de

**Tableau 3.** Comparaison des déficits héréditaires en PK et PFK chez le chien et le chat.

Paramètre	Déficit en pyruvate kinase (PK)		Déficit en phosphofruktokinase (PFK)
	Chien	Chat	Chien
Anémie	Chronique sévère	Intermittente	Intermittente
Déclencheurs	Inconnus – maladie ou stress	Inconnus – maladie ou stress	Halètement et aboiement excessifs, forte chaleur, effort intense
Réponse érythropoïétique	Très forte	Légère	Forte même en l'absence d'anémie
Radiographie des os longs	Ostéosclérose vers l'âge de 1 an	Normale	Normale
Réponse à la splénectomie	Aucune	Bonne	Aucune
Espérance de vie	Selon la race, 1 à 10 ans	1 à 12 ans	Si les crises sont évitées, jusqu'à 12 ans



**Figure 3.** Épagneul Anglais icterique souffrant de déficit en PFK.

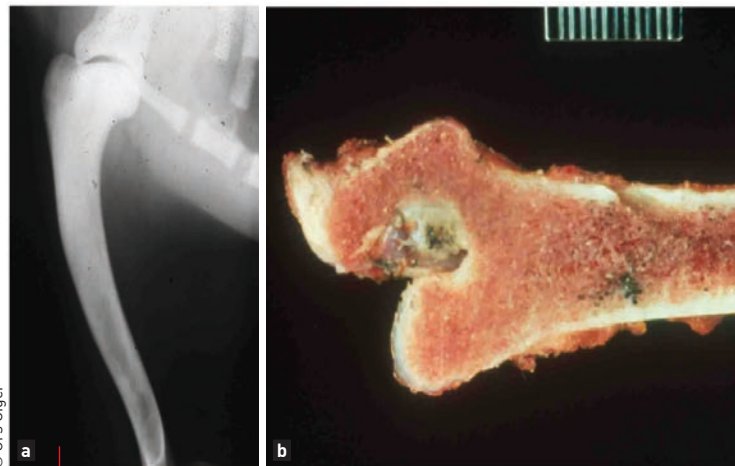
la protéine PFK chez toutes les races touchées (autres que le Chien d'Oysel Allemand, qui présente une mutation différente de la PFK [13]).

Ce trouble est caractérisé par des crises hémolytiques et une myopathie d'effort. La pigmenturie intermittente, due à une hémoglobinurie et une hyperbilirubinurie sévères, est un signe clé qui se développe généralement après des épisodes de halètement et d'aboiement excessifs, d'effort intense, de fièvre ou de forte chaleur. L'alcalose alors induite par l'hyperventilation provoque une lyse intravasculaire des érythrocytes déficients en PFK. Lors d'une crise, une anémie et un ictère sévères peuvent se développer (**Figure 3**), et s'accompagner de fièvre, de léthargie et d'anorexie, qui disparaissent généralement en quelques jours. Entre les crises, une forte réponse érythropoïétique est observée. En outre, il n'y a absolument aucune activité de la PFK dans le muscle, et les chiens touchés souffrent donc de myopathie métabolique caractérisée par une intolérance à l'effort, des crampes musculaires occasionnelles, et une augmentation légère à modérée de l'activité sérique de la créatine kinase. Puisqu'ils ne peuvent pas courir vite pendant longtemps, ils ont de mauvaises performances au travail.

De nombreux laboratoires proposent des tests de recherche de mutation pour diagnostiquer avec certitude les chiens déficients en PFK et les chiens porteurs sains\*. Chez les races sans mutation identifiée de la PFK, une activité enzymatique faible et/ou une courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine élevée peuvent être évocatrices. Il faudra alors éviter les situations susceptibles de déclencher des crises hémolytiques, comme le halètement, les aboiements et les efforts excessifs ainsi que les fortes chaleurs. En cas de crise, le repos sera utile, mais les animaux touchés peuvent nécessiter un traitement de soutien et parfois des transfusions sanguines. Les chiens déficients en PFK peuvent avoir une espérance de vie normale, mais présentent une hyperbilirubinurie et une réticulocytose persistantes, malgré un hématochrome quasi normal du fait de l'affinité élevée de l'hémoglobine des érythrocytes déficients en PFK pour l'oxygène.

## Déficit en pyruvate kinase (PK)

Malgré une anémie sévère et persistante, les chiens déficients en PK ne présentent que des signes cliniques légers, hormis une grande pâleur. Cependant, des crises hémolytiques peuvent se déclencher à tout âge, et être mortelles. L'anémie est hyperrégénérative, avec de nombreux métarubricytes



**Figure 4.** Ostéosclérose associée à un déficit en PK chez un Westie. Une densité augmentée des cortex est visible sur la radiographie (a) et à l'autopsie (b).

circulants (érythrocytes nucléés), et le pourcentage de réticulocytes peut atteindre 90 %. Une myélofibrose et une ostéosclérose progressives inexplicables de la moelle osseuse (**Figure 4**) ainsi qu'une hématochromose/-chromatose généralisée avec insuffisance hépatique associée peuvent se développer [14] et entraîner la mort, généralement avant l'âge de 6 ans, même si certains Westies, Cairn Terriers et Beagles déficients en PK atteignent l'âge de 10 ans. La base génétique moléculaire du déficit en PK a été identifiée chez le Basenji, le Beagle, le Labrador, le Carlin, le Cairn Terrier et le Westie [15,16], et des tests ADN de recherche de mutation existent pour ces races, mais pas pour les autres\*. Un déficit en PK a été également rapporté chez le Caniche Nain, l'Esquimaux Miniature, le Teckel et le Chihuahua, et il est probable que l'anémie hémolytique non sphérocytaire avec ostéosclérose anciennement décrite chez le Caniche soit en réalité due à un déficit en PK [17]. Dans ces races, un test enzymatique complexe permettant de caractériser l'isoenzyme PK est nécessaire pour diagnostiquer le déficit en PK, et il peut être difficile de faire la différence entre les chiens porteurs sains et les chiens sains homozygotes d'après leur activité enzymatique érythrocytaire. Les signes cliniques de ce trouble sont légers, probablement du fait de l'adaptation chronique des individus à l'anémie sévère et des concentrations érythrocytaires élevées en DPG facilitant l'apport d'oxygène aux tissus (faible affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène). Une hépatomégalie et une splénomégalie peuvent être induites par une hémolyse extravasculaire sévère, une hématopoïèse extramédullaire et une hématochromose/-chromatose. Un traitement de chélation du fer a été proposé mais n'a pas encore démontré son efficacité et son innocuité, et la splénectomie ne s'est pas montrée efficace.

Expérimentalement, la transplantation de moelle osseuse chez le chien a donné de bons résultats pour ces deux enzymopathies mais, en raison du manque probable de donneurs CMH compatibles et de la nécessité d'une myélosuppression sévère, ce traitement n'est pas proposé en pratique.

## Déficit en PK chez le chat

Chez le chat, le déficit en PK provoque une anémie plutôt intermittente que chronique, légèrement à modérément régénérative, et sans ostéosclérose associée. Les chats touchés peuvent développer des cholélithiases de bilirubine, une insuffisance hépatique et une légère splénomégalie. Des doses anti-inflammatoires de prednisolone (et une



splénectomie dans les cas sévères) semblent améliorer les signes cliniques d'anémie intermittente, le plus vieux chat traité ayant atteint l'âge de 11 ans (3). L'activité PK des érythrocytes est sévèrement réduite, et il n'y a aucune expression de PK de type M, ce qui simplifie le diagnostic biochimique. Il a été établi à la fin des années 1990 que le déficit en PK était dû à un défaut d'épissage unique entraînant une délétion de 13 bases (18) et ce trouble a été décrit chez l'Abyssin, le Somali et plusieurs autres races ainsi que chez des croisés à poil court sur différents continents, et un test de dépistage ADN est désormais proposé par de nombreux laboratoires. Tout chat présentant une anémie persistante ou récidivante restant inexpiquée après exclusion des causes toxiques, infectieuses et immunes doit faire l'objet d'une recherche de déficit en PK, car c'est une cause beaucoup plus probable d'anémie que l'anémie hémolytique à médiation immunitaire.



## Baisse de l'érythropoïèse

Si les anomalies précédemment décrites entraînent une réduction de la survie des érythrocytes, une hémolyse et des anémies régénératives, les troubles de la production et de la maturation érythropoïétiques ne sont généralement pas inclus dans ce que nous appelons les anomalies érythrocytaires. Ces troubles se traduisent non seulement par une anémie arégénérative mais aussi par des modifications d'autres cellules issues de la moelle osseuse.

