



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 021

**PATHOLOGIE COMPARÉE DES ANOMALIES DE
DÉVELOPPEMENT RÉNALES ET DES
GLOMÉRULOPATHIES CONGÉNITALES CHEZ LE
CHIEN ET CHEZ L'HOMME**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 27 juin 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BOTREL Théa

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 021

**PATHOLOGIE COMPARÉE DES ANOMALIES DE
DÉVELOPPEMENT RÉNALES ET DES
GLOMÉRULOPATHIES CONGÉNITALES CHEZ LE
CHIEN ET CHEZ L'HOMME**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 27 juin 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BOTREL Théa

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (13/03/2024)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILLOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements jury

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse,
Mes hommages respectueux.

A Monsieur Antonin TORTEREAU,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour votre encadrement rigoureux et votre aide précieuse tout au long de mon travail,
Mes remerciements chaleureux.

A Madame Sara BELLUCO,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

D'avoir accepté de prendre part au jury de ma thèse,
Mes sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES	13
TABLE DES FIGURES	15
TABLE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION	21
PARTIE 1 : LES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT RENAL	23
I. L'ORGANOGENÈSE RÉNALE	23
A. L'organisation générale du rein : structures et fonctions	23
1. Aspect macroscopique des reins	23
2. Aspect microscopique des reins.....	25
B. Formation des reins : passage de reins embryonnaires non fonctionnels à des reins fœtaux fonctionnels.....	27
1. Le pronéphros, une structure éphémère	28
2. Le mésonéphros, un rein transitoire	28
3. Le métanéphros, le rein définitif.....	29
4. La maturité structurale du rein à la naissance	30
C. Les régulateurs moléculaires du développement rénal.....	31
1. Les facteurs inducteurs de la néphrogenèse	32
2. Les facteurs régulateurs de la croissance et de la ramification du bourgeon urétéral	34
3. Les facteurs régulateurs de la maturation du néphron.....	36
4. Les gènes régulateurs de la vascularisation et ramification du glomérule	37
5. Le rôle des micro-ARN.....	37
D. Les causes d'anomalies de développement rénal fœtal.....	38
1. Les variations génétiques	38
2. Les facteurs de l'environnement fœtal.....	38
II. LA DYSPLASIE RENALE	41
A. Présentation.....	41
1. Chez le chien.....	41
2. Chez l'Homme	41
B. Etude étiologique	42
1. La composante génétique.....	42
2. La composante environnementale.....	45
3. L'épigénétique.....	45
C. Etude anatomo-pathologique.....	46

1. Lésions macroscopiques.....	46
2. Lésions microscopiques	48
D. Etude clinique	51
1. Les signes cliniques.....	51
2. Diagnostic	52
E. Traitement.....	55
F. Pronostic	56
G. Prophylaxie	56
III. L'AGENESIE RENALE	59
A. Présentation.....	59
1. Chez le chien.....	59
2. Chez l'Homme	59
B. Etude étiologique.....	60
1. Les mécanismes en jeu lors de la néphrogenèse	60
2. La composante génétique.....	60
3. La composante non-génétique.....	61
C. Etude anatomo-pathologique.....	62
1. Lésions macroscopiques.....	62
2. Aspect du rein controlatéral	62
D. Etude clinique	63
1. Les signes cliniques.....	63
2. Diagnostic	64
E. Traitement.....	66
F. Pronostic	66
G. Prophylaxie	66
IV. LA MALADIE POLYKYSTIQUE RENALE	69
A. Présentation.....	69
1. Chez l'Homme	69
2. Chez le chien.....	69
B. Etude génétique.....	70
1. La Polykystose Rénale Autosomique Dominante.....	70
2. La Polykystose Rénale Autosomique Récessive.....	70
3. La maladie polykystique du Bull Terrier ou <i>Bull Terrier Polycystic Kidney Disease</i>	71
C. Etude anatomo-pathologique.....	72
1. Lésions macroscopiques.....	72

2. Lésions microscopiques	76
3. La formation et la croissance des kystes	78
D. Etude clinique	79
1. Les signes cliniques associés aux lésions kystiques.....	79
2. Les signes cliniques associés à l'insuffisance rénale	79
3. Un polymorphisme clinique.....	80
4. Analogies entre l'Homme et le chien.....	80
E. Diagnostic.....	81
1. Radiographie	81
2. Echographie	81
3. IRM et scanner	83
4. Diagnostic post-mortem	84
5. Diagnostic génétique	84
F. Traitement.....	85
G. Pronostic.....	85
H. Prophylaxie	86
V. LES MALFORMATIONS RENALES ANECDOTIQUES CHEZ LE CHIEN	89
A. L'ectopie rénale	89
1. Incidence	89
2. Etiologie.....	90
3. Etude anatomo-pathologique	90
4. Signes cliniques.....	92
5. Diagnostic	93
6. Pronostic.....	94
B. L'hypoplasie rénale	96
1. Incidence	96
2. Etude étiologique	97
3. Etude anatomo-pathologique.....	98
4. Etude clinique.....	100
C. Les anomalies rénales encore non documentées chez le chien	103
PARTIE 2 : LES MALADIES GLOMERULAIRES CONGENITALES	105
I. LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES ET LE SYNDROME D'ALPORT	105
A. Présentation.....	105
1. Définition	105
2. Incidence	106

3. La membrane basale glomérulaire	106
B. Etude étiologique.....	108
1. La composante génétique.....	108
2. La corrélation génotype-phénotype.....	109
3. Conséquences génétiques sur la formation et la structure de la membrane basale glomérulaire ..	110
4. Les mécanismes pathogéniques	111
C. Etude anatomo-pathologique.....	113
1. Lésions macroscopiques.....	113
2. Lésions microscopiques	113
3. Les anomalies extra-rénales	118
D. Etude clinique	119
1. Symptômes.....	119
2. Diagnostic	121
E. Traitement.....	124
1. Lutter contre l'insuffisance rénale.....	124
2. Lutter contre l'altération de la membrane basale glomérulaire avec la ciclosporine A	125
3. La transplantation rénale	127
4. D'autres solutions potentielles	127
F. Pronostic	128
G. Prophylaxie	128
II. LES PODOCYTOPATHIES HEREDITAIRES : EXEMPLE DU TERRIER IRLANDAIS	
A POIL DOUX	132
A. Présentation.....	132
1. Définition	132
2. Incidence	133
B. Etude étiologique.....	133
1. Les facteurs prédisposants.....	133
2. L'origine génétique	134
C. Etude anatomo-pathologique.....	136
1. Lésions microscopiques	136
2. Une prédisposition génétique aux lésions podocytaires	138
3. Les anomalies extra-rénales	139
D. Etude clinique	140
1. Les signes cliniques.....	140
2. Diagnostic	141

E. Traitement.....	142
F. Pronostic	142
G. Prophylaxie	143
CONCLUSION.....	147
BIBLIOGRAPHIE.....	149
ANNEXES.....	175

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 - Glossaire des syndromes chez l'Homme mentionnés dans le document	175
---	-----

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Coupe d'un rein	24
Figure 2 - Coupe du corpuscule de Malpighi et ses structures internes.....	25
Figure 3 - Schéma du système tubulaire collecteur	27
Figure 4 - Développement du pronéphros et du mésonéphros.....	29
Figure 5 - Photo de reins dysplasiques chez un Welsh Corgi Pembroke avec plusieurs kystes dans le parenchyme rénal	46
Figure 6 - Photo d'un rein dysplasique multikystique humain.....	47
Figure 7 - Coloration Hémalum-Eosine de biopsies rénales montrant les lésions histologiques de dysplasie chez un Welsh Corgi Pembroke.....	50
Figure 8 - Echographies de reins dysplasiques en vue dorsale chez des Cairn Terriers.....	54
Figure 9 - Echographie de reins dysplasiques chez un fœtus humain de 27 semaines	53
Figure 10 - Coupes histologiques de reins dysplasiques d'un Welsh Corgi Pembroke avec expression immunohistochimique des marqueurs CD31 et BCL2	55
Figure 11 - Photo montrant l'absence du rein droit et de l'uretère droit (*) chez un Cavalier King Charles mâle de 3 ans.....	62
Figure 12 - Image par tomодensitométrie axiale montrant la position du côlon entre le diaphragme et le foie ainsi que l'agénésie rénale droite chez une femme de 66 ans.....	65
Figure 13 - Photo de reins chez un Cairn Terrier atteint d'une polykystose rénale autosomique récessive	72
Figure 14 - Photos de reins chez un Bull Terrier atteint d'une polykystose rénale autosomique dominante	73
Figure 15 - Coupe de rein d'un Bull Terrier atteint d'une polykystose autosomique dominante montrant de multiples kystes dans le cortex et la médulla	73
Figure 16 - Coupe de rein d'un Cairn Terrier atteint d'une polykystose rénale autosomique récessive montrant l'arrangement des kystes au sein du parenchyme rénal.....	73
Figure 17 - Photo d'un foie présentant des lésions kystiques multifocales chez un Cairn Terrier atteint de polykystose rénale autosomique récessive.....	75
Figure 18 - Coupes histologiques de kystes rénaux - coloration hématoxyline et éosine, X20.....	77
Figure 19 - Coupe histologique de rein atteint de PKRAD montrant une fibrose modérée de l'intima et un épaissement modéré des artères interlobulaires (flèche noire) - coloration PAS, X 190.....	77

Figure 20 - Coupe échographique sagittale d'un rein droit humain avec de multiples lésions kystiques hypoéchogènes, en faveur d'une PKRAD	82
Figure 21 - Coupe échographique sagittale d'un rein de Bull Terrier avec plusieurs lésions kystiques anéchogènes (flèche) localisées dans le cortex rénal	82
Figure 22 - Images de reins humains obtenues par IRM montrant de multiples lésions kystiques	84
Figure 23 - Rein ectopique (RK) adjacent à la partie distale de la corne utérine droite (UC) chez une chienne	91
Figure 24 - Aspect macroscopique post-mortem de reins avec le rein droit ectopique associé à un uretère plus court chez un chien mâle Jindo de 9 ans	92
Figure 25 - Radiographies abdominales latérale droit (photo A) et ventrodorsale (photo B) après urographie excrétrice chez un chien.....	93
Figure 26 - Scintigraphie rénale au ^{99m} Tc-DMSA chez un homme de 38 ans.....	94
Figure 27 - Coupe longitudinale d'un rein gauche hypoplasique avec un ratio cortex/medulla réduit chez un Saint-Bernard de 7 ans	98
Figure 28 - Coupe histologique d'un rein hypoplasique d'un Saint-Bernard de 7 ans - coloration hématoxyline et éosine, X 250.....	99
Figure 29 - Coupe histologique d'un rein hypoplasique chez un chien montrant - coloration hématoxyline et éosine, X 250.....	99
Figure 30 - Coupe histologique d'un rein hypoplasique chez un chien montrant un corpuscule hypoplasique - coloration hématoxyline et éosine, X 1000	100
Figure 31 - Coupe histologique d'un rein atteint de néphropathie héréditaire chez un chien mâle castré de 8 ans – coloration hématoxyline et éosine, X 250.....	114
Figure 32 – Coupe histologique d'un rein de Bull Terrier atteint de néphropathie héréditaire – coloration PAS-argent (à gauche) et coloration hématoxyline et éosine (à droite), X 250.....	114
Figure 33 – Coupe histologique d'un rein d'un homme sain (à gauche) et d'un homme atteint du syndrome d'Alport (milieu et à droite) – microscopie électronique à transmission	116
Figure 34 – Mise en évidence par immunofluorescence de la distribution de la chaîne $\alpha 5$ dans la membrane basale glomérulaire chez des patients normaux et atteints de syndrome d'Alport.....	117
Figure 35 – Coupes histologiques de reins illustrant des changements minimaux – coloration PAS, x 40 (à gauche) et microscopie électronique à transmission (à droite).....	136
Figure 36 – Coupes histologiques de reins chez des Terriers Irlandais à Poil Doux atteints de podocytopathie – coloration hématoxyline et éosine, X 250	137

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I - Bilan comparatif des caractéristiques de la dysplasie rénale chez le chien et chez l'Homme.....	58
Tableau II - Bilan comparatif des caractéristiques de l'agénésie rénale chez le chien et chez l'Homme.....	68
Tableau III - Bilan comparatif des caractéristiques de la polykystose rénale chez le chien et chez l'Homme	88
Tableau IV - Bilan comparatif des caractéristiques de l'ectopie rénale chez le chien et chez l'Homme.....	95
Tableau V - Bilan comparatif des caractéristiques de l'hypoplasie rénale chez le chien et chez l'Homme.....	102
Tableau VI- Caractéristiques des différentes mutations du collagène de type IV chez quatre races de chiens	108
Tableau VII - Résultats d'immunohistochimie de la membrane basale glomérulaire selon les différentes chaînes α de collagène de type IV en fonction de la forme génétique de néphropathie héréditaire, du sexe et de l'âge chez le chien et l'Homme.....	117
Tableau VIII – Âge moyen de la protéinurie et de la mort pour différentes races de chiens atteints de néphropathie héréditaire	120
Tableau IX - Bilan comparatif des caractéristiques des néphropathies héréditaires chez le chien et chez l'Homme.....	131
Tableau X - Bilan comparatif des caractéristiques de la podocytopathie héréditaire chez le chien et chez l'Homme.....	145

LISTE DES ABREVIATIONS

ACADM : acyl-CoA dehydrogenase medium chain
ACO1 : acotinase 1
ADN : Acide désoxyribonucléique
APOL1 : apolipoprotein L1
ARN : Acide ribonucléique
ARNmi : Micro-Acide ribonucléique
BCL2 : B-Cell Lymphoma 2
Bmp4 : Bone morphogenic protein 4
Bmp7 : Bone morphogenic protein 7
BTPKD : Bull Terrier Polykystic Kidney Disease
CAKUT : Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CD31 : Cluster of differentiation 31
CHRM3 : Cholinergic receptor muscarinic 3
CLU : clusterin
COL1A1 : collagen type I alpha 1 chain
COL4A1 : collagen type IV alpha 1 chain
COL4A2 : collagen type IV alpha 2 chain
COL4A3 : collagen type IV alpha 3 chain
COL4A4 : collagen type IV alpha 4 chain
COL4A5 : collagen type IV alpha 5 chain
COL4A6 : collagen type IV alpha 6 chain
Cox-2 : Cyclooxygenase 2
DZIP1L : DAZ interacting zinc finger protein 1 like
EGF : epidermal growth factor
ESRD : End-Stage Renal Disease
FDA : Food and Drug Administration
FDXR : ferredoxin reductase
Fgf : Fibroblast growth factor
FGF20 : fibroblast growth factor 20
FRAS1 : Fraser extracellular matrix complex subunit 1
Gdnf : Glial cell line-derive neurotrophic factor
GFR α1 : Glycophosphatidylinositol-linked co-receptor
GFRA1 : GDNF family receptor alpha 1
GPX1 : glutathione peroxidase 1
GREB1L : GREB1 like retinoic acid receptor coactivator
HFN1B : Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B
HIF : hypoxia inducible factor
IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
Itga8 : Integrin subunit alpha 8
KIRREL2 : kirre like nephrin family adhesion molecule 2
LMX1B : LIM homeobox transcription factor 1 beta

MBG : Membrane basale glomérulaire
MMP : matrix metallopeptidase
MYH9 : myosin heavy chain 9
NPHS1 : nephrin
NPNT : nephronectin
Osr1 : Odd-skipped related 1
PKD1 : Polycystic Kidney Disease 1
PKD2 : Polycystic Kidney Disease 2
PKHD1 : Polycystic kidney and hepatic disease 1
PKRAD : Polykystose Rénale Autosomique Dominante
PKRAR : Polykystose Rénale Autosomique Récessive
PLE : Protein-Losing Enteropathy
PLN : Protein-Losing Nephropathy
PPARA : peroxisome proliferator activated receptor alpha
PPARGCIA : PPARG coactivator 1 alpha
Ret : Rearranged during transfection
SLC5A (ou SGLT2) : solute carrier family 5 member 2
Six : Sine oculis Homeobox
SOD1 : Superoxide dismutase
SOD1 : superoxide dismutase 1
suPAR : soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor
MET : Microscopie électronique en transmission
TGFB1 : transforming growth factor beta 1
TIMP-1 : Tissue inhibitor of metalloproteinase 1
TRPC6 : transient receptor potential cation channel subfamily C member 6
uB2M : Urinary Beta-2 microglobulin ou β 2-microglobuline
uNAG/c : N-acetyl- β -D-glucosaminidase
uNGAL/c : neutrophil gelatinase-associated lipocalin
uRBP/c : retinol binding protein
Vegf : Vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

Un des motifs fréquents de consultation du chien en pratique vétérinaire est l'insuffisance rénale. Celle-ci survient le plus souvent chez des vieux chiens. Néanmoins, il se peut que celle-ci se déclare chez le jeune chien voire le chiot en raison d'une affection congénitale. La première mise en évidence d'une maladie congénitale rénale chez le chien a eu lieu en 1940 par Keeler chez le Dalmatien. Depuis, de nombreux cas d'affection congénitale rénale sont rapportés incluant des malformations, des maladies glomérulaires ou tubulaires. Malheureusement, ces anomalies sont le plus souvent détectées tardivement et amène à un pronostic sombre.

La plupart des maladies congénitales rénales sont progressives et à terme, fatales. Bien que la vitesse d'évolution soit souvent individu-dépendante, la connaissance de ces maladies peut aider les éleveurs canins à être plus vigilants et à écarter de la reproduction les individus reproducteurs prédisposés ou porteurs de gènes défectueux. L'objectif ultime est de réduire le risque d'apparition de maladies congénitales rénales au sein des élevages. Mais ces affections restent un défi médical en raison de leur grande variabilité phénotypique.

Chez l'Homme, les maladies congénitales rénales sont largement plus étudiées en raison de leur plus grande incidence, les maladies de l'appareil urinaire représentant 20 à 30 % des affections congénitales. Les données sur les maladies rénales congénitales, notamment sur leur origine génétique, ne cessent d'être mises à jour et sont une base pour la compréhension de la pathogénie chez les autres espèces.

Cette thèse a pour objectif de faire une synthèse sur la pathologie de certaines maladies congénitales rénales répertoriées chez le chien en comparant les données actuelles avec celles connues chez l'Homme et en mettant en exergue les différences génétiques, macroscopiques, microscopiques et diagnostiques.

Nous aborderons dans une première partie les anomalies de développement rénal en s'attardant principalement sur la dysplasie, l'agénésie, l'ectopie et la polykystose. Nous aborderons ensuite dans une deuxième partie les maladies glomérulaires congénitales avec les néphropathies héréditaires et la podocytopathie. Chaque maladie suit un modèle similaire expliquant pas à pas la pathologie, le diagnostic et les possibles traitements. Nous terminerons chaque sous-partie sous forme d'un bilan concis et d'un tableau synthétique.

PARTIE 1 : LES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT RENAL

Les anomalies du développement rénal correspondent à un défaut lors d'une étape de la néphrogenèse. La plupart de ces anomalies ont une évolution favorable, mais la gravité potentielle de certaines d'entre elles rend le dépistage et la prise en charge précoce essentiels. Les causes de ces malformations sont encore peu élucidées. Néanmoins, la connaissance de l'embryologie fœtale et les progrès de la recherche génétique permettent d'expliquer en partie ces anomalies (1). En raison de la complexité du développement embryonnaire rénal, les anomalies du développement rénal vont souvent de pair avec des anomalies de l'appareil urinaire. Ces anomalies sont connues sous le nom de *CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)*. Chez l'Homme, les CAKUT représentent 3 à 6 cas pour 1000 naissances. C'est la cause majeure de maladie rénale terminale chez l'enfant (2).

Dans cette thèse sont abordées les principales anomalies du développement rénal chez le chien et chez l'Homme.

I. L'ORGANOGENÈSE RÉNALE

A. L'organisation générale du rein : structures et fonctions

Que ce soit chez l'Homme et chez le chien, les reins sont des organes bilatéraux qui maintiennent l'homéostasie grâce à la régulation de la composition des fluides et l'excrétion des déchets du métabolisme (2). Une étude à l'échelle histologique et électronique des cellules composant le rein chez 17 espèces de mammifères a mis en évidence des similarités morphologiques entre chaque espèce (3). Bien que certains de ses aspects soient uniques, le rein du chien ressemble donc en beaucoup de points à celui de l'Homme, ce qui en fait une base de comparaison idéale pour l'étude des maladies rénales.

1. Aspect macroscopique des reins

a. Localisation et taille

Le rein se situe en région rétro-péritonéale entre la douzième vertèbre thoracique et la troisième vertèbre lombaire chez l'Homme (4). Chez le chien, le rein droit se situe au niveau des trois premières vertèbres lombaires tandis que le rein gauche, plus caudal, se situe entre la deuxième et la quatrième vertèbre lombaire (5). Chez les deux espèces, le rein droit est plus caudal que le rein gauche en raison de la position du foie à droite. Les deux reins sont protégés par une épaisse couche de matière grasseuse qui permet de garder les reins en position entre les muscles dorsaux et les organes abdominaux et de les protéger de tout traumatisme (4).

Le rein droit est légèrement plus petit que le rein gauche, avec une taille en longueur de 5,87 cm (\pm 0,97 cm) chez le chien et 10,40 cm (\pm 0,90 cm) chez l'Homme contre 5,95 cm (\pm 0,98 cm) chez le chien et 10,50 cm (\pm 0,90 cm) chez l'Homme pour le rein gauche (6). Chaque rein est entouré d'une capsule fibreuse lisse et épaisse, d'environ 900 μ m d'épaisseur chez le chien et chez l'Homme qui abrite le parenchyme rénal (7). Ce dernier est divisé en deux parties : une partie corticale externe et une partie médullaire interne.

b. Le cortex et la médulla

Comme le montre la figure 1 ci-dessous, la médulla est divisée en multiples replis, appelés pyramides de Malpighi qui s'appuient sur le cortex et dont le sommet pénètre la partie médullaire profonde. Le sommet de ces pyramides forme les papilles rénales, percées d'une vingtaine d'orifices qui correspondent à l'ouverture des tubes collecteurs de Bellini dans les calices situés dessous. Le cortex s'étend de la capsule rénale aux bases des pyramides de Malpighi et forme entre celles-ci, les colonnes de Bertin. Dans la périphérie de la partie corticale se situent les corpuscules de Malpighi où les tubes urinaires commencent (4, 8).

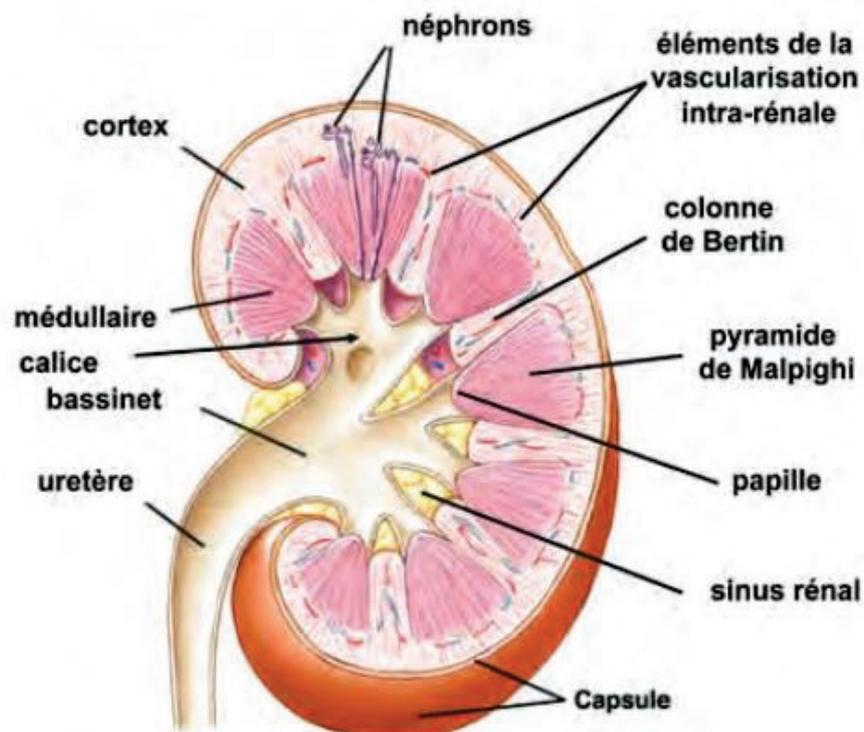


Figure 1 - Coupe d'un rein

(D'après Lacour) (8)

2. Aspect microscopique des reins

a. Le néphron : unité fonctionnelle de base

L'élaboration de l'urine est effectuée par l'unité fonctionnelle du rein, le néphron, au nombre d'environ 800 000 à 1,5 million chez l'Homme et 350 000 à 550 000 chez le chien (9). Chaque néphron est composé de deux parties : un corpuscule rénal, aussi appelé corpuscule de Malpighi et un système tubulaire urinaire. Ces deux parties coexistent et se complètent pour permettre la filtration, la réabsorption et la sécrétion à l'origine de l'élaboration de l'urine définitive (8).

b. Le corpuscule de Malpighi : unité de filtration du sang

Le corpuscule de Malpighi permet la filtration du sang. Le corpuscule est une sphère creuse qui abrite la capsule de Bowman, structure épithéliale à double feuillet contenant le glomérule (figure 2). Le glomérule est un réseau de plusieurs capillaires issus d'une artériole afférente, enroulés autour d'une tige mésangiale. La membrane glomérulaire est le siège de la formation de l'urine primitive grâce à l'ultrafiltration du plasma des capillaires sanguins (8). Cette membrane est constituée de trois couches :

- Une couche de cellules simples endothéliales ;
- Une membrane basale composée de collagène et de glycoprotéines ;
- Une couche de cellules épithéliales ayant des prolongements appelés podocytes, qui forment le feuillet viscéral de la capsule de Bowman.

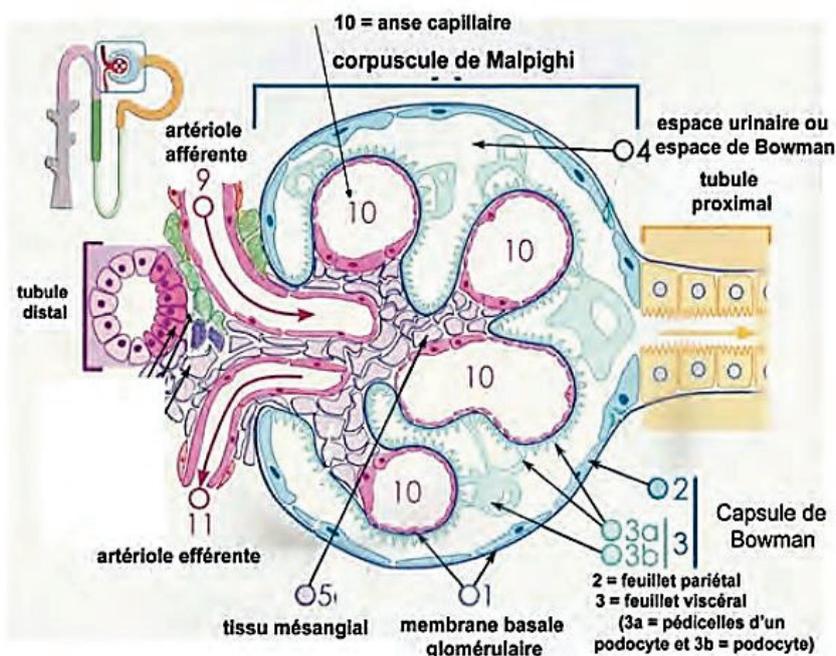


Figure 2 - Coupe du corpuscule de Malpighi et ses structures internes

(D'après Lacour) (8)

Les podocytes sont en suspension dans la capsule de Bowman et reçoivent le filtrat sanguin exempt de cellules et de protéines. Les tubules rénaux se connectent à la capsule et permettent le passage des substances filtrées vers l'extérieur, tout en assurant la récupération d'ions et de métabolites, afin de maintenir les concentrations sanguines pour une homéostasie. Les canaux collecteurs poursuivent la récupération de métabolites et permettent un lien avec le milieu extérieur (10).

c. Le système tubulaire collecteur : unité d'élaboration de l'urine définitive

Le tubule urinaire est composé d'une partie contournée proximale et distale, connectées par une anse de Henlé (*figure 3*). Ce système rejoint ensuite le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale. Selon la longueur de l'anse de Henlé, deux types de néphrons sont décrits : les néphrons à grandes anses et les néphrons à petites anses. D'une espèce à l'autre, le nombre et le type d'anses de Henlé varient. Ainsi, le chien a la spécificité de n'avoir que des néphrons avec des petites anses de Henlé. A l'opposé, les deux types de néphrons co-existent chez l'Homme ; les néphrons à petites anses sont situés préférentiellement dans les corpuscules rénaux les plus superficiels et les néphrons à grandes anses dans les corpuscules rénaux plus profonds (11).

Le tubule contourné proximal contient des cellules épithéliales cubiques, siège de deux fonctions :

- La réabsorption des solutés (totale pour le glucose, les acides aminés et les protéines de faible masse moléculaire ; presque totale pour les bicarbonates et les phosphates) et de l'eau et de ses ions (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}) ;
- La sécrétion des ions H^+ et NH_4^+ , de substances organiques (sels biliaires, acide oxalique, créatinine) et de médicaments.

L'anse de Henlé permet de passer d'une urine iso-osmotique à une urine hypo-osmotique par rapport au plasma grâce à différentes involutions de branches de l'anse et leurs différentes perméabilité à l'eau et aux solutés (8). Le tubule contourné distal, situé dans la corticale rénale, permet la réabsorption supplémentaire de NaCl.

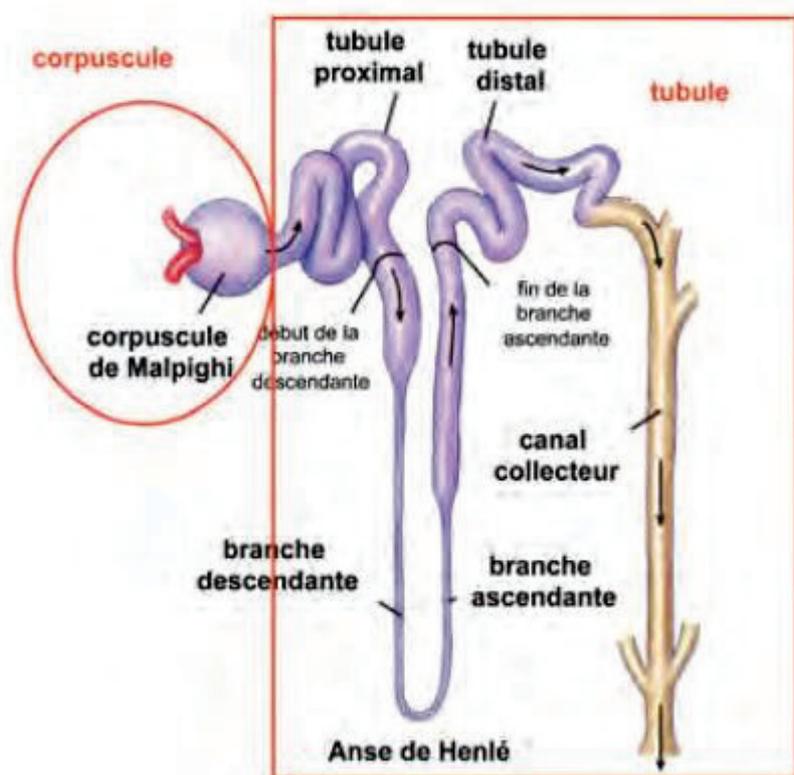


Figure 3 - Schéma du système tubulaire collecteur

(D'après Lacour) (8)

B. Formation des reins : passage de reins embryonnaires non fonctionnels à des reins fœtaux fonctionnels

La première étape de l'organogenèse est régie par des interactions cellulaires régulant la position et le nombre de reins formés. Par la suite, des interactions entre les populations de cellules progénitrices permettent d'établir les néphrons et le système collecteur d'urine (2).

Le développement des reins suit un processus dynamique spatio-temporel qui débute dans le mésoderme intermédiaire. Le mésoderme intermédiaire est une bande de tissus se situant entre les plaques de mésoderme paraxial médial et latéral dérivant de la prolifération du mésoblaste. La première ébauche de l'appareil urinaire, et donc du rein, est le cordon néphrogène qui se forme par segmentation du mésoderme intermédiaire en une dizaine d'amas cellulaires, les néphrotomes (12).

Chez le chien et l'Homme, l'organogenèse rénale est caractérisée par trois appareils rénaux successifs et transitoires qui se chevauchent partiellement dans le temps selon un axe crânio-caudal : le pronéphros, le mésonéphros et le métanéphros. Chez les mammifères, le pronéphros est rudimentaire et non fonctionnel, contrairement au mésonéphros qui, lui, présente une courte activité en début de vie fœtale. Le métanéphros forme le précurseur final du rein définitif (2, 13, 14).

Chez tous les mammifères, les reins suivent le même ordre de développement. Cependant, le cadre temporel varie selon les espèces. Des études réalisées à partir de cultures cellulaires utilisant des glomérules de reins de chien, lapin, mouton, singe et rat ont montré que le schéma de croissance et les caractéristiques morphologiques de chaque type cellulaire se développant dans le rein étaient les mêmes pour toutes les espèces de mammifères (15). Une autre étude utilisant des néphrons de diverses espèces a permis de montrer que l'expression génétique était similaire d'une espèce à l'autre pendant la néphrogenèse (16). Les résultats provenant notamment d'études de modèles murins sont donc applicables au chien et à l'Homme.

1. Le pronéphros, une structure éphémère

Le pronéphros, aussi appelé le *cervical kidney*, est le premier appareil rénal à se développer lors de l'embryogenèse et regroupe les premières structures caractéristiques du rein. Il se forme dans la partie crâniale du cordon néphrogène à partir de la troisième semaine (J21) chez l'Homme et chez le chien (17, 18).

Lorsque les somites de l'embryon sont encore présents dans la région cervicale, les cellules du mésoderme intermédiaire se séparent en deux feuillets pariétaux, l'un interne et l'autre externe. Ces deux feuillets forment une cavité coelomique, le néphrocoele (13). En parallèle, les néphrotomes se différencient peu à peu en tubules pronéphrotiques dont les parties distales fusionnent caudalement pour former le canal pronéphrotique. Les tubules pronéphrotiques se formant par la suite s'ouvrent dans ce même canal. Le canal pronéphrotique est ensuite à l'origine de la portion supérieure du canal mésonéphrotique (12). Les premières unités excrétoires du pronéphros sont vestigiales chez l'Homme et le chien. Elles régressent au fur et à mesure qu'apparaissent les tubules suivants. La régression du pronéphros est complète à la fin de quatrième semaine de gestation chez l'Homme (14).

2. Le mésonéphros, un rein transitoire

Le mésonéphros, aussi appelé le *thoracic kidney*, commence à se former avant la régression du pronéphros dès le début de la quatrième semaine de développement chez l'Homme et à partir de J28 chez le chien (18) (*figure 4*). Les néphrotomes de la partie caudale du canal néphrogène s'allongent peu à peu et se creusent pour former des nouveaux tubules, les tubules mésonéphrotiques (17). Parallèlement se mettent en place les premiers glomérules. Un réseau capitoné de capillaires dérivant de l'aorte dorsale, les capillaires glomérulaires, se met en place. Ils s'associent à l'extrémité médiale des tubules mésonéphrotiques qui constitue alors la capsule de Bowman. L'ensemble capsule et capillaires glomérulaires forment ainsi le glomérule rénal. Deux types de glomérules rénaux sont observés : les glomérules internes invaginés dans l'épithélium coelomique et les glomérules externes invaginés dans la paroi tubulaire. Les glomérules internes, caractéristiques des mammifères, induisent une séparation entre les tubules pronéphrotiques et la cavité coelomique. Une première démarcation du système rénal peut donc être aperçue à ce stade (13, 14).

De leur côté, les extrémités latérales des tubules mésonéphrotiques fusionnent pour former le canal collecteur mésonéphrotique, aussi appelé canal de Wolff. Chez l'Homme, au milieu du deuxième mois de vie intra-utérine, le mésonéphros représente un organe ovoïde volumineux localisé au niveau de la paroi abdominale postérieure, de chaque côté de la ligne médiane (14). L'extrémité caudale du mésonéphros continue sa différenciation qui, à terme, permet chez le sexe masculin, la mise en place de l'appareil génital. L'extrémité crâniale régresse peu à peu et disparaît définitivement à J36 chez le chien et à la fin du deuxième mois chez l'Homme (13, 14).

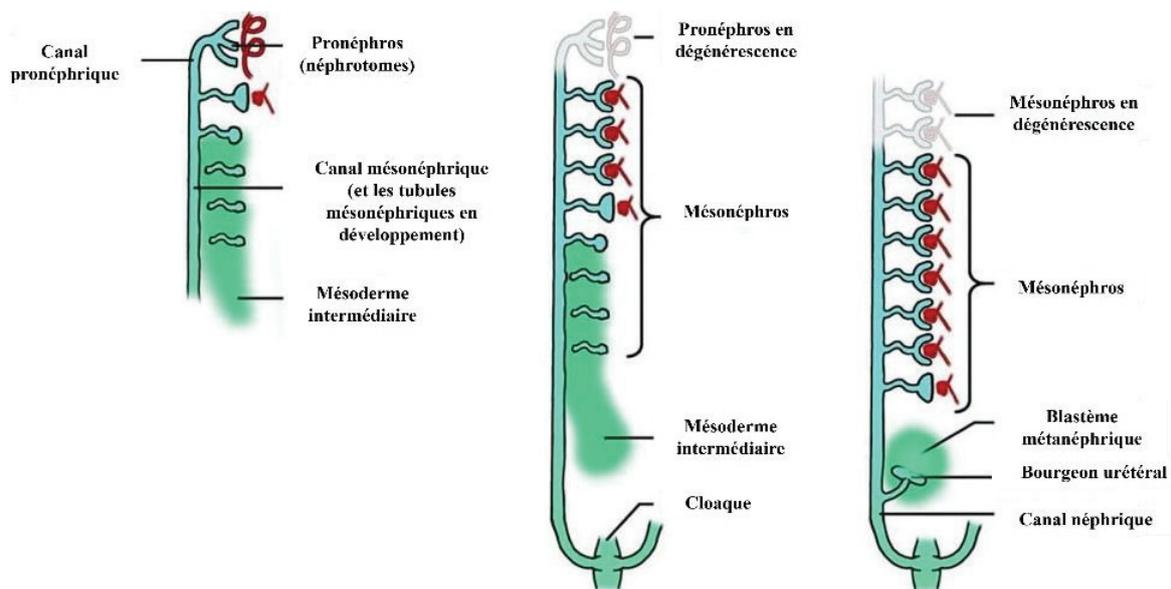


Figure 4 - Développement du pronéphros et du mésonéphros

(D'après Ashley Sawle)

3. Le métanéphros, le rein définitif

Le métanéphros, troisième rein embryonnaire ou *abdominal kidney*, apparaît à partir de la cinquième semaine chez l'Homme. Bien que le développement des néphrotomes soient identiques à celui du pronéphros et du mésonéphros, le développement du système excréteur et sécréteur du métanéphros est différent des reins embryonnaires précédents (14). Le métanéphros se forme à partir de deux structures : le bourgeon urétéral et le blastème métanéphrogène. Le bourgeon urétéral provient de la différenciation de la terminaison caudale du canal mésonéphrotique qui s'allonge dorsalement pour former le bourgeon à partir de J35 chez l'Homme (17). Le blastème métanéphrogène est une masse tissulaire dense, dérivant du mésoblaste intermédiaire.

a. Mise en place du système excréteur

Le bourgeon urétéral envahit le blastème métanéphrogène qui forme une coiffe autour de son extrémité distale. Cette extrémité s'élargit pour former le précurseur du bassinot rénal. Elle se divise ensuite de multiples fois pour former les grands et les petits calices puis les canaux collecteurs. Cette division se fait sur plusieurs mois chez l'Homme, la formation de canaux collecteurs en périphérie continuant jusqu'à la fin du cinquième mois (2, 14). Ainsi se mettent en place les canaux collecteurs du système excréteur des reins.

b. Mise en place du système collecteur

Une coiffe de tissu métanéphrogène provenant du blastème métanéphrogène recouvre chaque extrémité distale des tubes collecteurs nouvellement formés. Ces tubes ont une activité inductrice qui permet le regroupement des cellules de la coiffe métanéphrogène en amas. Ces derniers se différencient en vésicules rénales (19). Ces vésicules s'épithélialisent ensuite pour former des petits tubes collecteurs incurvés, d'abord en forme de "virgule" puis évoluant en forme de "S". A l'extrémité de ces tubes se forment des capillaires glomérulaires. L'ensemble tube et capillaires glomérulaires constituent les néphrons. Les capillaires glomérulaires s'associent à l'extrémité proximale des néphrons pour former la capsule de Bowman du glomérule rénal final.

L'extrémité distale des néphrons forme un tube qui s'allonge progressivement et s'ouvre dans un tube collecteur. L'allongement et l'incurvation progressive permettent la mise en place du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé et du tube contourné distal (2, 14). L'interaction entre le mésenchyme métanéphrotique et le bourgeon urétéral est ainsi l'événement majeur à l'origine de la différenciation tubulaire et de la ramification du rein.

4. La maturité structurale du rein à la naissance

Chez le chien, le rein est encore immature dans sa structure et dans sa fonction à la naissance. La néphrogenèse continue ainsi pendant encore deux semaines après la naissance chez le chiot (20). Chez l'Homme, la différenciation du rein définitif se poursuit jusqu'à la 36ème semaine de gestation. A la naissance, le rein de l'enfant est globalement mature (21).

a. La maturité des glomérules

Chez le chiot, le taux de filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal sont plus faibles que chez l'adulte. A la naissance, le réseau vasculaire du rein du chien n'est pas encore tout à fait développé. A J2, le système vasculaire dérivant de l'artériole afférente est totalement différent de celui du chien adulte. Les glomérules du cortex externe sont composés d'un seul vaisseau large tandis que ceux du cortex interne sont composés de nombreuses boucles capillaires. Le système de l'artériole efférente varie selon sa position dans le cortex et ressemble à l'artériole efférente de l'adulte seulement dans le cortex interne. Le rein du chiot manque également d'un réseau de capillaires péri-tubulaires à travers le cortex, présent chez

l'adulte. Le rein du chiot est seulement composé de capillaires sinusoïdaux. Ces derniers, avec l'artère efférente, forment des shunt post-glomérulaires à l'origine de débits rénaux plus faibles (22).

A la naissance, le rein du chiot présente encore des glomérules de tailles différentes, avec des glomérules internes plus gros que ceux externes. Cette différence disparaît progressivement au fur et à mesure que le rein croît. Dès la sixième semaine d'âge, la taille des glomérules et par conséquent leur perfusion est similaire dans l'ensemble du rein (23).

Chez l'Homme, les glomérules grandissent progressivement en suivant le rythme de croissance de l'enfant (passant d'un diamètre de 100 μm à 300 μm). Cependant, contrairement au chien, le débit de filtration glomérulaire n'augmente pas, celui-ci ayant atteint sa valeur définitive à partir de la 34^{ème} semaine de gestation (24).

b. La maturité des néphrons

Chez le chien, les néphrons continuent de se former après la naissance. Une étude morphologique sur des Beagles nouveaux-nés a permis de mettre en évidence une zone néphrogénique subcapsulaire qui produit de nouveaux néphrons et tissus interstitiels. Cette zone disparaît aux alentours du huitième jour de vie. Le nombre de néphrons ne varie pas significativement durant la croissance, ce qui laisse penser que la grande majorité des néphrons est tout de même déjà présente à la naissance chez le chiot (25).

Chez l'Homme, les néphrons sont matures dès la naissance mais continuent de croître durant l'enfance. Néanmoins, les néphrons n'augmentent plus en nombre après la naissance. Bien qu'aux alentours d'un million chez l'Homme et 500 000 chez le chien, le nombre final de néphron est individu-dépendant et dépend de plusieurs facteurs : l'âge gestationnel, l'état nutritionnel de la mère et des facteurs génétiques (21).

Que ce soit chez l'Homme ou le chien, la maturation des fonctions rénales se poursuit après la naissance (25). Néanmoins, la néphrogenèse est complètement achevée en période anténatale chez l'Homme, contrairement au chien, chez qui elle continue pendant plusieurs semaines après la naissance.

C. Les régulateurs moléculaires du développement rénal

La base du développement embryonnaire est la diversification des types cellulaires grâce à la communication entre les différents feuillettes composant l'embryon. Cette communication permet ainsi une spécification spatio-temporelle des zones cellulaires et l'ébauche des organes, dont les reins. Au niveau moléculaire, ce phénomène de spécification se traduit par une convergence de signaux activant des gènes clefs dans le noyau des cellules cibles. Ces gènes clefs codent des facteurs de transcription qui contrôlent l'expression de gènes cibles. Cela permet alors de créer une nouvelle combinaison génétique attribuant une nouvelle

identité à la cellule, ici son rôle rénal. Chaque étape du développement de l'identité cellulaire rénale est régulée par des sous-unités du réseau hiérarchisé de gènes régulateurs. Comprendre la structure et les dynamiques de ce réseau de gènes régulateurs est primordial pour comprendre la variabilité phénotypique d'anomalies congénitales de développement du rein chez le chien et chez l'Homme.

La morphogenèse rénale progresse grâce à un processus guidé par un réseau de gènes régulateurs. De nombreux travaux sur modèles *knock-out* de mammifères (souris, rat) et d'amphibiens (grenouille, poisson zèbre) ainsi que des expérimentations *ex vivo* cellulaires ont permis de mettre en évidence des gènes codant les mêmes facteurs de transcriptions, récepteurs et ligands chez les mammifères, sans variabilité d'une espèce à l'autre. Ces résultats peuvent donc être appliqués au chien et à l'Homme (26).

L'induction de la néphrogenèse est un processus complexe qui implique de multiples signaux intercellulaires régulant la prolifération, l'apoptose, la différenciation et la motilité cellulaire. La liste des molécules signalétiques impliquées dans le développement du rein ne cesse d'augmenter. Nous nous intéressons ici aux principaux facteurs régulateurs impliqués dans le développement rénal et à l'origine des anomalies congénitales rénales les plus courantes.

1. Les facteurs inducteurs de la néphrogenèse

Chez les mammifères, le développement rénal est initié par l'induction des cellules du mésoderme intermédiaire qui subissent par la suite une spécification. La régionalisation du rein mène à l'activation d'un réseau régulateur composé des facteurs de transcription. Ils activent un deuxième sous-réseau de facteurs de transcription tout en activant la morphogenèse et la spécialisation cellulaire du mésoderme intermédiaire.

a. La classe de gènes *Pax2* et *Pax8*

La famille *Pax* est une famille de gènes qui codent des facteurs de transcription partageant un domaine de liaison de l'ADN, une "*paired box*"(27). Les neuf gènes de cette famille sont ainsi organisés en classes. Au sein d'une même classe de gènes *Pax*, une conservation de séquence est observée ce qui confère aux gènes d'une classe une activité fonctionnelle redondante. Les facteurs de transcription codés par une même classe reconnaissent ainsi la même séquence de liaison à l'ADN. Ils peuvent donc se substituer l'un à l'autre dans la cellule.

Parmi les différentes classes, le duo de gènes *Pax2/8* joue un rôle dans la néphrogenèse. En effet, *Pax2* et *Pax8* s'expriment dans des domaines se chevauchant dans le rein en développement (28). Le gène *Pax2* est nécessaire à la formation du métanéphros. En effet, les embryons homozygotes nuls *Pax2* développent un pronéphros et un mésonéphros mais pas de métanéphros (29). Les phénotypes pouvant être observés chez les mutants *Pax2* sont des défauts liés à la différenciation épithéliale du mésoderme intermédiaire. *Pax2* est donc un

facteur clef de la différenciation des cellules épithéliales (30). Le gène *Pax8* est le marqueur le plus précoce de l'ébauche rénale et est co-exprimé avec *Pax2*, avant même la formation du pronéphros. Ainsi, l'inactivation simultanée de la paire *Pax2/8* entraîne une inactivation de la lignée rénale embryonnaire. Les embryons homozygotes nuls *Pax2/8* sont incapables d'induire la transition mésoderme-épithélium nécessaire à la formation du canal néphrogène (31).

L'ensemble de ces études montrent que la néphrogenèse repose sur la coordination de l'expression des gènes *Pax2* et *Pax8*, absolument nécessaire à l'acquisition de l'identité néphrogène des cellules du feuillet mésodermique (32).

b. Le gène *Lim1*

Le gène LIM *Homeobox 1*, aussi appelé *Lhx1* ou *Lim1*, appartient à la famille des gènes *homeobox*. Bien que le mécanisme détaillé et les dynamiques d'induction ne soient pas encore totalement comprises, il a été montré que l'ectoderme entourant le mésoderme intermédiaire et latéral est nécessaire pour l'expression des marqueurs rénaux *Pax2* et *Lim1* (33). Le facteur de transcription *Lim1* est exprimé très tôt dans le mésoderme intermédiaire et est un des premiers gènes à être exprimés dans le mésenchyme néphrotique.

Au cours du développement rénal, *Lim1* joue un rôle dans la transition mésenchymato-épithéliale. En effet, il a été montré que la surexpression de *Lim1* dans une lignée cellulaire mésenchymateuse induit une transition vers une nature épithéliale grâce à l'expression de la kératine 7 (34).

Chez les embryons homozygotes nuls de *Lim1*, le facteur *Pax2* est exprimé mais les cellules l'exprimant ne peuvent pas se regrouper dans la région du mésoderme intermédiaire. Chez les souris, les mutants homozygotes nuls de *Pax2/8* n'arrivent pas à générer de structure épithéliale dans la région du mésoderme intermédiaire et ne montrent pas d'expression de *Lim1* (35). *Lim1* permet l'agencement correct des structures épithéliales dérivant du mésoderme intermédiaire, notamment le canal pronéphrotique, les tubules mésonéphrotiques et le métanéphros. Son expression est directement liée à celle de *Pax2/8*. Les gènes *Pax2*, *Pax8* et *Lim1* agissent donc en synergie lors de la néphrogenèse pour obtenir un motif rénal correct.

Lim1 intervient également dans la formation des néphrons. En effet, l'ablation spécifique de *Lim1* dans le mésenchyme métanéphrotique chez des souris induit la formation de reins sans néphrons (36). Chez ces souris mutantes, le développement des néphrons est stoppé au moment de la formation de la vésicule rénale, stade où la polarité des néphrons est acquise.

c. Le gène *Eya1*

Le gène *Eya1*, homologue du gène *Drosophila eyes absent*, est exprimé dans le mésenchyme intermédiaire. Ce gène joue un rôle dans l'induction du mésenchyme métanéphrotique : une délétion de ce gène chez des souris mutantes a induit une agénésie rénale résultant d'une absence d'induction du mésenchyme métanéphrotique (37). En utilisant des souris mutantes *Eya1*, *Gdnf*, *Six1* et *Pax2*, une étude de 2005 a montré que le gène *Eya1* est également un déterminant clef de l'induction du mésoderme intermédiaire en agissant au sommet de la hiérarchie génétique contrôlant l'organogenèse rénale. De plus, ce gène interagit avec les gènes *Six1* et *Pax2* pour réguler l'expression de *Gdnf* durant la croissance et la ramification du bourgeon urétéral (38).

d. Le gène *Osr1*

Une étude sur des amphibiens a montré que *Osr1* (*Odd-skipped related 1*) promeut l'expression de *Pax2* et de *Lim1*, ce qui suggère que ce facteur joue un rôle déterminant dans la mise en place des précurseurs cellulaires rénaux. *Osr1* n'est pas nécessaire pour la formation du pronéphros et du métanéphros mais est irrévocablement impliqué dans la formation du mésenchyme métanéphrotique (39, 40).

2. Les facteurs régulateurs de la croissance et de la ramification du bourgeon urétéral

a. La voie *Ret/Gdnf*

La voie *Ret/Gdnf* est une voie clef pour la croissance et la ramification du bourgeon urétéral. Elle est composée du récepteur tyrosine kinase *Ret* et de son ligand *Gdnf* (*Glial cell line-derived neurotrophic factor*).

Le gène *Ret* est exprimé tout le long du canal néphrogène puis dans le bourgeon urétéral lors de sa croissance et ramification dans le mésenchyme métanéphrotique (35). Son expression se limite ensuite aux extrémités croissantes de l'épithélium du bourgeon urétéral. Une étude chez la souris a montré que l'inactivation de *Ret* aboutit à une agénésie rénale (41).

Le gène *Gdnf* est exprimé localement dans le mésenchyme métanéphrotique puis dans le mésenchyme externe du rein où a lieu l'induction des néphrons. Son expression suit alors le profil d'expression de son récepteur *Ret* dans le bourgeon urétéral (35, 42). Une étude de 1996 a montré que des modèles de souris *knock-out* de *Gdnf* expriment des tubules mésonéphrotiques normaux mais n'expriment pas de bourgeon urétéral (43). Ces différents résultats indiquent que *Ret* et *Gdnf* sont des facteurs d'une voie de signalisation qui dirigent le bourgeon urétéral.

b. La régulation de la voie *Ret/Gdnf*

La régulation de la voie *Ret/Gdnf* est multifactorielle. Des analyses génétiques révèlent de multiples facteurs régulant cette voie pour éviter une croissance ectopique du bourgeon urétéral (35).

Le facteur de transcription *Gata-3* est requis pour l'expression du récepteur *Ret* dans le canal néphrogène. Des mutations *Gata-3* montrent des proliférations augmentées des cellules du canal néphrogène avec des bourgeons urétéraux mal orientés. Néanmoins, l'expression précoce de *Gata-3* dans le mésoderme intermédiaire nécessite les gènes homologues *Pax2* et *Pax8*. Le corécepteur *GFRa1* (*glycophosphatidylinositol-linked co-receptor*) apparaît dans le canal néphrogène et le mésenchyme métanéphrotique. Il a pour rôle d'empêcher l'expression diffuse de *Gdnf*. Les facteurs de transcription *FoxC1* et *FoxC2* aident à promouvoir la limite antérieure de l'expression de *Gdnf*. La délétion d'un de ces gènes entraîne le développement antérieur et surnuméraire des bourgeons urétéraux, plus loin que le site normal de croissance. La délétion de la protéine transmembrane *Slit2* ou de son récepteur *Robo2* entraîne également des bourgeons urétéraux multiples et ectopiques. Les facteurs de transcription *FoxC1/FoxC2* et *Slit2/Robo2* répriment ainsi l'expression antérieure de *Gdnf* et permettent de définir une frontière antérieure au bourgeon urétéral. La protéine *Bmp4* est un autre facteur régulateur inhibiteur de la voie *Ret/Gdnf* qui supprime les effets ectopiques de *Gdnf* (35).

Le gène *Wt1* est exprimé dans le mésenchyme métanéphrotique et son expression augmente au fur et à mesure que le mésenchyme s'involve autour du bourgeon urétéral. Il est alors exprimé en très grande quantité dans les podocytes des glomérules. Ce gène joue un rôle dans la régulation de *Gdnf*. En effet, *Wt1* est à l'origine d'une stimulation du facteur *Vegfa* dans les angioblastes qui permet à son tour de stimuler l'expression de *Pax2* et de *Gdnf* (44).

La voie *Ret/Gdnf* permet donc le positionnement d'un bourgeon urétéral unique, sa croissance délimitée dans une zone précise puis sa ramification. En se basant sur les phénotypes et les motifs d'expression des mutants, les principaux gènes régulateurs de la néphrogenèse peuvent être classés en deux groupes :

- Les gènes spécifiques au mésoderme intermédiaire selon l'axe médiolatéral : *Pax2/8*, *Lim1* et *Osr1*
- Les gènes spécifiques au mésoderme intermédiaire selon l'axe antéro-postérieur : le groupe *Eya1* et *Wt1*

c. La famille de gènes *Wnt*

Plusieurs gènes de la famille *Wnt* sont exprimés dans les domaines du bourgeon urétéral. Les gènes *Wnt -9b* et *Wnt -11* sont notamment exprimés dans des domaines uniques du rein en formation chez des souris (45). Il a d'ailleurs été montré que l'expression du facteur *Wnt -11* est limitée à l'extrémité du bourgeon urétéral. Le profil d'expression de *Wnt -11* à la pointe du bourgeon sert ensuite de guide directeur au profil d'expression de *Ret*. Un autre gène

de la famille *Wnt* est également impliqué dans le développement rénal, le gène *Wnt 4*. Celui-ci sera abordé plus en détails par la suite.

d. Autres facteurs

D'autres facteurs, dont le mécanisme n'est pas encore élucidé, sont aussi impliqués dans la régulation du bourgeon urétéral, notamment la protéine *Shh*, le facteur d'apoptose *p53* et la paire de facteurs *Fgf7/Fgf10*. Chacune de leur expression a été mise en évidence dans le bourgeon urétéral et leur mutation semble induire la formation de reins hypoplasiques voire une agénésie rénale (46). Un autre exemple est le gène *Sall*, requis pour l'induction du mésenchyme métanéphrotique et la pénétration du bourgeon urétéral. Néanmoins, son mécanisme précis reste encore inconnu (35).

3. Les facteurs régulateurs de la maturation du néphron

Le mésenchyme métanéphrotique induit se rassemblant autour des extrémités du bourgeon urétéral peut générer différents types de cellules épithéliales du néphron. Cependant, toutes les cellules du mésenchyme métanéphrotique ne deviennent pas des cellules épithéliales. Certaines cellules gardent leur nature mésenchymateuse et restent des cellules interstitielles du stroma entre les tubules. La transformation du mésenchyme métanéphrotique en épithélium doit donc être régulée afin d'avoir un équilibre entre les populations épithéliales et non-épithéliales.

a. Le gène *Wnt 4*

Le gène *Wnt4* est un autre gène de la famille *Wnt* qui est impliqué dans la formation de l'épithélium du métanéphros. Une étude a démontré que *Wnt 4* s'exprime dans le territoire métanéphrotique, notamment dans les tubes métanéphrotiques en forme de "virgule" et de "S".

Chez des souris mutantes nuls *Wnt 4*, une agénésie rénale est présente. De plus, le mésenchyme métanéphrotique reste globalement indifférencié malgré l'expression de *Pax2*. L'expression de *Pax8* y est absente et s'accompagne d'une absence de formation de cellules épithéliales. Ces résultats montrent que *Wnt 4* est nécessaire pour la transition du mésenchyme en phénotype épithélial (47).

b. Le gène *Bmp7*, régulateur de la transition mésenchymo-épithéliale

Le gène *Bmp7* code pour un facteur de croissance du même nom exprimé pendant l'induction du rein embryonnaire. Une étude a montré que *Bmp7* s'exprime dans le canal mésonéphrotique, les tubules mésonéphrotiques puis dans des territoires métanéphrotiques similaires à ceux de *Wnt 4* (48).

La délétion du gène *Bmp7* chez des mutants murins entraîne ainsi un arrêt du développement rénal et des reins rudimentaires qui finissent par aboutir à la mort de l'individu (49). *Bmp7* inhibe l'apoptose du mésenchyme métanéphrotique non induit. Cela permet de maintenir la capacité du mésenchyme à répondre aux signaux d'induction et de renouveler les populations de cellules épithéliales précurseurs, tout en augmentant la population de cellules du stroma.

Chez les souris mutantes *Bmp7*, il existe une expression des marqueurs d'induction du mésenchyme (*Pax2*, *Pax8*, *Ret*, *Wtn4*) mais en quantité réduite. Les deux facteurs régulateurs *Wtn4* et *Bmp7* semblent donc être des facteurs régulateurs de la transition mésenchymo-épithéliale nécessaire à la maturation du néphron qui agissent après l'induction initiale du mésenchyme.

4. Les gènes régulateurs de la vascularisation et ramification du glomérule

Des angioblastes entourent le mésenchyme métanéphrotique et expriment le récepteur *Flk1*, récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial *Vegf*. Ces cellules interviennent dans la formation des boucles capillaires dans les touffes glomérulaires. Le facteur *Vegf* est exprimé dans les podocytes. La stimulation des angioblastes par *Vegf* maintiendrait l'expression de *Pax2* dans le mésenchyme métanéphrotique. Le mécanisme paracrine n'est cependant pas encore connu (35). Des souris mutantes nulles de *Vegf* naissent avec des reins ne possédant pas de barrière de filtration en raison d'un défaut de migration et de différenciation des cellules endothéliales (50).

5. Le rôle des micro-ARN

Les micro-ARN (ARNmi) sont des petites molécules monocaténares d'ARN capables de se lier à des séquences complémentaires de molécules d'ARNm. Ils sont produits à partir de précurseurs d'ARN et coupés grâce à l'enzyme *Dicer*. Un micro-ARN se lie à une ou plusieurs protéines permettant au complexe créé de se lier à n'importe quelle molécule d'ARNm afin de la dégrader ou de bloquer sa traduction (51). Les ARNmi aident à la régulation de l'expression génique de chaque cellule, notamment en jouant un rôle régulateur dans la coordination du minutage de la néphrogenèse en influençant les différents facteurs de transcription.

En effet, une étude a montré qu'éliminer l'enzyme *Dicer* (à l'origine des ARNmi) dans le mésenchyme métanéphrotique induit une diminution de la quantité de facteurs de transcription clefs tels que *Pax2*, *Wt1*, *Six2*, *Sall* dans les cellules progénitrices rénales. Cela induit également une augmentation de la protéine pro-apoptotique *Bim*. Cette mutation entraîne par la suite de sévères défauts de développement rénal (52). Les ARNmi influencent également la voie *Ret/Gdnf*: une délétion de l'enzyme *Dicer* est à l'origine d'une diminution de *Wnt11* et de *Ret* aboutissant à un phénotype anormal. Il en est déduit que *Dicer* régule cette voie de signalisation en influençant les microARN dépendant de *Dicer* (53).

Certains ARNmi permettent la régulation des facteurs clefs de la néphrogenèse. Par exemple, le microARN *miR-30a-5p* cible et inhibe *Lim1*, permettant de réguler sa quantité pour la formation et la différenciation des néphrons (54). D'autres ARNmi sont à l'origine d'une inhibition des facteurs de transcription, à l'origine d'anomalies de développement. C'est notamment le cas du microARN *mi-74a* qui inhibe la prolifération des cellules souches métanéphrotiques en ciblant in vitro le gène *Wt1* (17).

Les microARN jouent donc un rôle critique régulateur de la survie des lignées cellulaires dans l'organogenèse précoce du rein. Mais leur rôle dans la néphrogenèse est encore loin d'avoir été totalement élucidé. Nombreux sont les mécanismes individuels à ne pas avoir été découverts.

D. Les causes d'anomalies de développement rénal fœtal

Les variations génétiques et les changements dans l'environnement fœtal sont les facteurs majeurs contribuant aux anomalies rénales de développement.

1. Les variations génétiques

Seul un aperçu global des différentes mutations génétiques impliquées dans les anomalies de développement rénal sont abordées ici. Chaque mutation responsable d'une maladie congénitale liée au développement est abordée plus en détail dans chaque partie associée.

Les études pour mettre à jour les causes génétiques de CAKUT reposent sur le séquençage de génomes entiers et de gènes candidats, ainsi que des analyses de liaison à l'échelle du génome. Les analyses de la variabilité du nombre de copies d'un même gène sont également incluses. A l'heure actuelle, la majorité des causes de CAKUT ne peuvent pas encore être expliquées par des causes monogéniques. Que ce soit chez le chien ou chez l'Homme, le diagnostic génétique reste un défi en raison de l'hétérogénéité génétique et phénotypique ainsi que de la pénétrance génétique incomplète pouvant être observées chez les individus atteints (55).

2. Les facteurs de l'environnement fœtal

Nombreux sont les facteurs environnementaux qui peuvent influencer le développement rénal. Diverses études ont été menées sur des modèles expérimentaux murins, mais les résultats en découlant restent pour la plupart des hypothèses pour les autres mammifères. Elles ont montré que l'exposition à différents agents durant la gestation affecte le développement rénal, notamment en diminuant le nombre de néphrons et en favorisant l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte (56).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme à risque pour la néphrogenèse chez l'Homme, notamment la malnutrition maternelle, un apport sanguin placentaire inadéquat, le diabète gestationnel, les glucocorticoïdes, la nicotine, l'alcool, un apport en vitamine A inadéquat et l'exposition maternelle à certains médicaments (17). Aucune étude n'a encore été effectuée sur l'espèce canine. Néanmoins, on peut émettre l'hypothèse que les résultats obtenus sur des modèles humains et murins sont également transposables, au moins en partie, pour le chien.

L'alimentation maternelle joue un grand rôle dans le développement embryonnaire. Deux facteurs majeurs ont été mis en évidence comme influençant grandement la néphrogenèse chez les mammifères tels que l'Homme et la souris.

a. La vitamine A

Chez les mammifères, le développement des reins est dose-dépendant. Ce rétinol permet de maintenir l'intégrité des épithélium lors de l'embryogenèse et est un facteur régulateur de l'induction néphrogénique et de la ramification du bourgeon urétéral (57, 58). Des études humaines et sur des modèles de rattes gestantes ont démontré les effets nocifs d'un mauvais apport de vitamine A au fœtus (59, 60). Ainsi, un excès de vitamine A altère l'expression de gènes homéobox ou modifie la signalisation intercellulaire des facteurs de croissance du rein, aboutissant à des anomalies de développement. Un déficit de vitamine A inhibe le développement du métanéphros (61).

b. Le régime maternel faible en protéines

Une expérimentation sur des rattes a mis en évidence qu'une restriction protidique dans le régime de la mère induit une hypoplasie rénale avec un nombre insuffisant de néphrons, associée à une déplétion apoptotique des cellules mésenchymateuses au niveau du métanéphros (61). Une autre étude sur des souris a montré que ce régime faible en protéines affecte également le système rénine-angiotensine du rein, les embryons montrant alors des signes de développement rénal anormal (62).

Les ARNm semblent impliqués dans l'action de ce régime alimentaire. Une étude sur des rats a mis en évidence une quantité diminuée de certains ARNm dans les glomérules rénaux des embryons (63). Néanmoins, il n'y a pas encore d'explication du lien entre le dérèglement de ces ARNm et l'apport maternel protéique faible

c. Les substances médicamenteuses

La plupart des médicaments administrés à la mère traversent le placenta et peuvent donc avoir des effets sur l'embryon. Plusieurs médicaments ont été relevés comme étant tératogènes et ayant un effet sur la néphrogenèse. La liste est longue ; on peut notamment relever les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IECA) et les anti-épileptiques.

Les IECA, utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, modifient la voie de signalisation de l'angiotensine qui joue un rôle capital dans le développement normal de l'appareil urinaire (61). Le valproate, un anti-épileptique, a également été identifié comme responsable de malformations rénales chez l'Homme lorsque celui-ci est administré à la mère (64).

II. LA DYSPLASIE RENALE

A. Présentation

La dysplasie rénale est une affection congénitale et irréversible, caractérisée par le développement désorganisé du parenchyme rénal en raison d'un développement rénal perturbé. Le rein présente alors des structures inappropriées pour un rein définitif. A terme, elle peut conduire à une insuffisance rénale chronique qui est généralement mortelle chez le chien.

1. Chez le chien

La dysplasie rénale est une affection rare chez le chien mais reste une cause courante d'insuffisance rénale chez les jeunes chiens (65). C'est d'ailleurs l'insuffisance rénale qui permet de mettre en évidence la dysplasie rénale dans cette espèce, chez qui l'affection est le plus souvent une découverte post-mortem. Les premiers cas de dysplasie rénale mis en évidence datent des années 1970 et sont des découvertes post-mortem chez des jeunes chiens décédés d'insuffisance rénale (65).

La dysplasie rénale est suspectée d'avoir une occurrence familiale voire héréditaire chez plusieurs races où de nombreux cas ont été répertoriés, notamment le Lhasa Apso, le Shih Tzu, le Terrier irlandais à poil doux (66), le caniche (67), le Malamute (68, 69), le Golden Retriever (70), le Chow Chow (71), le chien d'élan Norvégien, le Cocker Spaniel, le Samoyède, le Keeshung, le Bedlington Terrier et le Kooikerhondje (72–74). D'autres cas, plus anecdotiques ont été répertoriés pour d'autres races, comme le Teckel miniature (75), le chien de Rhodésie à crête dorsale (76), le Welsh Corgi Pembroke (77), le Cavalier King Charles (78), le Beagle (79), le Boxer et le Haarier finnois (80), le berger de Brie (81), le caniche nain (82), le Bullmastiff (83) ou encore Labrador (84). Un cas a même été enregistré chez un chien bâtard, croisé de plusieurs races (85).

La dysplasie rénale a une prévalence de 85% chez les Shih-Tzu en Amérique du Nord mais la sévérité de cette affection est très variable. Seul un petit effectif a une forme sévère et seulement 5 à 10 % développent une insuffisance rénale chronique (86).

2. Chez l'Homme

La dysplasie rénale est une affection congénitale courante chez l'Homme avec 1 cas sur 5000 naissances (1, 87). C'est la cause la plus commune d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant avec une incidence de 34 %. L'atteinte est bilatérale dans 61 % des cas. Il existe une forme de dysplasie rénale extrême, la dysplasie multikystique rénale. Le rein atteint est totalement remanié, sans néphrons et caractérisé par des gros kystes et ne doit pas être confondu avec la polykystose rénale. Cette dysplasie est unilatérale dans 75 % des cas avec une atteinte du rein gauche dans 53 % des cas. Elle touche le plus souvent les mâles (60 % des cas). La forme bilatérale est rare et à chaque fois létale. Dans presque 73 % des cas, ce type

de dysplasie s'accompagne d'anomalies de l'appareil uro-génital, par exemple une dilatation urétéro-pyélocalicielle ou de la valve de l'urètre postérieure (88).

La dysplasie rénale peut être associée à différents syndromes chez l'Homme, comme le syndrome de Meckel*¹, le syndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich*, le syndrome de Prune-Belly*, le syndrome rein-colobome* ou encore le syndrome de VATER*. Ces cas restent beaucoup plus rares qu'une dysplasie rénale seule, avec par exemple une incidence de 1/40 000 naissances pour le syndrome de Prune-Belly, de 0,02 à 1,1/10 000 naissances pour le syndrome de Meckel et de 16/100 000 pour le syndrome de VATER (89). Aucun cas de dysplasie rénale associé à des syndromes plus généraux n'a encore été répertorié chez le chien.

B. Etude étiologique

La pathogénie complète de la dysplasie rénale n'est pas encore élucidée. Certains pensent que cette affection est due à une obstruction urétérale précoce in utero en raison d'une anomalie d'écoulement des urines fœtales. D'autres pensent que cette affection est due à un défaut d'induction des néphrons en raison d'une inactivité ou une anomalie de bourgeonnement du bourgeon urétéral à partir du conduit mésonéphrotique (89–91). Peu d'éléments ont été mis en évidence chez le chien, beaucoup plus chez l'Homme chez qui la dysplasie rénale multikystique est la plus étudiée en raison de sa grande incidence.

1. La composante génétique

a. Mode de transmission

La dysplasie rénale est une maladie congénitale. Bien que la pathogénie ne soit pas encore complètement élucidée chez le chien et chez l'Homme, il a été avancé une composante génétique dans la déclaration de cette maladie.

Le mode de transmission de la dysplasie rénale chez le chien est difficile à établir. En effet, nombreux sont les cas sporadiques au sein d'une même race qui sont observés sans que d'autres individus de la même famille soient atteints. On se demande alors si les cas reportés sont des cas de dysplasie acquise ou héréditaire.

Néanmoins, cette maladie est supposée familiale chez plusieurs races. Une étude de 1998 sur trois chiots Kooikerhondje a émis l'hypothèse d'une forme familiale chez cette race (72). En effet, la race Kooikerhondje est une race très rare avec un petit pool génétique. Le fait que trois chiens de la même race soient atteints de dysplasie rénale laisse penser que la dysplasie est une maladie rénale familiale pour cette race. Cette hypothèse de maladie rénale familiale a également été émise pour d'autres races : le Terrier irlandais à poil doux, le grand caniche, le Malamute, le Golden Retriever, le Chow Chow (71), le chien d'élan Norvégien, le Cocker Spaniel, le Samoyède, le Keeshung et le Bedlington Terrier (65, 73, 74).

¹ Tous les syndromes portant ce signe (*) sont décrits dans l'annexe.

L'hypothèse de maladie héréditaire a été avancée en étudiant les pedigrees de deux races : le Shih-Tzu et le Lhasa Apso. Un mode de transmission lié au sexe a été rapidement exclu (92). Selon une étude suédoise de 1990 sur une colonie de Shih Tzu porteurs de l'affection, la dysplasie rénale serait une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive pour cette race (93). De plus, tous les chiens atteints ont des parents sains, ce qui exclut une hérédité simple dominante. Un autre étude, menée sur des Lhasa Apso en 1982, suggère également une hérédité simple récessive chez cette race.

Néanmoins, aucune étude n'a encore permis de conclure à une hérédité avec une seule paire de gènes récessifs. Il se pourrait que la dysplasie rénale implique plusieurs paires de gènes récessifs, en raison de son incidence très faible dans la population canine (moins de 1%) (93).

L'étude génétique de la dysplasie rénale chez le chien reste complexe en raison de l'expression variable de l'affection chez le chien. Nombreux sont les chiens qui peuvent être porteurs d'un gène à l'origine de la dysplasie mais qui n'expriment pas de signes cliniques. Il se pourrait de plus que la pénétrance des gènes en cause ne soit pas complète, ce qui complexifie le processus d'étude. Une autre étude sur les Shih-Tzu basée sur l'analyse de pedigrees de 143 chiens sur dix ans a conclu à une transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète de 5 à 10 %. Le mode de transmission ne suit pas une hérédité mendélienne simple (86). La pénétrance incomplète peut être due à une variation dans l'expression d'un gène ou bien à une perte partielle de la fonction d'une protéine.

Récemment, une nouvelle étude des Boxer atteints de dysplasie a conclu à une probable hérédité autosomique récessive après analyse de pédigrée (94). Néanmoins, l'auteur n'exclut pas un mode de transmission plus complexe, ce qui concorde avec les résultats de l'étude sur les Shih Tzu de *Bovee*.

En raison du caractère familial de la maladie dans de nombreuses races, la transmission héréditaire est suspectée pour l'ensemble de l'espèce canine. Les tests ADN pour cette affection n'étant pas encore disponibles, il est recommandé aux éleveurs d'écarter les animaux atteints et de considérer leurs parents et les membres de la portée comme potentiellement porteurs d'une mutation.

Chez l'homme, la plupart des cas sont sporadiques ; certains sont familiaux avec la présence de familles multiplexes, surtout pour la dysplasie rénale multikystique (91). Le mode de transmission semble être autosomique dominant à pénétrance incomplète (55). Les cas de dysplasie rénale associée à un syndrome général sont à transmission autosomique récessive (95).

b. Les facteurs génétiques

Bien que les études montrent qu'il y ait une composante génétique à la dysplasie rénale chez le chien, son origine est encore loin d'avoir été résolue. Une seule étude datant de 2011 a pour l'instant essayé de chercher l'origine génétique de cette affection chez l'espèce canine (96).

i. Le gène Cox-2 chez le chien

Whiteley a étudié le gène *Cox-2* chez le chien après avoir réalisé que des souris mutantes *knock-out Cox-2* expriment un phénotype très similaire à celui des chiens dysplasiques rénaux. Des variants alléliques de *Cox-2* ont été découverts chez les chiens atteints de dysplasie rénale. Grâce au séquençage du gène canin, il a été mis en évidence qu'il n'y pas de mutations dans la région codant pour *Cox-2* mais qu'il y a des délétions et des insertions de paires de GC juste en amont du site de traduction ATG. Ces séquences influencent l'expression de *Cox-2* et expliqueraient le mode d'hérédité et la variabilité de phénotypes. *Whiteley* a de plus corrélé la présence de ces mutations alléliques à la présence de la dysplasie rénale par analyse de pedigrees chez le Lhasa Apso. Il en a été conclu une cohérence avec un mode de transmission autosomique dominant avec une pénétrance d'environ 10 % chez cette race. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par *Bovee* (86, 96, 97).

Néanmoins, le rôle de *Cox-2* dans la néphrogenèse et donc dans la mise en place de la dysplasie n'est pas encore connue. Chez l'Homme, aucun travail ne fait encore mention de l'implication de *Cox-2* dans la dysplasie rénale.

ii. Des variants des gènes de la néphrogenèse

Les travaux de recherche sur le fonctionnement moléculaire de la dysplasie rénale humaine ont débuté dans les années 50 avec les recherches de Clifford Grobstein. L'hypothèse pathogénique principale chez l'Homme est un déficit d'induction des néphrons en raison d'une inactivité ou une anomalie de bourgeonnement du bourgeon urétéral à partir du conduit mésonéphrotique (89). Plusieurs études ont permis de découvrir des mécanismes génétiques à l'origine de la dysplasie rénale en étudiant les gènes impliqués dans la néphrogenèse.

Des analyses immunohistochimiques ont permis de mettre en évidence l'expression de plusieurs gènes anormaux. Il a été mis en évidence l'expression de *Pax2* et de *Bcl2* dans le parenchyme rénal dysplasique au niveau des structures anormales immatures tandis que l'expression de *Wt1* est diminuée (89). Or, l'expression de *Wt1* implique l'induction précoce du mésenchyme rénal et de la production des facteurs de croissance qui peuvent à leur tour stimuler la croissance des bourgeons urétéraux. L'expression de *Pax2* implique l'induction tardive qui permet la conservation du mésenchyme métanéphrotique en épithélium des néphrons. *Wt1* a une action de régulation de *Pax2*. *Bcl2* est un facteur de survie qui protège la différenciation des cellules de l'apoptose cellulaire.