Une malabsorption sélective de la cobalamine (vitamine B12), également appelée syndrome d'Imerslund-Gräsbeck, due à une anomalie du récepteur iléal spécifique de la cobalamine, a été décrite dans plusieurs races canines (19,20). Les mutations en cause se situent sur le gène *AMN* chez le Schnauzer Géant et le Berger Australien, et le gène *CUBN* chez le Beagle, le Border Collie et le Komondor. Les animaux touchés montrent un retard de développement, et souffrent de degrés variables de cachexie, signes neurologiques, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypocobalaminémie et acidurie méthylmalonique. Cependant, le pronostic est bon une fois le diagnostic établi, les chiens répondant très bien à des administrations parentérales de cobalamine toutes les 2 à 4 semaines.

Une anémie sévèrement microcytaire et hypochrome avec faible taux de fer sérique ne répondant pas à une supplémentation orale en fer a été observée chez un Cocker



## CONCLUSION

Plusieurs troubles héréditaires sont maintenant identifiés et caractérisés en médecine vétérinaire. Ces anomalies, souvent liées à une race canine ou féline spécifique, peuvent entraîner une grande diversité de signes cliniques et il est impératif de réaliser un bilan sanguin complet ainsi qu'une analyse urinaire en cas de suspicion. Des tests ADN de dépistage et de recherche de mutation ont été développés pour faciliter le diagnostic. Le tableau clinique est très variable selon les troubles érythrocytaires, et va d'une anémie asymptomatique à une anémie sévère. Dans de nombreux cas, le fait d'éviter les traitements immunosuppresseurs et les situations susceptibles de déclencher des crises permet aux animaux touchés d'avoir une bonne qualité de vie et parfois une espérance de vie quasi normale.

et quelques autres chiens (21). Il a été établi que cette anémie ferriprive et résistante à l'administration de fer est due à une anomalie du gène *TMPRSS6* (matriptase-2), qui régule la production de l'hepcidine et contrôle par conséquent l'absorption et la biodisponibilité du fer.

\* Par exemple, le site internet PennGen héberge également la base de données de la WSAVA sur les maladies héréditaires, et répertorie tous les tests ADN existants pour chaque maladie et chaque race. En outre, les laboratoires PennGen proposent des tests spécialisés pour l'identification et la caractérisation des maladies érythrocytaires et d'autres maladies héréditaires.

**Remerciements :** les recherches cliniques de l'auteur sont financées en partie par une subvention de l'US National Institute of Health OD 010939.



## BIBLIOGRAPHIE

- Slutsky J, Raj K, Yuhnke ST, et al. A web resource on DNA tests for canine and feline hereditary diseases. *Vet J* 2013;197:182-187.
- Donnor J, Kaukonen M, Anderson H. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016;11(8):e0161005.
- Giger U. Blood typing and crossmatching: Assuring blood compatibility. *Kirk's Current Vet Therapy* 2014 (online edition) section IV, 260-265 www.kestrel.ws/erasmus/docs/Kirks\_Current\_Veterinary\_Therapy\_XIV.pdf
- Polak K, Acierno MM, Raj K, et al. Dog erythrocyte antigen 1: mode of inheritance and initial characterization. *Vet Clin Pathol* 2015;44:369-379.
- Goulet S, Giger U, Arsenault J, et al. Prevalence and mode of inheritance of the *Dal* blood group in dogs in North America. *J Vet Intern Med* 2017;31:751-758.
- Euler CC, Mizukami K, Raj K, et al. Survey of two new (*Kai 1* and *Kai 2*) and other blood groups in dogs of North America. *J Vet Intern Med* 2016;30:1642-1647.
- Caviezel LL, Raj K, Giger U. Comparison of 4 direct Coombs' test methods with polyclonal antiglobulins in anemic and non-anemic dogs for in-clinic or laboratory use. *J Vet Intern Med* 2014;28:583-591.
- Jaffey JA, Harmon MR, Villani NA, et al. Long-term treatment with oral methylene blue in a dog with hereditary methemoglobinemia due to cytochrome b5 reductase deficiency. *J Vet Intern Med* 2017;31:1860-1865.
- Clavero S, Ahuja Y, Bishop DF, et al. Diagnosis of feline acute intermittent porphyria presenting with erythrodonia requires metabolic and molecular analyses. *Vet J* 2013;198:720-722.
- Tritschler C, Mizukami K, Raj K, et al. Increased erythrocytic osmotic fragility in anemic domestic shorthair and purebred cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:462-470.
- Fletcher S, Pinkerton P. An inherited anaemia associated with hereditary chondrodysplasia in the Alaskan malamute. *Can Vet J* 1972;13(11):270-271.
- Bonfanti U1, Comazzi S, Paltrinieri S, et al. Stomatocytosis in 7 related Standard Schnauzers. *Vet Clin Pathol* 2004;33(4):234-239.
- Inal Gultekin G, Raj K, Lehman S, et al. Missense point mutation in *PFKM* associated with muscle-type phosphofructokinase deficiency in the Wachtelhund. *Mol Cell Prob* 2012;26:243-247.
- Inal Gultekin G, Raj K, Foureman P, et al. Erythrocytic pyruvate kinase mutations causing hemolytic anemia, osteosclerosis and secondary hemochromatosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:935-944.
- Hlavac NRC, Lacerda LA, Conrado FO, et al. Hemolytic anemia caused by hereditary pyruvate kinase deficiency in the West Highland White Terrier dog. *Arch Med Vet* 2012;44:195-200.
- Juvel F, Giger U, Battersby I, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency in three West Highland White Terriers in Ireland and the UK. *Irish Vet J* 2013;66:12 (epub).
- Randolph JF, Center SA, Kallfelz FA, et al. Familial non-spherocytic hemolytic anemia in poodles. *Am J Vet Res* 1986;47(3):687-695.
- Kushida K, Giger U, Inaba M, et al. Real-time PCR Genotyping assay for feline erythrocyte pyruvate kinase deficiency and mutant allele frequency in purebred cats in Japan. *Vet Med Sci* 2015;77:743-746.
- Fyfe JC, Hemker LS, Venta JP. An exon 53 frameshift mutation in *CUBN* abrogates cubam function and causes Imerslund-Gräsbeck syndrome in dogs. *Mol Gen Metabol* 2013;109:390-396.
- Fyfe JC, Hempkar SL, Stebbing B, et al. Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imerslund-Gräsbeck syndrome) in juvenile beagles. *J Vet Intern Med* 2014;28:356-362.
- Naigamwalla DZ, Webb J, Giger U. Iron deficiency anemia. *Can Vet J* 2012;53:250-256.

# BIOPSIE LIQUIDE : L'AVENIR DU DIAGNOSTIC DES CANCERS ?

Les biopsies tissulaires et les cytoponctions à l'aiguille fine sont monnaie courante en médecine vétérinaire mais ne sont pas sans inconvénients pour le diagnostic des tumeurs. Matthew Breen et Claire Wiley décrivent une nouvelle technique pour le diagnostic précoce des cancers de la vessie chez le chien, et discutent de l'avenir potentiel des biopsies liquides.

## Matthew Breen,

PhD, C.Biol, FRBS, Collège de Médecine Vétérinaire, université de l'État de la Caroline du Nord (NCSU), Raleigh, États-Unis

Son PhD sur la génétique animale obtenu en 1990, le Dr Breen intègre le « Human Genome Project » en tant que chercheur post-doctorant. Après plusieurs années passées en Australie et au Royaume-Uni, il rejoint la NCSU en 2002, au poste de Professeur de la chaire Oscar J. Fletcher en génétique oncologique comparée. Depuis 15 ans, il concentre ses recherches sur la génomique, la cartographie du génome et les aspects comparés des cancers canins, et son équipe de laboratoire a développé de nouvelles analyses moléculaires à des fins diagnostiques et pronostiques en médecine vétérinaire.



## Claire Wiley,

Dr Vétérinaire, Dipl. ACVIM (SAIM), Collège de Médecine Vétérinaire, Université de l'État de la Caroline du Nord (NCSU), Raleigh, États-Unis

Vétérinaire diplômée de l'université de Pennsylvanie, le Dr Wiley y effectue ensuite un internat rotatoire, puis un résidanat en médecine interne des petits animaux à la NCSU. Depuis, elle s'intéresse essentiellement au diagnostic et au traitement des maladies du bas appareil urinaire. Elle participe actuellement à un programme post-doctoral destiné à évaluer les anomalies génétiques associées aux carcinomes urothéliaux et prostatiques, et s'intéresse tout particulièrement aux applications vétérinaires des biopsies liquides.