La persistance de structures immatures et la formation de kystes dans le cas de la dysplasie multikystique rénale seraient alors due à l'expression persistante de *Pax2* et *Bcl2* à l'origine d'une prolifération continue et d'une diminution de l'apoptose des épithélia immatures. Cette hypothèse est renforcée par les résultats obtenus sur des souris mutantes *Pax2* (29). Les souris homozygotes nulles ne développent pas de reins car le bourgeon urétéral ne s'est pas ramifié. Les souris hétérozygotes développent des reins dysplasiques.

iii. Le rôle de p53

Une deuxième hypothèse est l'implication de *p53* dans la mise en place de la dysplasie rénale. Une étude sur des souris mutantes *p53* a montré une association entre *p53* et *Pax2* pendant la néphrogenèse (98). Les individus homozygotes nuls développent des reins dysplasiques ou hypoplasiques et expriment une plus faible quantité de *Pax2*. De plus, la réduction du gène *p53* amplifie l'hypoplasie rénale chez les souris mutantes hétérozygotes *Pax2*. La dysplasie rénale pourrait donc être due à une mutation seule de *Pax2* ou à une mutation conjointe de *p53* et *Pax2*.

iv. Les gènes à l'origine des syndromes

D'autres mutations plus anecdotiques existent lors de dysplasie rénale dans un contexte de syndrome avec une mutation du gène *Chrm3* dans le cas du syndrome Prune Belly*, du gène *Fras1* pour le syndrome de Fraser*, du gène *Eya1*, *Six1* et *Six5* pour le syndrome branchio-oto-rénal*. Le syndrome de colobome rénal résulte également d'une mutation de *Pax2* (55).

2. La composante environnementale

Chez l'Homme, les nombreux cas rapportés de dysplasie multikystique rénale tendent à montrer que cette dysplasie est multifactorielle avec des facteurs génétiques et environnementaux. Il y a notamment un risque augmenté de dysplasie multikystique rénale en cas d'exposition foetale à des médicaments anti-épileptiques (comme le phénobarbital ou la carbamazépine) ou en cas de diabète gestationnel (91). Chez le chien, des agents tératogènes ou des virus, comme l'herpesvirus canin peuvent également être à l'origine de dysplasie rénale (99).

3. L'épigénétique

L'épigénétique fait référence à des modifications de l'expression des gènes sans en modifier la séquence nucléotidique. Les modifications épigénétiques sont susceptibles d'être un mécanisme favorisant l'association entre les facteurs génétiques et environnementaux et expliquerait la pénétrance incomplète de la dysplasie rénale chez l'Homme et le chien (55).

C. Etude anatomo-pathologique

1. Lésions macroscopiques

a. Aspect macroscopique du rein

Chez le chien, la dysplasie rénale peut être unilatérale ou bilatérale. Dans les deux cas, les reins atteints sont de petite taille, fermes, de couleur pâle avec une perte de la limite cortico-médullaire. Le parenchyme cortical présente des zones hétérogènes. La capsule peut être très adhérente avec une surface subcapsulaire granuleuse ou nodulaire. Les glomérules sont parfois particulièrement visibles, en forme de granules gris blanchâtre. Des travées fibreuses s'étendant du cortex jusqu'à la médulla sont souvent présentes (*figure 5*). Dans de nombreux cas, des kystes de différentes tailles (1 à 3 mm de diamètre) sont observés en coupe sagittale dans le cortex et dans la médulla externe (72, 73, 100–102). Dans de rares cas, le rein dysplasique peut être augmenté de taille, en raison d'une hydronéphrose associée (84).



*Figure 5 - Photo de reins dysplasiques chez un Welsh Corgi Pembroke avec plusieurs kystes dans le parenchyme rénal ;
L = gauche et R = droit
(D'après Trung et al. (77))*

Chez l'homme, l'aspect macroscopique des reins dépend du type de dysplasie, aplasique ou kystique. Dans le cas de la dysplasie aplasique, les reins sont de petite taille, fermes, rudimentaires et peu reconnaissables, comme chez le chien (89). Dans le cas de la dysplasie multikystique, les reins sont de petite taille et présentent souvent des kystes rénaux de taille inégale, juxtaposés, non communicants avec une paroi fine (*figure 6*). Les kystes sont répartis aléatoirement et donnent un aspect irrégulier au rein. La limite cortico-médullaire est également absente (88).

Que ce soit chez l'Homme ou le chien, l'aspect macroscopique des reins dysplasiques est difficilement différenciable de celui de rein atteint de maladie rénale chronique. Ils ressemblent souvent à des reins d'individus âgés atteints d'insuffisance rénale terminale (90). Ce sont les lésions microscopiques qui permettent de correctement identifier la dysplasie rénale.



Figure 6 - Photo d'un rein dysplasique multikystique humain (D'après Fremont B., clinique chirurgicale infantile, CHU de Rennes) (1)

b. Lésions de l'appareil uro-génital

Chez l'Homme, 90 % des cas de dysplasie rénale sont associés à une anomalie de l'appareil uro-génital (90). L'anomalie la plus commune est l'obstruction urétérale. Il peut également être observé une obstruction de la jonction urétéro-pelvienne, une atrésie urétérale ou encore des uretères ectopiques (89).

Chez le chien, la dysplasie rénale est rarement associée à des anomalies de l'appareil uro-génital. Quelques rares cas ont été rapporté dans la littérature, par exemple le cas d'un Shih Tzu atteint de dysplasie rénale associé à une agénésie vaginale caudale (103), d'un Bichon Frisé atteint de dysplasie rénale associée à une ectopie urétérale bilatérale et une urolithiase (104) ou d'un Husky atteint de dysplasie rénale associée à une ectopie urétérale bilatérale (105).

c. Lésions d'autres organes

Certains chiens développent des lésions sur des organes autres que l'appareil uro-génital. Parmi ces lésions, il a été noté une gastrite hémorragique, des calcifications métastatiques, des ulcérations buccales, une augmentation de taille de la parathyroïde ou encore une ostéodystrophie fibreuse de la mâchoire (73, 106). Ces lésions sont les conséquences indirectes de l'insuffisance rénale chronique. Des lésions anténatales maternelles peuvent également être présentes avec la mise en évidence d'un oligoamnios chez les femmes enceintes (89).

2. Lésions microscopiques

a. Localisation des lésions

Histologiquement, trois types de dysplasie rénale se distinguent en fonction de leur localisation (72) :

- Le type “diffus” : la zone dysplasique implique le rein entier ;
- Le type “segmentaire” : la zone dysplasique implique seulement une portion du rein ;
- Le type “focal” : le rein est un mélange de zones normales et de zones dysplasiques.

Chez le chien, les lésions microscopiques sont généralement focalement distribuées sur le rein. Au contraire, chez l’Homme, les cas de dysplasie rénale focale sont rares. La dysplasie rénale est généralement diffuse (72) mais les cas de dysplasie rénale segmentaire existent, avec une prévalence de 4% chez les enfants atteints d’une dysplasie rénale multikystique (107, 108).

b. Les types de lésions chez le chien (100)

Une étude publiée en 1987 par *Picut et Lewis* classe les lésions microscopiques de la dysplasie rénale chez le chien en 3 grands groupes : les lésions primaires, les lésions compensatrices et les lésions dégénératives et inflammatoires. Cette classification est depuis utilisée comme norme pour détecter la dysplasie rénale chez le chien.

i. Lésions microscopiques primaires

Il existe cinq lésions primaires caractéristiques de la dysplasie rénale. Elles ne sont pas forcément toutes observées chez un chien atteint de dysplasie rénale.

- La différenciation asynchrone est la présence de glomérules et/ou tubules foetaux (immatures) dans le tissu rénal mature.

Ces glomérules et tubules immatures sont regroupés en segments radiaux à partir de la surface subcapsulaire jusqu’à la jonction cortico-médullaire. C’est la lésion microscopique la plus courante observée chez le chien. Le pourcentage de glomérules immatures dans le rein atteint permet de déterminer la sévérité de la dysplasie rénale. S’il y a plus de 25 % de glomérules immatures, le chien a une forme sévère de dysplasie rénale et développe rapidement une insuffisance rénale terminale. S’il y a entre 10 et 25 % de glomérules immatures, la forme est modérée mais le chien montre quand même des signes d’insuffisance rénale au cours de sa vie. S’il y a moins de 10 % de glomérules immatures, la forme est légère voire asymptomatique (86, 109). La présence de glomérules foetaux dans le rein dysplasique est en faveur de l’hypothèse d’un défaut d’induction et d’une différenciation incomplète du métanéphros (100).

- La persistance du mésenchyme primitif/indifférencié est la présence d’un mésenchyme lâche et localisé principalement dans la médulla. Il peut contenir des canaux collecteurs kystiques dilatés entourés d’un épithélium aplati.

- La persistance des canaux métanéphrotiques est la présence de canaux composés d'un épithélium cylindrique pseudostratifié dans la médulla.
- L'épithélium tubulaire atypique est un épithélium qui entoure les canaux collecteurs et les tubules corticaux et composé de cellules cuboïdes ou squameuses.
- La métaplasie dysontogénique est la présence d'éléments de nature osseuse au sein du cortex. De rares cas sont caractérisés par une métaplasie cartilagineuse.

ii. Lésions microscopiques compensatrices

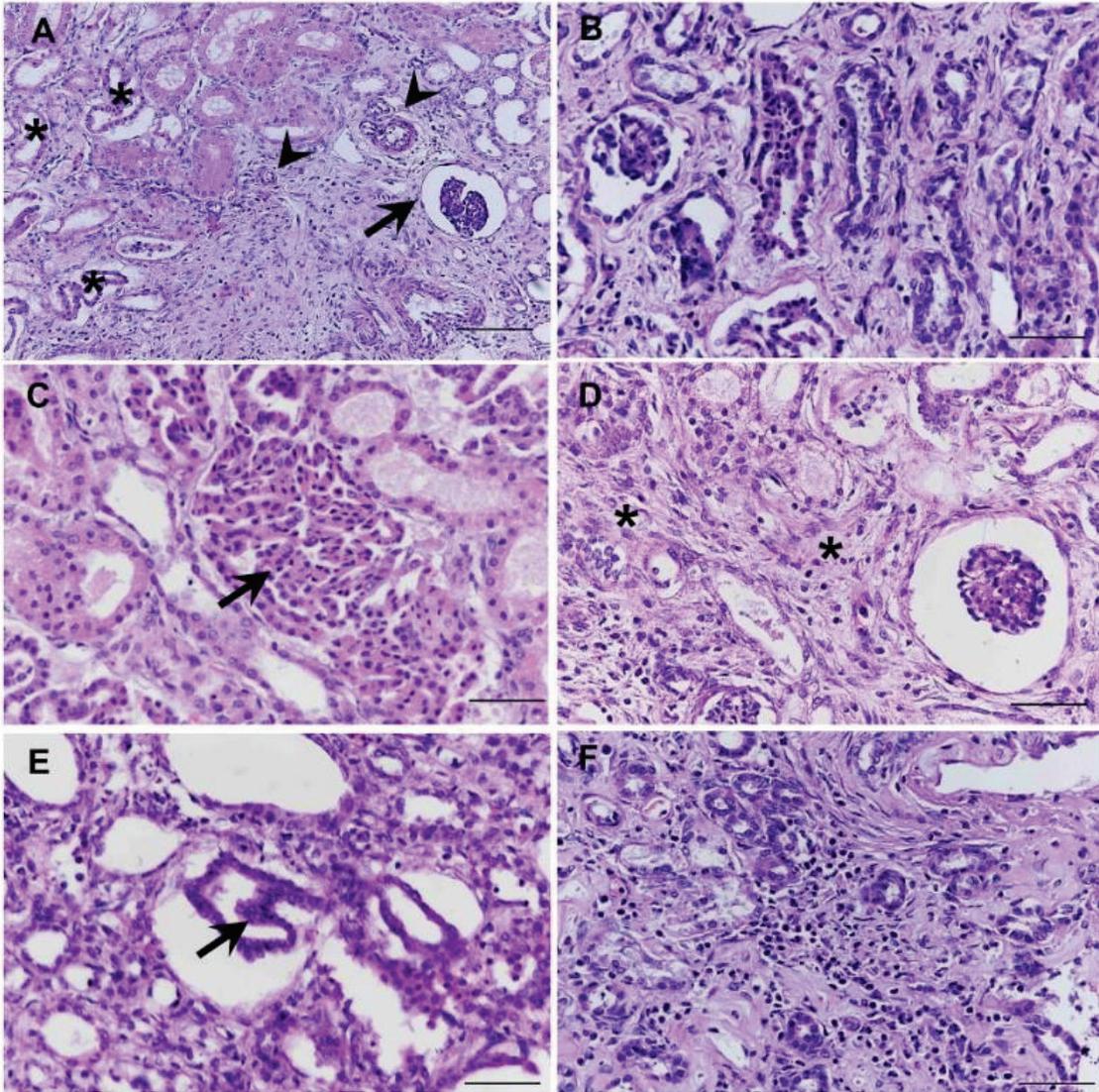
Les lésions compensatrices sont une hyperplasie et une hypertrophie des glomérules et des tubules, caractérisées par une hyperplasie des cellules mésangiales, des foyers de tubules corticaux dilatés entourés d'un épithélium cuboïde hypertrophique.

iii. Lésions microscopiques inflammatoires et dégénératives

Les lésions inflammatoires et dégénératives sont une fibrose interstitielle, une néphrite ou une pyélonéphrite tubulo-interstitielle, une prolifération d'artéριοles, une minéralisation dystrophique, une atrophie glomérulaire kystique, des tubules micro-kystiques et une lipidose glomérulaire. La fibrose interstitielle, quand elle est présente, se situe toujours dans les zones corticales des néphrons immatures. Elle peut également se situer en zone médullaire ; dans ce cas, la fibrose est particulièrement sévère à la jonction cortico-médullaire. La lipidose glomérulaire est la lésion dégénérative la plus rare.

Les lésions de dysplasie rénale sont individus-dépendantes et dépendent des remaniements dégénératifs secondaires dus à l'insuffisance rénale chronique (72). Les lésions inflammatoires et dégénératives masquent donc parfois les lésions primaires dans les cas les plus sévères.

L'ensemble de ces lésions sont illustrées sur la figure 7.



*Figure 7 - Coloration Hémalun-Eosine de biopsies rénales montrant les lésions histologiques de dysplasie chez un Welsh Corgi Pembroke
échelle = 50 μ m
(D'après Trung et al. (77))*

Photo A : Glomérules immatures (flèche), tubules immatures (astérisque) et artérioles prolifératives (tête de flèche) dans la zone cortico-médullaire. Photo B : Canaux métanéphrotiques avec épithélium pseudostratifié hyperchromatique, entourés de fibrose interstitielle et d'un mésenchyme lâche. Photo C : Epithélium atypique avec cellules cuboïdes adénomateuses (flèche) Photo D : Mésenchyme persistant (astérisque). Photo E : Foyer de tubules corticaux avec hyperplasie des cellules épithéliales (flèche). Photo F : Néphrite lymphoplasmatique interstitielle modérée

c. Les lésions chez l'Homme

Les caractéristiques microscopiques sont différentes chez l'Homme. Il est observé (89, 110)

:

- Des tubules primitifs avec un collier fibromusculaire, parfois kystiques, composés d'un épithélium différencié. Le collier fibromusculaire est composé de cellules fusiformes disposées autour du canal primitif. Cette caractéristique n'a encore jamais été observée chez le chien (100).

- Une désorganisation lobaire avec une jonction cortico-médullaire incomplète ou anormale ;
- Une diminution du nombre de néphrons matures ;
- Une métaplasie cartilagineuse ou osseuse, le plus souvent située dans le cortex. Cette métaplasie est plus fréquente chez l'Homme que chez le chien (111–113).
- Un épaissement de la membrane basale des tubules primitifs ;
- Un blastème nodulaire rénal.

Que cela soit chez l'Homme ou le chien, l'architecture corticale et médullaire est largement modifiée et présente des tissus rénaux non fonctionnels. La grande différence avec le chien est que le rein dysplasique humain ne présente pas de glomérules ou tubules immatures. Cela renforce le débat de plusieurs hypothèses à l'origine de la dysplasie rénale chez l'Homme. Des lésions inflammatoires peuvent être observées, notamment une pyélonéphrite secondaire à un reflux ou à une obstruction du bas appareil urinaire. Le rein controlatéral sain peut présenter une hypertrophie pour compenser la perte de fonction rénale.

D. Etude clinique

1. Les signes cliniques

Que ce soit chez le chien ou chez l'Homme, la manifestation des signes cliniques dépend de la sévérité de la dysplasie rénale et de la présence ou non d'anomalies uro-génitales ou de syndrome associé.

a. Chez le chien

Il existe deux types cliniques de la dysplasie rénale mis en évidence par une étude faite sur 45 Shih Tzu en 1990 (93) :

- La dysplasie rénale sévère avec des signes cliniques récents associés à des anomalies biochimiques en faveur d'une insuffisance rénale ;
- La dysplasie rénale "asymptomatique" sans signes cliniques mais avec des analyses biochimiques en faveur d'une insuffisance rénale.

Les signes cliniques associés sont ceux d'une insuffisance rénale chronique : une anorexie, une polydypsie, une polyurie, des vomissements récurrents, de la diarrhée plus ou moins hémorragique, une léthargie, des muqueuses pâles, un retard de croissance ou encore un manque de libido (73, 81, 101). Les animaux présentent une manifestation clinique variable entre 4 semaines et 5 ans, mais la plupart se manifestent avant l'âge de 2 ans (114). Les cas cliniques répertoriés récemment concordent avec cette tranche d'âge (104, 109, 115). Une moyenne d'âge de 13 mois est observée pour le Lhasa Apso, de 9,6 mois pour le Shih Tzu (92). Dans une minorité des cas, la dysplasie rénale peut engendrer des signes cliniques d'insuffisance rénale beaucoup plus tardivement, après 7 ans (84).

b. Chez l'Homme

Chez l'Homme, les signes cliniques sont plus variés car la dysplasie rénale est souvent associée à d'autres anomalies uro-génitales. Les signes cliniques principaux sont ceux d'une insuffisance rénale chronique, auxquels peuvent s'ajouter une incontinence urinaire, des infections urinaires récurrentes, une douleur abdominale ou des écoulements vaginaux anormaux (89). L'incontinence urinaire est plus courante chez les femmes. La fonction rénale reste globalement bonne chez les enfants atteints de dysplasie rénale unilatérale contrairement aux enfants atteints de dysplasie rénale bilatérale où une insuffisance rénale finit toujours par s'installer. Il existe une dysplasie rénale asymptomatique chez l'Homme, découverte fortuitement chez l'adulte mais elle reste très rare (116–118).

2. Diagnostic

Le diagnostic de la dysplasie rénale se fait suite à la mise en évidence d'une insuffisance rénale ou lors d'investigations post-mortem. Chez l'Homme, la dysplasie rénale est très souvent diagnostiquée pendant la période anténatale lors de l'échographie de contrôle entre 20 et 22 semaines d'aménorrhée, notamment dans le cas de la dysplasie rénale multikystique (91).

Le diagnostic clinique repose sur l'anamnèse, les anomalies cliniques et de laboratoire. L'anamnèse doit être la plus précise possible afin de détecter tout signe en faveur d'une maladie rénale. Le diagnostic différentiel de la dysplasie rénale inclut une hydronéphrose, une fibrose rénale, une glomérulosclérose, une maladie rénale chronique, une maladie rénale inflammatoire et des reins terminaux (78).

a. Analyses de laboratoire

L'analyse urinaire révèle une faible densité urinaire et une protéinurie, deux signes illustrant l'atteinte rénale. La protéinurie reste variable ; une étude sur 17 chiens atteints de dysplasie a montré que la protéinurie varie entre 0,3 et 14 g/L (73, 92).

Que cela soit chez le chien ou chez l'Homme, l'analyse biochimique montre généralement une azotémie, une hyperphosphatémie, une acidose métabolique modérée, une hypocalcémie (85, 92, 101). Il est parfois rapporté une hyperglobulinémie, une hypercholestérolémie, une hyperkaliémie, une hyperamylasémie et une protéinurie (92, 119). Une hypercalcémie peut parfois être observée, due à une augmentation de la concentration de l'hormone parathyroïde circulante en raison de l'absence d'inhibition du système parathyroïde (74, 76, 92, 119–121).

L'analyse hématologique révèle une anémie arégénérative normochrome normocytaire, due à un déficit de production d'érythropoïétine, anomalie classique de l'insuffisance rénale chronique (85, 92). Aucune variation de ces paramètres n'est pour autant spécifique de la dysplasie rénale.

b. Imagerie

i. La radiographie

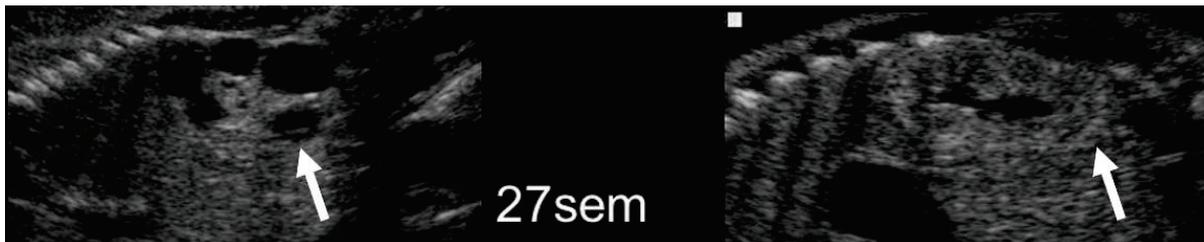
A l'examen des clichés radiographiques, les reins sont de taille diminuée (77). Cet outil est rarement utilisé dans le diagnostic.

ii. L'échographie

L'échographie est un outil de choix pour mettre en évidence des anomalies morphologiques des reins. Chez le chien, les reins ont un volume réduit et présentent deux altérations possibles (74) :

- Une limite cortico-médullaire distincte avec un cortex fin, principalement observable en vue dorsale ;
- Une limite cortico-médullaire peu distincte avec une hyperéchogénéité diffuse de la médulla, principalement observable en vue sagittale.

L'analyse échographique doit prendre en compte le statut clinique du chien (*figure 8*). Sans manifestation clinique d'insuffisance rénale, les anomalies échographiques les plus fréquemment observées sont une diminution de la distinction de la jonction cortico-médullaire et des zones hyperéchogènes médullaires multifocales ou diffuses (109). Quelques cas font état d'une hyperéchogénéité corticale, d'une jonction cortico-médullaire hyperéchogène et d'une surface irrégulière. Dans le cas où le chien présente une hypercalcémie, la zone cortico-médullaire peut être hyperéchogène. Néanmoins, ces images ne permettent pas un diagnostic définitif de la dysplasie rénale. Ces images peuvent également être compatibles avec d'autres affections, comme une fibrose rénale, une maladie inflammatoire chronique ou des reins terminaux (109, 110).



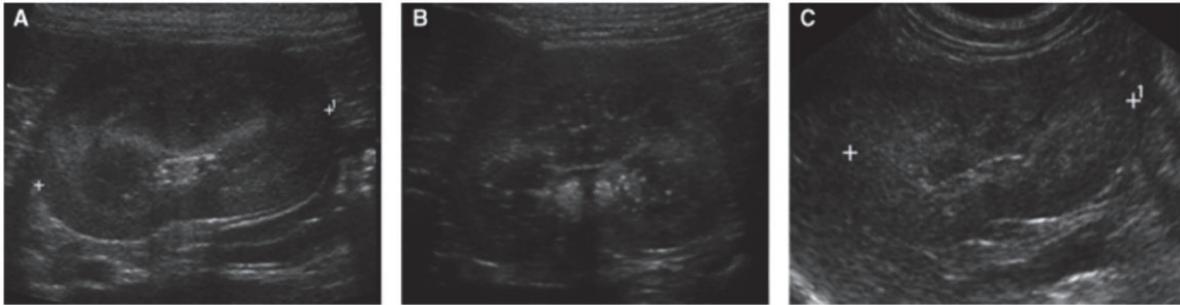
*Figure 8 - Echographie de reins dysplasiques chez un fœtus humain de 27 semaines
(D'après Aubry JP et MC)*

A gauche : rein dysplasique multikystique. A droite : rein dysplasique avec limite cortico-médullaire non-visible

Chez l'Homme, l'échographie est la plupart du temps réalisée en période anté-natale lors de l'échographie de contrôle de grossesse ; la suspicion de dysplasie rénale étant alors beaucoup plus précoce. Le rein dysplasique peut avoir plusieurs aspects échographiques (1, 88) (*figure 9*) :

- Un rein multikystique avec des kystes liquidiens de quelques mm à quelques cm de diamètre séparés par des lames tissulaires hyperéchogènes ;
- Un rein atrophié de petite taille sans différenciation cortico-médullaire ;

- Un rein hyperéchogène avec de nombreux kystes corticaux de quelques mm de diamètre ;



*Figure 9 - Echographies de reins dysplasiques en vue dorsale chez des Cairn Terriers
(D'après Seiler et al.)*

Photo A : Dysplasie modérée – zones focales hyperéchogènes dans la médulla et perte de définition de la limite cortico-médullaire. Photo B : Dysplasie légère - zones focales hyperéchogènes dans la médulla. Photo C : Dysplasie sévère – Limite cortico-médullaire non-visible et médulla hyperéchogène

L'échographie est un bon outil de suivi et permet d'évaluer l'aggravation de la dysplasie rénale pendant la période anténatale. Une étude menée sur 15 cas a montré la stabilisation de la dysplasie chez 8 fœtus et l'aggravation de celle-ci chez 7 autres (88). Chez le chien, l'échographie peut être une méthode pertinente pour le dépistage de la dysplasie rénale chez les chiens reproducteurs puisque des anomalies morphologiques sont détectables avant même la mise en place de lésions inflammatoires (109).

c. Le diagnostic de certitude : l'histologie

L'examen histologique des reins reste le gold standard dans le diagnostic de certitude de la dysplasie rénale que cela soit chez l'Homme ou chez le chien (100, 110). Elle peut se faire en post-mortem ou bien grâce à une biopsie écho-guidée. La biopsie doit inclure au minimum 100 glomérules pour être pertinente. Néanmoins, en raison du caractère souvent segmentaire de la dysplasie rénale chez le chien, la biopsie peut se révéler non-concluante. Il convient donc de faire plusieurs biopsies à différents endroits pour être sûr du diagnostic (109, 122).

d. Nouvelles techniques diagnostiques

i. L'expression immunohistochimique

Une étude datant de 2022 sur des Wesh Corgi de 3 mois a mis en évidence l'expression immunohistochimique de deux biomarqueurs dans le tissu dysplasique des reins : la protéine BCL2 qui aide à contrôler l'apoptose des cellules et joue un rôle dans la différenciation des organes et la molécule CD31 est une glycoprotéine transmembranaire qui maintient la fonction vasculaire. Le rein dysplasique exprime seulement une faible quantité de BCL2 dans les cellules épithéliales des tubules immatures, ce qui est donc indicateur de la différenciation asynchrone des néphrons. Le rein dysplasique exprime CD31 au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux et des glomérules, ce qui est donc indicateur de la prolifération des artérioles (77) (*figure 10*).

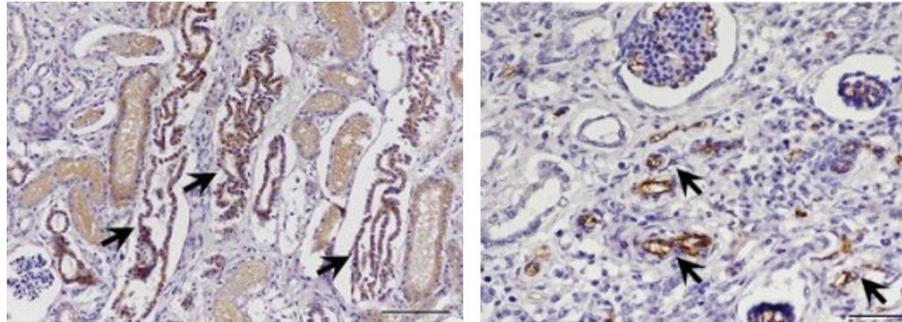


Figure 10 - Coupes histologiques de reins dysplasiques d'un Welsh Corgi Pembroke avec expression immunohistochimique des marqueurs CD31 et BCL2 (D'après Trung et al. (77))

A gauche : Expression immunohistochimique de BCL2 mettant en évidence les tubules immatures (flèche).

A droite : Expression immunohistochimique de CD31 dans les vaisseaux sanguins et de BCL2 (flèche)

Néanmoins, ces deux marqueurs ne sont pas spécifiques de la dysplasie rénale car d'autres maladies rénales ont les mêmes caractéristiques immunohistochimiques. Le diagnostic de la dysplasie rénale devrait combiner une étude histopathologique et immunohistochimique pour un résultat plus concluant.

ii. Le profil métabolique urinaire

Une étude humaine a essayé de développer un nouvel outil pour faciliter le diagnostic : l'étude du profil métabolique (123). Le profil urinaire métabolique de 72 enfants a été étudié par chromatographie couplée à une spectrométrie de masse. L'urine provenant de reins dysplasiques est caractérisée par une quantité réduite d'acylcarnitine, de xanthine et de glutamine et une quantité augmentée de diméthylguanosine, d'acide thréonique et d'acide glycérique. L'urine des reins dysplasique aurait donc un profil atypique, qui peut être un indicateur dans le diagnostic de la dysplasie rénale.

E. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la dysplasie rénale. Le traitement consiste à stabiliser la fonction rénale et limiter les conséquences de l'insuffisance rénale chronique. Il doit être adapté à la situation clinique de chaque patient.

Le traitement repose sur un régime alimentaire spécifique limité en protéines et à faible teneur en phosphore plus ou moins associé à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Selon le cas, une correction de la déshydratation et des troubles électrolytiques et acido-basiques peut être mis en place. Il faut porter une attention particulière à l'acidose métabolique, à l'hyperparathyroïde secondaire et à l'hypertension systémique chez le chiot. La phosphatémie peut également être diminuée grâce à la prise d'un chélateur de phosphate ou de calcitriol (114). Un traitement antibiotique est mis en place en cas de pyélonéphrite. Le traitement est souvent difficile et infructueux en raison de l'insuffisance rénale terminale qui finit par prendre le pas sur les traitements.

Chez l'homme, le diagnostic se faisant souvent en anténatal, l'enfant n'a pas encore développé de signes cliniques. Le traitement passe avant tout par des mesures de néphro-protections et une surveillance au long court des reins. Sont ainsi régulièrement contrôlées la pression artérielle, la protéinurie, la fonction rénale et la croissance rénale du rein controlatéral (1). Un traitement chirurgical par néphrectomie peut être envisagé si des signes cliniques apparaissent (89). Dans le cas de la dysplasie rénale multikystique, une néphrectomie précoce est même conseillée si les structures kystiques des reins ne diminuent pas d'au moins 20 % entre les deux premières échographies post-natales à 6 mois d'intervalle (124). Aucun cas de néphrectomie sur un chien atteint de dysplasie rénale n'a encore été rapporté.

Une thérapie de remplacement rénal (hémodialyse, dialyse) est également possible. Chez l'Homme, l'âge médian de mise en place de ce type de thérapie en cas de dysplasie rénale est de 16 ans mais varie grandement en raison des multiples phénotypes observés (55). Chez le chien, l'hémodialyse peut être envisagée pour améliorer la qualité de vie : un Teckel atteint de dysplasie rénale (diagnostiquée post-mortem) a pu vivre pendant plusieurs mois grâce à ce traitement après le début de l'insuffisance rénale (75).

F. Pronostic

Le pronostic et la durée de survie sont dépendants de la sévérité de la dysplasie, du reste de fonction rénale encore fonctionnelle et de la présence d'autres anomalies fœtales (78, 125). Chez l'Homme, le pronostic reste meilleur en cas de dysplasie rénale qu'en cas d'autres maladies rénales, comme la néphropathie diabétique de type 1 car la mortalité cardiovasculaire associée est plus faible (55).

G. Prophylaxie

Chez le chien, l'incidence de la dysplasie rénale peut être réduite en écartant les reproducteurs susceptibles d'être porteur d'un gène à l'origine de la dysplasie rénale. Bien qu'aucun test génétique permettant une détection précoce n'existe, tout chien provenant d'une portée contenant un cas de dysplasie rénale devrait être écarté de la reproduction par mesure de précaution. Chez l'Homme, la prévention passe par les contrôles échographiques de suivi de grossesse qui permettent le cas échéant de mettre en place des mesures rénales préventives et/ou curatives le plus tôt possible à la naissance.

BILAN : LA DYSPLASIE RENALE CHEZ LE CHIEN ET CHEZ L'HOMME

La dysplasie rénale est une maladie rénale congénitale rare qui touche de nombreuses races de chien. Malgré des similitudes génétiques et macroscopiques, la dysplasie rénale du chien présente principalement des différences histologiques avec l'Homme. L'ensemble de ces caractéristiques sont présentées dans le tableau I ci-dessous. Néanmoins, les outils diagnostics restent les mêmes avec des solutions de traitements médicaux et chirurgicaux similaires, centrés sur le ralentissement de l'insuffisance rénale ; le pronostic reposant alors sur l'étendue de la fonction rénale restante que cela soit chez le chien ou chez l'Homme.

Tableau I - Bilan comparatif des caractéristiques de la dysplasie rénale chez le chien et chez l'Homme

Epidémiologie	 Lhasa Apso, Shih Tzu, Terrier Irlandais à poil doux, Caniche, Malamute, Golden Retriever, Chow Chow, Chien d'Elan Norvégien, Cocker Spaniel, Samoyède, Keeshung, Bedlington Terrier, Kooikerhondje, Teckel miniature, Chien de Rhodésie à crête dorsale, Welsh Corgi Pembroke, Cavalier King Charles, Beagle, Boxer, Haairier finnois, Berger de Brie, Caniche nain, Bullmastiff, Labrador <hr/>  1 cas pour 5000 naissances	
	 Aucune prédisposition de sexe	 60 % de sexe masculin
Mode de transmission	  Autosomique dominante à pénétrance incomplète <i>(selon races et conditions chez l'homme)</i>	  Autosomique récessive <i>Lhasa Apso, Shih Tzu</i> <i>Si syndrome général</i>
Gènes et mutations	 <i>Cox-2, Wt1</i>	 <i>Chrm3, Eya1, Six1, Six5</i> <i>Aucune mutation mise en évidence</i>
Composante environnementale	 <i>Herpesvirus canin</i>	 Agents tératogènes Phénobarbital, carbamazépine
Aspect macroscopique	  Reins de petite taille, fermes, perte de la limite cortico-médullaire 3 types : diffus, segmentaire, focal	
Aspect microscopique	  Métaplasie cartilagineuse ou osseuse, lésions compensatrices : hyperplasie et hypertrophie des glomérules et tubules, lésions inflammatoires et dégénératives  <ul style="list-style-type: none"> - Présence de glomérules et/ou tubules immatures - Persistance du mésenchyme indifférencié - Persistance des canaux métanéphrotiques - Présence d'un épithélium tubulaire atypique 	 <ul style="list-style-type: none"> - Tubules primitifs associés à un collier fibromusculaire - Diminution du nombre de néphrons matures - Epaissement de la membrane basale des tubules primitifs - Blastème nodulaire rénal

Les références bibliographiques utilisées pour ce tableau sont comprises entre la référence (65) et (125).

III. L'AGENESIE RENALE

A. Présentation

L'agénésie rénale est une anomalie congénitale irréversible, caractérisée par l'absence complète d'un seul ou des deux reins, généralement associée à l'absence de l'uretère ipsilatéral (126). Cette anomalie peut être unilatérale ou bilatérale. La forme bilatérale n'est pas compatible avec la vie post-natale contrairement à la forme unilatérale qui peut être asymptomatique ou entraîner à terme une insuffisance rénale chronique si le rein controlatéral est anormal (127). L'agénésie rénale peut être isolée, associée à d'autres malformations urogénitales ou faire partie d'un syndrome polymorphe complexe.

1. Chez le chien

L'agénésie rénale est une affection rare. Son incidence a été estimée à 1 cas pour 400 naissances en 1929 après une étude sur 1 250 chiens. Néanmoins, elle reste sous-diagnostiquée du fait de sa forme asymptomatique et reste le plus souvent une découverte fortuite. En raison du peu de cas reportés, l'incidence réelle n'est donc pas connue chez le chien à l'heure actuelle (128). Il semblerait que l'agénésie rénale touche plus les mâles que les femelles et que la forme unilatérale concerne plus souvent le rein droit (128, 129). La forme bilatérale reste une découverte très rare chez le chien, avec seulement quelques cas documentés (130, 131).

La plupart des cas rapportés sont des cas sporadiques et concerne des races diverses : le Beagle (129), le Cavalier King Charles (115), le Dalmatien (132), le petit épagneul de Münster (133), le Jack Russel (134), le Pékinois (135), le Caniche nain (136), le Berger des Shetland (130), le Doberman Pinscher (127), le Berger Allemand (137) et le Yorkshire Terrier (138). Une forme familiale a été mise en évidence chez quatre races : le Dalmatien (133), le Beagle, le Berger des Shetland et le Doberman Pinscher (127).

2. Chez l'Homme

Comme chez le chien, cette affection congénitale est rare mais est tout de même la troisième forme de CAKUT la plus courante, après l'hydronéphrose et les reins polykystiques (139). L'incidence est de 0,1 à 0,3 cas pour 1000 naissances (140) avec une forme bilatérale dans 52 % des cas. La forme unilatérale concerne le plus souvent le rein gauche. Contrairement au chien, il n'y a pas de prédisposition de sexe (139).

Dans 30 % des cas, l'agénésie rénale est associée à d'autres anomalies urogénitales ou à un syndrome génétique, comme le syndrome de Poland*, le syndrome branchio-oto-renal *, le syndrome de DiGeorge*, le syndrome de Fraser*, le syndrome de Potter*, le syndrome de Rubinstein-Taybi*, le syndrome de Schinzel* ou encore le syndrome de Kallmann* (141–144).

B. Etude étiologique

1. Les mécanismes en jeu lors de la néphrogenèse

Deux axes peuvent être ciblés pour aboutir à l'agénésie rénale. Cette malformation peut ainsi résulter d'un échec de développement des structures fœtales rénales (pronéphros, mésonéphros ou bourgeon urétéral) ou d'un défaut d'interaction du bourgeon urétéral avec le mésenchyme métanéphrique en raison d'une absence, d'une non-réponse ou de la dégénérescence complète du blastème métanéphrique (127).

2. La composante génétique

a. Le mode de transmission

L'agénésie rénale peut être sporadique ou familiale. Le mode d'hérédité n'est toutefois pas encore totalement résolu. Chez l'Homme et le chien, l'hypothèse est la même : une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète sans qu'aucune étude n'ait encore prouvé cette hypothèse (144, 145). Dans le cas d'une agénésie associée à un syndrome génétique humain, la transmission est récessive (55). Chez le chien, un cas de forme familiale d'agénésie rénale unilatérale associée à un syndrome aigu de détresse respiratoire chez le Dalmatien a été documenté ; la transmission était alors également autosomique récessive (132).

b. Les facteurs génétiques

Que cela soit chez l'Homme ou le chien, le mécanisme génétique de l'agénésie rénale reste largement inconnu. En effet, la pénétrance incomplète, la variabilité phénotypique et la forme asymptomatique de l'agénésie rénale compliquent l'obtention de résultats génétiques (144). Malheureusement, aucune étude génomique n'a encore été réalisée sur le chien pour mettre en évidence une quelconque mutation à l'origine de cette malformation. Néanmoins, plusieurs découvertes ont été faites chez l'Homme.

Les gènes impliqués dans la dysplasie rénale ne semblent pas tous être à l'origine d'une agénésie rénale. Ainsi, aucune mutation de *Pax2* n'induit cette anomalie (146). L'agénésie rénale pourrait être induite par des mutations hétérozygotes du gène *Ret* qui induirait une perte de fonction de la voie de signalisation de la voie *Ret/Gndf* (146) ; des souris *knock-out Ret* ne développant pas de reins (147). Néanmoins, une étude de 2011 a conclu que les mutations de *Ret* étaient rares chez les fœtus atteints d'agénésie rénale (148). Un cas d'agénésie rénale unilatérale avec une mutation du gène *Pax8* a été documenté (149) sans que l'association entre l'anomalie et la mutation ne soit prouvée. Le gène *Wtn-4* pourrait également être impliqué car des souris mutantes *Wtn-4* meurent à la naissance en raison d'une agénésie rénale (147). Mais aucun travail n'a été encore publié sur l'Homme et le chien. Des modèles de souris mutantes *Lim1*, *Six1*, *Wt1* et *Eya1* présentent également une agénésie rénale (144). Aucun variant génétique de ces gènes n'a pour autant été encore mis en évidence chez l'Homme ni le chien.

Des pertes de fonction gènes ont été mises en évidence comme responsable de certaines formes d'agénésie rénale. Chez deux familles humaines ayant eu des cas d'agénésie rénale bilatérale, une mutation récessive sur le gène *Itga8* du chromosome 10p13 a été mise en évidence. Qui plus est, les souris *knock-out Itga8* ne développent pas de rein (146). Chez une famille humaine consanguine, une mutation récessive sur le gène *Npnt* a également été mise en évidence comme responsable d'une forme récessive de l'agénésie rénale bilatérale (150). Dans certains cas, l'agénésie rénale bilatérale isolée peut donc être due à une mutation récessive.

A l'heure actuelle, des variants pathogéniques de cinq gènes ont été identifiés comme étant à l'origine d'agénésie rénale chez l'Homme : le gène *Itga8*, le gène *Npnt*, le gène *Grebil*, le gène *Fgf20* et le gène *Gfral* (146, 150–153). Les mutations sont à chaque fois des mutations autosomiques récessives qui entraînent la perte de fonction de la protéine codée par le gène. Le phénotype d'agénésie rénale en découlant peut être bilatérale ou non mais est à chaque fois non inclus dans un syndrome général.

La mise en évidence de ces variants génétiques chez l'Homme est un outil pour le diagnostic précoce d'agénésie rénale chez le fœtus. En cas de suspicion de ce type d'anomalie, un test génétique mettant en évidence l'un de ces variants peut être un argument pour conseiller les futurs parents sur la suite de la grossesse (151).

3. La composante non-génétique

a. Les facteurs environnementaux

Les nombreux cas sporadiques chez le chien et chez l'Homme montrent qu'il y a également des facteurs non-génétiques, notamment des modifications de l'environnement fœtal à l'origine de l'agénésie rénale. Certains agents ont été identifiés comme facteurs favorisants de cette malformation. Une étude sur 189 enfants atteints d'agénésie rénale a conclu à une association entre le diabète gestationnel de la mère et l'agénésie rénale de l'enfant et a démontré qu'il n'y avait pas de lien entre l'âge de la mère ou la prise d'alcool et l'incidence de l'agénésie (154). La prise d'un inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine, une trop forte dose de vitamine A ou une consommation maternelle de cocaïne peuvent par contre être en cause (155–157).

b. L'implication de mécanismes épigénétiques

Une étude sur deux jumeaux monozygotes discordants pour l'agénésie rénale a révélé un génome identique mais 514 régions méthylées différentes, ce qui suggère que des facteurs épigénétiques peuvent être impliqués dans la pathogénie de l'agénésie rénale (158).

C. Etude anatomo-pathologique

1. Lésions macroscopiques

Le rein agénésique est totalement absent et aucune trace de tissu rénal ne subsiste. Les fosses lombaires abritant le rein sont alors vides (1). L'uretère ipsilatéral peut être absent (*figure 11*) ou être en partie présent, avec une terminaison crâniale non perforée (127, 145).

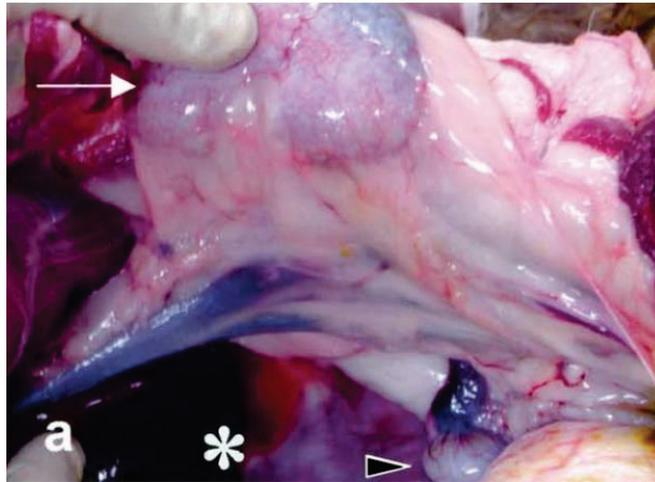


Figure 11 - Photo montrant l'absence du rein droit et de l'uretère droit (*) chez un Cavalier King Charles mâle de 3 ans
(D'après Morita et al.) (115)

Chez le chien, des anomalies anatomiques du tractus urogénital peuvent également être présentes telles que des ectopies urétérales, une dysplasie rénale controlatérale, une agénésie ou une hypoplasie de la vessie (135, 159), un hydromètre utérin, des kystes du canal de Gartner (136), une cryptorchidie ipsilatérale ou une hypospadias périnéale (129). Les anomalies utérines sont particulièrement associées à l'agénésie puisque 50 % des chiennes ayant une anomalie d'une corne utérine présentent également une absence du rein ipsilatéral (133).

Tout comme le chien, l'agénésie rénale humaine est souvent associée à d'autres anomalies de l'appareil urogénital (agénésie d'une corne utérine, ectopie urétérale) mais également à des anomalies extra-urinaires dans 44 % des cas, généralement des malformations cardiaques ou gastro-intestinales (145).

2. Aspect du rein controlatéral

Dans le cas de l'agénésie rénale unilatérale, le rein controlatéral peut présenter une hypertrophie compensatoire afin de pallier au manque de fonction rénale (90). Une étude sur des moutons a montré que le rein unique fonctionnel acquiert un plus grand nombre de néphrons, jusqu'à 70 % du nombre total de néphrons pour les deux reins (145). L'hypertrophie du rein controlatéral pourrait varier selon le sexe de l'animal. Une études sur des rats a ainsi conclu à une plus grande croissance du rein sain chez les mâles après une néphrectomie (160).

En plus de l'hypertrophie, le rein controlatéral peut parfois présenter une distension pelvienne due à une demande plus grande de la fonction rénale. Celle-ci peut être bénigne ou signe d'une pyélonéphrite ou d'une hydronéphrose (128, 159). Il se peut également que le rein controlatéral présente des lésions histologiques de dysplasie tout en ayant une taille augmentée (115).

Néanmoins, cette compensation peut mener au long terme à une détérioration du rein restant avec la mise en place d'une hypertension, d'une glomérulosclérose, d'une protéinurie et donc d'une insuffisance rénale chronique (128, 145).

3. Aspect du fœtus chez l'Homme

En cas d'agénésie rénale bilatérale, l'absence des deux reins chez le fœtus induit un oligohydramnios, une diminution de la quantité de liquide amniotique. En effet, les urines fœtales composent le liquide amniotique dès la 8^{ème} semaine de gestation avant de devenir le composant majoritaire à partir de la 20^{ème} semaine (161). Sans rein, le fœtus ne produit pas d'urine, ce qui impacte sérieusement la production de liquide amniotique et engendre des conséquences morphologiques à la naissance. Le nouveau-né présente alors un phénotype clinique, connu sous le nom de syndrome de Potter*, caractérisé par une compression faciale et des membres déformés (144).

D. Etude clinique

1. Les signes cliniques

Dans le cas de l'agénésie rénale unilatérale, l'individu atteint peut ne jamais développer de signes cliniques ; le rein restant assurant l'entièreté de la fonction rénale. Mais il se peut que cette fonction rénale se détériore. Que cela soit chez le chien ou chez l'Homme, une insuffisance rénale chronique se met alors en place. Les signes cliniques sont les mêmes que ceux de l'insuffisance rénale induite par la dysplasie rénale (*cf. I.D.1*) (115, 139). Contrairement à la dysplasie rénale où les signes cliniques se mettent rapidement en place, un individu atteint d'agénésie rénale unilatérale peut avoir une vie normale pendant de nombreuses années avant que la fonction rénale ne soit impactée. Ainsi, une chienne atteinte d'agénésie rénale n'a présenté de signes cliniques qu'à partir de 12 ans (133). L'homme, quant à lui, peut ne déclarer des signes qu'à partir d'une trentaine d'années (139).

Les individus atteints peuvent également présenter des signes urinaires caractéristiques, notamment une hyperuricémie, une hématurie, une protéinurie et une hypercalciurie (139). La plupart des signes cliniques manifestés par les individus ne sont pas en réalité des signes directement liés à l'agénésie mais plutôt aux autres anomalies. Ainsi, beaucoup de cas chez le chien documentent une incontinence urinaire persistante dès le jeune âge en raison d'un uretère ectopique, d'une hypoplasie ou d'une agénésie de la vessie (134, 135, 137, 159).

2. Diagnostic

En cas de forme symptomatique de l'agénésie rénale, les analyses biochimiques et sérologiques révèlent des modifications caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique (azotémie, hyperphosphatémie, acidose métabolique modérée, hypocalcémie, anémie arégénérative normochrome normocytaire) (115, 139).

La mise en évidence de l'agénésie rénale reste souvent une découverte fortuite. Chez l'Homme, la découverte peut se faire pendant la période anténatale lors des contrôles échographiques de grossesse, ce qui permet de proposer différentes options pour les futurs parents puisque ces anomalies affectent la morbidité et la mortalité périnatale (141). Chez le chien, le diagnostic se fait parfois lors de recherches d'anomalies urinaires dans un contexte d'incontinence urinaire.

Le diagnostic repose sur l'affirmation de l'absence de rein. Il faut être sûr que le rein n'est pas présent et ne pas le confondre avec un autre organe ou ne pas l'apercevoir en raison d'autres anomalies.

a. Radiographie

Les reins sont parfois difficilement visualisables à la radiographie en raison de la superposition du système digestif, de la présence de fluide rétropéritonéal ou encore de l'absence de graisse rétropéritonéale chez les patients jeunes ou maigres (128). La radiographie n'est pas un outil diagnostic sûr mais peut tout de même permettre une suspicion d'agénésie rénale.

b. Echographie

Chez l'Homme, le diagnostic échographique a principalement lieu lors des contrôles obstétricaux de grossesse ; les reins fœtaux pouvant être aperçus dès la neuvième semaine (140). Les signes en faveur d'une agénésie sont alors une absence de reins fœtaux dans la fosse rénale, une vessie vide et la présence d'anhydramnios ou oligohydramnios après 16 semaines de gestation. D'autres signes vasculaires intermittents peuvent être observés comme une déviation antérieure de l'aorte au niveau de la partie supérieure des glandes surrénales ou une absence d'artère rénale (1, 140). Chez le chien, aucune étude ne fait encore état d'un diagnostic anténatal. Parfois, la glande surrénale est confondue avec le rein manquant car celle-ci présente le signe "*lying-down*" : la glande est large et écrasée et ne présente pas de différenciation pyramidale cortico-médullaire (140). Dans d'autres cas, le rein est présent mais n'est juste pas visible en raison de l'obésité maternelle, du positionnement des intestins fœtaux ou encore d'un oligohydramnios (141). En cas de doute avec l'échographie, d'autres méthodes d'imagerie sont nécessaires, notamment l'IRM.

c. IRM

L'IRM a une plus grande spécificité et sensibilité que l'échographie. Il reste l'outil de choix dans le diagnostic de l'agénésie rénale, principalement en cas de doute ou si d'autres anomalies sont également suspectées (140). Il est grandement apprécié pour le diagnostic prénatal chez l'Homme car les images ne sont pas affectées par la diminution du liquide amniotique ni par les mouvements du fœtus. En effet, les séquence ultra-fast T2 de l'IRM permettent l'acquisition des images en 20 secondes environ (140).

Chez l'Homme, une étude sur la concordance du diagnostic de l'agénésie rénale par IRM et par échographie a conclu que ces deux outils avaient un diagnostic concordant dans 73,5 % des cas. Dans presque 18% des cas, l'IRM modifie le diagnostic d'agénésie rénale bilatérale à unilatérale ou l'opposé (140). Dans le cas d'un diagnostic prénatal, une confirmation post-natale de l'agénésie rénale reste donc nécessaire.

Des indices en faveur d'une agénésie rénale peuvent parfois permettre le diagnostic. En effet, un cas clinique de médecine humaine documente la présence du signe de Chilaiditi secondairement à une agénésie rénale unilatérale. Le signe de Chilaiditi est un signe d'imagerie rare dans lequel une portion du côlon est interposée entre le foie et le diaphragme droit (*figure 12*) (162). Dans le cas présent, ce signe n'était pas associé à une manifestation clinique du syndrome de Chilaiditi* mais seulement à une agénésie rénale unilatérale droite.

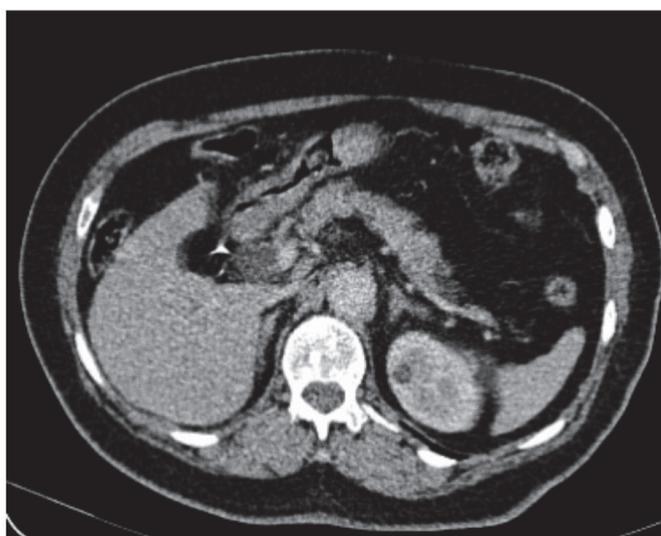


Figure 12 - Image par tomodensitométrie axiale montrant la position du côlon entre le diaphragme et le foie ainsi que l'agénésie rénale droite chez une femme de 66 ans (D'après Berrada et al.) (162)

d. Diagnostic post-mortem

Le diagnostic de l'agénésie rénale reste souvent une découverte d'autopsie sans pour autant que le motif d'autopsie ne soit en lien avec cette malformation (131, 163).

E. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'agénésie rénale. Les traitements qui peuvent être mis en place permettent de prévenir d'autres complications, de soutenir la fonction rénale ou de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Lors d'agénésie rénale bilatérale chez le fœtus humain, la seule action possible est la prévention de l'hypoplasie pulmonaire engendrée par l'oligohydramnios. En effet, le liquide amniotique est un facteur primaire de la croissance pulmonaire et prévient le collapsus alvéolaire. Une amnioinfusion peut donc être réalisée : du liquide amniotique est introduit dans la cavité amniotique transabdominalement ou transvaginalement dans le but de restaurer les conditions physiologiques de l'environnement intra-utérin. Ce traitement peut permettre de réduire la pression utérine induite par l'oligohydramnios et de maintenir la croissance pulmonaire fœtale. Ces perfusions régulières permettent de mener une grossesse à terme mais ne permettent pas encore la survie de l'enfant à la naissance (140).

F. Pronostic

Le pronostic est extrêmement sombre pour l'agénésie rénale bilatérale avec une chance de survie inférieure à 48 heures chez l'Homme. Certains nourrissons survivent jusqu'à 30 jours après la mise en place de dialyses (164) mais nombreux sont les fœtus mort-nés. Chez le chien, les seuls cas d'agénésie rénale bilatérale ont résulté en une euthanasie quelques heures après la naissance en raison d'une dégradation clinique rapide des chiots (130, 131).

En cas d'agénésie rénale unilatérale, le pronostic dépend de la présence d'autres anomalies. Sans aucune autre anomalie et si le rein controlatéral ne se dégrade pas, le pronostic reste excellent. Dans tous les cas, dès la pose du diagnostic, un contrôle régulier du rein controlatéral doit être effectué pour prendre le plus précocement en charge la dégradation de la fonction rénale le cas échéant (140).

G. Prophylaxie

La prophylaxie passe par l'identification des individus à risque d'être porteur d'un gène à l'origine de l'agénésie rénale. En cas d'agénésie dans une famille, il est important que les autres individus, chien ou homme, fassent un contrôle échographique pour déceler une agénésie rénale asymptomatique. En cas de reproduction d'individus atteints d'agénésie rénale unilatérale, le risque que le descendant soit atteint n'est pas nul. Ainsi, chez l'Homme, le fœtus aurait environ 1 % de risque d'être atteint d'agénésie rénale bilatérale si un des parents est atteint d'agénésie rénale unilatérale (141). De plus, les individus et les descendants de la même famille qu'un patient atteint de l'anomalie ont un risque significatif plus élevé de maladie rénale. Chez l'Homme, une échographie de contrôle est alors fortement recommandée (165).

BILAN : L'AGENESIE RENALE CHEZ LE CHIEN ET CHEZ L'HOMME

Peu de données existent sur l'agénésie rénale canine car nombreux sont les cas non-diagnostiqués car ne présentant aucune conséquence clinique ; le peu d'informations chez le chien permet néanmoins de comprendre que cette malformation concerne un grand panel de races. La comparaison avec l'Homme permet d'émettre plusieurs hypothèses sur le fonctionnement génétique de cette malformation, même si la composante génétique n'est pas encore totalement élucidée chez l'Homme. L'agénésie rénale est similaire entre le chien et l'Homme, comme l'indique le tableau II ci-dessous, avec notamment des caractéristiques macroscopiques communes.

Tableau II - Bilan comparatif des caractéristiques de l'agénésie rénale chez le chien et chez l'Homme

Epidémiologie	 Beagle, Cavalier King Charles, Dalmatien, petit épagneul du Münster, Jack Russel, Pékinois, Caniche nain, Berger des Shetland, Doberman Pinscher, Berger Allemand, Yorkshire Terrier <hr/>  0,1 à 0,3 cas pour 1000 naissances	
	 Prédilection du sexe masculin (incidence non évaluée)  Aucune prédisposition	
Mode de transmission	Autosomique dominante à pénétrance incomplète (hypothèse)	
Gènes impliqués	  <i>Ret, Pax8, Wtn-4, Lim1, Six1, Eya1, Wt1</i>  Hypothèses  <i>Itga8, Npnt, Grebil, Fgf20, Gfra1</i>	
Mutations	 Aucune donnée  Mutation récessive du gène <i>Itga8</i> sur le chromosome 10p13	
Composante environnementale	 Aucune donnée  Diabète gestationnel maternel, inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine, haute dose de vitamine A, cocaïne	
Aspect macroscopique	  Rein absent avec présence ou non de l'uretère ipsilatéral  <u>Anomalies du tractus urogénital</u> : ectopies urétérales, dysplasie rénale controlatérale, hypoplasie voire agénésie de la vessie, hydromètre utérin, cryptorchidie ipsilatérale, hypospadias périnéale Agénésie rénale chez 50 % des chiennes ayant une anomalie de la corne utérine	 <u>Anomalies de l'appareil urogénital</u> : agénésie d'une corne utérine, ectopie urétérale <u>Anomalies extra-urinaires</u> (44% des cas) : malformations cardiaques et gastro-intestinales En cas d'agénésie rénale bilatérale : oligohydramnios → Syndrome de Potter

Les références bibliographiques utilisées pour ce tableau sont comprises entre la référence (66) et (165).

IV. LA MALADIE POLYKYSTIQUE RENALE

A. Présentation

La maladie polykystique rénale ou polykystose rénale est une maladie héréditaire rénale qui regroupe un ensemble de désordres rénaux hétérogènes caractérisés par le développement progressif de kystes liquidiens dans le parenchyme rénale associé à une détérioration de la fonction rénale (166). Cette affection est une entité complexe qui présente une grande variabilité phénotypique et un large éventail de manifestations cliniques.

1. Chez l'Homme

D'un point de vue génétique, deux formes de polykystose rénale existent (90, 166) :

- La Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKRAD) est la forme autosomique dominante de la maladie. Elle reste généralement cliniquement silencieuse jusqu'à l'âge adulte.
- La Polykystose Rénale Autosomique Récessive (PKRAR) est la forme autosomique récessive de la maladie. C'est une forme précoce sévère qui touche les enfants avec un pronostic bien plus sombre que la PKRAD.

La polykystose rénale est une maladie courante qui représente 10 % des cas d'insuffisance rénale. En effet, la PKRAD est le désordre monogénique le plus commun à l'origine d'une mort prématurée. Aux Etats-Unis, c'est plus de 2 100 nouveaux patients inscrits sur la liste de l'ESRD (*End-Stage Renal Disease*) en raison de la PKRAD. Cette forme est la plus courante avec 1 cas pour 400 à 1000 naissances, contre 1 cas pour 20 000 naissances pour la PKRAR (166).

Récemment, plusieurs cas pédiatriques de PKRAD ont été enregistrés chez l'Homme avec un début de maladie *in utero* ou durant les 18 premiers mois de vie. Le phénotype clinique ressemble alors à celui de la PKRAR mais la transmission reste autosomique dominante (167).

2. Chez le chien

La polykystose rénale a été documentée pour la première fois dans les années 90 chez des familles de Bull Terriers en Australie (168) où la maladie est endémique pour cette race. Depuis, les deux types de la maladie ont été observés avec une forme autosomique dominante, documentée chez le Bull Terrier et le Lagotto Romagnolo (168–170) et une forme autosomique récessive, documentée chez le Cairn Terrier et le West Highland White Terrier (171, 172). Des cas sporadiques ont également été documentés chez le Beagle, le Caniche nain, le Berger Allemand et le Border Collie (173–176) sans que le type de transmission ne soit identifié.

Les cas de maladie polykystique rénale restent peu communs chez le chien. Cette entité est beaucoup plus courante chez le chat, notamment le Persan et l'Exotic Shorthair chez qui presque 50 % des individus seraient atteints (177).

B. Etude génétique

1. La Polykystose Rénale Autosomique Dominante

Dans 85 % des cas, l'anomalie génétique est une mutation sur le gène *PKD1* localisé sur le bras court du chromosome 16. Dans 15 % des cas, l'anomalie génétique concerne le gène *PKD2* localisé sur le bras court du chromosome 4. Les individus atteints sont tous hétérozygotes ; un individu ayant une mutation sur chaque allèle d'un des deux gènes n'est pas viable (166, 178).

Les gènes *PKD1* et *PKD2* codent respectivement la polycystine 1 et la polycystine 2, des protéines situées dans les cilia primaires de la surface apicale des cellules épithéliales rénales. Il y a un cilium primaire par cellule épithéliale et son rôle est de transcrire le passage de fluide à travers la lumière tubulaire en un signal calcique intracellulaire. La partie basale de ces cilia intervient dans la division et la prolifération cellulaire puisque le cilium est réabsorbé et sert de centriole lors de la mitose (127). Les deux polycystines interagissent ensemble et forment un complexe récepteur-canal où la polycystine 1 régule l'activité de la polycystine 2 (127, 166). Ces protéines ont une activité inhibitrice du signal CDCA (*Cilia-Dependent Cyst Activation*). Une carence en polycystine induit alors l'activation de ce signal et stimule la croissance kystique (170).

Les mutations sont néanmoins très variables ; une étude humaine a ainsi recensé 314 mutations affectant 400 familles différentes d'individus pour le gène *PKD1* et 91 mutations affectant 166 familles pour le gène *PKD2* (179). Un tiers des mutations du gène *PKD1* sont une substitution simple d'un acide aminé mais la mise en évidence des mutations affectant *PKD1* reste complexe en raison de la longueur du gène (46 exons) et de son grand polymorphisme (180).

Aucune corrélation entre le type de mutation de *PKD1* et le phénotype clinique de la PKRAD n'a été mise en lumière (166). Mais la sévérité du phénotype clinique de la PKRAD est liée au locus impliqué. Le pronostic est plus sévère pour *PKD1* avec un âge moyen d'insuffisance rénale terminale à 53 ans contre 69,1 ans pour *PKD2*. Des mutations sur le domaine 5' extracellulaire de la polycystine 1 pourraient également être un facteur dominant des complications vasculaires, dont l'anévrisme. Les hommes ont une médiane de survie plus petite que les femmes (67,3 ans contre 71 ans) dans le cas de *PKD2* ; aucune différence liée au sexe n'a été relevée pour *PKD1* (166).

2. La Polykystose Rénale Autosomique Récessive

La plupart des formes de la PKRAR sont causées par des mutations sur le gène *PKHD1* (*Polycystic Kidney and Hepatic Disease*) situé sur le chromosome 6. C'est un des plus grands gènes du génome humain et dont la transcription est une des plus complexes. Le gène code la protéine polyductine/fibrocystine, également localisée dans les cilia des cellules épithéliales

rénales, au même endroit que la polycystine 2, ce qui suggère une interaction moléculaire entre ces deux protéines (181).

La plupart des individus atteints sont hétérozygotes avec une substitution simple d'un acide aminé dans 42 à 77 % des cas et une mutation tronquante dans 23 à 39 % des cas. Le type de mutation est corrélé avec la sévérité clinique de la PKRAR. Les mutations de type substitution semblent être associées à un phénotype clinique moins sévère, compatible avec une survie néonatale tandis que les mutations tronquantes entraînent un phénotype clinique sévère, les individus homozygotes ne survivant même pas à la naissance (166).

On a longtemps pensé que la PKRAR avait une cause monogénique mais une nouvelle étude de *Lu et al* a montré que cette maladie est également associée à un dysfonctionnement ciliaire engendré par des mutations du gène *DZIPIL* (182). Ce gène code une protéine dans les centrioles et à l'extrémité distale des corps basaux et joue un rôle dans la maintenance de barrière de diffusion périciliaire dans la zone de transition ciliaire. Dans les cellules mutantes *DZIPIL*, le défaut de la barrière de diffusion compromet la translocation de la membrane ciliaire des polycystine 1 et 2 (182). Les mutations de ce gène restent cependant plus rares que celles de *PKHDI*. Tout comme pour la forme dominante, il y a donc deux locus impliqués dans la forme récessive.

Peu d'études ont été menées pour déterminer l'origine génétique de la polykystose rénale chez le chien, à l'exception d'études chez le Bull Terrier, notamment par *O'Leary* en Australie.

3. La maladie polykystique du Bull Terrier ou *Bull Terrier Polycystic Kidney Disease (BTPKD)*

La BTPKD est cliniquement et pathologiquement similaire à la PKRAD. Or, les maladies héréditaires chez le chien qui sont similaires à des maladies humaines sont très probablement causées par des mutations de gènes orthologues, ce qui fait des loci canins *PKDI* et *PKD2* des candidats pour la BTPKD (183).

Une première étude par analyse microsatellite a exclu le locus canin *PKD2* de la pathogénie de BTPKD (184). Une deuxième étude similaire sur le locus canin *PKDI* a permis de conclure que la maladie est liée à l'orthologue canin du gène *PKDI* (185). Une troisième étude a finalement permis de mettre en évidence une mutation associée à la maladie : une mutation faux-sens G > A au niveau de l'exon 29 de *PKDI*. Un acide glutamique est alors remplacé par une lysine au niveau de la polycystine 1, à l'origine d'une modification de la localisation ou de l'attache de la protéine (186).

Les Bull Terrier ont longtemps été le seul modèle d'étude de la PKRAD chez qui une mutation a pu être mise en évidence, Mais récemment, une famille de Lagotto Romagnolo a été identifiée comme atteinte d'une forme autosomique dominante de la polykystose rénale. Il a ainsi été mis en évidence une mutation non-sens du locus *PKDI* qui tronque 44 % du cadre

de lecture de la polycystine 1 (170). Malheureusement, aucune recherche de variant génétique n'a encore été effectuée sur les formes autosomiques récessives de la polykystose rénale chez le chien.

C. Etude anatomo-pathologique

1. Lésions macroscopiques

a. Atteinte rénale

i. Aspect macroscopique du rein

L'atteinte est généralement bilatérale mais quelques cas de maladie polykystique rénale unilatérale existent. Les reins sont généralement élargis, avec une taille deux à trois fois la normale. Les reins atteints de PKRAR sont plus gros que les reins atteints de PKRAD, avec certains cas de PKRAR chez le nouveau-né où le rein peut avoir jusqu'à dix fois sa taille normale, tout en maintenant sa forme rénale (166, 187).

Les reins gardent leur organisation réniforme mais la surface capsulaire devient irrégulière au fur et à mesure de la croissance des kystes (*figures 13 et 14*). Une adhérence focale et une dépression de la capsule sont parfois observées associées à un amincissement du cortex. A la coupe, le cortex et la médulla sont différenciables mais contiennent de nombreux kystes irréguliers (172, 187).

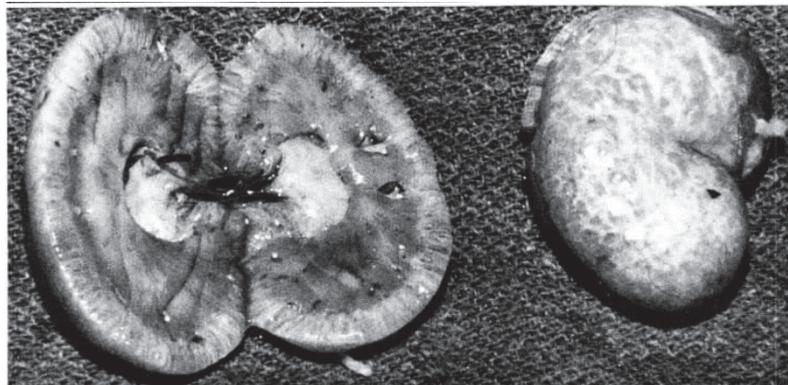


Figure 13 - Photo de reins chez un Cairn Terrier atteint d'une polykystose rénale autosomique récessive

(D'après McKenna et al.) (171)

Les reins présentent une silhouette réniforme, une surface légèrement irrégulière et une différenciation cortico-médullaire marquée.

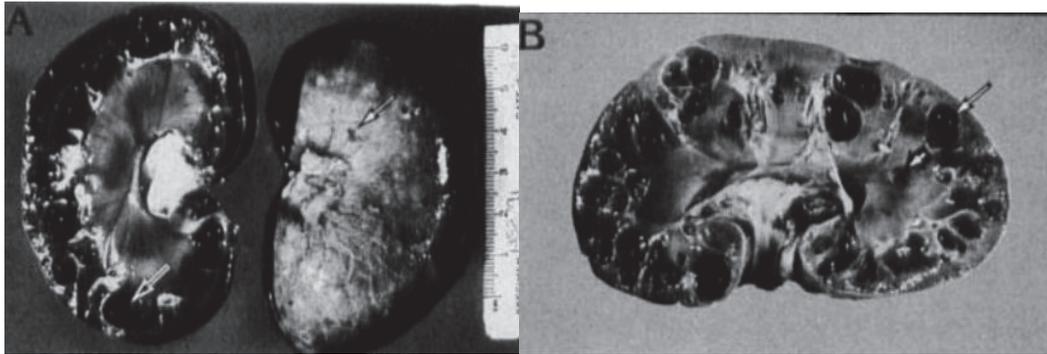


Figure 14 - Photos de reins chez un Bull Terrier atteint d'une polykystose rénale autosomique dominante (D'après Burrows et al.) (167)

Photo A : A gauche : Coupe sagittale montrant de nombreux petits kystes exclusivement dans le cortex (flèche noire) ; A droite : Rein de taille normale mais présentant une surface irrégulière avec plusieurs dépressions dans la capsule (flèche blanche)

Photo B : Coupe sagittale d'un rein gauche montrant une néphromégalie en raison de multiples lésions kystiques dans le cortex (grande flèche) et dans la médulla (petite flèche)

ii. Aspect macroscopiques des kystes rénaux

Dans le cas de la PKRAD et de la BTPKD, les kystes sont généralement sphériques, plus ou moins multiloculaires et déforment la capsule rénale. Ils sont répartis aléatoirement entre le cortex et la médulla mais principalement concentrés au niveau de la jonction cortico-médullaire (*figure 15*). Dans le cas de la PKRAR et chez le Cairn Terrier, les kystes sont allongés, irradient de la capsule à la médulla et ne déforment pas la capsule rénale (166, 172) (*figure 16*). Dans les deux cas, le contenu est un liquide séreux jaunâtre, marron ou hémorragique avec parfois du pus ou des débris nécrotiques en cas d'infection (187). Le rein conserve globalement sa structure architecturale même si celle-ci peut être remaniée dans les cas les plus sévères : les kystes en trop grand nombre se compriment les uns les autres et effacent la structure rénale.

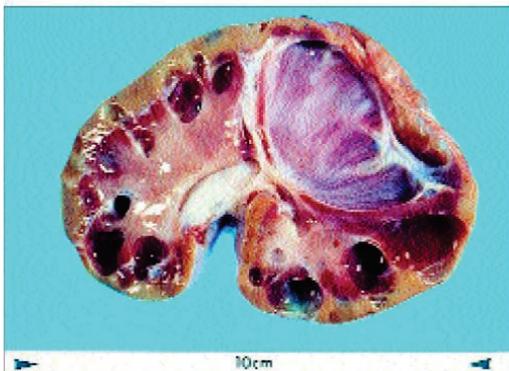


Figure 15 - Coupe de rein d'un Bull Terrier atteint d'une polykystose autosomique dominante montrant de multiples kystes dans le cortex et la médulla (D'après O'Leary et al.) (168)

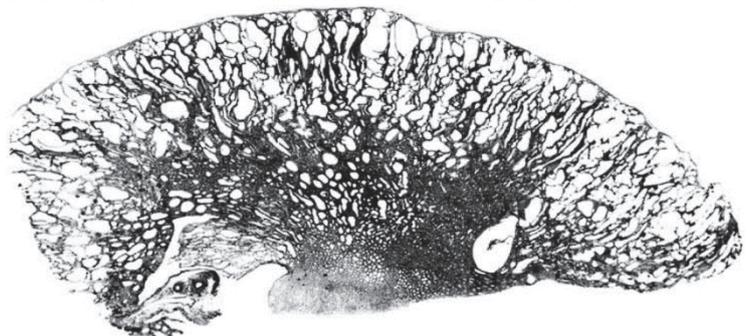


Figure 16 - Coupe de rein d'un Cairn Terrier atteint d'une polykystose rénale autosomique récessive montrant l'arrangement des kystes au sein du parenchyme rénal (D'après McKenna et al.) (171)

Le nombre, la taille et la croissance des kystes varient grandement d'un individu à l'autre, même au sein d'une même famille atteinte. Les kystes peuvent mesurer de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre (166, 172, 187). Le nombre est très variable avec un seul kyste jusqu'à plusieurs centaines de kystes pour les cas les plus graves (166, 187). La croissance kystique peut parfois être asymétrique entre les deux reins pour un même individu, notamment chez des enfants atteints de PKRAD. Un cas similaire a également été documenté chez un Bull Terrier de 3 ans (169, 188).

iii. Complications rénales associées

Des lésions rénales non-kystiques peuvent être observées selon la sévérité de la maladie, comme un œdème rénal interstitiel, des hémorragies focales ou une inflammation du parenchyme cortical et/ou médullaire (169). Chez l'Homme, des calculs rénaux (composés d'acide urique ou d'oxalate de calcium) sont présents dans 20 % des cas (166). La compression kystique, la présence de caillots sanguins ou une obstruction par les calculs rénaux peut parfois mener à une hydronéphrose et une obstruction du tractus urinaire (189).

Les kystes peuvent également avoir une localisation extra-rénale.

b. Aspect macroscopique du foie

Le foie est l'organe le plus touché après le rein ; les kystes hépatiques étant la complication extra-rénale la plus commune. 83 % des patients atteints de PKRAD de plus 30 ans présentent ces lésions (190). Chez l'espèce canine, la forme hépatique kystique associée est rare. Seuls deux races présentent une forme kystique rénale associée à une forme kystique hépatique (171, 172) : le Cairn Terrier (*figure 17*) et le West Highland White Terrier. Aucun cas n'a encore été observé chez le Bull Terrier (169). Chez l'Homme, les lésions hépatiques kystiques sont particulièrement sévères dans le cas de la PKRAR où l'ensemble du tractus biliaire est souvent sévèrement impacté (166).

Le foie est de taille augmentée avec une surface irrégulière en raison des lésions kystiques sous-capsulaires. Les kystes, identiques aux kystes rénaux, sont présents dans le parenchyme hépatique et dans les glandes entourant les canaux biliaires. La dilatation kystique peut parfois atteindre l'ensemble du système biliaire intra-hépatique. Une fibrose hépatique est alors souvent associée à ces lésions (65, 90, 166). La grossesse chez la femme serait un facteur favorisant la croissance des kystes hépatiques (189).



Figure 15 - Photo d'un foie présentant des lésions kystiques multifocales chez un Cairn Terrier atteint de polykystose rénale autosomique récessive (D'après McKenna et al.) (171)

c. Lésions kystiques des autres organes

Chez l'Homme, des lésions kystiques peuvent également être présentes dans le pancréas, dans la membrane arachnoïde du cerveau ou dans les vésicules séminales de l'homme (166, 191). Les lésions kystiques pancréatiques sont présentes dans 10 % des cas de PKRAD, concernent le plus souvent le sexe féminin et sont généralement associée à une mutation de *PKD1*. Les lésions kystiques de la membrane arachnoïde sont présentes dans presque 8 % des cas et sont associées à un risque plus élevé d'hématome sous-dural chronique. Des kystes méningés de la colonne vertébrale existent mais avec une prévalence de moins de 2 % chez les patients atteints de PKRAD (191). Les lésions kystiques au niveau des vésicules séminales peuvent affecter la fertilité des hommes (191).

A l'heure actuelle, aucune lésion kystique autre que sur les reins ou le foie n'a été documentée chez le chien.

d. Autres lésions associées

i. Complications vasculaires

Des complications vasculaires peuvent être observées, principalement chez l'Homme, chez qui une hypertrophie du ventricule gauche, des effusions péricardiques ou des valvulopathies cardiaques sont très souvent présentes (191). L'hypothèse avancée est une anomalie héréditaire du collagène ou de la matrice extracellulaire responsable de ces anomalies cardiaques et rénales.

Chez le Bull Terrier atteint de BTPKD, les anomalies cardiaques sont également communes. Dans une étude sur 19 Bull Terriers atteint de BTPKD, 42 % présentent un souffle cardiaque avec une régurgitation mitrale ou une obstruction intraventriculaire gauche. De plus, cette étude a conclu que les Bull Terriers atteints de BTPKD ou descendants de parents atteints sont prédisposés aux maladies valvulaires dégénératives (192).

Néanmoins, ces résultats sont à mettre en lien avec la prédisposition naturelle de cette race aux affections cardiaques. Aucune anomalie sous-jacente n'a encore été mise en évidence pouvant expliquer l'association entre ces anomalies cardiaques et la maladie polykystique rénale (168).