## POINTS CLÉS

1 Une signature tumorale est un marqueur qui peut servir à indiquer la présence d'une tumeur. Idéalement, cette signature doit avoir une sensibilité et une spécificité élevées pour un type de cancer donné.

2 La biopsie liquide permet de détecter les cellules ou fragments de cellules cancéreuses qui circulent dans le sang ou sont excrétés dans l'urine.

3 Détecter un cancer de manière précoce donne plus de temps pour intervenir avec un traitement adapté et ainsi retarder l'apparition des signes cliniques.

4 Grâce aux progrès des technologies moléculaires, les biopsies liquides commencent à voir le jour en médecine vétérinaire, et d'autres tests de dépistage spécifique devraient être développés dans les prochaines années.

## ●○○○ Introduction

Pour de nombreux cancers, l'évaluation histopathologique d'une biopsie de tissu suspect a longtemps été l'examen diagnostique de référence. Mais l'acte même de la biopsie peut être invasif, coûteux et s'accompagner de complications. Pour certains cancers, le prélèvement d'une biopsie solide peut également augmenter le risque de dissémination

de cellules tumorales, entraînant des complications supplémentaires. En pratique clinique, il peut être difficile d'identifier la présence d'une tumeur particulière chez un individu. Pour compléter les techniques invasives classiques, les vétérinaires ont souhaité des solutions moins invasives, plus sûres et plus abordables pour prélever du matériel adapté à l'évaluation diagnostique. Le terme signature tumorale

est utilisé pour décrire un marqueur indiquant la présence d'une tumeur, et les chercheurs recherchent activement des méthodes permettant de détecter ce type de signature, idéalement avec une sensibilité et une spécificité élevées. La biopsie liquide possède ces caractéristiques car c'est une méthode non invasive de détection des altérations génétiques présentes dans les tumeurs, par l'analyse des cellules tumorales et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans le plasma et l'urine. Cette approche nous donne l'opportunité d'améliorer la détection et l'identification des cancers, mais aussi de suivre l'efficacité du traitement au fil du temps. Progressant rapidement en médecine humaine, la biopsie liquide est aujourd'hui intégrée à de nombreux programmes de développement des médicaments, et devrait logiquement être intégrée dans les programmes de soins des patients.

## ●●○ Qu'est-ce que la biopsie liquide ?

Les tumeurs libèrent des cellules et de l'ADN dans les tissus et les fluides qui les entourent, ce qui nous donne l'opportunité d'évaluer la composition génétique d'une tumeur solide à partir de prélèvements de fluides corporels. L'utilisation de ces fluides est appelée biopsie liquide (1). Bien que l'existence des acides nucléiques circulants ait été décrite pour la première fois il y a presque 70 ans, leur intérêt n'a été reconnu qu'en 1994, quand des fragments d'un proto-oncogène (gène *RAS* muté) ont été identifiés dans le sang de patients cancéreux (1). Nous savons désormais que les concentrations d'ADN tumoral circulant (ADNtc) sont plus élevées chez les individus cancéreux que chez les individus sains, et que la présence de métastases est généralement associée à des concentrations encore plus élevées (2). Le mécanisme de libération des acides nucléiques dans les tissus environnants serait associé au renouvellement rapide des cellules et à leur apoptose consécutive (1). Historiquement, le terme biopsie liquide faisait référence à la détection de matériel biologique néoplasique (cellules tumorales circulantes ou ADNtc, par exemple) dans la circulation



« Ce nouveau test est capable de détecter aussi peu que dix cellules porteuses de la mutation dans un échantillon d'urine et peut donc identifier des cas de cancers de la vessie en stades précliniques. »

Matthew Breen

sanguine périphérique (3). Plus récemment, cette définition s'est élargie pour englober tous les fluides corporels, dont l'urine, le liquide céphalorachidien (LCR), les épanchements cavitaires, etc. (3)

En médecine humaine, le génotypage tumoral devient un élément habituel de la démarche diagnostique. Connaître le fardeau mutationnel d'une masse peut aider à établir le type et le stade du cancer ainsi que l'agressivité de la maladie, et également à orienter les choix thérapeutiques. Le génotypage de l'ADN tumoral et de l'ADNtc obtenus par biopsie liquide nous permet d'avoir un accès facile, rapide et sûr à la tumeur, contrairement aux biopsies ou cytoponctions classiques. Les biopsies liquides sont également de plus en plus utilisées dans le suivi des patients pour évaluer la maladie résiduelle. En surveillant les altérations génétiques de l'ADN tumoral et de l'ADNtc, il est possible d'adapter les traitements à l'évolution du profil mutationnel. En outre, les récurrences ou les métastases peuvent être détectées plus tôt avec les biopsies liquides qu'avec les techniques classiques (4,5).

Bien que le génotypage tumoral soit courant et que l'utilisation des biopsies liquides augmente en médecine humaine, ces deux approches n'en sont qu'à leurs prémices chez l'animal. Toutefois, plusieurs techniques décrites en médecine vétérinaire pourraient être qualifiées de « biopsie liquide ». Ce sont les suivantes : le test CADET<sup>SM</sup> *BRAF* Mutation pour le diagnostic et le suivi des carcinomes à cellules transitionnelles et des carcinomes urothéliaux (CCT/ CU) du chien ; la préparation de blocs de cellules pour différents cancers (Figure 1) ; la PCR pour la détection des réarrangements des gènes de récepteurs aux antigènes (PARR) ; la cytométrie en flux pour les cancers lymphoïdes ; et le test CADET<sup>SM</sup> HM pour le diagnostic des sarcomes histiocytaires chez le chien. Cet article s'intéresse essentiellement au nouveau test CADET *BRAF* Mutation pour les CCT/CU, mais d'autres techniques sont brièvement décrites dans le **Tableau 1**.

## ●●○ Biopsie liquide pour la détection des tumeurs de la vessie chez le chien

Une nouvelle technique, appelée test CADET<sup>SM</sup> *BRAF* Mutation, a été récemment développée pour faciliter l'identification des carcinomes à cellules transitionnelles et des carcinomes urothéliaux chez le chien ainsi que le suivi consécutif des tumeurs *BRAF* positives. C'est la première biopsie liquide au monde pour la détection et le suivi de cancers vétérinaires, et un bref rappel sur les tumeurs de la vessie du chien nous aidera à mieux comprendre l'évolution récente du diagnostic de ces tumeurs.

### Comment les CCT/CU sont-ils actuellement diagnostiqués ?

Un CCT/CU canin est souvent diagnostiqué après avoir administré à un chien, souffrant de signes du bas appareil urinaire, des traitements antibiotiques répétés et parfois des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en supposant une cause non tumorale. Cette situation peut durer plusieurs mois, pendant lesquels le CCT/CU existant peut évoluer vers un stade plus

**Tableau 1.** Plusieurs autres analyses vétérinaires peuvent également être considérées comme des biopsies liquides.

## Blocs de cellules

Il est possible de transformer un échantillon liquide en un bloc de cellules fixé au formol par différentes techniques. Celles-ci incluent l'encapsulation de l'échantillon avec de l'HistoGel™ (15), un gel chirurgical (16) ou de l'agarose (17), ou l'inclusion dans la paraffine de l'échantillon fixé au formol (18,19). Cette méthode a plusieurs avantages par rapport à la cytologie traditionnelle : le maintien de l'architecture cellulaire, la possibilité d'appliquer des techniques d'immunohistochimie ou autres, et la conservation des échantillons. Toutefois, elle prend plus de temps que la cytologie classique ou d'autres techniques de biopsie liquide.

Une méthode de préparation de blocs de cellules, le « cell tube block » (CTB), a un potentiel d'application généralisée et ne nécessite aucun matériel sophistiqué (**Figure 1**). En résumé, un tube capillaire simple est rempli d'un échantillon liquide puis est centrifugé. Le tube est alors cassé au niveau de l'interface liquide-solide et fixé dans du formol pendant 24 heures. Les blocs de cellules ainsi fixés au formol sont alors inclus dans de la paraffine et peuvent ensuite être traités par différentes colorations ou par immunohistochimie (20).