Les anévrismes intra-crâniens sont peu courants mais une caractéristique importante de la PKRAD. Le risque d'anévrisme est alors de 6 % s'il n'y a pas d'antécédents familiaux et de 16 % sinon. L'Homme peut également être victime d'une dissection de l'artère cervico-céphalique et l'artère coronaire (166, 189). Aucun cas d'anévrisme n'a encore été documenté chez le chien atteint de polykystose rénale.

ii. Complications digestives

Les patients atteints de PKRAD présentent une prévalence élevée pour les maladies diverticulaires du côlon (40 %) et les hernies abdominales (45%) (191). Les Bull Terriers atteints de BTPKD ont également une prévalence augmentée d'hernies abdominales (187, 190).

iii. Complications pulmonaires

20 % des cas de PKRAR et presque 37 % des cas de PKRAD présentent des lésions post-mortem de bronchiectasie. La polycystine-1, localisée dans l'épithélium bronchique, est modifiée en cas de PKRAR ; aucune explication clinique n'a cependant encore été fournie dans le cas de PKRAD (191).

2. Lésions microscopiques

Une étude sur les Bull Terrier a permis d'établir les lésions histologiques caractéristiques de la BTPKD (169) (*figure 18*). Les kystes présentent une paroi fine, composée généralement d'un épithélium cubique simple et parfois d'un épithélium pavimenteux. Ces cellules épithéliales ont une structure simplifiée qui concorde avec un stade indifférencié dérivant du néphron. L'épithélium repose sur un tissu de collagène irrégulièrement épaissi (169).

Les kystes peuvent contenir des cellules épithéliales dégénérées, un infiltrat lympho-plasmocytaire, des érythrocytes ou des amas protéiques. Ils peuvent parfois être entourés d'une fibrose focale, plus ou moins sévère. Le parenchyme reste normal mais les glomérules peuvent être en plus petit nombre. Ils ne sont altérés qu'en cas d'infiltration lympho-plasmocytaire et de fibrose sévère. Les mêmes lésions histologiques sont retrouvées pour la forme autosomique récessive de la polykystose rénale chez le Cairn Terrier (169, 172).

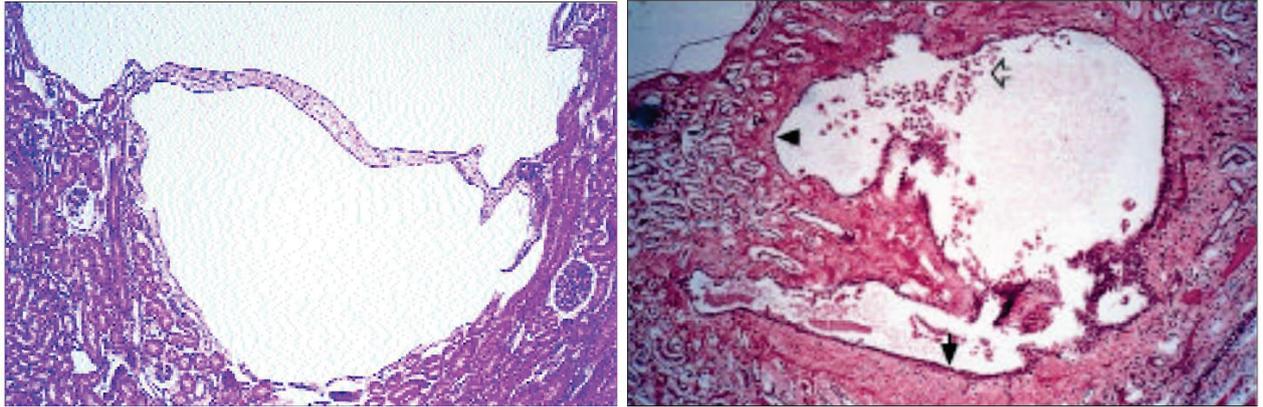


Figure 16 - Coupes histologiques de kystes rénaux - coloration hématoxyline et éosine, X20 (D'après O'Leary et al.) (168)

A gauche : Kyste rénal multiloculaire dont la paroi est composée de cellules épithéliales squameuses supportée par un tissu collagénique d'épaisseur irrégulière.

A droite : Kyste rénal dont la paroi est composée de cellules épithéliales cuboïdes (tête de flèche noire) et focalement stratifiée (flèche noire). Le kyste contient des amas éosinophiliques (flèche noire vide).

Chez l'Homme, en plus des anomalies de l'épithélium similaires à celles du chien, les kystes présentent des défauts de structures membranaires avec de nombreux replis basaux et des duplications focales membranaires (90). Les patients atteints de PKRAD présentent également une sclérose marquée des vaisseaux glomérulaires, une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire, indépendamment de la présence d'une insuffisance rénale (193) (*figure 19*). Tout comme chez le chien, les glomérules restent intacts. Ils présentent néanmoins une plus grande variabilité de taille que la normale (90, 193).

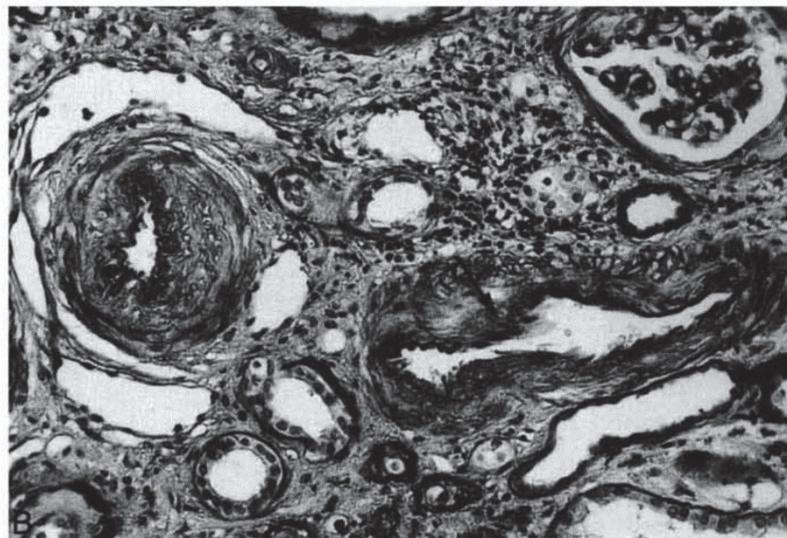


Figure 17 - Coupe histologique de rein atteint de PKRAD montrant une fibrose modérée de l'intima et un épaissement modéré des artères interlobulaires (flèche noire) - coloration PAS, X 190 (D'après Zeier et al.) (193)

3. La formation et la croissance des kystes

Les mécanismes de formation et de croissance des kystes n'ont pas encore été étudiés chez le chien ; les seuls travaux disponibles sont basés sur l'Homme et des modèles murins.

Trois mécanismes, qui ne sont pas mutuellement exclusifs, peuvent mener à la formation de kystes rénaux (90, 127) :

- Le mécanisme d'obstruction où des amas de cellules épithéliales forment une obstruction intra-luminale et peuvent induire des kystes rénaux ;
- Le mécanisme de croissance désordonnée des cellules épithéliales tubulaires peut induire des lésions focales hyperplasiques et à la formation de kystes ;
- Le mécanisme d'altération de la membrane basale tubulaire d'origine encore indéterminée peut mener à la formation de zones dilatées. Ces segments dilatés se détachent et forment des structures kystiques sphériques. Ce mécanisme est basé sur une synergie des signaux AMPc et ATP qui augmentent la sécrétion apicale de fluide (194).

Plus de 70 % des kystes rénaux de la PKRAD proviennent des cellules principales du canal collecteur (194). La croissance kystique est associée à une hypoxie cellulaire régionale et à l'induction du facteur HIF (*Hypoxia-Inductible Factor*) dans les cellules épithéliales bordant les kystes. Lorsqu'il y a une délétion précoce de *PKDI*, l'expression du facteur HIF-1 α est augmentée dans les reins avec une croissance progressive des kystes rénaux. L'expression du même facteur n'est pas modifiée dans les reins lors d'une délétion tardive de *PKDI*. La délétion de ce facteur atténue significativement la croissance des kystes dans le cas d'un phénotype kystique sévère mais pas modéré. Le facteur HIF-1 α ne joue pas de rôle dans la formation précoce de kyste mais accélère la croissance kystique (195).

La croissance kystique est régulée par les ARNmi qui inhibent ou accélèrent le phénomène selon leur présence. Les gènes impliqués dans la PKRAD sont régulés par l'ARNmi-17 ; la délétion de cet ARNmi entraîne alors une croissance plus importante des kystes chez des modèles murins. De plus, l'ARNmi-92a cible directement la région non-traduite 3' de *HFN1B*, son expression étant en corrélation négative avec les taux murins de *HFN1B* (55, 196).

Dans le cas de la PKRAR, la croissance kystique et l'augmentation de taille des reins est plus importante chez l'homme que la femme ; le taux moyen de croissance moyen du rein étant alors de 5,3 % par an (166).

Les kystes peuvent être présents dès la naissance mais n'entraînent une insuffisance rénale terminale que bien plus tard, à partir de 40 à 60 ans selon les cas. Les kystes peuvent être ainsi visualisables dès la 12^{ème} semaine de grossesse (197). Dans de rares cas de PKRAR, les individus peuvent atteindre l'âge adulte, bien qu'une insuffisance rénale se déclare tout de même vers 40 ans. Les caractéristiques histologiques rénales semblent alors différentes de celles de la maladie infantile (198).

D. Etude clinique

1. Les signes cliniques associés aux lésions kystiques

La palpation de reins irréguliers et hypertrophiés est le premier signe d'appel (172, 187, 199) mais est présent lorsque la maladie est déjà à un stade avancé. Lorsque les lésions kystiques sont sévères, l'abdomen peut être distendu, notamment chez les chiots (172). Les lésions ne sont généralement pas douloureuses, sauf en cas d'infection ou d'hémorragie rénale (166) ; la douleur se présente alors au niveau abdominal ou en région lombaire (199).

L'hématurie est le deuxième signe d'appel et est généralement causée par la rupture d'un ou plusieurs kystes rénaux. Elle est associée à un phénotype clinique sévère dans le cas de la PKRAD.

L'hypertension est une complication très fréquente de la maladie polykystique rénale humaine, présente dans 50 % des cas si la fonction rénale n'est pas encore impactée et presque dans 100 % des cas si l'insuffisance rénale terminale est installée (166). L'hypertension est due à la croissance kystique qui déforme le système vasculaire du rein, à l'origine d'ischémies et d'une activation du système local rénine-angiotensine. La prévalence de l'hypertension est plus faible chez les individus atteints d'une PKRAD de type 2 que de type 1 (166). Elle est quelques fois reportée chez le chien, dans les cas où l'insuffisance rénale est déjà installée (170, 174, 187).

Chez l'Homme, des signes en lien avec une atteinte hépatique en raison de lésions kystiques invasives au niveau du foie ne sont pas rares. On peut alors observer une douleur abdominale chronique, une perte d'appétit voire une anorexie, un essoufflement et une hypertension portale (189).

2. Les signes cliniques associés à l'insuffisance rénale

Ces signes se manifestent lorsqu'au moins 75 % du tissu néphronique fonctionnel est atteint et remanié par des lésions kystiques. Les signes cliniques observés sont alors des signes non-spécifiques d'une insuffisance rénale chronique : anorexie, perte de poids, polyuro-polydipsie, vomissements, diarrhée (174, 175).

Chez le chien, la polykystose rénale est rarement documentée comme étant une des causes de l'insuffisance rénale ; la plupart des cas de polykystose rénale sont détectés au stade asymptomatique (174, 175, 187). L'âge d'installation de l'atteinte rénale semble tout de même variable lorsqu'on se base sur les cas identifiés : 11 mois pour une femelle Border Collie (175), 5 ans pour un chien de race inconnue (174) et 1 et 2 ans et demi pour deux femelles Beagle (176). Chez le Bull Terrier, des chiots de 8 semaines présentent déjà des signes cliniques tandis que des adultes diagnostiqués d'une BTPKD sont encore asymptomatiques (185). Tout comme pour la PKRAR, la forme autosomique récessive canine se manifeste bien plus tôt, avec des signes cliniques déjà présents chez les chiots (171, 172).

Ce dysfonctionnement rénal apparaît à partir d'une quarantaine d'années chez l'Homme pour la forme autosomique dominante avec un âge moyen d'insuffisance rénale terminale de 53 ans pour la PKRAD de type 1 et de 69,1 ans pour le type 2 (166). Pour la forme la plus commune de la PKRAD, la fonction rénale est touchée à plus de 60 % chez les patients de plus 40 ans : 15 % d'entre eux sont atteints d'une insuffisance terminale dès 40 ans, 75 % entre 41 ans et 65 ans (166, 200). Les enfants atteints de PKRAD ont une fonction rénale fonctionnelle pendant toute leur enfance et ne semblent pas montrer d'insuffisance rénale précoce (180).

3. Un polymorphisme clinique

Que ce soit chez le chien ou chez l'Homme, la polykystose rénale présente un réel polymorphisme clinique qui dépend, entre autres, de la génétique. Certains patients peuvent alors présenter des lésions kystiques depuis la naissance et rester cliniquement sain pendant toute leur vie.

Chez l'Homme, cette hétérogénéité clinique s'explique en premier lieu par la grande variabilité des mutations. Les mutations de *PKD1* entraînent une conséquence clinique plus sévère que celles de *PKD2*, avec une maladie rénale chronique de stade III, une insuffisance rénale terminale et un décès survenant plus précocement pour la PKRAD de type 1 (180). De plus, une étude récente a montré une pénétrance incomplète de certains allèles de *PKD1* pouvant être à l'origine de l'hétérogénéité clinique intrafamiliale de la PKRAD. Ainsi, la présence d'un de ces allèles pourrait induire une forme kystique modérée ; la présence de deux allèles une forme kystique sévère et l'association d'un de ces allèles à une mutation inactivatrice, une forme kystique précoce très sévère (201).

Aucune étude n'a encore mis en évidence une pénétrance incomplète chez le chien mais cette hypothèse pourrait expliquer l'hétérogénéité clinique observée chez les nombreuses familles de Bull Terrier étudiées en Australie par *O'Leary et al* (169, 187).

4. Analogies entre l'Homme et le chien

En raison des similitudes de présentation clinique, de transmission, de phénotypes et des caractéristiques histologiques (notamment la localisation des kystes dans les tubules collecteurs), Le Bull Terrier est un modèle potentiel d'étude de la polykystose rénale autosomique dominante et le West Highland White Terrier un modèle pour la polykystose rénale autosomique récessive (169, 171).

Le désordre kystique affectant les Cairn Terriers est analogue à la PKRAR des enfants mais n'est pas tout à fait identique. A 6 semaines d'âge, les chiots restent alertes et actifs ce qui n'est pas le cas des enfants atteints (172).

E. Diagnostic

La palpation de reins anormaux hypertrophiés peut être le premier signe orientant le diagnostic. Tout comme les autres anomalies rénales congénitales déjà décrites, les analyses sérologiques et biochimiques ne sont pas spécifiques, ne mettant en évidence que des signes en faveur d'une insuffisance rénale plus ou moins avancée (169, 171). En fonction des résultats des différents examens complémentaires réalisés, le diagnostic différentiel inclut généralement une hydronéphrose, une dysplasie multikystique rénale, un néphrome kystique ou une tumeur kystique de Wilm (188).

1. Radiographie

La radiographie sans préparation reste un outil limité dans le diagnostic de la polykystose rénale en raison de sa faible sensibilité et ne permet pas un diagnostic de certitude. Les stades débutants de la maladie polykystique rénale sont rarement identifiables par radiographie : les lésions kystiques sont encore trop petites et le rein maintient une taille normale. Néanmoins, en cas de stade plus avancé, la radiographie peut mettre en évidence une néphromégalie avec une mauvaise distinction des contours rénaux et une distension abdominale dans les cas sévères. Chez le chien, les reins dépassent alors une longueur de 2,5 vertèbres (173).

2. Echographie

Quelle que soit l'espèce, l'échographie est l'outil de choix pour mettre en évidence la polykystose rénale grâce à sa haute sensibilité et spécificité et sa technique non-invasive, rapide et peu coûteuse.

a. Aspect échographique des reins

Les reins présentent des caractéristiques différentes selon l'atteinte et la forme de polykystose rénale. Le rein présente un volume augmenté dans la très grande majorité des cas.

En cas de PKRAR, les reins sont diffusément hyperéchogènes avec une différenciation corticomédullaire diminuée. En cas de PKRAD, le cortex est hyperéchogène et la médulla hypoéchogène ; la différenciation corticomédullaire étant alors plus marquée. Les reins atteints de PKRAR sont généralement plus gros que les reins atteints de PKRAD. Un oligohydramnios est souvent associé aux reins atteints de PKRAD en cas d'échographie prénatale (166).

Les kystes présentent une structure lisse, ronde avec une paroi bien visible et un contenu anéchogène (*figures 20 et 21*). Ils sont plus difficiles à détecter dans la médulla en raison de sa plus faible échogénicité (166, 169). Dans le cas où l'insuffisance rénale est installée, le rein peut présenter un cortex épais hyperéchogène avec une capsule rénale très irrégulière (174).



Figure 18 - Coupe échographique sagittale d'un rein droit humain avec de multiples lésions kystiques hypoéchogènes, en faveur d'une PKRAD (D'après Rahbari-Oskoui et al.) (188)

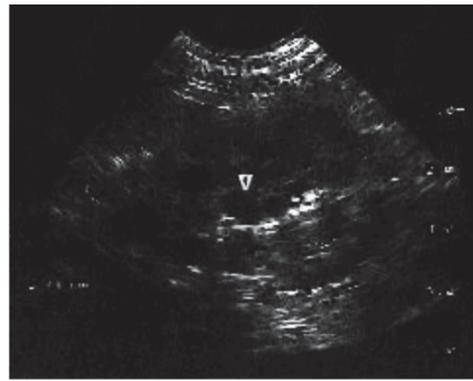


Figure 19 - Coupe échographique sagittale d'un rein de Bull Terrier avec plusieurs lésions kystiques anéchogènes (flèche) localisées dans le cortex rénal (D'après O'Leary et al.) (168)

L'échographie permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte rénale mais permet aussi une détection précoce de l'affection ; les lésions kystiques pouvant être détectées dès l'âge de 8 semaines chez le Bull Terrier (168, 169) et *in utero* pour les formes de PKRAR chez l'Homme. La plupart des cas de PKRAR sont d'ailleurs diagnostiqués *in utero* à partir de la 22ème semaine (166).

b. Critères échographiques chez le chien

Une étude d'O'Leary *et al.* a permis d'établir des critères diagnostiques de la polykystose rénale chez le Bull Terrier et des grades selon la sévérité des lésions. En cas de lésions kystiques et si aucun autre membre de la famille n'est atteint, il faut au minimum trois kystes sur les deux reins pour affirmer le diagnostic. Dans le cas où d'autres membres de la famille sont atteints, le nombre de kystes indique la sévérité de l'affection (169) :

- Grade 1 : un ou deux kystes ;
- Grade 2 : quatre à sept kystes, généralement de moins de 1 cm de diamètre ;
- Grade 3 : huit kystes ou plus mais les reins ne sont pas augmentés de taille ;
- Grade 4 : reins augmentés de taille avec plus de 20 kystes.

Chez le chien, les kystes simples sont très communs. Il faut donc faire la différence entre une lésion kystique rénale acquise et une lésion kystique rénale héréditaire en regardant les deux reins et le reste de la famille (169). Il faut noter que le Bull Terrier possède une variation naturelle de l'échostructure du rein, ce qui peut compliquer le diagnostic chez cette race.

c. Critères échographiques chez l'Homme

Le diagnostic échographique a longtemps reposé sur le critère de Ravine établi en 1994 mais qui n'était valable que pour les mutations de *PKDI*. Ne connaissant pas toujours le génotype des patients, Pei *et al* ont développé une nouvelle grille de critères permettant un diagnostic certain quel que soit le type de PKRAD (202).

L'affection est ainsi confirmée si :

- Au moins trois kystes uni- ou bilatéraux sont visibles chez les individus âgés entre 15 et 39 ans ;
- Au moins deux kystes sur chaque rein sont visibles chez les individus âgés entre 40 et 59 ans ;

L'affection est éliminée du diagnostic seulement si moins de deux kystes sont visibles sur chaque rein après 40 ans. Ces nouveaux critères sont applicables quel que soit le génotype avec une valeur prédictive positive et négative de 100 % mais ont l'inconvénient de ne pouvoir exclure le diagnostic qu'à partir de 40 ans (180, 202). Aucune grille de critères précis n'existe encore pour la PKRAR.

d. Limites du diagnostic échographique

Dans un contexte de maladie familiale, le diagnostic de la polykystose rénale est assez facile du fait de la présence de kystes bien visibles. Mais le diagnostic échographique est plus compliqué lors de diagnostic précoce où les lésions kystiques n'indiquent pas avec certitude une polykystose rénale, en cas de forme *de novo* ou de croissance asymétrique kystique bilatérale et lors de diagnostic d'élimination pour un donneur de rein potentiel (166, 169, 180).

De plus, dans certains rares cas, les images échographiques prénatales sont en faveur d'une forme autosomique récessive mais sont en réalité liées à une forme dominante (203). D'autres outils diagnostics sont donc nécessaires pour confirmer l'hypothèse, notamment les tests génétiques.

3. IRM et scanner

L'IRM est un outil peu utilisé dans le diagnostic chez l'Homme et jamais chez le chien. Il n'existe pas encore de critère diagnostic de la PKRAD pour l'IRM et le scanner. Ils peuvent être néanmoins utiles chez les patients âgés de 30 à 40 ans chez qui moins de trois kystes sont visibles à l'échographie pour affiner le diagnostic, bien que le risque de faux-positifs soit présents (169, 180) (*figure 22*). En effet, l'IRM et le scanner permettent la détection de kystes de moins d'un cm de diamètre, voire de seulement 1 mm de diamètre.

Ces outils mettent donc souvent en évidence des kystes de très petite taille qui ne sont en réalité pas liés à la polykystose rénale, mais qui sont seulement des simples kystes rénaux bénins (189). Chez l'Homme, le scanner et l'IRM restent des outils pratiques pour l'évaluation des complications rénales dans le cas de la PKRAD, tels que des calculs rénaux ou des hémorragies kystiques (189).

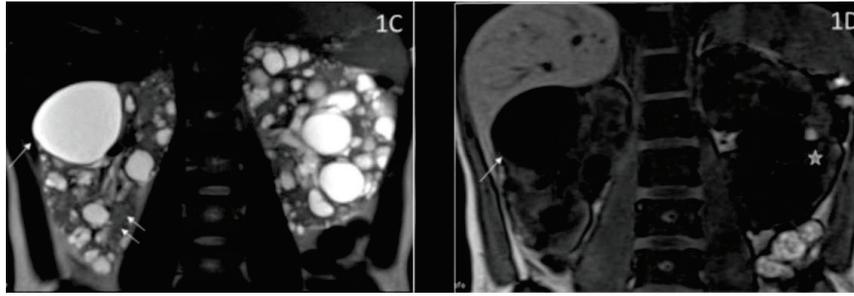


Figure 20 - Images de reins humains obtenues par IRM montrant de multiples lésions kystiques (D'après Rahbari-Oskoui et al.) (189)

A gauche : coupe coronale en séquence T2 ; A droite : coupe coronale en séquence T1

Les lésions avec un haut signal T2 et un faible signal T1 sont de simples kystes (flèches) ; les lésions avec un faible signal T2 et un haut signal T1 sont des kystes hémorragiques. Entre les kystes se situe le parenchyme rénal sain (double flèche).

Le scanner permet également de différencier un simple kyste d'un kyste de la polykystose rénale dans le cas où le kyste fait plus d'un cm de diamètre. Ainsi, les kystes simples apparaissent comme des masses arrondies d'atténuation aqueuse (entre 0 et 20 unités Hounsfield) et ne sont pas modifiés par un produit de contraste. Les kystes rénaux complexes ont une forme irrégulière avec une paroi épaisse et un contenu hyperdense (>20 unités Hounsfield) (189).

4. Diagnostic post-mortem

Chez le chien, le diagnostic échographique s'accompagne très souvent d'une confirmation post-mortem par autopsie. Elle permet alors d'étudier l'aspect macroscopique du rein et de mettre en évidence l'ensemble des lésions kystiques (169, 175).

5. Diagnostic génétique

a. Un test génétique disponible chez le chien

Un test génétique est disponible chez le chien pour les races de Bull Terrier (Miniature et Standard) qui se base sur la recherche de la mutation faux-sens c.9772G>A mise en évidence en 2011 (186, 204). Un test génétique pour le Lagotto Romagnolo pourrait être élaboré de la même manière en se basant sur la mutation non-sens mise en évidence en 2023 (170).

b. Des difficultés rencontrées chez l'Homme

Chez l'Homme, bien que les gènes responsables soient identifiés, le diagnostic génétique reste complexe car les mutations sont nombreuses. Certaines techniques de détection, par exemple un séquençage direct et une chromatographie dénaturante, permettent un taux de détection de 90 % dans le cas de la PKRAD.

Le diagnostic génétique représente un réel enjeu dans le cas de la forme autosomique récessive. Beaucoup de parents ayant perdu un premier enfant de cette maladie souhaitent avoir un diagnostic certain avant la naissance. L'échographie permet de repérer les cas sévères seulement à partir de la 22^{ème} semaine de grossesse ; les interruptions de grossesse étant alors tardives. Les formes moins sévères peuvent quant à elles ne pas être diagnostiquées avant la naissance. Le diagnostic génétique grâce à la biologie moléculaire permet de répondre à l'attente de ces parents.

Mais la difficulté du diagnostic génétique pour la PKRAR repose sur le fait que le gène responsable est localisé sur le chromosome 6 mais n'est pas encore identifié. Le diagnostic par biologie moléculaire est donc seulement indirect par comparaison de l'ADN du fœtus prélevé par amniocentèse et de l'ADN du cas index (le premier fœtus atteint décédé). L'haplotype obtenu grâce aux marqueurs polymorphes entourant le gène est ainsi comparé à celui du cas index. Une étude a montré que ce diagnostic est fiable pour 80 % des familles atteints (205). Ces techniques génétiques restent coûteuses et ne permettent pas encore un résultat certain et fiable à 100 % pour le diagnostic courant de la polykystose rénale humaine.

F. Traitement

Il n'existe pour l'instant pas de traitement spécifique de la polykystose rénale humaine. Des traitements sont en cours d'élaboration chez l'Homme et reposent sur les mécanismes d'élaboration des kystes rénaux. Trois axes d'action sont actuellement étudiés : l'inhibition de la synthèse d'AMPc dans les cellules tubulaires, l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'inhibition de la sécrétion chlorée intrakystique (180). Plusieurs molécules sont testées, comme des antagonistes de la vasopressine (une des molécules responsables de la synthèse d'AMPc) tels que le tolvaptan, des analogues de la somatostatine (inhibitrice de l'accumulation d'AMPc) tels que le lanréotide ou encore le triptolide, molécule ayant une action sur l'apoptose et la croissance cellulaire (180).

Les seuls traitements mis en place reposent sur la prévention et la gestion de l'hypertension et de l'insuffisance rénale, quelle que soit l'espèce.

G. Pronostic

Le pronostic de la polykystose rénale canine est variable et dépend fortement de la sévérité des lésions kystiques. Il n'y a pour l'instant pas assez de recul pour la forme autosomique récessive car certains chiens sont euthanasiés avant une trop forte dégradation clinique (169, 172). La forme autosomique récessive semble toutefois avoir un pronostic sombre : les cas reportés chez le West Highland White Terrier présentaient tous une insuffisance rénale et hépatique à 5 semaines d'âge (171).

Chez l'Homme, le pronostic dépend en partie des lésions extra-rénales associées. Ainsi, l'âge moyen de rupture d'anévrisme est de 39 ans pour un patient atteint de polykystose contre 51 ans pour un individu normal (166). Le pronostic reste meilleur pour la PKRAD de type 2, puisque l'insuffisance rénale terminale se déclare à un âge plus avancé (166).

Dans le cas de la PKRAD, le volume rénal total est un marqueur pronostic de la progression de l'insuffisance rénale. Une étude réalisée par le consortium CRISP a conclu qu'une progression du volume rénal total d'au moins 600 mL/m² prédit le développement d'une maladie rénale chronique de stade terminal dans les huit ans à venir. Ce marqueur permet une meilleure prédiction du pronostic que l'âge, le génotype ou encore les valeurs de créatinine et d'albumine urinaire (206).

H. Prophylaxie

Il est particulièrement important d'écarter de la reproduction les individus atteints chez le Bull Terrier chez qui la prévalence peut être élevée. Ainsi, la transmission de la BTPKD peut être diminuée chez les Bull Terriers en excluant de la reproduction les individus porteurs de la mutation faux-sens de *PKDI* mise en évidence par *O'Leary* (186).

BILAN : LA POLYKYSTOSE RENALE CHEZ LE CHIEN ET CHEZ L'HOMME

La polykystose rénale du chien présente beaucoup de similitudes avec l'Homme ; la forme chez le Bull Terrier étant presque identique à la forme autosomique dominante de l'Homme tout comme la forme chez le Cairn Terrier pour la forme autosomique récessive chez l'Homme. L'ensemble de ces caractéristiques sont présentées dans le tableau III ci-dessous. Le diagnostic passe par l'échographie qui permet une bonne évaluation de l'étendue des lésions kystiques. Aucun traitement définitif n'existe chez le chien ni chez l'Homme. Contrairement à l'Homme, certaines races de chien ont accès à des tests génétiques permettant de nettement diminuer la prévalence de la maladie.

Tableau III - Bilan comparatif des caractéristiques de la polykystose rénale chez le chien et chez l'Homme

Epidémiologie	 Bull Terrier, Lagotto Romagnolo Cairn Terrier, West Highland Terrier Beagle, Caniche nain, Berger Allemand, Border Collie		<hr/> 1 cas pour 400-1000 naissances (PKRAD) 1 cas pour 20 000 naissances (PKRAR)
	Aucune prédisposition de sexe		
Mode de transmission	 <p><u>Autosomique dominante</u> : Bull Terrier, Lagotto Romagnolo</p> <p><u>Autosomique récessive</u> : Cairn Terrier, West Highland Terrier</p>	 <p>Autosomique dominante Autosomique récessive</p>	
Gènes impliqués	 <p><i>PKD1 (Bull Terrier et Lagotto Romagnolo)</i></p> <p>Aucune donnée pour la forme récessive</p>	 <p><u>PKRAD</u> : PKD1 et PKD2 <u>PKRAR</u> : PKHD1 et DZIP1L</p>	
Mutations	 <p>Mutation faux-sens G > A de l'exon 29 de PKD1 (Bull Terrier)</p> <p>Mutation non-sens de PKD1 (Lagotto Romagnolo)</p> <p>Aucune donnée pour la forme récessive</p>	 <p><u>PKRAD</u> : Très nombreuses mutations</p> <p><u>PKRAR</u> : substitution simple ou mutation tronquante</p>	
Composante environnementale	Aucune donnée		
Aspect macroscopique	<p>Atteinte généralement bilatérale</p> <p>Reins de taille 2 à 3 fois plus grande</p> <p>Organisation réniforme avec une irrégularité de la surface capsulaire associée à des kystes dans le cortex et la médulla</p> <p><u>Kystes</u> : sphériques, répartis aléatoirement mais principalement à la jonction cortico-médullaire, de quelques mm à plusieurs cm</p>		
	 <p><u>Cairn Terrier</u> : kystes allongés irradiant de la capsule à la médulla sans déformer la capsule rénale</p> <p><u>Bull Terrier</u> : croissance kystique parfois asymétrique entre les deux reins</p>	 <p><u>PKRAR</u> : kystes allongés irradiant de la capsule à la médulla sans déformer la capsule rénale ; reins plus gros que les reins PKRAD</p> <p><u>PKRAD</u> : croissance kystique parfois asymétrique</p>	
Lésions extra-rénales	 <p>Forme kystique hépatique possible chez le Cairn Terrier et le West Highland White Terrier</p> <p>Aucune autre lésion kystique documentée</p>	 <p>Forme kystique hépatique chez plus de 83% des patients atteints de PKRAD de plus de 30 ans ; forme plus sévère en cas de PKRAR</p> <p>Autres lésions kystiques possibles : pancréas, membrane arachnoïde cérébrale, vésicule séminale</p>	
Aspect microscopique	<p>Kyste à paroi fine avec épithélium cubique simple et pavimenteux entouré parfois de fibrose</p> <p><u>Contenu</u> : cellules épithéliales dégénérées, infiltrat lympho-plasmocytaire, érythrocytes et amas protéiques</p> <p><u>PKRAD</u> : sclérose des vaisseaux glomérulaires, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire</p>		

Les références bibliographiques utilisées pour ce tableau sont comprises entre la référence (166) et (206).

V. LES MALFORMATIONS RÉNALES ANECDOTIQUES CHEZ LE CHIEN

Les anomalies qui viennent d'être abordées ne sont pas les seules répertoriées chez le chien. Il existe d'autres anomalies de développement qui sont anecdotiques chez le chien tant elles sont peu observées : les anomalies rénales de position et de rotation.

A. L'ectopie rénale

L'ectopie rénale est une malformation de position du rein, liée à une anomalie de migration des ébauches rénales lors de l'embryogenèse. L'ectopie peut être (1, 207) :

- Basse : le rein est en région pelvienne, iliaque ou lombaire basse ;
- Haute : le rein est en position sous-diaphragmatique ou intra-thoracique par excès de migration avant la fermeture du diaphragme ;
- Croisée : le rein (et souvent l'uretère associé) croise la ligne médiane alors que l'orifice urétéro-vésical reste en position normale. Les deux reins sont alors du même côté. Le rein ectopique est souvent fusionné au rein controlatéral. Plusieurs types de fusion existent : fusion unilatérale par le pôle crânial ou caudal du rein ectopique, rein fusionné en forme de S, rein fusionné nodulaire, rein fusionné en forme de L ou rein fusionné discal (208).

L'ectopie rénale peut être uni- ou bilatérale et peut être associée ou non à diverses malformations urinaires et génitales (207).

1. Incidence

En médecine vétérinaire, l'ectopie rénale est rare. Les cas chez le chien sont très peu nombreux ; moins de dix cas cliniques font état d'une ectopie rénale basse (209–213). Plusieurs races sont concernées : le Lhasa Apso (210, 213), le Schnauzer (211), le Jindo coréen (211), l'Akita Inu (212), le Rottweiler (209) et le Loulou de Poméranie (214). Aucun cas d'ectopie rénale bilatérale, d'ectopie haute ou croisée n'a encore été référencé chez le chien. Aucune prévalence de sexe n'a également encore été mise en évidence chez le chien.

Chez l'Homme, l'ectopie rénale est également une anomalie rare avec une incidence de 1 cas pour 7000 naissances pour l'ectopie rénale croisée et de 1 cas pour 10 000 naissances pour l'ectopie rénale haute (1, 215). Elle concerne plus souvent le rein gauche (216) et le sexe masculin (217). Dans le cas de l'ectopie rénale basse, le rein est le plus souvent pelvien (207).

2. Etiologie

a. Plusieurs mécanismes hypothétiques en jeu lors du développement embryonnaire

L'ectopie rénale provient d'un échec de développement embryonnaire où le rein primaire est arrêté dans sa migration crâniale de la région pelvienne. Trois hypothèses peuvent expliquer cet arrêt migratoire (217) :

- Un endommagement des tissus rénaux primordiaux entraînant un échec de développement du bourgeon urétéral ou du mésenchyme métanéphrique ;
- Un obstacle mécanique par des structures voisines telles que des structures vasculaires ou des organes extra-rénaux anormaux ;
- Une fusion rénale ou une extension embryonnaire incomplète.

Le mécanisme en jeu ne semble pas être le même selon le type d'ectopie. En effet, les cas d'ectopie rénale haute ne peuvent pas être dus à une migration ascendante arrêtée précocement. L'ectopie rénale basse est probablement due à un trouble de développement de l'uretère qui est si court que le rein ne parvient pas à bouger crânialement et devient fixé caudalement à sa position normale (209, 217). *Rinat et al* ont proposé une hypothèse pour l'ectopie rénale croisée avec fusion rénale : ils supposent qu'il y a un léger décalage entre l'induction des deux reins qui empêche que le message envoyé par un blastème métanéphrique ne soit accepté par le bourgeon urétéral controlatéral. Dans le cas d'une fusion rénale ectopique, si le développement du blastème métanéphrique n'est pas synchrone avec le bourgeon urétéral, ce dernier n'aurait pas d'autre choix que de se greffer au blastème métanéphrique controlatéral, à l'origine de la formation de deux reins du même côté qui fusionnent par la suite (218).

b. Une origine génétique non-élucidée

Aucune origine génétique n'a encore été découverte. A l'heure actuelle, aucun modèle *knock-out* utilisé pour étudier les gènes de la néphrogenèse n'a présenté une ectopie rénale (218). Plusieurs études chromosomiques ont également démontré que le caryotype des individus humains et canins présentant une ectopie rénale est normal (210, 219).

3. Etude anatomo-pathologique

a. Aspect macroscopique

La morphologie des reins est souvent modifiée avec une malrotation fréquente. Le bassinnet peut alors faire face ventralement ou crânialement. Dans son ensemble, le rein peut présenter une forme discoïde en l'absence de moulage viscéral (207, 209). Il est généralement de taille réduite, jusqu'à trois fois plus petit que le rein controlatéral normal (*figure 23*). A la coupe, une dilatation du pelvis rénale peut être observée associée à une médulla de taille réduite (210).

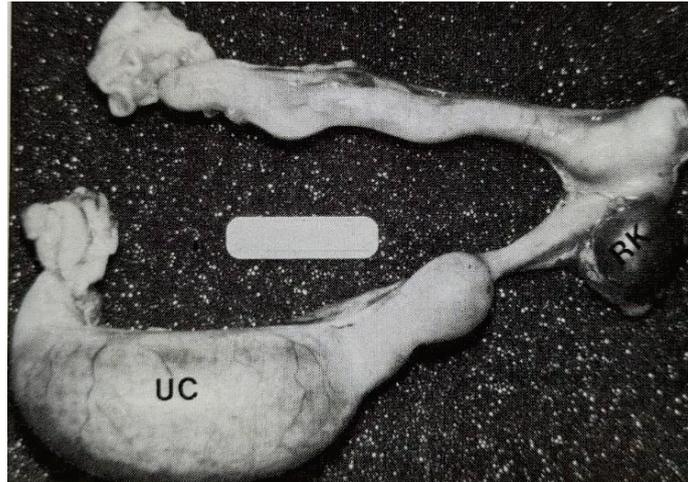


Figure 21 - Rein ectopique (RK) adjacent à la partie distale de la corne utérine droite (UC) chez une chienne (D'après Kaufmann et al.) (210)

La vascularisation du rein ectopique est dépendante des vaisseaux situés à proximité immédiate, comme c'est le cas chez une femelle Akita Inu qui présente une ectopie rénale gauche en région utérine ; l'artère rénale dérivant alors d'une bifurcation iliaque interne (209, 212).