Cette méthode s'appuie sur le fait que la centrifugation entraîne le développement de couches cellulaires dans le tube capillaire, les cellules tumorales se retrouvant prises entre les érythrocytes au fond et les neutrophiles, macrophages et cellules mésothéliales à l'interface liquide-solide. L'absence de cellules inflammatoires ou d'érythrocytes dans la population des cellules tumorales permet de réduire le « bruit de fond » à l'immunohistochimie (21). Notons que cette méthode d'isolement des cellules tumorales pourrait également faciliter leur caractérisation moléculaire.

## PARR

La PARR (analyse du réarrangement des gènes de récepteurs aux antigènes par PCR) est désormais utilisée pour le diagnostic des lymphomes ou des leucémies dans les échantillons présentant une morphologie ambiguë à la cytologie ou l'histologie. Elle peut également être utilisée pour le phénotypage des lymphomes en lymphomes à cellules B ou T, une distinction qui a des implications pronostiques. Ce test utilise la PCR pour analyser la clonalité des lymphocytes en évaluant la longueur des gènes des immunoglobulines dans les cellules de type B, ou des gènes de récepteurs des lymphocytes T dans les cellules T (21). Bien que sa sensibilité et sa spécificité varient d'un laboratoire à l'autre, la PARR est capable de détecter une cellule tumorale sur 100 (21). Des maladies infectieuses telles que l'ehrlichiose peuvent également produire une population clonale de lymphocytes (21) et ainsi diminuer la spécificité de la PARR. Dans une étude récente évaluant 271 chiens, la sensibilité et la spécificité de la PARR pour le diagnostic des lymphomes étaient respectivement de 86,5 % et 98,7 % (22).

Ce test implique l'isolement de l'ADN des cellules néoplasiques contenues dans un échantillon de sang, un prélèvement cytologique ou histologique. Une PCR est ensuite effectuée en utilisant des amorces permettant d'amplifier la région variable des gènes des récepteurs de lymphocytes T ou des immunoglobulines. Les produits de la PCR sont séparés selon leur taille par différentes méthodes, et la détection d'un produit d'une seule taille suggère une clonalité tandis que la détection de plusieurs produits de PCR est en faveur d'un processus réactionnel.

## Cytométrie de flux

La cytométrie est une autre méthode d'analyse moléculaire pour le diagnostic et l'immunophénotypage des lymphomes ou des leucémies à partir de prélèvements liquides de sang, d'épanchements, ou de cytoponctions mises en culture en milieu liquide. À la différence de la PARR, la cytométrie de flux nécessite une suspension de cellules ; les lames de cytologie ou les échantillons fixés au formol et inclus dans la paraffine ne sont pas utilisables. En utilisant à la fois des sources lumineuses de longueurs d'onde spécifiques pour exciter les anticorps/protéines couplés au fluorophore et des équipements d'imagerie sophistiqués pour détecter les émissions de fluorescence, cette technique permet d'identifier différentes caractéristiques cellulaires. Pour évaluer l'expression des protéines de surface cellulaire, les cellules sont marquées avec des anticorps couplés à des protéines fluorescentes, et les cellules sont classées en fonction de leur fluorescence relative. Si certaines protéines, telles que le CD45, sont exprimées à la surface de toutes les cellules lymphoïdes, d'autres protéines ne sont exprimées que dans des sous-populations de lymphocytes T (CD3, par exemple) et de lymphocytes B (CD79a et CD20, par exemple). L'utilisation de réactifs très spécifiques permet d'identifier la proportion de chaque sous-type dans une population cellulaire.

Une étude a comparé la PARR et la cytométrie de flux pour le diagnostic des lymphomes ainsi que leur immunophénotypage, déterminé par immunohistochimie sur des biopsies de nœuds lymphatiques hypertrophiés (23). La PARR et la cytométrie de flux ont toutes deux montré des spécificités de 100 % dans cette étude, mais la cytométrie de flux a montré une sensibilité plus élevée que la PARR (98 %, contre 74 %). Cette étude suggère que la cytométrie de flux pourrait être supérieure à la PARR pour le diagnostic des lymphomes dans les nœuds lymphatiques hypertrophiés, mais comme la cytométrie de flux nécessite un échantillon frais, la PARR présente un intérêt évident pour les échantillons ne convenant pas à la cytométrie de flux.

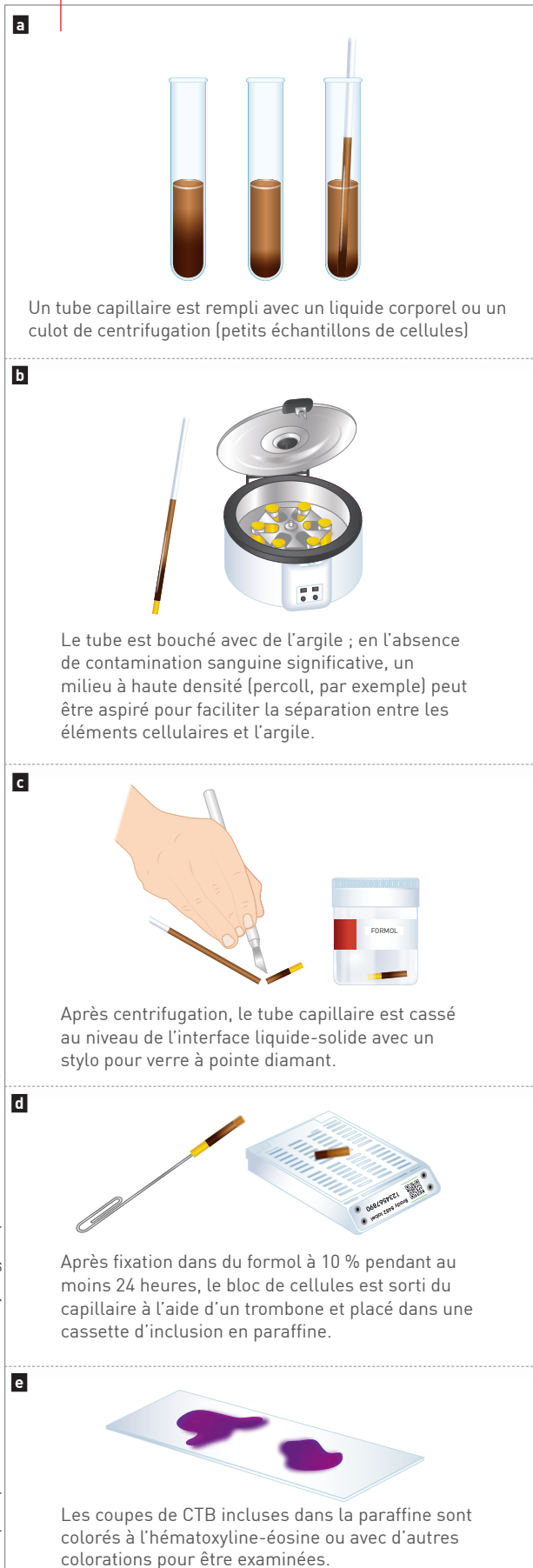
## Test CADET<sup>SM</sup> HM

Le test CADET<sup>SM</sup> HM est un nouveau test moléculaire permettant de faire la distinction entre les tumeurs histiocytaires et d'autres tumeurs à cellules rondes similaires. Certaines études ont montré que jusqu'à 70 % des diagnostics initiaux de tumeurs histiocytaires pourraient être erronés (24,25). Il peut être particulièrement difficile de faire la différence entre une tumeur histiocytaire et une tumeur plasmocytaire, voire même un lymphome à l'examen d'une préparation cytologique habituelle. Les petits échantillons riches en cellules tumorales, comme les liquides d'épanchement ou les cytoponctions, peuvent être utilisés pour ce test, et les prélèvements histologiques sont également utilisables. Ce test détermine le nombre de copies d'une séquence spécifique d'ADN présentes dans les cellules tumorales des cas de tumeurs histiocytaires ; une réduction du nombre de copies est compatible avec un diagnostic de tumeurs histiocytaires.

Ce test a été validé sur des échantillons de plus de 500 cas différents de cancers canins confirmés par examen anatomopathologique comme étant des tumeurs histiocytaires et différents autres types de tumeurs pouvant ressembler à des tumeurs histiocytaires, notamment des lymphomes, des tumeurs plasmocytaires, des hémangiosarcomes, des mélanomes amélanotiques et des mastocytomes. Les résultats montrent que cette signature génétique constitue un marqueur très sensible et fiable pour distinguer les tumeurs histiocytaires canines de ces autres tumeurs, avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 95 %.