Chez l'Homme, dans 85 à 90 % des cas d'ectopie rénale croisée, le rein concerné est fusionné avec le rein controlatéral, ce qui donne un aspect d'un gros rein unique (220).

b. Aspect microscopique

L'aspect microscopique du rein ectopique est normal (210, 216).

c. Aspect du rein controlatéral

Le rein controlatéral est dans la majorité des cas normal (209, 210, 212). Chez l'Homme, de rares cas font état d'un rein controlatéral présentant une agénésie, une malrotation ou encore une ptose rénale (207).

d. Anomalies associées

Certaines anomalies sont systématiquement présentes. Ainsi, dans le cas d'un rein pelvien, l'uretère associé est toujours plus court (209, 211) que cela soit chez l'Homme ou le chien (*figure 24*). Chez l'Homme, 10 % des cas sont concernés par d'autres anomalies, notamment de l'appareil uro-génital dans 50 % des cas. On peut par exemple observer une agénésie utérine, une atrésie vaginale, une hydronéphrose, un reflux vésico-urétéral, une malrotation des voies excrétrices ou une ectopie testiculaire (207, 216, 221).

L'ectopie rénale est également parfois associée à une dysgénésie de l'appareil squelettique et du système cardio-vasculaire (222). Le rein pelvien est le plus souvent associé à des affections urologiques, comme l'hydronéphrose ou une lithiase rénale, en raison d'une anomalie de la jonction urétéro-vésicale (207). Quelques rares cas font état d'un carcinosarcome associé chez l'Homme adulte, sans pour autant conclure à la nature acquise de cette tumeur (208).

Chez le chien, des anomalies de l'appareil génital sont documentées, comme une dilatation de la corne utérine ipsilatérale chez une femelle Lhasa Apso (210) et une pyélectasie et un cryptorchidisme abdominal chez un mâle Loulou de Poméranie (214).

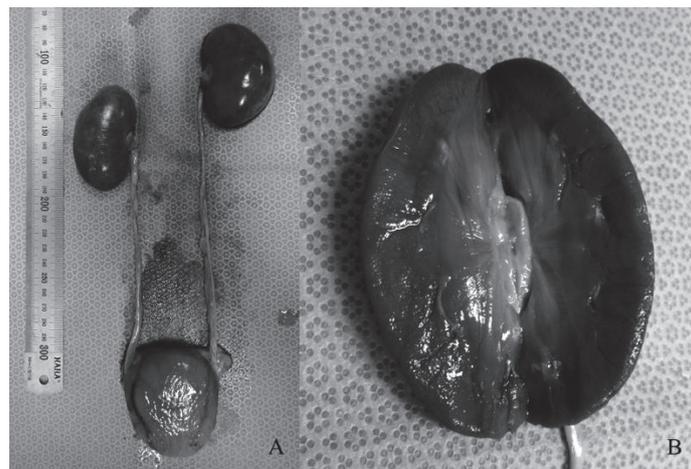


Figure 22 - Aspect macroscopique post-mortem de reins avec le rein droit ectopique associé à un uretère plus court chez un chien mâle Jindo de 9 ans (D'après Choi et al.) (211)

4. Signes cliniques

L'ectopie rénale est majoritairement asymptomatique. Le rein ectopique présente généralement une fonction rénale non-altérée (1, 209, 210). Dans le cas où l'ectopie est symptomatique, les signes cliniques sont alors non-spécifiques, comme une douleur abdominale, la palpation d'une masse abdominale, une hématurie ou encore une hypertension (216, 223). Aucun signe clinique directement lié à une atteinte rénale n'a encore été documenté chez le chien. Néanmoins, des signes d'atteinte rénale, comme une anorexie, une strangurie, une hyperthermie, une perte d'appétit, des vomissements, une douleur abdominale et une créatinine élevée ont été rapportés chez des chats atteints d'ectopie rénale fusionnée croisée (224).

Selon l'anomalie associée, des signes cliniques peuvent être répertoriés, comme une incontinence urinaire si l'uretère ipsilatéral est anormal (210, 223). C'est le cas d'une chienne Lhasa Apso qui a présenté une incontinence urinaire mais au niveau de la vulve avec une capacité de miction volontaire : l'uretère associé au rein ectopique s'abouchait en réalité au niveau de la corne utérine (210).

Les reins ectopiques restent prédisposés aux infections du haut tractus urinaire, comme une pyélonéphrite, du fait de l'uretère généralement altéré (216).

5. Diagnostic

Le rein ectopique est à différencier de la néphroptose. La néphroptose, aussi qualifiée de « rein descendu » est la descente et la mobilité anormale du rein dus au relâchement de ses moyens de soutien (225). Lors de la palpation d'une ectopie rénale, le rein est flottant avec un pédicule lombaire en cas de néphroptose et fixé avec un uretère court dans le cas de l'ectopie (207).

Le diagnostic de l'ectopie rénale est souvent négligé. Que cela soit chez le chien ou chez l'Homme, la plupart des cas sont asymptomatiques ; la découverte est alors souvent fortuite lors d'un examen échographique abdominale ou par exemple lors d'une chirurgie de stérilisation chez le chien (212, 213). L'importance du diagnostic de l'ectopie rénale est néanmoins à prendre en compte dans le diagnostic différentiel d'une masse abdominale ou d'une masse thoracique dans le cas d'une ectopie rénale haute.

Les outils d'imagerie permettent un diagnostic précis de l'ectopie rénale et mettent en évidence une structure rénale, d'apparence globalement normale, mais dont la localisation est anormale. La radiographie montre généralement une masse abdominale de localisation anormale dont la forme peut faire penser à une structure rénale (*figure 25*). L'échographie et le scanner mettent en évidence une localisation anormale d'une structure rénale avec une texture parenchymateuse et un ratio cortico-médullaire normal. Ces deux outils permettent une évaluation complète des relations anatomiques et de la fonction excrétrice du rein ectopique. L'urographie intraveineuse est également souvent utilisée pour confirmer une fonction excrétrice normale (209, 210, 226, 227).

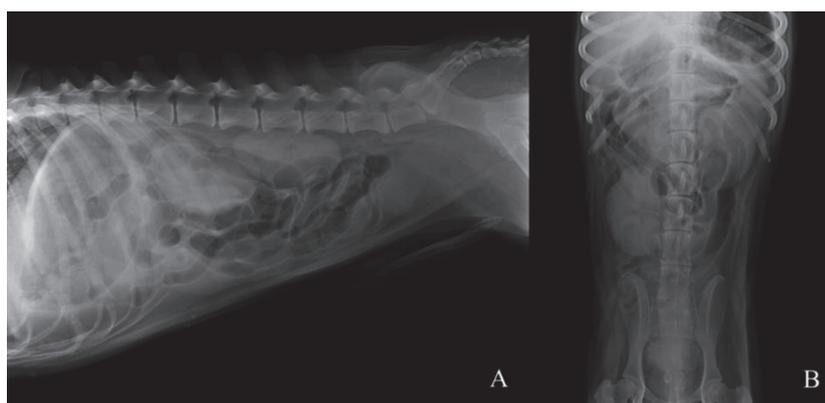
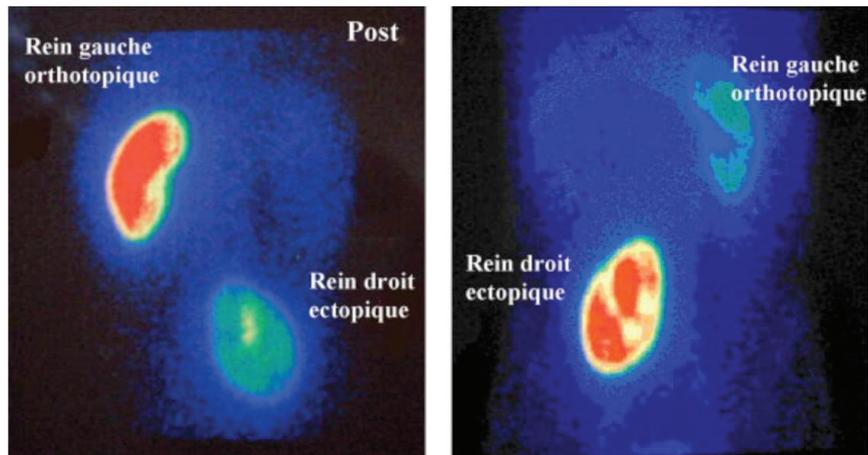


Figure 23 - Radiographies abdominales latérale droite (photo A) et ventrodorsale (photo B) après urographie excrétrice chez un chien (D'après Choi et al.) (211)

Une masse anormale caudale de forme rénale près du bassin est visible du côté droit.

Dans le cas d'une ectopie rénale croisée, la scintigraphie rénale (*figure 26*), principalement statique au ^{99m}Tc -DMSA, est l'outil *gold standard* pour éliminer un rein unique et confirmer le diagnostic d'ectopie rénale (220).



*Figure 24 - Scintigraphie rénale au ^{99m}Tc -DMSA chez un homme de 38 ans
(D'après Ghfir et al.) (228)*

Le rein gauche est en position normale, mieux visualisé en incidence postérieure (à gauche) et le rein droit est ectopique en position iliaque, augmenté de taille et mieux visualisé en incidence antérieure (à droite).

6. Pronostic

Quel que soit le type d'ectopie, cette anomalie est généralement asymptomatique et ne nécessite pas de traitement spécifique (208, 209, 211). Les individus atteints d'une ectopie rénale ont une fonction rénale normale avec une filtration glomérulaire dans les normes (210, 211, 215). Le pronostic est alors excellent ; la plupart des ectopies rénales n'étant d'ailleurs pas détectées (211).

BILAN : L'ECTOPIE RÉNALE CHEZ LE CHIEN ET L'HOMME

L'ectopie rénale est encore trop peu documentée chez le chien car le diagnostic est très souvent post-mortem et/ou une découverte fortuite ; la fonction rénale étant maintenue malgré l'ectopie. La comparaison avec l'Homme permet de comprendre que peu d'informations existent sur l'ectopie rénale, haute ou basse ; une composante génétique n'ayant pas encore été mise en évidence. L'ensemble des caractéristiques chez le chien et chez l'Homme sont regroupées dans le tableau IV ci-dessous.

Tableau IV - Bilan comparatif des caractéristiques de l'ectopie rénale chez le chien et chez l'Homme

Epidémiologie	 Lhasa Apso, Schnauzer, Jindo coréen, Akita Inu, Rottweiler, Loulou de Poméranie <hr/>  <u>Ectopie rénale croisée</u> : 1 cas pour 7000 naissances <u>Ectopie rénale haute</u> : 1 as pour 10 000 naissances
	 Aucune donnée  Prédilection du sexe masculin et du rein gauche
Mode de transmission	Aucune donnée
Gènes impliqués	Aucune origine génétique découverte
Aspect macroscopique	Ectopie rénale haute, basse ou croisée Rein de forme discoïde de taille réduite Malformation fréquente du bassin avec dilatation du pelvis rénal et une médulla de taille réduite
	 85 à 90 % des cas d'ectopie rénale croisée : rein ectopique fusionné avec rein controlatéral
Aspect microscopique	 Aspect normal

Les références bibliographiques utilisées pour ce tableau sont comprises entre la référence (207) et (228).

B. L'hypoplasie rénale

L'hypoplasie rénale est une anomalie quantitative de tissu rénal caractérisée par un nombre réduit de néphrons, lobules et calices histologiquement normaux. Ce défaut résulte d'une masse réduite du blastème métanéphrique ou d'une induction incomplète de la formation des néphrons par le bourgeon urétéral (127). Il existe deux formes d'hypoplasie rénale (1, 229) :

- L'hypoplasie oligoméganéphronique uni- ou bilatérale où le nombre de néphrons est réduit mais leur taille est augmentée, au dépend des glomérules ; aucun cas n'a encore été décrit chez le chien à l'heure actuelle.
- L'hypoplasie rénale simple uni- ou bilatérale où le nombre de néphrons est réduit mais le parenchyme rénal est fonctionnel. Cette forme peut être segmentaire : on parle alors de rein d'Ask-Upmark.

Une troisième forme n'est pas officiellement reconnue, l'hypoplasie corticale où la néphrogenèse est normale mais aboutit à un amincissement du cortex.

1. Incidence

L'hypoplasie rénale est une anomalie rare ; beaucoup de cas d'hypoplasie rénale sont en réalité des cas de dysplasie rénale mal diagnostiqués. En raison de la confusion avec la terminologie, l'incidence chez le chien n'est pas connue (127).

Les premiers cas d'hypoplasie rénale décrits chez le chien dans les années 60 se sont révélés être par la suite des cas de dysplasie rénale. Chez le Cocker Spaniel Anglais, plusieurs cas d'hypoplasie corticale ont été documentés dans les années 70 et 80 avant que cette terminologie ne soit réfutée sur ces cas ; l'affection étant en réalité une néphropathie héréditaire spécifique du Cocker Spaniel Anglais (230–232).

Les cas référencés chez le chien sont des cas d'hypoplasie simple ou d'hypoplasie corticale. Un seul cas datant de 2008 fait référence à une hypoplasie segmentaire similaire à celle évoquée chez l'Homme. L'auteur fait alors le rapprochement avec le rein d'Ask-Upmark (233).

Chez l'Homme, l'hypoplasie rénale unilatérale a une incidence de 1/1000 naissances ; les cas d'hypoplasie bilatérale sont beaucoup moins fréquents, avec une incidence de 1/4000 naissances (234). 40 % des enfants en dialyse et en unité de transplantation rénale seraient atteints d'hypoplasie rénale (235).

2. Etude étiologique

L'hypoplasie rénale présente de nombreuses similitudes avec la dysplasie rénale. Tout comme cette dernière, elle aurait une composante multifactorielle et impliquerait un polymorphisme génétique associé à des facteurs environnementaux (235).

a. La composante génétique

Similairement à la dysplasie, des mutations sur les gènes de développement embryonnaire du rein semblent être responsables de l'hypoplasie rénale. Nombreux sont les modèles mutants de souris qui ont développé une hypoplasie rénale : le modèle hétérozygote *Lim1*, *Pax2*, *Gndf* ou *Eya1*, le modèle *knock-out* homozygote *Wtn11*, *Ret* ou encore *Six2* (157).

La voie de signalisation *Gndf/Ret* et le gène *Pax2* sont fortement impliqués dans la pathogenèse de l'hypoplasie rénale. Les modèles de souris mutantes hétérozygotes *Pax2* développent fréquemment des reins hypoplasiques avec une réduction d'environ 40 % du nombre total de néphrons (29, 157). Les mutations hétérozygotes du gène *Pax2* seraient associées à une apoptose augmentée et une ramification réduite du bourgeon urétéral en raison d'une quantité moindre de *Pax2* durant la néphrogenèse (236). Les effets de ce gène impliquent un processus quantitatif finement régulé qui, s'il est très légèrement modifié, peut engendrer une réduction drastique du nombre de néphrons (235).

Chez l'Homme, l'hypoplasie rénale est une des caractéristiques phénotypiques de plusieurs syndromes : le syndrome de Turner*, le syndrome velocardiofacial* et le syndrome de colobome rénal* (144). L'hypoplasie rénale est d'ailleurs l'anomalie congénitale la plus observée chez les individus atteints du syndrome de colobome rénal dû à une mutation hétérozygote de *Pax2*. Mais il a également été démontré que des cas isolés d'hypoplasie rénale sont associés à des mutations de *Pax2*. *Nishimoto et al.* ont ainsi mis en évidence chez l'Homme deux mutations non-sens à l'origine d'un codon stop prématuré induisant une troncature de la protéine *Pax2*, à l'origine d'une hypoplasie rénale isolée (237).

Aucune étude génétique n'a encore été effectuée chez le chien. Mais on ne peut que penser que les résultats découverts chez l'Homme sont peut-être applicables à l'espèce canine.

b. La composante environnementale

Plusieurs facteurs modifiant l'environnement foetal ont été reconnus comme à l'origine d'une hypoplasie foetale. Ceux-ci sont largement similaires à ceux impliqués dans la dysplasie rénale, avec par exemple un déficit en vitamine A, un régime faible en protéine, une insuffisance placentaire, une hyperglycémie, la consommation maternelle de cocaïne ou d'alcool ou encore de dexaméthasone (157).

Néanmoins, la pathogénie est encore loin d'avoir été totalement comprise. Les mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents en réponse à un environnement *in utero* modifié sont encore inconnus (157).

3. Etude anatomo-pathologique

a. Lésions macroscopiques

Macroscopiquement, le rein hypoplasique est de petite taille mais son aspect est similaire à celui d'un rein normal. A la coupe, le ratio cortex/médulla est généralement diminué (238) (*figure 27*).

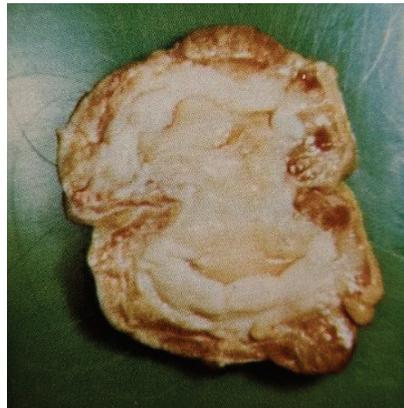


Figure 25 - Coupe longitudinale d'un rein gauche hypoplasique avec un ratio cortex/médulla réduit chez un Saint-Bernard de 7 ans (D'après Van Pelt et al.) (238)

Dans le cas du rein d'Ask-Upmark ou d'hypoplasie rénale segmentaire, le rein présente un volume diminué avec une surface irrégulière présentant des zones de dépression correspondant à un amincissement et une atrophie corticale (233, 239).

b. Lésions microscopiques

Microscopiquement, l'hypoplasie rénale est caractérisée par une atrophie sévère et un nombre réduit des glomérules associé à une dilatation des espaces de Bowman. Du tissu fibreux interstitiel peut parfois être présent entre les tubules atrophiés ainsi qu'un infiltrat inflammatoire composé de plasmocytes et de lymphocytes (238, 240) (*figures 28 et 29*).

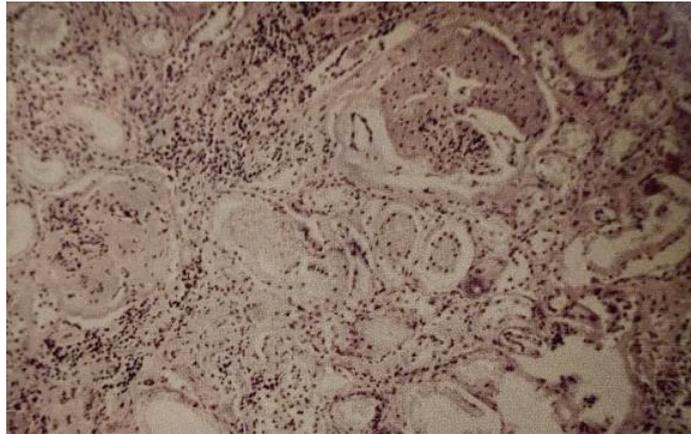


Figure 26 - Coupe histologique d'un rein hypoplasique d'un Saint-Bernard de 7 ans - coloration hématoxyline et éosine, X 250 (D'après Van Pelt et al.) (238)

Le rein présente un épaissement des capsules de Bowman, une dégénérescence hyaline des touffes glomérulaires, une inflammation interstitielle chronique et une dégénérescence tubulaire.



Figure 27 - Coupe histologique d'un rein hypoplasique chez un chien montrant - coloration hématoxyline et éosine, X 250 (D'après Yoon et al.) (239)

On observe deux corpuscules rénaux normaux (N) et un corpuscule hypoplasique, beaucoup plus petit (H).

Chez le chien, des changements pathologiques plus avancés ont été observés dans le cas d'hypoplasie simple tels qu'une dégénérescence et une nécrose des cellules endothéliales et épithéliales glomérulaires voire une calcification occasionnelle (*figure 30*). La membrane basale des glomérules est parfois irrégulièrement épaisse (241).

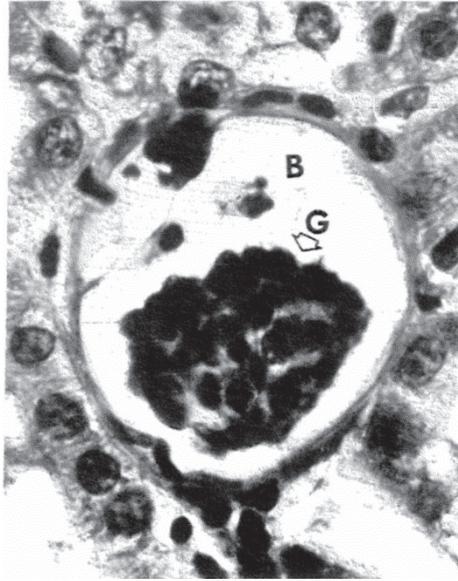


Figure 28 - Coupe histologique d'un rein hypoplasique chez un chien montrant un corpuscule hypoplasique - coloration hématoxyline et éosine, X 1000 (D'après Yoon et al.) (241)

Le corpuscule contient un glomérule atrophié, moins vascularisé et très compact composé de petites cellules. Les cellules de la paroi épithéliale de la capsule de Bowman sont irrégulières et parfois fusionnées. L'espace de Bowman (B) est dilaté et contient des amas épithéliaux nécrotiques. La membrane basale de la capsule de Bowman est irrégulièrement épaisse et mal définie.

La fonction excrétrice n'est pour autant pas impactée ; les structures présentes ont une structure normale (239). Dans le cas du rein d'Ask-Upmark, une oligoméganéphronie, des lobes rénaux diminués et une glomérulosclérose secondaire peuvent également être présents (234).

c. Le rein controlatéral

Dans le cas d'une hypoplasie unilatérale, le rein controlatéral est normal. Il peut parfois présenter une hypertrophie compensatrice (239).

d. Lésions associées

L'hypoplasie rénale segmentaire est associée dans 70 % des cas à un reflux vésico-urétéral (239).

4. Etude clinique

L'hypoplasie simple unilatérale peut ne pas avoir de conséquences sur la fonction rénale et rester asymptomatique (234). La plupart des patients atteints d'hypoplasie bilatérale rénale développe une maladie rénale terminale avant l'adolescence. Ils ont de plus une plus grande prédisposition à l'hypertension (234).

Les signes cliniques associées à l'hypoplasie rénale signalés sont ainsi ceux d'une insuffisance rénale chronique. L'étude clinique est ainsi identique à celle de la dysplasie rénale.

Le diagnostic de l'hypoplasie rénale est difficile car celle-ci mène à une insuffisance rénale certaine à l'origine de remaniements inflammatoires histologiques secondaires qui peuvent induire le clinicien sur une mauvaise piste diagnostique (127). Tout comme pour la dysplasie rénale, le diagnostic de l'hypoplasie rénale ne doit pas seulement se baser sur les résultats d'imagerie mais également sur l'histologie. Entre autres, le diagnostic différentiel du petit rein est à faire entre l'hypoplasie rénale et une atrophie du tissu néphrotique suite à un phénomène infectieux ou obstructif (229). L'enjeu du diagnostic est d'éliminer l'hypothèse d'un petit rein atrophique secondaire à une affection acquise. Chez l'Homme, le diagnostic anténatal n'est pas évident car la réduction du volume rénal peut être difficilement visualisable, surtout en cas d'hypoplasie bilatérale où la symétrie est conservée (1).

Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique pour l'hypoplasie rénale. Néanmoins, il existe des pistes de recherche en médecine humaine pour prévenir cette affection pendant la période péri-natale. Il a notamment été découvert qu'une administration unique en milieu de gestation d'acide rétinoïque est capable de normaliser la taille des reins et le nombre de néphrons chez les fœtus de rat exposés à un régime maternel pauvre en protéines. Cette découverte est donc une piste potentielle d'un traitement préventif de l'hypoplasie rénale chez l'Homme (242).

BILAN : L'HYPOPLASIE RENALE CHEZ LE CHIEN ET L'HOMME

L'hypoplasie rénale est souvent confondue avec la dysplasie rénale, en particulier chez le chien chez qui peu de données existent en raison du petit nombre de cas reportés. Les cas existants ont néanmoins permis d'établir les caractéristiques histologiques chez le chien, retrouvés globalement chez l'Homme. Les études chez ce dernier ont permis de mettre en évidence des potentielles origines génétiques. L'ensemble des caractéristiques de l'hypoplasie rénale sont regroupées dans le tableau V ci-dessous.

Tableau V - Bilan comparatif des caractéristiques de l'hypoplasie rénale chez le chien et chez l'Homme

Epidémiologie	  <p style="text-align: center;">Cocker Spaniel Anglais</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><u>Hypoplasie unilatérale</u> : 1 cas pour 1000 naissances <u>Hypoplasie bilatérale</u> : 1 cas pour 4000 naissances</p>
Mode de transmission	<i>Aucune donnée</i>
Gènes impliqués	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">  <i>Aucune donnée</i> </div> <div style="width: 45%; border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">  <i>Lim1, Pax2, Gndf, Eya1 Wtn11, Ret, Six2 (hypothèses)</i> </div> </div>
Composante environnementale	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">  <i>Aucune donnée</i> </div> <div style="width: 45%; border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">  Déficit en vitamine A, régime faible en protéine, insuffisance placentaire, hyperglycémie, consommation maternelle de cocaïne ou d'alcool, dexaméthasone </div> </div>
Aspect macroscopique	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">  </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Rein de taille réduite mais d'aspect normal Ratio cortex/médulla réduit</p> <p style="text-align: center;"><u>Cas d'hypoplasie rénale segmentaire = rein d'Ask-Upmark</u> : volume diminué et surface irrégulière avec des zones d'amincissement et d'atrophie corticale</p> </div> </div>
Aspect microscopique	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">  </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Atrophie sévère, nombre réduit de glomérules avec dilatation des espaces de Bowman Possible tissu fibreux interstitiel et infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Dégénérescence et nécrose des cellules endothéliales et épithéliales glomérulaires • Calcification occasionnelle • Membrane basale glomérulaire irrégulièrement épaissie </div> </div>

Les références bibliographiques utilisées pour ce tableau sont comprises entre la référence (229) et (242).

C. Les anomalies rénales encore non documentées chez le chien

Il existe d'autres anomalies de malformations rénales qui sont documentées chez l'Homme et d'autres espèces animales, généralement les ruminants mais pas encore chez le chien, tels que le rein en fer à cheval et le rein surnuméraire (65).

PARTIE 2 : LES MALADIES GLOMERULAIRES CONGENTALES

Les maladies glomérulaires sont caractérisées par une circulation sanguine glomérulaire modifiée ce qui induit une modification de l'ultrafiltration rénale et détériore la perfusion pérیتubulaire, à l'origine d'une perte de fonction des néphrons (127). Quelle que soit l'espèce, elles représentent une des causes majeures d'insuffisance rénale. Les maladies glomérulaires peuvent être acquises avec des étiologies diverses (phénomène infectieux, viral, néoplasique) mais également héréditaires (243).

I. LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES ET LE SYNDROME D'ALPORT

A. Présentation

1. Définition

La membrane basale glomérulaire (MBG) est un des piliers de la barrière de filtration glomérulaire. Depuis les années 1990, les mutations à l'origine de diverses anomalies de la MBG chez l'Homme sont connues. La plupart d'entre elles sont associées à des mutations du collagène de type IV, notamment le syndrome d'Alport et le syndrome HANAC* (*Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysms and muscle Cramps*). Plusieurs atteintes rénales affectant le collagène de type IV de la MBG dont les mutations responsables ont été identifiées existent chez le chien. Ils sont regroupés sous le nom de "néphropathies héréditaires" et sont l'analogue canin du syndrome d'Alport (244, 245).

La terminologie de ces affections peut parfois être confuse car au sens strict du terme le syndrome d'Alport chez l'Homme regroupe une néphropathie progressive associée à une surdité de perception et des anomalies oculaires. Ces anomalies auditives et oculaires ne sont pas présentes chez le chien. Néanmoins, dans l'usage courant, les termes "néphropathie héréditaire" et "syndrome d'Alport" font références aux mêmes affections chez le chien et chez l'Homme (244, 246).

Quel que soit l'espèce, les néphropathies héréditaires font ainsi référence à une diversité de néphropathies hématuriques progressives et héréditaires, caractérisées par des anomalies du collagène de type IV de la membrane basale glomérulaire, occasionnellement associées à des anomalies oculaires et auditives. Chez le chien, ce groupe de maladies présente une hétérogénéité génétique dépendante de la race et plusieurs phénotypes cliniques. Ces caractéristiques font que ce groupe est un très bon analogue à un syndrome rénal humain, le syndrome d'Alport.

2. Incidence

Les néphropathies héréditaires concernent de nombreuses races chez le chien. Chez le Samoyède, le Cocker Spaniel Anglais, le Springer Spaniel Anglais et le chien croisé de Navasota, une forme familiale a été identifiée, étudiée et une mutation précise ainsi qu'une pathogénie ont été découvertes (247–250). Sans que l'étiologie génétique ne soit encore totalement comprise, une néphropathie héréditaire liée à une anomalie du collagène de type IV a également été mise en évidence chez le Bull Terrier (251) et le Dalmatien (252). D'autres cas histologiquement et cliniquement similaires sans pour autant que l'implication du collagène de type IV ne soit avérée ont été documentés chez le Doberman Pinscher (253), le Bullmastiff (254), le Rottweiler (255) et le Beagle (256).

La néphropathie héréditaire reste une maladie peu commune au sein de l'espèce canine. Au Brésil, une étude récente menée sur la population de Cocker Spaniel Anglais a conclu à une fréquence allélique de 0,9% pour la forme autosomique récessive de la néphropathie héréditaire (257).

Chez l'Homme, le syndrome d'Alport est rare avec une incidence de moins de 1 pour 5000 individus. Ce syndrome serait à l'origine d'environ 2 % des insuffisances rénales terminales en Europe et aux Etats-Unis (246). Cette maladie est encore plus rare dans certains pays d'Europe avec une prévalence estimée à 1 cas pour 53 000 naissances en Finlande et 1 cas pour 17 000 naissances en Suède. 85 % des cas sont une forme gonosomique liée à l'X et concernent plutôt l'homme que la femme (246).

3. La membrane basale glomérulaire

a. Rôle et composition structurale

La membrane basale glomérulaire fait partie des trois composants de la paroi des capillaires glomérulaires formant la barrière de filtration plasmatique, avec les couches de cellules endothéliales vasculaires et épithéliales. Cette membrane permet de stabiliser l'ensemble de la structure glomérulaire et contribue à la barrière de la filtration rénale. Elle est synthétisée par les couches cellulaires qui l'entourent, notamment les podocytes (258).

La MBG a la particularité d'être deux fois plus épaisse que la plupart des autres membranes basales. Elle est structurée en trois couches successives, la *lamina rara interna*, la *lamina densa* et la *lamina rara externa* (258). Quatre types de molécules composent cette membrane : les laminines, la nidogène, les protéoglycanes à héparane sulfate et le collagène de type IV (259). Le réseau de collagène de type IV est crucial à la stabilité de la membrane basale. C'est cette molécule qui est altérée dans le cadre des néphropathies héréditaires.

b. Zoom sur un composant moléculaire : le collagène de type IV

i. La structure du collagène de type IV

Le collagène de type IV est le composant structural principal de la membrane basale glomérulaire. C'est une protéine triple hélice composée de chaînes α riches en triplets d'acides aminés Gly-X-Y. Trois chaînes α s'enroulent les unes sur les autres pour former l'hélice triple de collagène. La famille du collagène IV se compose de six chaînes α distinctes qui s'assemblent selon des stœchiométries précises pour former trois types différents de protomères : $\alpha1\alpha1\alpha2$, $\alpha3\alpha4\alpha5$ et $\alpha5\alpha5\alpha6$ (259). Les chaînes s'entremêlent pour former un réseau grâce à des liaisons sulfamides de résidus lysine et méthionine (260).

ii. L'évolution des trimères de collagène de type IV lors de la néphrogenèse

Pendant le développement embryonnaire lors de la formation des glomérules et avant l'apparition des boucles capillaires, la MBG des glomérules fœtaux contient un réseau de chaînes $\alpha1\alpha2$. Au fur et à mesure de la mise en place des boucles capillaires et de la maturation des glomérules, les podocytes produisent des trimères $\alpha3\alpha4\alpha5$ qui se polymérisent pour former la MBG mature, distincte de la matrice mésangiale. Le réseau $\alpha1\alpha2$ devient par la suite un composant mineur de la membrane ; le composant majeur étant alors le trimère $\alpha3\alpha4\alpha5$ dans tout rein mature de mammifère (259).

Ce changement d'un motif collagénique fœtal à mature dans la MBG a lieu chez l'Homme et chez le chien, le réseau $\alpha3\alpha4\alpha5$ étant prédominant dans la MBG de tous les mammifères (244). Contrairement à l'Homme, le chien a la particularité d'exprimer également la chaîne $\alpha6$ dans la MBG, sous la forme du trimère $\alpha5\alpha5\alpha6$ (261). Deux trimères majeurs se trouvent donc chez le chien : $\alpha3\alpha4\alpha5$ et $\alpha5\alpha5\alpha6$.

iii. Les gènes codant les chaînes α du collagène de type IV

Les six chaînes α sont codées par six gènes, nommés *COL4A1* à *COL4A6* respectivement. Ces gènes sont organisés en paires sur trois chromosomes séparés. Chez le chien et l'Homme, les gènes *COL4A1* et *COL4A2* sont localisés respectivement sur le chromosome 22 et le chromosome 13, *COL4A3* et *COL4A4* sur le chromosome 25 et le chromosome 2 et *COL4A5* et *COL4A6* sur le chromosome X (246, 262).

B. Etude étiologique

1. La composante génétique

a. La néphropathie héréditaire liée à l’X et autosomique récessive chez le chien

A l’heure actuelle, quatre modèles de néphropathies héréditaires causées par un défaut génétique du collagène de type IV ont été documentés chez quatre races différentes : le Samoyède et le chien croisé de Navasota avec une mutation de *COL4A5* liée à l’X (247, 248) et le Cocker Spaniel Anglais et le Springer Spaniel Anglais (249, 250) avec une mutation de *COL4A4* autosomique récessive. Chaque mutation est différente (*tableau VI*) mais induit à chaque fois un codon-stop prématuré aboutissant à une chaîne $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ incomplète empêchant l’assemblage des trimères $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$.

*Tableau VI- Caractéristiques des différentes mutations du collagène de type IV chez quatre races de chiens
(Adapté de Lees 2013) (244)*

Race	Samoyède	Chien croisé de Navasota	Cocker Spaniel Anglais	Springer Spaniel Anglais
Mode de transmission	Liée à l’X	Liée à l’X	Autosomique récessive	Autosomique récessive
Gène atteint	<i>COL4A5</i>	<i>COL4A5</i>	<i>COL4A4</i>	<i>COL4A4</i>
Localisation	Exon 35	Exon 9	Exon 3	Exon 30
Mutation	Substitution d’un nucléotide unique (G → T)	Délétion de 10 bp	Substitution d’un nucléotide unique (A → T)	Substitution d’un nucléotide unique (C → T)
Effet de la mutation	Codon stop prématuré	Codon stop prématuré	Codon stop prématuré	Codon stop prématuré

Les études concernant le Cocker Spaniel Anglais n’ont permis de tester que des chiens provenant des Etats-Unis, du Canada et de Grande-Bretagne. Il n’est donc pas exclu que d’autres mutations voire d’autres gènes soient impliqués pour cette race dans d’autres pays (249).

b. La néphropathie héréditaire autosomique dominante du Bull Terrier et du Dalmatien

Une forme autosomique dominante de néphropathie héréditaire, très certainement due à un défaut de la MBG, a été mise en évidence chez le Bull Terrier et le Dalmatien sans que la mutation en cause ne soit encore identifiée (252, 252). Chez le Bull Terrier, la MBG présente les caractéristiques histologiques d’une néphropathie héréditaire mais possède des quantités normales de chaînes de collagène IV lors de l’exploration immunohistochimique. L’hypothèse

d'une mutation sur l'un des gènes codant les chaînes de collagène IV est donc peu probable (263). Les études concluent à des mutations sur des gènes encore non identifiés chez le Bull Terrier et le Dalmatien. De plus, cette forme autosomique dominante de néphropathie présente des similarités cliniques et pathologiques avec le syndrome d'Epstein* et le syndrome de Fechtner* chez l'Homme, causés par des mutations sur le gène *MYH9*. Ce gène code des chaînes de myosine exprimées par les podocytes glomérulaires. Néanmoins, une étude de 2009 menée par *O'Leary* sur le Bull Terrier a conclu à l'exclusion des loci orthologues *COL4A3*, *COL4A4* et *MYH9* dans la néphropathie héréditaire de cette race (185).

De multiples hypothèses sont donc plausibles pour ces deux races, notamment l'implication du gène *Lmx1b*, responsable d'une forme autosomique dominante du syndrome d'Alport, l'influence de facteurs environnementaux ou une anomalie fonctionnelle encore non connue (244, 264, 265).

c. L'hétérogénéité génétique du syndrome d'Alport chez l'Homme

Le syndrome d'Alport présente une grande hétérogénéité génétique. Plus de 80 % des cas sont dus à des mutations du gène *COL4A5* associé à la forme gonosomique liée à l'X. Plus de 1900 sites de mutations et plus de 1100 variants de *COL4A5* ont été dénombrés ; 40 % des mutations étant des mutations faux-sens aboutissant à la substitution d'une glycine par un autre acide aminé. Les mutations sur les gènes *COL4A3* et *COL4A4* sont associées aux formes autosomiques récessives et dominantes et représentent environ 15 % des cas de syndrome d'Alport. La transmission autosomique récessive est la forme autosomique la plus fréquente ; la forme dominante restant exceptionnelle (266). Des cas exceptionnels d'hérédité bigénétiques ont été documentés avec l'association de mutations de *COL4A5* et de variants pathogéniques de *COL4A3* ou de *COL4A4* (266).

2. La corrélation génotype-phénotype

Il existe une certaine corrélation génotype-phénotype ; les formes les plus sévères juvéniles résultent de mutations responsables de l'absence ou d'une synthèse de protéines tronquées. Les hommes présentant des délétions, des troncatures importantes ou des mutations de décalage du cadre de lecture de *COL4A5* expriment un phénotype clinique très sévère avec un haut risque d'insuffisance rénale terminale juvénile, contrairement à ceux présentant des mutations faux-sens. Une étude chinoise a récemment mis en évidence un lien entre la sévérité des manifestations cliniques et la gravité de la mutation (267). Dans cette étude, une mutation hétérozygote du gène *COL4A4* à l'origine d'une néphropathie héréditaire chez une famille a été découverte (*COL4A4* c.1826delC). Ce même variant engendre des modifications cliniques et pathologiques différentes pour les membres de cette famille allant d'une absence de signes cliniques et histologiques chez un des fils à divers degrés d'hématurie et d'urémie associés à une sclérose plus ou moins grave des glomérules chez la mère et une des filles (267). Cette même étude tend à conclure qu'une mutation hétérozygote aurait moins d'impact clinique qu'une mutation homozygote car celle-ci n'atteint pas l'entièreté du cadre de l'ADN.

Au vu des résultats de l'étude, on pourrait penser qu'il existe une corrélation de la gravité du phénotype avec le sexe. Mais, aucune corrélation génotype-phénotype avec le sexe ni l'âge de l'individu n'a encore été mise en évidence. Néanmoins, les femmes présentant des mutations faux-sens du gène *COL4A5* ont une meilleure fonction rénale et un plus faible risque de développer une protéinurie comparé aux autres mutations (266).