**Figure 1.** Résumé schématisé de la technique « cell tube block » (CTB).



avancé, augmenter de taille, envahir potentiellement la paroi musculaire, et avoir également plus de risques de métastaser. Quand ces traitements répétés échouent à réduire les signes cliniques, la présence d'un CCT/ CU est alors recherchée, généralement via un examen cytologique urinaire, une échographie abdominale ou une cystoscopie.

Si une masse est détectée, une biopsie pour examen histopathologique est alors recommandée pour confirmer le diagnostic de CCT/CU et pour identifier un éventuel envahissement du muscle.

D'autres examens d'imagerie ainsi qu'une évaluation des nœuds lymphatiques locorégionaux peuvent être effectués pour rechercher la présence de métastases. Au moment du diagnostic, plus de 90 % des chiens ont un CCT/CU invasif de grade intermédiaire à élevé, et environ 20 % ont déjà des métastases dans d'autres parties du corps (6,7). La forte prédominance des tumeurs avancées pourrait refléter le temps excessif mis à établir le diagnostic dans la plupart des cas.

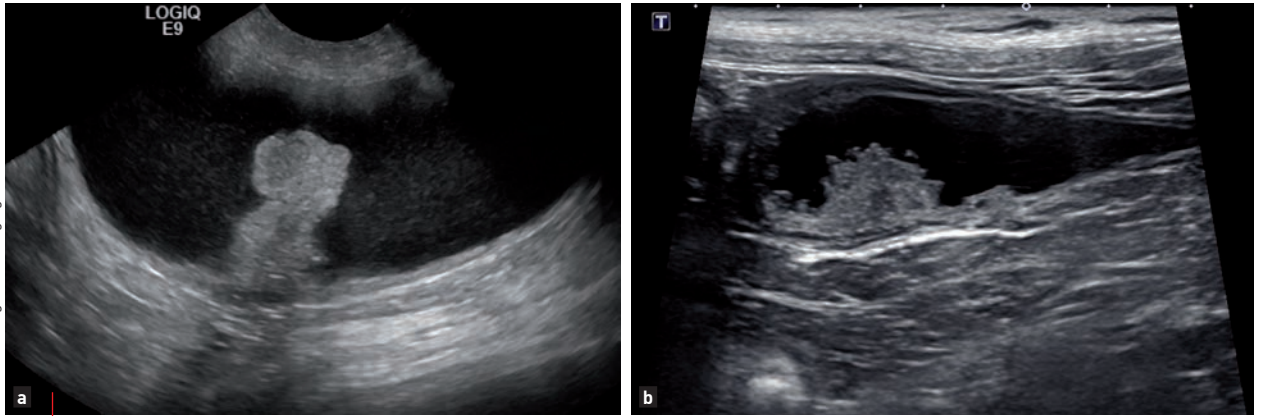
## Comment les CCT/CU sont-ils actuellement traités ?

Le diagnostic enfin établi, le traitement des CCT/CU canins inclut le plus souvent une chimiothérapie. Avec un seul agent thérapeutique, la proportion de chiens entrant en rémission est généralement faible (< 20 %), alors que cette proportion grimpe jusqu'à 35-50 % en associant une chimiothérapie à des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase. Les chiens traités avec un AINS seul ont une survie médiane d'environ 6-7 mois, alors que l'association d'un agent cytotoxique (généralement la mitoxantrone) et d'un AINS entraîne des survies médianes plus proches de 10 mois. Les autres options thérapeutiques, même si elles sont moins souvent utilisées que le traitement pharmacologique, sont la chirurgie et la radiothérapie. Les données récentes suggèrent que l'ajout d'un traitement complet de radiothérapie guidée par imagerie avec modulation d'intensité est associé à un taux de réponse de 60 % et à une survie médiane supérieure à 21 mois (8).

## Quelles sont les difficultés du diagnostic des CCT/CU ?

La présence de cellules épithéliales anormales dans un culot urinaire ou dans des prélèvements d'urine obtenus par sondage traumatique, lavage prostatique ou cytoponction, servent à corroborer le diagnostic des CCT/CU canins (9). Cependant, l'analyse cytologique des cellules épithéliales peut être trompeuse. Par exemple, des cellules épithéliales bénignes peuvent ressembler à des cellules malignes en raison d'une variation de la taille des cellules (10). Par ailleurs, la cytoponction de tissu tumoral comporte un risque de dissémination de cellules tumorales le long du trajet de l'aiguille (11). Actuellement, le diagnostic clinique des CCT/CU canins nécessite un bilan diagnostique complet, incluant une numération formule sanguine, un examen biochimique sanguin, une analyse urinaire, un examen d'imagerie médicale, un examen cytologique des cellules tumorales et un examen histopathologique de biopsie.

Puisque la majorité des CCT/CU ne sont diagnostiqués qu'à un stade avancé, leur diagnostic s'accompagne d'un pronostic réservé à sombre. Une détection plus précoce de ces tumeurs permettrait d'intervenir plus tôt avec un traitement adapté, ce qui devrait logiquement améliorer



**Figure 2.** Les cystites polypôides et les carcinomes à cellules transitionnelles/carcinomes urothéliaux (CCT/CU) peuvent se ressembler à l'échographie. Les **figures 2a** et **2 b** représentent des masses vésicales chez deux chiennes âgées stérilisées souffrant de dysurie, d'hématurie, de pyurie et de bactériurie. Ces deux images montrent des masses lobulées situées près du sommet de la vessie. **(a)** La mutation *BRAF* n'a pas été détectée dans l'urine de cette chienne, et l'examen histopathologique de la masse était compatible avec un polype bénin. Chez la deuxième chienne **(b)**, l'urine s'est révélée *BRAF* positive, et l'examen cytologique était compatible avec un CCT/CU. Si une masse est détectée dans l'appareil urinaire, des examens diagnostiques de pointe tels qu'un examen histopathologique ou un test CADET<sup>SM</sup> *BRAF* sont recommandés pour distinguer les lésions bénignes des carcinomes.

la qualité de vie et prolonger la survie des animaux atteints. D'après une enquête menée auprès de 400 résidents et diplômés du Collège Américain de Médecine Interne Vétérinaire, un besoin non satisfait souvent souligné était l'existence d'un test diagnostique fiable et non invasif pour la détection des CCT/CU canins (manuscrit en préparation).

### Qu'y a-t-il de nouveau pour la détection précoce des CCT/CU canins ?

Dans deux études indépendantes récentes, réalisées par des équipes de recherche de la NCSU [12] et des NIH (National Institutes of Health) [13], une mutation simple de l'exon 15 du gène canin *BRAF* a été détectée dans des biopsies de CCT/CU confirmées par examen anatomopathologique. Cette mutation unique se traduit par la modification d'un seul acide aminé (remplacement de la valine par l'acide glutamique) dans la protéine BRAF des cellules tumorales. Cette altération, située dans le segment d'activation du domaine kinase du gène, entraîne la production d'une protéine mutée à activité kinase accrue qui envoie un signal de prolifération cellulaire, aboutissant au développement d'une tumeur. La mutation *BRAF* n'a pas été détectée dans des tissus vésicaux non tumoraux, à savoir notamment les tissus inflammatoires et les polypes [12]. Lorsqu'un chien souffre de CCT/CU, des cellules de la masse tumorale, dont le stade va de précoce à avancé, sont excrétées dans l'urine (**Figure 2**). L'équipe de la NCSU a mis au point un test rapide et très sensible pour détecter la présence de cette mutation dans ces cellules [14], qui a été perfectionné pour donner naissance à la première technique de biopsie liquide pour un cancer vétérinaire au monde appelée test CADET<sup>SM</sup> *BRAF* Mutation\*, présentée en **Figure 3**.

La sensibilité globale de ce test pour la détection des CCT/CU canins sur un prélèvement d'urine par miction spontanée est de 85 %. Bien que d'autres cancers

canins présentent la même mutation *BRAF* à une fréquence très faible [12], celle-ci n'a pas encore été détectée dans les prélèvements d'urine des animaux touchés. La spécificité de ce test pour la détection des CCT/CU canins est actuellement supérieure à 99 %. Soulignons que ce test n'est pas influencé par la présence d'une bactériurie ou d'une hématurie, et qu'il constitue donc un moyen très efficace de détecter la présence de cellules de CCT/CU là où d'autres tests échouent.

### ●●● Quelle est l'utilité de la biopsie liquide pour les vétérinaires ?

#### Aide au diagnostic

Grâce à sa sensibilité et à sa spécificité élevées, cette nouvelle biopsie liquide a été largement adoptée aux États-Unis pour aider au diagnostic des CCT/CU canins.



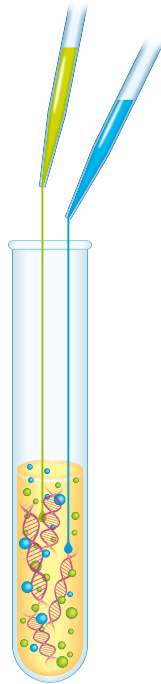
« Au vu des nouvelles données disponibles, les biopsies liquides, notamment celles avec une spécificité et une sensibilité élevées, pourraient se substituer aux biopsies tissulaires classiques. »

\* Les tests CADET<sup>SM</sup> sont développés et commercialisés par le laboratoire Sentinel Biomedical ([www.sentinelbiomedical.com](http://www.sentinelbiomedical.com)).

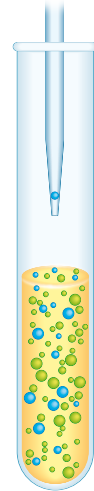
**Étape 1.** L'ADN est isolé des cellules présentes dans l'urine.



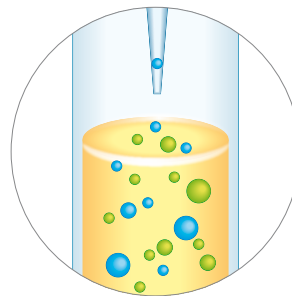
**Étape 2.** Deux sondes fluorescentes sont ajoutées à l'échantillon d'ADN urinaire : une sonde colorée en vert qui se lie à la séquence du gène *BRAF* de « type sauvage » (normal non muté), et une autre sonde colorée en bleu qui se lie uniquement à la séquence mutée du gène *BRAF*.



**Étape 3.** Le mélange se divise alors en 20 000 gouttelettes environ, et l'ADN de chaque gouttelette va se lier à l'une des sondes fluorescentes. Les gouttelettes contenant l'ADN avec le gène *BRAF* de type sauvage apparaîtront vertes, alors que celles contenant l'ADN avec le gène *BRAF* muté apparaîtront bleues.



**Étape 4.** Après liaison complète, chaque gouttelette est retirée du mélange et évaluée de manière indépendante en fonction de sa couleur. Les gouttelettes vertes sont considérées de type sauvage et les gouttelettes bleues de type mutant. Ces résultats sont utilisés pour calculer le seuil de détection et pour déterminer si un gène *BRAF* mutant est présent dans l'urine. Si une mutation est détectée, la proportion relative des cellules mutées éliminées dans l'urine pourra être calculée.



**Figure 3.** Représentation schématique des étapes du test CADET<sup>SM</sup> *BRAF* Mutation, depuis le prélèvement jusqu'aux résultats. Les cellules éliminées dans l'urine sont évaluées pour déterminer la présence et la proportion de cellules porteuses d'une modification d'une seule base de l'exon 15 du gène canin *BRAF*. Comme cette mutation est présente chez 85 % de chiens ayant un CCT/CU confirmé et qu'elle n'a jamais été détectée dans l'urine de chiens ayant des lésions urinaires non cancéreuses, ce test est spécifique à plus de 99 % pour la détection des CCT/CU.

Ce test est basé sur l'identification et la quantification des allèles *BRAF* des deux types, sauvage et muté, dans les cellules éliminées avec l'urine pendant la miction. La quantification se fait en comparant les taux d'allèles sauvages et d'allèles mutés. Soulignons que dans tous les cas ayant fait l'objet d'une biopsie de masse visible pour examen anatomopathologique, une corrélation de 100 % a été observée entre la détection d'une mutation *BRAF* dans l'urine prélevée par miction spontanée et la confirmation consécutive d'un CCT/CU sur la biopsie. À l'opposé, ce test ne donne pas de résultats faux positifs. En effet, dans les études réalisées avec des centaines de témoins sains, aucune mutation *BRAF* n'a été détectée dans les prélèvements provenant de chiens confirmés indemnes de CCT/CU. Cependant, ce test ne permet pas de localiser les CCT/CU, et l'imagerie du bas appareil urinaire aidera alors à identifier le site de la tumeur et à orienter les décisions thérapeutiques.

## Suivi par biopsies liquides répétées

Une fois le diagnostic de CCT/CU *BRAF* positif établi, ce test peut également être utilisé pour suivre l'évolution du fardeau mutationnel pendant la durée du traitement. Les données préliminaires montrent que, si les AINS tels que le piroxicam semblent avoir un impact mineur sur la réduction des taux de mutations *BRAF* dans l'urine, les agents de chimiothérapie classiques, comme la mitoxantrone, pourraient être associés à une réduction progressive et significative de ces taux au fil du traitement (manuscrit en préparation). L'échographie simultanée de douzaines de cas a révélé une diminution progressive de la taille de la masse ou de l'épaisseur de la paroi vésicale, avec réduction des signes cliniques. Ces données indiquent que la réduction significative du fardeau mutationnel *BRAF* détecté dans l'urine au cours du temps pourrait servir d'indicateur de la réduction de la taille et de la prolifération des tumeurs. À l'inverse,

une augmentation marquée des taux de mutations *BRAF* pendant le traitement pourrait suggérer que la prolifération de la tumeur n'est pas enrayerée par le traitement. Si le taux de mutations *BRAF* est d'abord considérablement réduit pendant le traitement avant de réaugmenter, cela évoque probablement une reprise de la prolifération, signe de rechute. Bien que d'autres recherches soient nécessaires pour confirmer ces résultats, cet ensemble de données donne un premier aperçu de l'intérêt de cette biopsie liquide pour l'évaluation de la maladie résiduelle, à la fois pendant et après le traitement.

## Dépistage des races à risque

Ce nouveau test est capable de détecter aussi peu que dix cellules porteuses de la mutation dans un échantillon d'urine et peut donc identifier des cas de CCT/CU à des stades très précoces et précliniques de la maladie. C'est une caractéristique clé d'un test de dépistage précoce efficace, car le fait de détecter la présence d'un cancer émergent au tout début de son évolution donne plus de temps pour intervenir de manière optimale afin de lutter contre la maladie. Ce test est désormais utilisé pour dépister les chiens de races à haut risque de CCT/CU (Beagle, Scottish Terrier, Shetland, Westie, par exemple). Cela permet aux propriétaires des chiens testés très faiblement positifs de mettre en place un suivi avec leur vétérinaire et de rechercher le traitement le plus adapté tôt dans la maladie, pour ainsi améliorer à la fois la qualité et la durée de vie des chiens.

**Les auteurs remercient pour leur aide :** Shelly Vaden, D<sup>r</sup> Vétérinaire, PhD, Dipl. ACVIM, Professeure de Médecine Interne, Collège de Médecine Vétérinaire, NCSU, Raleigh, Caroline du Nord et Cindy Cole, D<sup>r</sup> Vétérinaire, PhD, Dipl. ACVCP, Directrice Générale, Wisdom Health™, Vancouver, Washington.