Le cas des femelles (quelle que soit l'espèce) hétérozygotes atteintes d'une forme de néphropathie héréditaire liée à l'X reste complexe car elles présentent un phénotype clinique très variable qui n'est pas corrélé au génotype. Cette hétérogénéité phénotypique est due à l'inactivation du chromosome X qui permet de respecter la parité des gènes avec le mâle. Le choix du chromosome X se fait au hasard dans chaque cellule. Dans une population saine, le ratio d'inactivation de X est de 50:50. Ce ratio peut être modifié en cas de mutations. Chaque combinaison d'inactivation de X peut donc être unique chez les femelles atteintes de néphropathie héréditaire. Une étude sur un modèle murin a conclu qu'une inactivation préférentielle du mutant *COL4A5* améliore la survie des patients, avec notamment une plus faible valeur de protéinurie (268).

3. Conséquences génétiques sur la formation et la structure de la membrane basale glomérulaire

Le mécanisme pathogénique à l'origine d'une compensation structurelle par les trimères $\alpha1\alpha1\alpha2$ et/ou $\alpha5\alpha5\alpha6$ permettant la formation d'une MBG ne sont pas encore complètement élucidés.

Chez les mâles atteints d'une néphropathie héréditaire liée à l'X, les chaînes $\alpha5$ ne sont pas formées complètement ce qui empêche la formation des trimères $\alpha3\alpha4\alpha5$ et $\alpha5\alpha5\alpha6$. La mutation chez les chiens croisés de Navasota entraîne ainsi une disparition de 85% du domaine C-terminal de la chaîne $\alpha5$ (248). La maturation du réseau de collagène de la MBG n'est alors pas possible ; les adultes atteints ne possédant que des trimères $\alpha1\alpha1\alpha2$ dans leur MBG (244). Bien que ces mâles ne possèdent pas de réseau $\alpha3\alpha4\alpha5$ dans leur MBG, les glomérules et l'ultrastructure de la MBG présentent initialement un aspect normal, comme observé chez des chiots de 6 jours à 3 semaines. Malgré l'absence du trimère $\alpha3\alpha4\alpha5$, les chiots sont capables de synthétiser une MBG à leur naissance grâce à la formation d'autres trimères de collagène (244).

De même, les chiens atteints d'une forme autosomique récessive n'ont pas la capacité de former des chaînes $\alpha4$ complètes et donc de former un réseau de trimères $\alpha3\alpha4\alpha5$ dans la MBG. Néanmoins, contrairement à la forme gonosomique, la MBG de ces chiens présente un réseau de trimères $\alpha5\alpha5\alpha6$ et $\alpha1\alpha1\alpha2$. Cette substitution permet la formation d'une MBG mais n'empêche pas le développement d'une néphropathie dont le phénotype pathologique et clinique est similaire à la forme gonosomique (244).

Les femelles atteintes d'une néphropathie héréditaire liée à l'X sont porteuses hétérozygotes de la mutation responsable. Dans chaque cellule, un chromosome X sur deux est aléatoirement porteur de la mutation. Certaines cellules produisant le collagène utilisent donc le chromosome X anormal, tandis que d'autres utilisent le chromosome X normal. Cela engendre une expression "mosaïque" du réseau $\alpha3\alpha4\alpha5$: dans certaines zones, le réseau de trimères est absent comme chez les mâles, dans d'autres zones, le réseau est totalement normal (244, 269).

4. Les mécanismes pathogéniques

a. Le rôle du système immunitaire

Les mécanismes pathogéniques modifiant la membrane basale glomérulaire et le glomérule dans son ensemble sont encore très peu connus. Plusieurs théories sont à l'heure actuelle étudiées. L'une d'entre elles repose sur l'implication de réponses cellulaires de type Th-1 associées à l'action de lymphocytes T et de macrophages (270). Il a été mis en évidence que ces lymphocytes ne sont pas indispensables pour la mise en place de l'inflammation des glomérules mais sont nécessaires au développement de la fibrose interstitielle rénale (270).

b. Le rôle des métalloprotéases matricielles

Un deuxième mécanisme théorique est l'implication des protéines métalloprotéases matricielles (MMP). L'homéostasie de la matrice extracellulaire est contrôlée par ces enzymes calcium-dépendantes qui dégradent les structures protéiques dont le collagène de la membrane basale. Une étude sur des reins de chien atteints d'une néphropathie héréditaire liée à l'X a mis en évidence une altération significative des MMP-2 et MMP-9 dans le cortex rénal fibrotique (271). Présentes en quantité bien plus élevée que la normale, ces protéines pourraient être un facteur ralentissant la fibrogenèse rénale. Néanmoins, une deuxième étude a révélé une forte positivité immunohistochimique des enzymes MMP-3 et MMP-7 dans l'espace interstitiel rénal qui ne sont pas présentes dans des reins sains (272). Il semblerait que ces MMPs contribuent à la destruction tissulaire de la fibrose mais augmentent l'activation de MMP-2 et MMP-9. Le rôle des MMPs semble donc être double et nécessite encore de nouvelles études pour mieux comprendre les mécanismes en jeu lors de la néphropathie héréditaire.

c. Les gènes impliqués dans le développement lésionnel

L'expression génique et les voies moléculaires contrôlant la progression de la maladie restent encore majoritairement inconnues chez le chien et chez l'Homme. Ces gènes différenciellement exprimés sont des pistes de biomarqueurs potentiels pour un diagnostic et une solution thérapeutique (273) et font donc l'objet de nombreuses recherches à l'heure actuelle.

Une étude chez le chien atteint de néphropathie héréditaire liée à l’X a permis de mettre en évidence plus de 130 gènes induits ou réprimés lors de la progression de la maladie (274). Parmi eux, des gènes codant pour des complexes d’histocompatibilités sont réprimés, ce qui suggère encore une fois que le système immunitaire joue un rôle significatif. Au stade terminal de l’affection, une augmentation de l’expression des gènes *COL4A1* et *TIMP-1*, gène inhibiteur des MMPs, est observé ce qui supporte aussi la théorie de l’implication des MMP dans l’installation de la fibrose (274).

Des moyens de défense du rein, en plus de certaines MMPs, ont également été mis en évidence avec notamment le gène *CLU* codant la clustérine qui est un marqueur de mort cellulaire. Son expression augmentée serait associée à une défense du rein face à la progression de la maladie (274). Les gènes *SOD1*, *ACOI*, *FDXR* et *GPXI*, codant des mécanismes cellulaires en jeu lors d’un stress oxydatif, voient également leur expression augmentée lors de la progression de la néphropathie et joueraient donc également un rôle dans la prévention de lésions rénale (274).

d. Le rôle des micro-ARN

Plusieurs ARNmi semblent être impliqués dans le développement de cette néphropathie. Une étude récente de 2021 sur des chiens atteints d’une néphropathie héréditaire liée à l’X, a permis de mieux identifier les ARNmi en jeu. Cinq d’entre eux se sont révélés constamment régulés positivement quel que soit le stade de la maladie (275) : miR-21, miR-146b, miR-802, miR-142 et miR-147.

Il a notamment été mis en évidence une augmentation significative de miR-21 en même temps que la créatinémie augmente, reflet de la progression de la maladie (276). Ce micro-ARN semble jouer un rôle pathologique dans le développement de la néphropathie en dérégulant plusieurs voies de signalisation. Ainsi, il a été démontré que l’augmentation de miR-21 était corrélée avec la régulation positive de certains gènes (*COL1A1*, *TGFBI*, *Serpine 1*) et négative d’autres gènes (*PPARA*, *PPARGCIA*, *ACADM*, *SOD1* et *EGF*) (276). Cet ARNmi n’est néanmoins pas spécifique de la néphropathie héréditaire et du syndrome d’Alport. L’augmentation de son expression a également été mise en évidence dans d’autres maladies rénales chroniques chez le chien. Il en est de même pour miR-146b qui augmente dès l’installation de l’azotémie et des lésions fibrotiques (275).

Seuls miR-802, miR-142 et miR-147 semblent être spécifiques de la néphropathie héréditaire (275) mais les mécanismes découlant de leur expression ne sont pas encore totalement élucidés. Ces ARNmi restent tout de même de potentielles cibles thérapeutiques et diagnostiques.

C. Etude anatomo-pathologique

1. Lésions macroscopiques

Les reins atteints sont caractéristiquement de taille réduite, ferme et de couleur rose pâle à grise, que cela soit chez le chien ou chez l'Homme. Néanmoins, cet aspect macroscopique dépend de l'âge et de l'avancée de l'insuffisance rénale (230, 277).

Chez le Samoyède mâle, les reins sont d'apparence normale jusqu'à l'âge d'un mois. A partir de quatre mois, les reins deviennent plus fermes avec un cortex rénal plus pâle. A partir de six mois, les reins sont nettement diminués en taille et ont une surface irrégulière (278). Chez la femelle, le rein reste macroscopiquement normal malgré des changements microscopiques. Ce n'est pas le cas du chien croisé de Navasota chez qui les reins de femelle présentent les mêmes anomalies macroscopiques que les mâles (275). Les reins de chiens croisés de Navasota présentent aussi de petits infarctus corticaux qui ont vraisemblablement accéléré le développement de l'insuffisance rénale. Les mécanismes à l'origine de ces infarctus n'ont pas été identifiés et aucune lésion similaire n'a été observée chez le Samoyède (275).

Chez le Bull Terrier, les adultes atteints mais n'exprimant pas de signes d'insuffisance rénale présentent des reins macroscopiquement sains contrairement à ceux en insuffisance rénale dont les reins sont de taille réduite, fermes, irréguliers et pâles (263).

2. Lésions microscopiques

Les lésions observées sont similaires chez le chien et l'Homme et évoluent de la même manière au fur et à mesure de la progression de la néphropathie. Elles ont été extensivement étudiées chez l'Homme mais également chez le chien, par Lees.

a. Les lésions glomérulaires en microscopie optique

En microscopie optique, les lésions microscopiques rénales sont caractéristiques d'une maladie glomérulaire mais ne sont pas spécifiques de la néphropathie héréditaire (*figures 31 et 32*). Ces lésions sont progressives selon le stade d'avancement de la maladie (230, 244, 254, 256, 279). En début de développement sont observés :

- Une glomérulosclérose, d'abord segmentaire, puis peu à peu diffuse au fur et à mesure de l'avancement des lésions glomérulaires ;
- Une prolifération mésangiale focale segmentaire progressive, particulièrement dans les lobules sclérosés ;
- Des lésions focales tubulo-interstitielles avec une atrophie tubulaire, un épaississement de la membrane basale tubulaire et des foyers de fibrose interstitielles ;
- Un épaississement segmentaire de la MBG qui a une apparence "mitée".

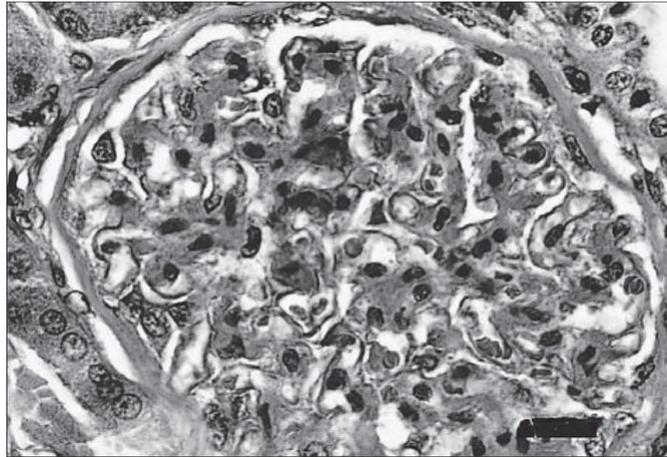


Figure 29 - Coupe histologique d'un rein atteint de néphropathie héréditaire chez un chien mâle castré de 8 ans – coloration hématoxyline et éosine, X 250 (D'après Rha et al.) (256)

La coupe présente un élargissement des touffes glomérulaires associé à un épaissement des boucles capillaires et une prolifération des touffes mésangiales. Des adhésions des boucles capillaires périphériques sur la capsule de Bowman épaissie sont également notées.

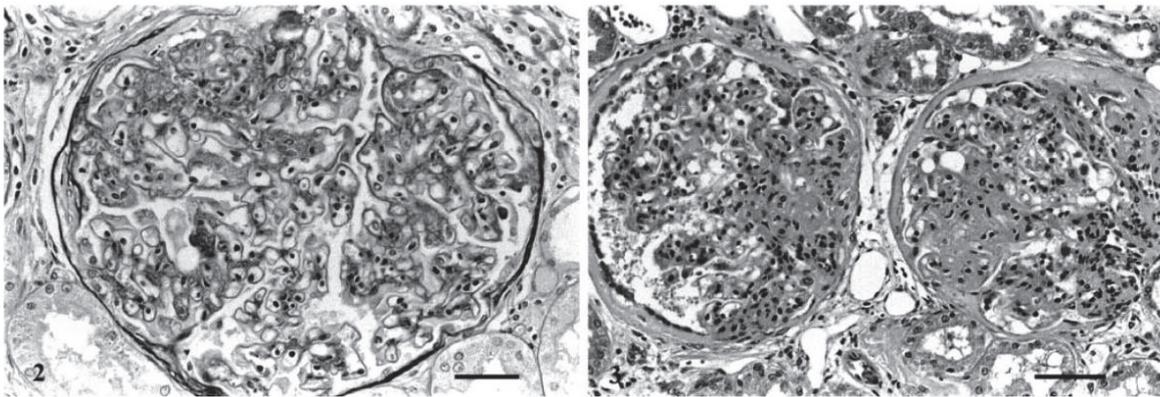


Figure 30 – Coupe histologique d'un rein de Bull Terrier atteint de néphropathie héréditaire – coloration PAS-argent (à gauche) et coloration hématoxyline et éosine (à droite), X 250 (D'après Casal et al.)(254)

A gauche : La coupe montre une prolifération mésangiale segmentaire avec une cellularité augmentée.

A droite : La coupe montre une hyalinose nodulaire, segmentaire avec des adhésions de la capsule de Bowman.

A un stade plus avancé, d'autres lésions glomérulaires secondaires sont fréquemment observées :

- Une synéchie glomérulaire avec la capsule de Bowman associée à des éléments fibrineux ;
- Une fibrose périglomérulaire légère à modérée ;
- Une dilatation de la capsule de Bowman associée à une atrophie des touffes glomérulaires.

Des lésions non-spécifiques se développent également dans l'interstitium cortical rénal, telles qu'une fibrose interstitielle, une dégénérescence et une atrophie tubulaire et un infiltrat interstitiel lympho-plasmocytaire et histiocytaire. La sévérité de ces changements secondaires dépend du stade de la néphropathie. Chez l'Homme, des lésions d'artériosclérose sont également observables (279). Une particularité est également observée chez le Bull Terrier chez qui les reins des chiots nouveau-nés sont composés de glomérules fœtaux et d'un nombre réduit de glomérules matures (252).

L'analyse histologique permet de voir la progression de la maladie. Une étude humaine réalisée sur 15 ans a permis de classer les lésions histologiques en quatre groupes selon leur sévérité. Sur 15 ans, des individus présentant initialement des lésions de stade I sont passés au stade IV à la fin de l'étude (279).

b. Les lésions de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique à transmission

Les caractéristiques histologiques de la néphropathie héréditaire reposent sur l'ultrastructure de la membrane basale glomérulaire. Les lésions de la MBG peuvent être vues précocement en utilisant la microscopie électronique en transmission qui met évidence des lésions avant qu'elles ne soient détectées par microscopie optique (65). Quel que soit le mode de transmission de la néphropathie héréditaire, les changements de l'ultrastructure de la MBG restent les mêmes (244). Ainsi, les chaînes de collagène IV anormales interfèrent avec la nanostructure en 3D de la membrane basale glomérulaire et induisent une scission laminaire observable au TEM (260). Les premières différences histologiques surviennent à partir d'un mois d'âge chez le chien, principalement chez le Samoyède (244).

La caractéristique principale est une séparation et une fragmentation progressive de la *lamina densa* de la MBG. La *lamina rara interna* et *rara externa* sont par contraste, très fines (*figure 33*). Ce phénomène, d'abord multifocal et léger, devient diffus et sévère au fur et à mesure que l'azotémie s'installe. La MBG présente de multiples zones multi laminaires de séparation et de fragmentation de la *lamina densa*, ce qui donne une apparence en "motif de vannerie" avec des zones très épaissies et d'autres très fines (256, 279). Dans les zones très fines, la *lamina densa* est extrêmement atténuée et peut même focalement disparaître (279).

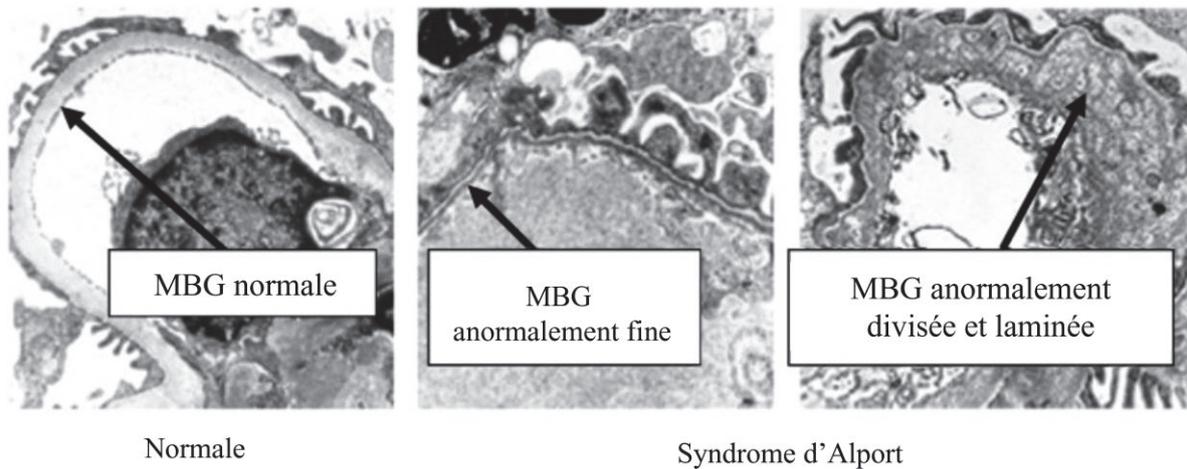


Figure 31 – Coupe histologique d'un rein d'un homme sain (à gauche) et d'un homme atteint du syndrome d'Alport (milieu et à droite) – microscopie électronique à transmission (D'après Waradi et al.) (280)

La modification de l'épaisseur de la MBG a été mesurée chez l'Homme, avec une augmentation focale de l'épaisseur de la MBG de 0,8 nm à 1,2 μm selon les zones (279) et une diminution focale d'environ 100 nm pour d'autres zones. Par comparaison, la MBG saine mesure environ 350 nm d'épaisseur chez l'Homme (281).

Dans les cas les plus sévères, un dépôt électroniquement dense peut être présent. Des macrophages de grande taille et une fusion des pédicules podocytaires au niveau des zones d'épaississement de la MBG ont été observés chez le Cocker Spaniel Anglais et chez l'Homme (230, 244, 279).

c. Analyse par immunofluorescence et par immunohistochimie

Les formes génétiques de la néphropathie héréditaire peuvent être distinguées par immunohistochimie qui met en évidence la présence ou l'absence des chaînes α de collagène IV dans les membranes basales. Chaque forme génétique est caractérisée par un profil immunohistochimique différent comme l'indique le tableau VII ci-dessous (244).

Tableau VII - Résultats d'immunohistochimie de la membrane basale glomérulaire selon les différentes chaînes α de collagène de type IV en fonction de la forme génétique de néphropathie héréditaire, du sexe et de l'âge chez le chien et l'Homme
 (- : absence ; + : en quantité minimale ; ++ : en grande quantité ; / : absence de résultat)
 (Adapté de Lees et al. et de Heidet et al.) (244, 282)

	Chiens < 2,5 ans hétérozygotes - forme autosomique récessive ou non atteints	Chiens hétérozygotes - forme autosomique récessive	Chiens hémizygotes - forme liée à l'X	Chiennes < 3-4 ans hétérozygotes - forme liée à l'X	Homme - syndrome d'Alport lié à l'X
α 1- α 2	+	++	++	++	++
α 3- α 4	++	-	-	++	-
α 5	++	+	-	++	-
α 6	-	+	-	-	/

Chez l'Homme, l'analyse par immunofluorescence est très informative. Dans le cas du syndrome d'Alport lié à l'X, la distribution de chaînes α de collagène de type IV est anormale avec une absence des chaînes α 5 chez le sexe masculin et une expression discontinue chez le sexe féminin. A cela sont associées une co-absence des chaînes α 3 et α 4 et une surexpression des chaînes α 1 et α 2 (282). Cette distribution est très similaire à celle observée par immunohistochimie chez le chien atteint d'une forme liée à l'X (cf. tableau 2). Chez l'Homme, les résultats d'immunofluorescence sont hétérogènes (figure 34). Des dépôts de C3, d'IgM ou d'IgG peuvent être observés dans les boucles capillaires des glomérules en quantité variable selon les individus (279, 283). Ces résultats concordent une nouvelle fois avec une probable implication immunitaire dans la pathogénie du syndrome d'Alport.



Figure 32 – Mise en évidence par immunofluorescence de la distribution de la chaîne α 5 dans la membrane basale glomérulaire chez des patients normaux et atteints de syndrome d'Alport
 (D'après Heidet et al.)(246)

Figure A : Marquage linéaire normal de la MBG et de la capsule de Bowman ; Figure B : Absence de marquage de la MBG chez un sujet de sexe masculin ; Figure C : Marquage discontinu de la MBG chez un sujet de sexe féminin.

L'anomalie de distribution de la chaîne $\alpha 5$ est également mise en évidence par immunohistochimie dans la membrane basale dermo-épidermique, que cela soit chez l'Homme ou chez le chien (244, 282).

3. Les anomalies extra-rénales

Chez l'Homme, en plus des lésions rénales, le syndrome d'Alport est associé à des défauts oculaires tels qu'un lenticône antérieur et une modification des pigments rétiniens et à une surdité neurosensorielle dans la majorité des cas. La surdité touche majoritairement les hommes ; les femmes sont atteintes d'une surdité latente, qualifiée de supra-conversationnelle (246). D'autres anomalies, plus anecdotiques, sont aussi documentées telles que des dysfonctionnements cérébraux, une polyneuropathie, une hyperprolinémie, de l'ichtyose et des anomalies plaquettaires ou de la thyroïde et parathyroïde (279). Une léiomyomatose œsophagienne diffuse, responsable de dysphagie a été mise en évidence chez certaines familles. Les femmes et les hommes sont autant sévèrement touchés par l'atteinte musculaire, quelle que soit l'atteinte rénale. Cette forme semble être associée à une délétion du gène *COL4A5* mais également du gène *COL4A6* (284, 285).

Une forme de néphropathie hématurique progressive en tout point identique au syndrome d'Alport mais sans atteinte extra-rénale a été mise en évidence chez l'Homme dans quelques familles (286). Cette néphropathie héréditaire est d'autant plus proche de la forme canine.

Chez le chien, seul le Bull Terrier présente des lésions extra-rénales. Hood documente ainsi des Bull Terriers atteints de néphropathie héréditaire également atteints d'un lenticône antérieur, lésion présente dans le syndrome d'Alport (251). Les dalmatiens atteints de la même forme de néphropathie héréditaire ne présentent pas ce type de lésions. Le mécanisme à l'origine de ces lésions oculaires dans ce contexte pour cette race n'a pas encore été identifié. Aucune autre race ne présente de lésions extra-rénales (244, 277).

Une surdité héréditaire a été documentée chez les Bull Terriers atteints de néphropathie héréditaire mais n'est cependant pas en lien avec la maladie rénale mais avec la couleur de la robe (251). Néanmoins, il se pourrait que des cas de surdité chez les chiens atteints passent inaperçus. En effet, la surdité associée au syndrome d'Alport est une surdité de perception, aussi qualifiée d'hypoacousie, qui porte sur les fréquences élevées (246). Une telle surdité est difficilement repérable chez le chien et peut donc passer inaperçue chez les chiens diagnostiqués d'une néphropathie héréditaire et qui ne sont pas testés sur le plan auditif.

D. Etude clinique

Cliniquement, les néphropathies héréditaires présentent le même tableau clinique chez toutes les races canines, quelle que soit la mutation collagénique à l'origine de l'affection.

1. Symptômes

Les symptômes dépendent de la mutation. Par exemple, les Cocker Spaniel Anglais hétérozygotes sont sains (287). Chez l'Homme, la progression clinique du syndrome d'Alport est lente chez les patients atteints d'une forme autosomique dominante comparée à ceux atteints d'une forme liée à l'X ou autosomique récessive (283).

a. Les signes cliniques d'appel : protéinurie et hématurie

La manifestation clinique de la néphropathie héréditaire est juvénile bien que les chiots atteints soient cliniquement sains à la naissance. Le premier signe clinique est une protéinurie persistante, d'origine glomérulaire qui s'installe lors des premiers mois de vie. L'âge de manifestation est dépendant de la race (*tableau VIII*). L'insuffisance rénale est très progressive à partir de là ; la mort des individus survenant quelques mois à quelques années après (*tableau VIII*). Dans le cas de la néphropathie héréditaire liée à l'X, les premiers changements histologiques précèdent d'un mois l'apparition de la protéinurie, ce qui illustre l'importance de la détection de la protéinurie pour l'espèce canine (244).

Tableau VIII – Âge moyen de la protéinurie et de la mort pour différentes races de chiens atteints de néphropathie héréditaire

Race	Début de la protéinurie persistante	Âge moyen de la mort suite à l'insuffisance rénale terminale	Référence
Samoyède (mâles)	2 à 3 mois	8 à 15 mois	(278)
Samoyèdes (femelle)	2 à 3 mois	> 5 ans	(278)
Chien croisé de Navasota	3 à 4 mois	6 à 18 mois	(277)
Cocker Spaniel Anglais	5 à 8 mois	8 à 27 mois	(230, 287)
Springer Spaniel Anglais	7 mois	9 à 11 mois	(250)
Bull Terrier	<i>aucune donnée</i>	3,5 ans (de quelques mois à 10 ans)	(251)
Dalmatien	<i>aucune donnée</i>	18 mois (de 8 mois à 7 ans)	(252)
Beagle	> 8 ans	3 à 6 mois après le début de la protéinurie	(256)
Rottweiler	< 1an	<i>aucune donnée</i>	(255)
Doberman Pinscher	< 3 ans	<i>aucune donnée</i>	(253, 288)

Contrairement au chien, chez l'Homme, l'hématurie prédomine devant la protéinurie. C'est le premier signe clinique d'appel, qu'elle soit macroscopique ou microscopique. L'hématurie est permanente et les épisodes d'hématurie macroscopique sont généralement spontanés ou associés à une infection concomitante. Ils sont observés chez la moitié des individus atteints de moins de 10 ans (246, 279). Les variants de *COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5* représentent environ 30 à 50 % des enfants atteints d'une hématurie glomérulaire isolée (289).

La protéinurie est tout de même courante et souvent associée à l'hématurie. Elle débute de manière intermittente à un stade minime, de l'ordre de 0,10 à 0,30 g/24h avant de devenir permanent et d'augmenter pour généralement dépasser 1g/24h après l'âge de 10 ans (246, 279). La protéinurie a une valeur pronostic très mauvaise si celle-ci persiste et dépasse 1g/24 heures (279). Une des plus grandes études menées au Japon a observé un âge médian de détection de la protéinurie de 17 ans avec un âge médian de survie rénale à 70 ans (283). Ces données ne concernent néanmoins qu'un seul pays et sont à prendre avec un certain recul.

b. Les signes d'insuffisance rénale progressive

La plupart des chiens atteints de maladie glomérulaire familiale ont des signes d'insuffisance rénale avant leur deux ans (256). Les chiens atteints présentent par la suite des symptômes classiques d'une maladie rénale progressive tels qu'une léthargie, une polyuro-polydipsie, des vomissements et une anorexie ainsi que des signes d'hypertension. Les analyses sérologiques et biochimiques vont également dans ce sens avec une hypoalbuminémie, une hyperphosphatémie, une hypercholestérolémie, une azotémie progressive et une anémie arégénérative (260).

Comme l'indique le tableau VIII ci-dessus, l'insuffisance rénale progresse rapidement après la mise en place de la protéinurie et/ou de l'hématurie. Deux des trois femelles Navasota étudiées ont présenté une azotémie modérée dès 16 mois et une a été euthanasiée à 36 mois en raison de la progression de l'insuffisance rénale. Les femelles de cette race semblent développer une insuffisance rénale plus précocement et plus souvent que les femelles Samoyèdes. Néanmoins, ces résultats sont à prendre avec du recul au vu du très faible effectif de femelles Navasota étudiées (277).

c. Les signes auditifs et oculaires

Bien que les lésions oculaires et auditives fassent partie de la triade du syndrome d'Alport, leur fréquence est variable en fonction de la forme du syndrome. Ainsi, les lésions extra-rénales semblent moins fréquentes dans le cas de la forme autosomique dominante, surtout chez les jeunes : environ 13 % des patients ayant une forme autosomique dominante sont atteints d'une perte d'audition contre 40 % chez les patients ayant une forme autosomique récessive (290, 291).

2. Diagnostic

Chez l'Homme, le diagnostic du syndrome d'Alport se fait généralement durant l'enfance, principalement pour les hommes. Une étude pédiatrique a montré un diagnostic avant l'âge de 6 ans dans 74 % des cas dont 14 % des cas avant l'âge de 1 an. Chez la femme atteinte d'une forme modérée, le diagnostic peut avoir lieu durant l'enfance mais se fait généralement durant l'âge adulte soit durant la grossesse ou lors d'investigations familiales (279). Chez un patient présentant une hématurie, le diagnostic du syndrome d'Alport repose sur la présence d'au moins trois critères : un historique familial d'hématurie, une surdité ou une

atteinte oculaire dans la famille et l'altération ultra structurale de la membrane basale glomérulaire (246).

Quelle que soit l'espèce, le diagnostic différentiel repose principalement sur les différentes causes d'hématurie, telles que les causes urologiques, les lithiases ou les tumeurs. Chez l'Homme, d'autres néphropathies glomérulaires hématuriques sont à écarter, comme la maladie de Berger (une néphropathie à IgA) ou l'hématurie familiale bénigne (246).

a. Les outils d'imagerie

Les outils d'imagerie permettent d'orienter le diagnostic vers une maladie glomérulaire mais n'aboutissent pas à un diagnostic de certitude, quelle que soit l'espèce. A l'échographie, le rein canin atteint est de taille diminuée et présente une hyperéchogénicité de la corticale associée à une hypoéchogénicité de la jonction cortico-médullaire (256). Les autres outils d'imagerie (radiographie, scanner, IRM) ne sont généralement pas utilisés dans le diagnostic de la néphropathie héréditaire.

b. Le gold standard : l'histologie

Le gold standard est l'histologie rénale mettant en évidence les lésions microscopiques caractéristiques de la néphropathie héréditaire. En plus de la mise en évidence des lésions microscopiques, le diagnostic de certitude repose sur l'étude de l'ultrastructure de la MBG par TEM. Ainsi, le diagnostic certain du syndrome d'Alport lié à l'X repose sur l'absence d'expression de la chaîne $\alpha 5$ dans la membrane dermo-épidermique chez le mâle et l'expression discontinue chez la femelle (292). Néanmoins, l'obtention de tissu rénal est invasive : elle se fait par biopsie chirurgicale ou par biopsie échoguidée. Elle n'est pas toujours recommandée, par exemple chez les chiens présentant une protéinurie marquée.

La biopsie cutanée est une alternative non-invasive qui permet, chez l'Homme, de mettre en évidence plus de deux tiers des cas de syndrome d'Alport lié à l'X, en raison de l'anomalie de distribution de la chaîne $\alpha 5$ dans la membrane basale dermo-épidermique (246). Cet examen non-invasif est une solution à privilégier chez le chien chez qui on soupçonne une néphropathie héréditaire. Si positive, elle permet ainsi de mettre en évidence une forme liée à l'X. Les études à l'heure actuelle recherchent d'autres nouvelles techniques diagnostiques non-invasives, permettant un diagnostic direct et précis.

c. L'analyse urinaire

i. Les marqueurs urinaires

Plusieurs études ont travaillé sur des biomarqueurs urinaires qui sont corrélés au développement de lésions rénales et à la diminution du débit de filtration glomérulaire chez le chien.

Les immunoglobulines G (IgG) sont des protéines de haut poids moléculaire excrétées lors d'une atteinte de la perméabilité de la paroi des capillaires glomérulaires. Ces IgG sont donc un marqueur de dysfonctionnement glomérulaire. Une étude chez le Doberman a montré que chez un individu sain, le taux d'IgG urinaire n'est pas mesurable mais qu'il devient significativement élevé lors d'une protéinurie modérée (RPCU entre 0,5 et 1). Lorsque le RPCU > 1, le taux d'IgG devient même dix fois plus élevé que chez un Doberman avec une protéinurie modérée (293).

Ainsi, cinq marqueurs urinaires ont été découverts qui sont corrélés à la progression de la néphropathie : la *retinol binding protein* (uRBP/c), la β 2-microglobuline (uB2M), la *N-acetyl- β -D-glucosaminidase* (uNAG/c) et la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (uNGAL/c) (294). Chez le chien, ces protéines urinaires augmentent après la mise en place de la protéinurie mais avant l'augmentation de la créatinine. Le marqueur uRBP/c, protéine de bas poids moléculaire et marqueur de lésion tubulaire proximale, est le seul à montrer une augmentation progressive au fur et à mesure de la progression de la maladie ; les autres marqueurs présentant seulement une augmentation initiale lors du début de la protéinurie. Le marqueur uRBP/c pourrait donc être un outil diagnostique non-invasif permettant un diagnostic précoce de la néphropathie héréditaire chez le chien.

Des micro-ARN sont également différenciellement exprimés dans l'urine des chiens en cas de maladie glomérulaire. Non spécifiques de la néphropathie héréditaire, ils permettent tout de même d'affiner le diagnostic rénal mais ne sont exprimés qu'à partir de l'installation de l'azotémie. Ces ARNm sont à l'heure actuelle au nombre de cinq : miR-7, miR-9, miR-22, miR-203 et miR-423a (295).

La modification de ces marqueurs urinaires permet un diagnostic précoce avant la mise en place de l'azotémie. Néanmoins, la mesure de ces biomarqueurs n'est pas encore accessible dans toutes les cliniques : elle nécessite des machines spécifiques de laboratoire. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de test rapide.

d. Le diagnostic génétique

Le diagnostic moléculaire pourrait permettre un diagnostic irréfutable mais chaque gène potentiel est de grande taille et l'approche est longue et coûteuse. De plus, il n'y a pas de hotspot de mutations (292) ce qui complique la recherche. Le diagnostic moléculaire permet tout de même d'identifier plus de 80 % des mutations. Le diagnostic moléculaire direct est

précieux dans le cas où aucune forme de néphropathie familiale n'a encore été recensée dans une famille. Avec près de 18 % des cas observés causés par une néomutation, la mise en évidence de la mutation unique permet de confirmer le diagnostic et de conseiller génétiquement la famille atteinte (246, 286).

Il existe des tests génétiques chez le chien qui mettent en évidence l'allèle mutant et donc identifient le statut du chien (normal, porteur ou atteint). Néanmoins, les mutations connues sont spécifiques d'une race. Tester un chien d'une race non connue pour la néphropathie héréditaire reste vain car la mutation en cause est très sûrement unique à la race ou à la lignée familiale (244).

E. Traitement

A l'heure actuelle, il n'existe pas de solution curative pour la néphropathie héréditaire canine ni pour le syndrome d'Alport. Les solutions actuelles reposent sur le ralentissement de l'insuffisance rénale et de l'altération de la membrane basale glomérulaire.

1. Lutter contre l'insuffisance rénale

a. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les IECA sont essentiels dans la thérapie car ils permettent de lutter contre l'hypertension. Chez l'Homme, ils permettent de retarder la transplantation rénale et améliorent la survie globale du patient (296). Ces molécules sont efficaces quelle que soit la forme génétique de l'affection. Ce traitement préventif a un effet d'autant plus efficace qu'il est mis en place précocement ; si effectif dès l'apparition d'une micro-hématurie chez l'enfant, ce traitement peut retarder l'apparition d'une insuffisance rénale terminale de plusieurs décennies (296, 297).

Parmi ces IECA, le ramipril est sûrement la molécule la plus prometteuse en raison de ses effets anti-protéïnurique, anti-fibrotique et néphroprotecteur. Une étude effectuée sur les souris a d'ailleurs montré des résultats encourageants concernant l'utilisation du ramipril, qui a retardé l'insuffisance rénale et réduit la fibrose rénale chez des souris *knock-out COL4A3* atteinte du syndrome d'Alport (298). A l'heure actuelle, le ramipril est d'ailleurs la molécule la plus utilisée chez l'Homme dans le contexte du syndrome d'Alport et permet d'avoir de bons résultats, avec généralement une diminution voire une disparition de la protéïnurie pendant plusieurs années (296, 299).

Chez certains patients traités par des IECA, le taux d'aldostérone reste très élevé et induit une hypertrophie du ventricule gauche et une augmentation de l'albuminurie. Une bithérapie à base de ramipril et de spironolactone est en cours de test. Bien que cette solution permet de ralentir encore plus la progression de la maladie rénale et de diminuer la fibrose et la protéïnurie, la survie globale n'est pas modifiée (296). Les effets de la spironolactone à long terme doivent donc encore être étudiés.

Malgré tout, la néphropathie héréditaire continue de progresser malgré le traitement et le risque d'insuffisance rénale terminale reste toujours élevé, notamment chez les patients atteints d'une forme liée à l'X. Des traitements complémentaires sont en cours d'élaboration pour permettre de retarder plus efficacement la progression de cette maladie.

b. Un traitement complémentaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Depuis 2021, la FDA aux Etats-Unis a approuvé l'utilisation de la dapagliflozine, une molécule initialement utilisée dans le traitement du diabète de type 2, dans le traitement des maladies chroniques rénales suite à une étude en double-aveugle sur plus de 4000 patients (300). Les gliflozines, dont fait partie la dapagliflozine, sont des inhibiteurs du "sodium/glucose cotransporteur 2" ou SGLT2 qui auraient un effet néphroprotecteur. Ainsi, une étude humaine récente de 2021 a mis en évidence l'effet néphroprotecteur de ces inhibiteurs du SGLT2 sur la membrane basale glomérulaire combiné à l'utilisation de IECA dans le cadre du syndrome d'Alport (297). Cette enzyme permettrait de réduire la charge hémodynamique subite par la MBG en induisant une vasoconstriction de l'artériole afférente médiée par le SGLT2. Cette étude centrée sur la dapagliflozine et l'empagliflozine et conduite seulement sur l'espace de quelques mois sur 6 patients a néanmoins mis en évidence une diminution de la protéinurie et de l'albuminurie sans pour autant diminuer le débit de filtration glomérulaire pour trois patients après seulement 3 mois de traitement. De plus, deux patients ont vu leur insuffisance rénale réévaluée à un niveau inférieur. Bien que cette étude n'ait été qu'à petite échelle, les résultats sont tout de même prometteurs pour une nouvelle co-thérapie possible combinée à l'utilisation de IECA.

c. Un régime faible en protéines

Le régime reste la clef de la gestion de l'insuffisance rénale, particulièrement chez le chien chez qui l'administration de médicaments n'est parfois pas possible. Afin de limiter la protéinurie, il est recommandé d'avoir un régime faible en protéines. Il faut tout de même veiller à ne pas avoir un taux trop faible en protéines au risque de diminuer le poids corporel. Une étude chez des chiennes hétérozygotes pour la forme liée à l'X a permis de montrer qu'un régime avec 14,1% de protéines permet de passer d'une protéinurie de 2,5 à 1,8 (301) mais ne permet pas de maintenir le poids corporel optimal.