## CONCLUSION

Grâce aux récents progrès des technologies moléculaires, les biopsies liquides commencent à faire leur apparition en médecine vétérinaire. Ces méthodes sont conçues pour être complémentaires d'autres examens diagnostiques même si, au vu des nouvelles données qui s'accumulent, les biopsies liquides, et notamment celles avec une spécificité et une sensibilité particulièrement élevées, pourraient bien finir par surpasser les biopsies tissulaires classiques. La biopsie liquide est également utilisée comme outil de suivi pour évaluer l'évolution des taux de cellules malignes, ce qui peut être un indicateur de l'efficacité du traitement ainsi qu'un moyen d'identifier d'éventuelles rechutes. En plus de faciliter le diagnostic, ces nouveaux tests moléculaires devraient bientôt permettre, comme en médecine humaine, d'orienter les choix thérapeutiques en médecine vétérinaire.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Siravegna G and Bardelli A. Genotyping cell-free tumor DNA in the blood to detect residual disease and drug resistance. *Genome Biol* 2014;15(8):449.
2. Diaz LA Jr. and Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014;32(6):579-586.
3. Neoh KH, Hassan AA, Chen A, et al. Rethinking liquid biopsy: microfluidic assays for mobile tumor cells in human body fluids. *Biomaterials* 2018;150:112-124.
4. Wimberger P, Roth C, Pantel K, et al. Impact of platinum-based chemotherapy on circulating nucleic acid levels, protease activities in blood and disseminated tumor cells in bone marrow of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2011;128(11):2572-2580.
5. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(10):2643-2650.
6. Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, et al. Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder; a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2000;5(2):47-59.
7. Patrick D, Fitzgerald S, Sesterhenn A, et al. Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *J Comp Pathol* 2006;135:190-199.
8. Nolan MW, Kogan L, Griffin LR, et al. Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for treatment of genitourinary carcinomas in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26(4):987-995.
9. Knapp D, McMillan S. Tumors of the urinary system. In; *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Withrow SJ (ed). St. Louis, Elsevier-Saunders 5<sup>th</sup> ed. 2013:572-582.
10. Zinkl J. Examination of the urinary sediment. In; *Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. Cowell R, Meinkoth J, Denicola D (eds). Maryland Heights, MO, Mosby 2007;350-368.
11. Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, et al. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(4):499-506.
12. Mochizuki H, Kennedy K, Shapiro SG, et al. *BRAF* mutations in canine cancers. *PLoS One* 2015;10(6):e0129534.
13. Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human *BRAF* V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer - evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
14. Mochizuki H, Shapiro SG, Breen M. Detection of *BRAF* mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma. *PLoS One* 2015;10(12):e0144170.
15. Joiner KS, Spangler EA. Evaluation of HistoGel-embedded specimens for use in veterinary diagnostic pathology. *J Vet Diagn Invest* 2012;24(4):710-715.
16. Wallace KA, Goldschmidt MH, Patel RT. Converting fluid-based cytologic specimens to histologic specimens for immunohistochemistry. *Vet Clin Pathol* 2015;44(2):303-309.
17. Zannoni DS, Grandi F, Cagnini DQ, et al. Agarose cell block technique as a complementary method in the diagnosis of fungal osteomyelitis in a dog. *Open Vet J* 2012;2(1):19-22.
18. Fernandes PJ, Modiano JF, Wojcieszyn J, et al. Use of the Cell-Dyn 3500 to predict leukemic cell lineage in peripheral blood of dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 2002;31(4):167-182.
19. Taylor BE, Leibman NF, Luong R, et al. Detection of carcinoma micrometastases in bone marrow of dogs and cats using conventional and cell block cytology. *Vet Clin Pathol* 2013;42(1):85-91.
20. Marcos R, Santos M, Marrinhas C, et al. Cell tube block: a new technique to produce cell blocks from fluid cytology samples. *Vet Clin Pathol* 2017;46(1):195-201.
21. Burnett RC, Vernau W, Modiano JF, et al. Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. *Vet Pathol* 2003;40(1):32-41.
22. Waugh EM, Gallagher A, Haining H, et al. Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies. *Vet Immunol Immunopathol* 2016;182:115-124.
23. Thalheim L, Williams LE, Borst LB, et al. Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangements. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1509-1516.
24. Pazdzior-Czapula K, Otrocka-Domagala I, Rotkiewicz T, et al. Cytomorphometry of canine cutaneous histiocytoma. *Pol J Vet Sci* 2014;17(3):413-420.
25. Dervisis NG, Kiupel M, Qin Q, et al. Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2017;15(4):1171-1180.



# PRÉDISPOSITIONS RACIALES AUX UROLITHIASES

Les urolithiases constituent un problème relativement fréquent chez les chats et chiens atteints de maladie du bas appareil urinaire. En connaissant la prévalence des différents types de calculs, ainsi que leurs prédispositions raciales et sexuelles, les vétérinaires peuvent optimiser leurs décisions et recommandations cliniques pour la prise en charge des animaux atteints.

Ce court article résume les principales conclusions issues des analyses de l'ensemble des calculs vésicaux canins et félins envoyés au Canadian Veterinary Urolith Centre entre le 1<sup>er</sup> février 1998 et le 30 novembre 2014. Les 95 857 calculs analysés provenaient à 78,9 % de chiens (75 674) et à 21,1 % de chats (20 183). Leur composition a été déterminée par des méthodes d'analyse quantitative. Les principaux résultats sont présentés ci-dessous, notamment la prévalence des différents types de calculs, les tendances en termes de proportion de chacun des types de calculs et les prédispositions raciales et sexuelles identifiées pour

chaque type de calcul [1,2]. L'étude a identifié des races à risque par rapport à une population de référence, et non des associations entre races et urolithiases. Le pourcentage indiqué à côté de chaque race est le pourcentage de calculs de ce type sur la totalité des calculs analysés dans cette race.

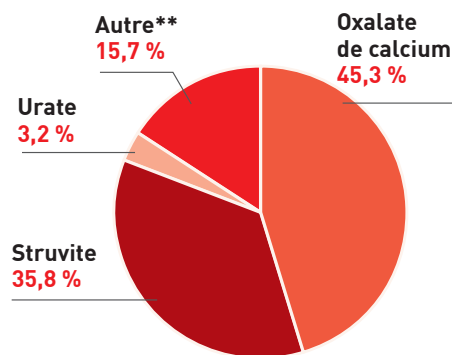
Des mutations génétiques associées aux calculs de cystine, d'urate et de xanthine ont été identifiées dans plusieurs races canines, expliquant certaines des prédispositions raciales observées [3-5]. Un gène prédisposant potentiellement aux oxalates de calcium a été identifié chez le Schnauzer Nain, et des facteurs génétiques similaires pourraient être responsables des prédispositions aux oxalates de calcium dans d'autres races [6]. Chez le chat, des variantes génétiques responsables de cystinurie ont été récemment identifiées [7] et des déterminants génétiques prédisposant à d'autres types de calculs sont suspectés (mais n'ont pas encore été identifiés). Des recherches supplémentaires doivent être menées dans ce domaine.



## Tendances identifiées en termes de composition des calculs urinaires entre 1998 et 2014 :

- Oxalate de calcium : ↑
- Struvite : ↓
- Urate : ↓
- Cystine : ↑
- Mixte : ↑
- Silice : ↓
- Phosphate de calcium carbonaté : ↓

(NB : Depuis 2014, le nombre de calculs de cystine a dépassé celui des calculs d'urate chez le chien.)



Ce graphique montre le pourcentage moyen de chacun des types de calculs analysés entre 1998 et 2014.

## L'étude a identifié les associations suivantes entre le sexe des animaux et certains types de calculs :

- **Mâles** : oxalate de calcium, urate, cystine, silice, phosphate de calcium (apatite).
- **Femelles** : struvite, phosphate de calcium carbonaté, calcul composé.

## 65 % des calculs canins analysés provenaient des races suivantes :

- Race croisée
- Shih Tzu
- Schnauzer Nain
- Bichon Frisé

## Races canines à risque accru de calculs de cystine\* :

- Lévrier Écossais ..... 88 %
- Terre-Neuve ..... 56 %
- Mastiff ..... 52 %
- Basenji ..... 47 %
- Whippet ..... 44 %
- Bouledogue Français ..... 32 %
- Dogue Allemand ..... 27 %
- Pitbull ..... 26 %
- Bulldog ..... 24 %
- Bullmastiff ..... 24 %
- Bouledogue Anglais ..... 21 %
- Pinscher Nain ..... 6,3 %
- Teckel ..... 4 %
- Chihuahua ..... 3,5 %
- Par rapport aux chiens croisés ..... 0,32 %

## Doreen M. Houston,

D<sup>r</sup> Vétérinaire, DVSc, Dipl. ACVIM (médecine interne), Doreen Houston Consulting, Guelph, Ontario, Canada

Diplômée de l'université de médecine vétérinaire de l'Ontario en 1980, le D<sup>r</sup> Houston alterne pendant plusieurs années des fonctions dans différents secteurs de la profession – clientèle privée, milieu universitaire et industrie des aliments pour animaux de compagnie – dont elle se retire en 2011. Depuis, elle continue à donner des conférences et propose des consultations de médecine interne via sa propre société de conseil.



## Anne-Marie Germain,

BSc, D<sup>r</sup> Vétérinaire, Royal Canin Canada, Guelph, Ontario, Canada

Diplômée de l'université de médecine vétérinaire de l'Ontario en 1999, le D<sup>r</sup> Germain rejoint Royal Canin en 2008 après 9 ans d'exercice en clientèle privée. En tant que chargée des Services Techniques Vétérinaires, elle travaille étroitement avec le Canadian Veterinary Urolith Centre, et se passionne notamment pour la prise en charge des maladies du bas appareil urinaire chez le chat et le chien.

### Races canines à risque accru de calculs de struvite\* :

84 % des races identifiées à risque sont de format moyen à géant.

(NB : Les calculs de struvite chez le chien sont le plus souvent induits par une infection.)

• Saint-Bernard.....	92 %	• Bouvier Bernois.....	64 %
• Labrador.....	81 %	• Border Collie.....	64 %
• Golden Retriever.....	77 %	• Berger Australien.....	62 %
• Rottweiler.....	72 %	• Beagle.....	57 %
• Chow-Chow.....	69%	• Carlin.....	55 %
• Scottish Terrier.....	69%	• Pékinois.....	54 %
• Corgi.....	68%	• Shih Tzu.....	46 %
• Boxer.....	68 %		
• Cocker Spaniel.....	67 %		
• Berger Allemand.....	67 %		

Par rapport aux chiens  
croisés..... 42 %

### Races canines à risque accru de calculs d'oxalate de calcium\* :

74 % des races identifiées à risque sont de petit format

• Fox Terrier à Poil Dur.....	81 %
• Fox Terrier.....	79 %
• Pinscher Nain.....	73 %
• Spitz Nain.....	72 %
• Schnauzer.....	71 %
• Bichon Maltais.....	71 %
• Cairn Terrier.....	71 %
• Chihuahua.....	68 %
• Chien d'Eau Portugais.....	69 %
• Épagneul Papillon.....	69%
• Kerry Blue Terrier.....	69 %
• Schnauzer Nain.....	65%
• Dobermann.....	64%
• Lhasa Apso.....	62%
• Yorkshire Terrier.....	62%
• Jack Russell Terrier.....	60 %
• Caniche Moyen.....	59 %
• Caniche Nain.....	57%
• Boston Terrier.....	54 %
• Spitz-Loup.....	54 %
• Bichon Havanais.....	50 %
• Cavalier King Charles.....	47 %
• Bichon Frisé.....	43,4 %

Par rapport aux chiens  
croisés..... 41 %

### Races canines à risque accru de calculs d'urate\* :

• Dalmatien.....	94 %	• Carlin.....	3,4 %
• Bouledogue Américain.....	72 %	• Chihuahua.....	3,2 %
• Terrier Noir Russe.....	62 %	• Jack Russell Terrier.....	3,2 %
• Schnauzer Géant.....	43 %	• Pékinois.....	3,1 %
• Bouledogue Anglais.....	37 %	• Shih Tzu.....	2,5 %
• Bulldog.....	37 %	• Teckel.....	2,2 %
• Pitbull.....	34 %	• Schnauzer Nain.....	1,8 %
• Yorkshire Terrier.....	6,0 %		
• Bichon Havanais.....	4,2 %		

Par rapport aux  
chiens croisés..... 1,2 %



## 87 % des calculs félines analysés provenaient des races suivantes :

- Européen à poil court
- Européen à poil moyen
- Européen à poil long

### L'étude a identifié les associations suivantes entre le sexe des animaux et certains types de calculs :

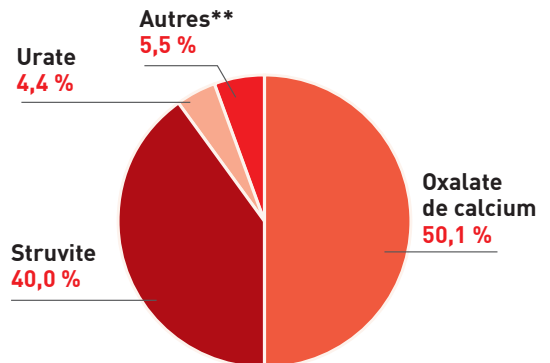
- **Mâles** : oxalate de calcium, urate, phosphate de calcium (apatite), calcul hématique
- **Femelles** : struvite

### Tendances identifiées en termes de composition des calculs urinaires entre 1998 et 2014 :

- Oxalate de calcium : stable
- Struvite : ↓
- Urate : ↑
- Calculs composés et mixtes : ↑

### Races félines à risque accru de calculs d'oxalate de calcium\* :

- Tonkinois .....83 %
- Burmese .....80 %
- Himalayen .....69 %
- Devon Rex .....69 %
- Persan .....68 %
- Siamois .....59 %
- Par rapport à l'euro péen à poil court ..... 49 %



Ce graphique montre le pourcentage moyen de chacun des types de calculs analysés entre 1998 et 2014.

### Races félines à risque accru de calculs d'urate\* :

- Mau Égyptien ..... 80 %
- Ocicat ..... 44 %
- Sacré de Birmanie ..... 29 %
- Siamois ..... 16 %
- Par rapport à l'Européen à poil court ..... 4,2 %

### Races félines à risque accru de calculs de struvite (phosphate ammoniacomagnésien hexahydraté)\* :

- Européen à poil long ..... 48 %
- Par rapport à l'Européen à poil court ..... 41 %



## BIBLIOGRAPHIE

\* Le pourcentage indiqué à côté de chaque race est le pourcentage de calculs de ce type sur la totalité des calculs analysés dans cette race.

\*\* Autres : cystine, xanthine, silice, phosphate de calcium, pyrophosphate de magnésium et de potassium, calcul hématique, calcul composé, calcul mixte.

1. Houston DM, Vanstone NP, Moore AEP, *et al.* Evaluation of 21,426 feline bladder urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre (1998-2014). *Can Vet J* 2016;57:196-201. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713001/>
2. Houston DM, Weese HE, Vanstone NP, *et al.* Analysis of canine urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre, 1998-2014. *Can Vet J* 2017;58:45-50. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157737/>
3. Furrow E, Tate N, Minor K, *et al.* Three diverse mutations underlying canine xanthine urolithiasis. *J Vet Intern Med* 2016;30(4):1537.
4. Brons A-K, Henthorn PS, Raj K, *et al.* *SLC3A1* and *SLC7A9* mutations in autosomal recessive or dominant canine cystinuria: A new classification system. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1400-1408.
5. Bannasch D, Safra N, Young A, *et al.* Mutations in the *SLC2A9* gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet* 2008;4(11):e1000246.
6. Furrow E, Lulich JP, Mickelson JP, *et al.* Metabolic and genetic determinants of calcium oxalate urolithiasis in dogs. *J Vet Intern Med* 2014;28(4):1365.
7. Mizukami K, Raj K, Osborne C, *et al.* Cystinuria associated with different *SLC7A9* gene variants in the cat. *PLoS One* 2016;11(7):e0159247.



## FACE AUX DERMATOSES ALLERGIQUES, ADOPTÉZ UNE APPROCHE NUTRITIONNELLE GLOBALE

Basés sur des hydrolysats ou des hyperhydrolysats, les aliments de la gamme Dermatologique de ROYAL CANIN® vous proposent différents niveaux d'hypoallergénicité pour prendre en charge efficacement les allergies ou intolérances alimentaires. Du diagnostic à la gestion nutritionnelle à long terme, il existe désormais un aliment pour chaque étape de votre approche clinique.

Notre aliment ANALLERGENIC est notre meilleure recommandation pour mener un régime d'éviction permettant de diagnostiquer les allergies ou intolérances alimentaires.



INCROYABLE JUSQUE DANS LE MOINDRE DETAIL



# 97% DE RÉUSSITE SUR LA PERTE DE POIDS<sup>1,2\*</sup>

## PARLONS COMPORTEMENT !

Difficile de dire non à un chat ou un chien qui réclame sans cesse sa nourriture. Cela peut conduire à sa suralimentation.<sup>3,4</sup>  
Ce constat vous donne l'occasion d'une nouvelle conversation avec le possesseur, afin d'améliorer le suivi de vos recommandations pour la perte de poids.

Des études ont en effet démontré que ROYAL CANIN® SATIETY aide à contrôler\*\* le comportement quémandeur chez 82 % des chiens et des chats pendant le programme de perte de poids, en améliorant les sensations de satiété.  
Résultat : 97 % des animaux ont perdu du poids en 3 mois.<sup>1,2</sup>



INCROYABLE JUSQUE DANS LE MOINDRE DETAIL

\* À l'issue d'un programme de perte de poids de 3 mois.

\*\* Diminution ou stabilisation du comportement quémandeur (fréquence).

Références : 1. Flanagan J et al. Success of a weight loss plan for overweight dogs: the results of an international weight loss study. PLoS One 2017;12(9):e0184199. 2. Hours MA et al. Factors affecting weight loss in client owned cats and dogs: data from an international weight loss study. Proc of 16th Annual AAVN Clinical Nutrition and Research Symposium; Denver (USA); June 8, 2016. 3. Murphy M. Obesity treatment. Environment and behaviour modification. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2016;46:883-898. 4. Kienzle et al. Human-animal relationship of owners of normal and overweight cats. J Nutr 2006;136:1947S-1950S.

© ROYAL CANIN® SAS 2018. All rights reserved.