2. Lutter contre l'altération de la membrane basale glomérulaire avec la ciclosporine A

La ciclosporine A semble être un médicament prometteur dans le traitement de la néphropathie héréditaire et le syndrome d'Alport liés à l'X. En effet, cette molécule permet l'augmentation de la sécrétion de trimères mutants $\alpha 345$ de collagène de type IV (302).

Une étude réalisée sur 12 chiens provenant d'une lignée de Samoyède atteints de la néphropathie héréditaire liée à l'X a permis de mettre en évidence un ralentissement de la détérioration de la MBG suite à l'administration de ciclosporine A (303). Le traitement a débuté dès le premier mois d'âge à une dose de 20 mg/kg administré oralement deux fois par jour ; la dose a ensuite été ajustée à environ 10 mg/kg pour obtenir une concentration sanguine entre 100 et 400 ng/mL à l'âge de 6 mois. L'étude a conclu à une différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité avec la ciclosporine A concernant le poids, la concentration sérique de la créatinine et le débit de filtration glomérulaire qui ont tous été améliorés pour le groupe traité à la ciclosporine A. De plus, les chiens traités présentaient un ralentissement de la détérioration de la MBG qui était très rarement composée de glomérules obsolescents. Néanmoins, la ciclosporine A n'a pas eu d'effet sur la fibrose interstitielle, présente de manière identique chez tous les chiens atteints. De plus, 100 % des chiens traités à la ciclosporine A ont finalement présenté une MBG totalement atteinte : la ciclosporine A n'est donc pas un traitement curatif.

Chez l'Homme, la ciclosporine A a permis d'obtenir des résultats plutôt encourageants. Deux études ont ainsi démontré une nette diminution de la protéinurie suite à l'utilisation de cette molécule (304, 305). Cinq patients sur huit ont montré une diminution de la protéinurie dès trois semaines de traitement, qui a, par la suite, ré-augmenté deux semaines après l'arrêt du traitement (305). Une étude sur le plus long terme sur 7 à 10 ans a permis d'observer une protéinurie très faible voire inexistante. Les biopsies rénales au bout de 5 ans de traitement montrent également une stabilisation des lésions de la membrane glomérulaire basale, avec l'absence de nouvelles lésions depuis le début de l'administration de ciclosporine (304). Une nouvelle étude plus récente appuie les résultats déjà observés (306) après avoir traité 15 patients atteints du syndrome d'Alport avec de la ciclosporine A pendant environ 3,5 ans. Cette étude a conclu à une diminution moyenne du débit de filtration glomérulaire de 11 % dès les six premiers mois de traitement et une diminution moyenne de 63 % de la protéinurie. Néanmoins, après 2,5 ans de traitement, la protéinurie est revenue aux valeurs initiales. La ciclosporine A ne pourrait donc n'avoir qu'un effet temporaire sur la diminution de la protéinurie. Cette baisse de la protéinurie n'a d'ailleurs pas été observée dans l'étude effectuée sur les chiens, chez qui la protéinurie restait permanente (303).

L'utilisation de la ciclosporine A chez l'Homme atteint du syndrome d'Alport reste controversée en raison du potentiel effet néphrotoxique de cette molécule. En effet, il a notamment été montré que l'utilisation de ciclosporine A favoriserait la persistance de glomérules immatures, même après une courte utilisation (moins de 2 ans), ce qui prédispose à une néphropathie (307).

Des recherches sont en cours pour trouver une alternative à la ciclosporine A. Une nouvelle molécule, l'alisporivir, un dérivé de la ciclosporine A, semble avoir les mêmes effets en augmentant la sécrétion de trimères de $\alpha3\alpha4\alpha5$ (302). Cette molécule pourrait être un meilleur candidat pour une utilisation clinique contre le syndrome d'Alport que la ciclosporine A puisqu'il a été montré que l'alisporivir est moins néphrotoxique (302, 308). Les données

actuelles sont encore trop récentes pour avoir un vrai recul ; il semblerait tout de même que l'alisporivir ne soit efficace pour certaines mutations du collagène de type IV (302).

3. La transplantation rénale

Bien qu'elle soit théoriquement possible, la transplantation rénale n'est pas une solution encore viable chez l'espèce canine. Cette solution est néanmoins souvent utilisée chez l'Homme, notamment lorsque l'insuffisance rénale devient terminale. La transplantation rénale a peu d'effets secondaires chez l'Homme ; moins de 2% des patients greffés développent par la suite une glomérulonéphrite anti-MBG, généralement dans l'année suivant la greffe (309, 310). Le taux de survie est même meilleur chez ces patients que chez des individus atteints d'autres maladies rénales chroniques (296). Quelques règles sont à respecter du fait de l'expression génétique de la maladie. Il est ainsi déconseillé de prendre un donneur de la famille qui est porteur hétérozygote d'un gène mutant *COL4A3* ou *COL4A4* (296).

4. D'autres solutions potentielles

Les études en cours pour élaborer de nouvelles solutions thérapeutiques ne sont pour l'instant qu'en phase expérimentale et testées sur des modèles cellulaires ou murins. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de recherche spécifique à l'espèce canine. Néanmoins, les travaux effectués sur le syndrome d'Alport ne peuvent qu'apporter des voies de recherche pour le chien.

a. Les cellules souches

Des études sur des modèles murins ont conclu à une efficacité thérapeutique des cellules souches. La perfusion de cellules dérivées de la moelle osseuse de souris de phénotype sauvage à des souris *knock-out COL4A3* atteintes d'un stade avancé du syndrome d'Alport a permis une nette amélioration de l'histologie et de la fonction rénale (311). De la même manière, une transfusion sanguine améliore la fonction rénale et la survie de manière significative. La transplantation de moelle osseuse de souris de phénotype sauvage à des souris *knock-out COL4A3* permet même de soigner la maladie rénale (311). Ces solutions permettent l'apport de cellules capables de synthétiser la chaîne $\alpha 3$ manquante qui s'intègre ensuite dans la formation de trimères $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$. Cela améliore alors l'architecture de la MBG et modifie peu à peu le phénotype rénal de souris.

b. Des cibles moléculaires spécifiques

Plusieurs études et essais cliniques sont en cours chez l'Homme pour essayer de trouver de nouvelles molécules efficaces. Sont ainsi testées la bardoxolone, un facteur de transcription qui module les gènes de l'inflammation, le sparsentan, un inhibiteur des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine, les statines, des hypolipémiants, la metformine, un agent hypoglycémique, l'hydroxychloroquine ou encore des inhibiteurs du récepteur de la discoïdine, qui intervient dans la formation de la fibrose. Les résultats expérimentaux sur des modèles

murins et les quelques essais sur l'Homme sont prometteurs mais ne permettent pas encore une thérapeutique viable (296).

c. La thérapie génique

La thérapie génique est l'une des voies thérapeutiques les plus prometteuses à l'heure actuelle. Elle repose sur la correction du génome grâce à l'aide de nouveaux outils, tels que *CRISPR/Cas9* qui a déjà été testé pour le syndrome d'Alport sur des modèles cellulaires expérimentaux. Ces études ont permis d'aboutir à une correction de 44% pour le gène *COL4A3* mutant et de 58% pour le gène *COL4A5* (296, 312) avant d'aboutir à une mort cellulaire. Bien que les résultats ne permettent pas encore d'obtenir une solution thérapeutique viable, ils restent tout de même prometteurs. De plus, il est soupçonné que cet outil génétique soit plus efficace au début du développement du syndrome d'Alport, où une MBG fonctionnelle peut encore être restaurée (312). Chez la femelle, l'inactivation de X est une cible thérapeutique potentielle.

F. Pronostic

Le pronostic d'un chien atteint d'une néphropathie héréditaire est sombre, avec une insuffisance rénale terminale se déclarant en moyenne avant l'âge de 2 ans (*cf. tableau I*) (256). Le pronostic peut être modulé en fonction de la valeur de la protéinurie et du RPCU qui reflète la sévérité des lésions glomérulaires. Le pronostic est d'autant plus sombre que ces valeurs sont hautes (293). La médiane de survie reste difficilement évaluable pour l'ensemble de l'espèce canine en raison de la variabilité raciale et du sexe. Néanmoins, d'après les données actuelles (*cf. tableau VIII*), l'âge de survie de semble pas dépasser les 24 mois en moyenne.

Chez l'Homme, la forme liée à l'X amène un pronostic sombre chez les hommes avec une insuffisance rénale terminale qui se déclare généralement avant 30 ans (246, 296). La rapidité d'évolution reste variable entre les familles : certaines formes évoluent ainsi plus lentement, avec une insuffisance rénale terminale ne se développant qu'à partir de 40 à 50 ans chez l'homme (246).

Le pronostic est beaucoup moins sévère chez la femme car elles présentent un développement plus lent de la maladie, certaines ne souffrant même jamais d'insuffisance rénale terminale. Douze pour cents d'entre elles développent une insuffisance rénale terminale à 40 ans mais près de 40 % d'entre elles ne développent une insuffisance rénale terminale qu'à partir de 80 ans (246, 296). Dans le cas de la forme autosomique dominante, l'âge moyen d'insuffisance rénale terminale est de 55 ans (312).

G. Prophylaxie

La prophylaxie repose sur l'éviction de la reproduction des individus porteurs de la maladie. Chez le chien, plusieurs tests existent selon la race pour mettre en évidence les individus porteurs ou atteints. A l'heure actuelle, il n'existe un test que pour le Samoyède, le Cocker Spaniel Anglais et le Springer Spaniel Anglais (313). L'utilisation précoce de ces tests

génétique doit permettre aux éleveurs d'identifier les porteurs de cette maladie et d'éviter, notamment dans le cas de la néphropathie héréditaire récessive, de reproduire deux individus porteurs. Dans le cas du Cocker Anglais porteur d'une forme récessive, l'élimination de la reproduction de ces individus pourrait permettre une éradication de la néphropathie héréditaire en une seule génération (249). Aucun test n'a encore été développé pour le Bull Terrier et le Dalmatien. La plupart des éleveurs font tout de même un tri en identifiant les chiens à risque qui une protéinurie en faveur d'une néphropathie héréditaire et en les éliminant de la reproduction (260).

Dans tous les cas, il est important de tester les races à risque pour identifier les individus hétérozygotes afin de les écarter de la reproduction et de réduire la prévalence de la maladie quelle que soit la race (257).

BILAN : LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES CHEZ LE CHIEN ET CHEZ L'HOMME

La néphropathie héréditaire canine et le syndrome d'Alport présentent de nombreuses similitudes, en particulier au niveau génétique et histologique, comme l'indique le tableau IX ci-dessous regroupant les caractéristiques des néphropathies héréditaires chez le chien et chez l'Homme. Le Bull Terrier est une race particulièrement intéressante car sa néphropathie héréditaire se rapproche le plus du syndrome d'Alport. Les gènes et les modes de transmission restent les mêmes mais l'Homme et le chien se différencient par les mutations identifiées. Les outils diagnostique sont identiques et se basent sur la biopsie rénale. Bien que le traitement repose principalement sur le ralentissement de l'insuffisance rénale, des traitements prometteurs axés sur la modification génétique chez l'Homme ouvrent de potentielles voies thérapeutiques chez le chien.

Tableau IX - Bilan comparatif des caractéristiques des néphropathies héréditaires chez le chien et chez l'Homme

<p>Epidémiologie</p>	<p>Samoyède, Cocker Spaniel Anglais, Springer Spaniel Anglais, chien croisé de Navasota, Bull Terrier, Dalmatien Doberman Pinscher, Bullmastiff, Rottweiler, Beagle</p> <p><u>Cocker Spaniel Anglais</u> : 0,9% de prévalence</p> <hr/> <p>1 cas pour 5000 naissances globalement 1 cas pour 53 000 naissances en Finlande et pour 17 000 naissances en Suède</p> <hr/> <p>Aucune prédisposition de sexe</p>
<p>Mode de transmission</p>	<p><u>Liée à l'X</u> : Samoyède, Chien croisé de Navasota</p> <p><u>Autosomique dominante</u> : Bull Terrier, Dalmatien</p> <p><u>Autosomique récessive</u> : Cocker Spaniel Anglais, Springer Spaniel Anglais</p> <p><u>Liée à l'X</u> Autosomique dominante Autosomique récessive</p>
<p>Gènes impliqués</p>	<p>  COL4A5, COL4A4, COL4A3</p> <p>Forme liée à l'X : COL4A5 Forme récessive : COL4A4 Forme dominante : COL4A3, COL4A4</p>
<p>Mutations</p>	<p>COL4A5 : substitution G > T de l'exon 35 (Samoyède) ; délétion de 10 bp de l'exon 9 (Chien croisé de Navasota)</p> <p>COL4A4 : substitution A > T de l'exon 3 (Cocker Spaniel Anglais) ; substitution C > T de l'exon 30 (Springer Spaniel Anglais)</p> <hr/> <p>Très nombreuses mutations (dont 40 % de mutations faux-sens) rôle de l'épigénétique</p>
<p>Aspect macroscopique</p>	<p>  Reins de taille réduite, ferme, rose pâles à gris</p> <p> <i>Femelle Samoyède</i> : rein atteint macroscopiquement normal <i>Chien croisé de Navasota</i> : infarctus corticaux présents</p>
<p>Aspect microscopique</p>	<p>  <u>Microscopie optique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Glomérulosclérose segmentaire puis diffuse - Prolifération mésangiale focale segmentaire progressive - Atrophie tubulaire, épaissement de la membrane basale tubulaire, fibrose interstitielle - Epaissement segmentaire de la membrane basale glomérulaire <p>Si stade avancé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Synéchie glomérulaire avec la capsule de Bowman - Fibrose périglomérulaire - Dilatation de la capsule de Bowman associée à une atrophie des touffes glomérulaires <p> Nouveau-né Bull Terrier : glomérules fœtaux et nombre réduit de glomérules matures</p> <p> Artériosclérose possible</p> <hr/> <p><u>Microscopie électronique à transmission</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Séparation et fragmentation progressive de la lamina densa de la membrane basale glomérulaire <p>  Macrophages de grande taille et fusion des pédicules podocytaires (Homme et Cocker Spaniel Anglais)</p>
<p>Complications extra-rénales</p>	<p> Bull Terrier : lenticône antérieur</p> <p> Défauts oculaires : lenticône antérieur, modification des pigments rétiens et surdité neurosensorielle</p> <p>Dysfonctionnements cérébraux, polyneuropathies, hyperprolinémie, ichtyose</p>

Les références bibliographiques utilisées pour ce tableau sont comprises entre la référence (243) et (314).

II. LES PODOCYTOPATHIES HEREDITAIRES : EXEMPLE DU TERRIER IRLANDAIS A POIL DOUX

A. Présentation

1. Définition

Comme il vient d'être vu dans les précédentes parties, nombreuses sont les maladies rénales glomérulaires caractérisées par une perte de protéines chez le chien et chez l'Homme (260). Aussi appelées néphropathies par perte de protéines, certaines d'entre elles affectent en particulier un type de cellule : le podocyte. Pour rappel, les podocytes sont des cellules avec une architecture spécialisée qui permet d'assurer cinq fonctions : la régulation de la perméabilité glomérulaire, le support structurel des capillaires glomérulaires, la coopération avec les cellules mésangiales afin de résister aux forces de pressions intracapillaires, le maintien de la membrane basale glomérulaire avec les cellules endothéliales et mésangiales et enfin l'endocytose des protéines filtrées (314).

Les podocytopathies sont complexes et la taxonomie qui en découle est difficile. En 2007, *Barisoni et al.* a proposé une taxonomie des podocytopathies en trois catégories : auto-immunes avec le lupus et la glomérulonéphrite membrano-proliférative ; métaboliques avec le diabète, l'amyloïdose ou encore la maladie de Fabry* chez l'Homme et enfin congénitales avec une anomalie génétique impactant la fonction des podocytes (314). C'est dans cette dernière catégorie que se situe la podocytopathie du Terrier Irlandais à Poil Doux, exemple choisi chez le chien pour illustrer la complexité de ce type d'affection.

Le Terrier Irlandais à Poil Doux est prédisposé à bon nombre de maladies regroupant les mêmes signes cliniques (vomissements, diarrhées, anorexie, perte de poids, œdème, hypertension entre autres). Parmi ces maladies se distinguent la podocytopathie, syndrome néphropathique par perte de protéine présentant une forme familiale, vraisemblablement héréditaire (315, 316).

Il est difficile de comparer la podocytopathie du Terrier Irlandais à Poil Doux aux podocytopathies humaines car ces dernières ont une taxonomie et une pathologie compliquée. En effet, les podocytopathies sont un large spectre de maladie glomérulaire dont l'origine peut être génétique, immunologique, infectieuse ou toxique. Il convient ici d'essayer de comparer la podocytopathie du Terrier Irlandais à Poil Doux aux formes humaines d'origine génétique, y ressemblant le plus possible.

2. Incidence

Les Terriers Irlandais à Poil Doux ne représentent qu'une minorité dans l'ensemble des cas de protéinurie canine. Lors d'une étude de 2015 regroupant 501 chiens protéinuriques, la podocytopathie des Terriers Irlandais à Poil Doux n'a représenté que 2,6% des cas (317). Cette incidence peut paraître minime à l'échelle de l'espèce canine mais elle est en réalité bien plus importante à l'échelle de l'espèce elle-même. En effet, les Terriers Irlandais à Poil Doux ne représentent qu'une petite population de chiens. Mais les cas de podocytopathies au sein de cette race sont très nombreux. Ainsi, la première étude concernant cette race, réalisée par *Littman et al.* entre 1983 et 1997 a tout de même réuni 222 cas (318), un chiffre conséquent compte tenu du petit nombre d'élevages de cette race. Globalement, la prévalence au sein de cette race est estimée entre 10 et 15 % pour la podocytopathie seule (319). Le *Soft Coat Wheaten Terrier Open Registry* a ainsi recensé 772 chiens diagnostiqués d'une podocytopathie depuis 1997 (320).

Cette même étude a mis en évidence une prédisposition des femelles, avec un ratio femelle/mâle de 1,5 et 1,6 pour le complexe néphropathie/entéropathie par perte de protéines et la néphropathie par perte de protéines respectivement (318). Néanmoins, ce résultat est à nuancer : la majorité des élevages ayant participé à l'étude possédaient plus de femelles que de mâles (260, 318). Cette affection n'est pas précoce. Que cela soit la forme rénale ou le complexe rénal-digestif, le diagnostic est fait à un âge moyen, respectivement 6,3 ans (+/- 2 ans avec un intervalle de 2 à 11 ans) et 5,9 ans (+/- 2,2 ans avec un intervalle de 1,3 à 12 ans). Il ne semble toutefois ne pas y avoir de limite d'âge avec des cas diagnostiqués jusqu'à l'âge de 12 ans (318).

Chez l'Homme, la prévalence est largement sous-estimée, en raison du diagnostic de certitude, nécessitant une biopsie, qui est souvent non-réalisée chez la plupart des individus pouvant potentiellement être atteints. Chez l'enfant, la podocytopathie se rapprochant le plus de celle du Terrier Irlandais à Poil Doux, responsable du syndrome néphrotique idiopathique, aurait une prévalence de 10 à 50 cas pour 100 000 individus avec un ratio homme/femme de 3:1 (321). Contrairement au chien, il y a donc une prédisposition du sexe masculin. Les raisons de cette prédisposition de sexe n'ont pas encore été mises en évidence.

B. Etude étiologique

1. Les facteurs prédisposants

Chez l'Homme, des études d'association pangénomique ont permis de mettre en évidence plusieurs gènes susceptibles d'être un facteur prédisposant aux podocytopathies (322). Parmi eux, le gène *APOLI* qui code l'apolipoprotéine L1 des tubules rénaux proximaux (323) dont deux variants (G1 et G2) ont été mis évidence comme prédisposant aux podocytopathies. Ces variants induisent ainsi un risque trois à cinq fois plus élevé de développer des lésions de podocytopathies chez l'individu porteur. Le mécanisme en jeu n'a

pas encore été élucidé. Des modèles expérimentaux animaux ont montré les mêmes effets mais aucun cas n'a encore été découvert chez le chien (324–326).

2. L'origine génétique

a. Chez le Terrier Irlandais à Poil Doux

i. Le mode d'hérédité

Une étude sur 145 Terrier Irlandais à Poil Doux a montré que les chiens homozygotes atteints ont un risque plus élevé de développer une podocytopathie, devant les chiens hétérozygotes et les chiens homozygotes sains respectivement (260). Cette étude semble donc indiquer une hérédité récessive. Mais le mode d'hérédité est en réalité plus complexe car il ne semble pas suivre une hérédité mendélienne simple. En effet, bien que les études montrent une liaison étroite entre les variants alléliques et le développement de la podocytopathie, tous les chiens homozygotes porteurs ne développent pas la maladie. Qui plus est, les chiens atteints ont souvent des parents avec une longue durée de vie. Ces derniers sont donc sûrement porteurs sains, ce qui semble potentiellement en faveur d'une hérédité récessive. Néanmoins, des chiens croisés avec un parent Terrier Irlandais à Poil Doux atteint peuvent être atteints, ce qui concorde également avec une hérédité dominante (319).

Le mode de transmission de la podocytopathie chez le Terrier Irlandais à Poil Doux est donc complexe, avec probablement plusieurs gènes en action, avec une expression variable associée à une pénétrance incomplète et des facteurs environnementaux déclenchants. L'homozygotie pour les variants alléliques découverts restent un facteur prédisposant au développement de la néphropathie par perte de protéine chez cette race (319).

ii. Les gènes en cause

Une étude de 2013 sur 62 chiens a permis de mettre en évidence des polymorphismes nucléotidiques statistiquement significatifs en comparant des Terriers Irlandais à Poil Doux atteints et d'autres chiens gériatriques de la même race non-atteints (319).

Parmi 550 chiens testés, ces polymorphismes nucléotidiques sont extrêmement rares chez les autres races : seuls trois autres chiens possédant des copies de ces deux polymorphismes nucléotidiques, dont deux étant des Airedale Terrier, une race cousine au Terrier Irlandais à Poil Doux (319). Des changements nucléotidiques uniques ont ainsi été observés sur deux gènes du chromosome 1, *NPHS1* et *KIRREL2*, qui codent respectivement la néphrine du diaphragme de fente glomérulaire et la protéine Neph3.

Une mutation non-sens dans l'exon 15 associée à cette podocytopathie et à l'origine d'une cytosine au lieu d'une guanine, a été mise en évidence sur le gène *KIRREL2*. Cette mutation se situe dans une région riche en proline bien conservée chez les mammifères et implique alors le changement d'une proline en arginine. Pour le gène *NPHS1*, un nouveau polymorphisme nucléotidique a été mis en évidence au niveau de l'exon 22 chez les chiens atteints qui transforme une guanine en adénosine, ce qui aboutit à une arginine au lieu d'une glycine dans le domaine FN3 de la néphrine (260, 319).

La fréquence allélique de ces deux variants est élevée dans la population mondiale de Terriers Irlandais à Poil Doux. Une étude mondiale concernant plus de 1200 Terriers à travers l'Amérique du Nord, l'Australie et l'Europe a conclu à une fréquence allélique de presque 40% pour ces deux nouveaux variants avec 45 % des chiens hétérozygotes pour ces variants (319).

Malheureusement, les études actuelles ne permettent pas de savoir quelle mutation (*NPHS1*, *KIRREL2* ou les deux) est réellement associée à la podocytopathie chez cette race, puisque les deux gènes sont très proches dans le génome, étant sur le même chromosome. La race de chien de Saint-Hubert pourrait être la solution à la question. En effet, c'est un chien de cette race qui a également exprimé les polymorphismes nucléotidiques observés chez le Terrier Irlandais à Poil Doux. Mais ce chien de Saint-Hubert était seulement hétérozygote pour un allèle mutant de *KIRREL2* qui était lié à un allèle sain de *NPHS1*. Les deux allèles n'étant plus liés chez cette race, le chien de Saint-Hubert pourrait être un modèle pour comprendre quel gène est réellement responsable de la podocytopathie en question (319).

b. Chez l'Homme

Chez l'Homme, plus de 40 gènes ont été identifiés comme responsables d'une podocytopathie. Ainsi, plus de 176 mutations du gène *NPHS1* codant la néphrine sont associées à une podocytopathie chez l'Homme (327). Aucune mutation n'est à l'heure actuelle identifiée pour le gène *KIRREL2* mais une expression diminuée de la protéine codée par *KIRREL2* est observée chez les patients atteints d'une néphropathie par perte de protéines (260, 328). Le gène codant la podocine, *NPHS2*, est le deuxième gène majoritairement impliqué chez l'Homme. D'autres gènes restent plus anecdotiques tels que le gène *NPHS3*, *ACTN4*, *CD2AP*, *TRPC6* ou le complexe *NEPH1-3*. Les mutations de ces gènes restent anecdotiques et ne concernent que quelques rares familles dans le monde (327, 329).

Chez l'Homme, le mode d'hérédité est également complexe. Les cas de podocytopathies se déclarant à l'âge adulte (ressemblant donc plus à ceux chez le Terrier Irlandais à Poil Doux) sont plus rares que ceux débutant dès l'enfance. Ils sont caractérisés par une progression plus lente de l'insuffisance rénale, une pénétrance incomplète et une expression clinique variable. Ce type de podocytopathie semble tout de même avoir une hérédité autosomique dominante (327).

C. Etude anatomo-pathologique

1. Lésions microscopiques

Chez l'Homme, les podocytopathies congénitales engendrent trois grands types de changements morphologiques microscopiques selon le type d'atteinte du podocyte. En effet, l'aspect microscopique des podocytes atteints résulte d'un équilibre entre la lésion et la capacité du glomérule à se réparer (330).

a. Le stade initial : les changements minimes

Si la lésion podocytaire n'induit pas de perte cellulaire, aucun changement n'est visible au niveau microscopique et le nombre de podocyte reste le même ; seul un effacement des pédicelles des podocytes est observable (*figure 35*). Ce stade dit de "changement minimal" est principalement observé chez les enfants atteints de podocytopathies (314, 330), qui ne présentent pas ou très peu de signes cliniques. Aucune étude n'a décrit ces changements minimes chez le Terrier Irlandais à Poil Doux. Mais ce manque d'information résulte très sûrement du fait que les reins autopsiés et biopsiés proviennent de chiens atteints d'un stade avancé de la podocytopathie (319, 328).

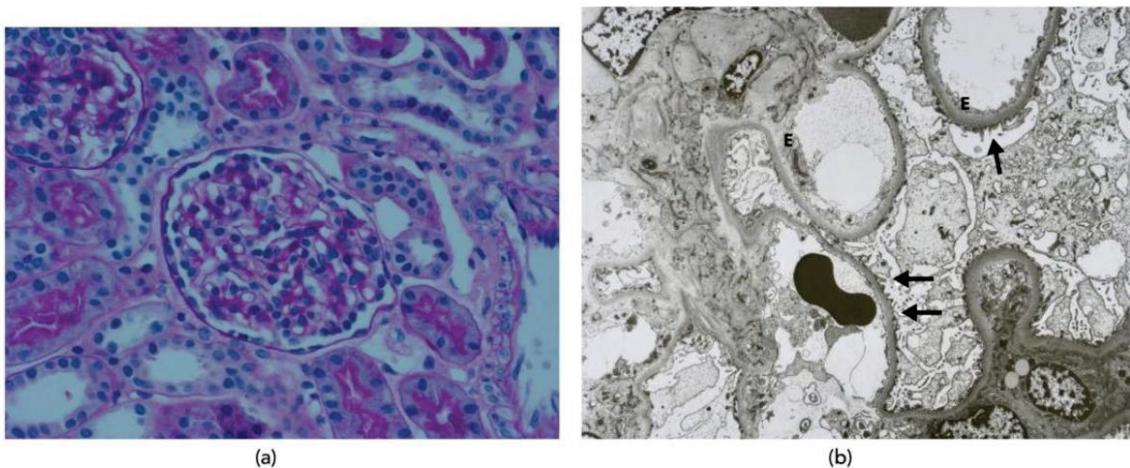


Figure 33 – Coupes histologiques de reins illustrant des changements minimaux – coloration PAS, x 40 (à gauche) et microscopie électronique à transmission (à droite) (D'après Matar et al.) (331)

Figure a : Le glomérule est de taille normale. Les boucles capillaires sont fines et uniformes. La matrice mésangiale est normale ; Figure b : Les flèches noires indiquent un effacement des pédicules podocytaires. Aucun dépôt au niveau mésangial ou endothélial n'est noté. Les cellules endothéliales (E) ne sont pas remarquables.

b. Un stade intermédiaire particulier chez l'Homme

Dans d'autres situations, comme on peut l'observer dans certains cas chez des enfants de moins de cinq ans, la perte de podocytes est très rapide. Une réparation massive est alors mise en place : des grandes zones de podocytes immatures sont visualisables et forment un halo de podocytes hypertrophiques qui se superposent aux boucles capillaires et forment alors une sclérose mésangiale diffuse (330)

c. Le stade avancé : une glomérulosclérose segmentaire focale

Quand la sévérité et la chronicité des lésions deviennent trop importantes, le turn-over des podocytes n'est plus capable de suivre. La membrane basale glomérulaire, à nue, déclenche de nouvelles lésions en cascade qui mènent à une glomérulosclérose focale segmentaire, principalement caractérisée par une hyalinose segmentaire et focale (330). Ce motif lésionnel est caractéristique de la podocytopathie du Terrier Irlandais à Poil Doux. Les lésions glomérulaires induites sont les suivantes (328) :

- Un effacement des boucles capillaires périphériques par une matrice extracellulaire, signe de sclérose ;
- Une hypertrophie des podocytes qui contiennent dans ce cas des vacuoles cytoplasmiques ou de masses de grandes protéines, signes de lésions cellulaires ;
- Une adhérence de la capsule de Bowman ;
- Une hyalinose et des cellules spumeuses dans les touffes glomérulaires, signes pouvant indiquer une glomérulosclérose focale segmentaire mais non pathognomoniques.

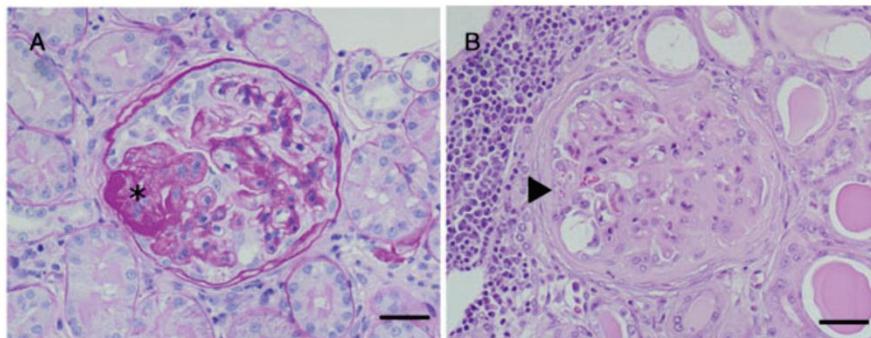


Figure 34 – Coupes histologiques de reins chez des Terriers Irlandais à Poil Doux atteints de podocytopathie – coloration hématoxyline et éosine, X 250 (D'après Vaden et al.) (328)

Figure A : Glomérule d'une femelle de 9 ans présentant une sclérose (*) segmentaire affectant un tiers de la touffe glomérulaire associée à une hyalinose. Les podocytes sont hypertrophiés et contiennent des amas protéiques.

Figure B : Glomérule d'un mâle de 6 ans présentant une sclérose extensive touchant la moitié des touffes glomérulaires adhérentes à la capsule de Bowman. Les podocytes sont hypertrophiés et les tubules sont dilatés.

Le microscope électronique reste encore une fois le gold standard car il permet de visualiser et caractériser la perte de podocytes, principale caractéristique de la podocytopathie, chez l'Homme et le chien. Il est ainsi visualisable : (328)

- Une fusion des processus pédiculés des podocytes ;
- La formation de microvillosités à partir des podocytes ;
- De rares foyers de membrane basale glomérulaire à nue, indicateurs d'une perte de podocytes.

Cette hyalinose segmentaire et focale n'est malheureusement pas pathognomonique de la podocytopathie, quelle que soit l'espèce. En effet, comme expliqué précédemment, ce motif lésionnel microscopique est également observé en cas de dysplasie rénale, d'agénésie rénale unilatérale ou même dans les cas avancés de n'importe quelle maladie rénale avec une fonctionnalité néphrotique très réduite (332).

Plusieurs séries de biopsies effectuées sur un effectif de Terrier Irlandais à Poil Doux malades ont permis de conclure que deux lésions types pourraient prédire l'apparition de la glomérulosclérose focale segmentaire en fin d'évolution : l'hypertrophie podocytaire et l'augmentation mésangiale associée à une hypercellularité mésangiale modérée (328). Néanmoins, ces lésions précoces restent non spécifiques chez le chien et ne sont pas considérées comme diagnostiques de la podocytopathie chez le Terrier Irlandais à Poil Doux.

2. Une prédisposition génétique aux lésions podocytaires

Il semblerait que les podocytes des Terrier Irlandais à Poil Doux atteints de podocytopathie soient prédisposés aux lésions par d'autres processus pathologiques. Ce concept de processus pathogénique à deux voies est renforcé par l'étude d'un gène en particulier qui est très probablement à l'origine d'une prédisposition des podocytes aux lésions engendrées par la podocytopathie : le gène *TRPC6*. Le gène *TRPC6* est massivement exprimé dans les podocytes et le canal en découlant est impliqué dans la stabilité structurale des podocytes et la régulation de l'homéostasie calcique. Des mutations sur ce gène induirait une apoptose et un détachement des podocytes, à l'origine d'une fragilisation de la structure podocytaire permettant le développement de la podocytopathie (333, 334).

A l'heure actuelle, plus d'une dizaine de mutations de ce gène ont été identifiées chez l'Homme. Aucune mutation de ce gène n'a encore été mise en évidence chez le Terrier Irlandais à Poil Doux, encore moins chez le chien en général. Mais des études sur des modèles murins ont mis en évidence ce phénomène de prédisposition aux lésions podocytaires via une mutation du gène *TRPC6* (334). Il n'est donc pas improbable que ce même phénomène ait également lieu chez le chien.

3. Les anomalies extra-rénales

a. Les désordres immunitaires

Selon le *International Veterinary Renal Pathology Service*, la plupart des biopsies canines montrent souvent un dépôt minimal d'IgM qui ne doit pas être considéré comme anormal. Néanmoins, l'étude de *Littman et al.* a révélé qu'à deux ans d'âge, 4% des glomérules des reins des Terriers atteints présentent une glomérulonéphrite proliférative focale modérée associée à la présence d'IgA, IgM et des dépôts de C3 (335). Il semblerait que les défauts structuraux et les désordres immunitaires observés au sein des podocytes et glomérules atteints soient probablement liés. Ainsi, les défauts structuraux résultants des mutations associées à la podocytopathie chez le Terrier Irlandais à Poil Doux peuvent prédisposer les glomérules à des dépôts complexes immuns, augmentant le risque de glomérulosclérose focale segmentaire mais également de glomérulonéphrite.

La podocytopathie serait alors un facteur prédisposant aux néphropathies d'origine immunitaire. En effet, il a été démontré chez l'Homme que les individus atteints d'une néphropathie à dépôts d'IgA étaient atteints plus sévèrement s'ils étaient également porteurs d'une ou plusieurs copies de variants du gène *NPHS1*, un des gènes responsables de la podocytopathie chez l'Homme (336). De telles conclusions n'ont pas encore été démontrées chez le chien, mais l'hypothèse ne peut être que retenue en raison des similarités pathologiques entre les deux espèces pour la podocytopathie.

b. Le complexe « Protein-Losing Nephropathy/Protein-Losing Enteropathy » ou PLN/PLE

Le Terrier Irlandais à Poil Doux a la particularité de pouvoir présenter un complexe de perte de protéines rénale et digestive. L'apparition simultanée d'une perte de protéine rénale et entérique a rarement été décrite chez les autres espèces canines. Un cas a été documenté chez le Basenji lors de l'étude d'une entérite immuno-proliférative (337). Le Terrier Irlandais à Poil doux est une race prédisposée aux pertes de protéines entériques. Mais certains de ces chiens développent un complexe rénale/entérique qui se traduit par une perte simultanée de protéines à la fois au niveau du système rénal mais également du système digestif. La pathogénie autour de ce complexe n'est pas encore résolue. Il semblerait que les femelles soient plus atteintes que les mâles, même si un biais existe en raison des populations d'élevages étudiées qui contiennent majoritairement des femelles reproductrices (328).

Ce complexe est caractérisé par une glomérulosclérose associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et/ou d'une lymphangiectasie intestinale. Il n'existe pas encore de biomarqueurs précis pouvant être signe d'un futur complexe PLN/PLE. Les chiens atteints présentent un panhypoprotéïnémie plus ou moins associée à une azotémie selon le stade des lésions rénales (335). Il est important de mettre en évidence une maladie intestinale sous-jacente car celle-ci peut engendrer des lésions glomérulaires plus graves. La maladie intestinale du Terrier Irlandais à Poil Doux atteint d'une podocytopathie doit être traitée, en incluant le

traitement des troubles alimentaires car ils peuvent potentiellement contribuer à des atteints plus importantes des glomérules (328).

Les Terriers Irlandais à Poil Doux atteints des deux maladies peuvent avoir n'importe quelle combinaison de signes cliniques allant avec l'affection rénale ou intestinale. L'âge moyen du diagnostic de ce complexe chez cette race est de 5,9 ans et peut aller jusqu'à l'âge de 12 ans (328). Néanmoins, la médiane de survie est relativement courte, estimée à deux mois et pouvant aller jusqu'à un an selon les cas (328). Les chiens atteints de ce complexe peuvent ainsi présenter une dilatation des cryptes intestinales remplies de débris nécrotiques, une pancréatite aiguë illustrée par une nécrose du pancréas et des graisses péri-pancréatiques ainsi qu'une vascularite artériolaire nécrosante (328). Cette vascularite est majoritairement localisée dans le tractus gastro-intestinal mais un cas a montré une vascularité généralisée.

D. Etude clinique

1. Les signes cliniques

Le Terrier Irlandais à Poil Doux présente des signes cliniques peu caractéristiques tels qu'une protéinurie, une hypoalbuminémie et une hypercholestérolémie. L'azotémie n'est pas toujours présente et est principalement observée lorsque des complications d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle se sont installées. La polyuro-polydypsie est un signe clinique tardif qui n'apparaît que chez un chien sur quatre (328).

Chez l'Homme, les signes cliniques restent assez frustrés. Une podocytopathie (quelle que soit son origine) doit être suspectée en cas d'œdème, particulièrement dans les régions de tissus mous (ex : le scrotum ou la zone péri-orbitaire). L'individu présente également des anomalies biochimiques, notamment une protéinurie sévère (supérieure à 300 mg/dL), une faible concentration sérique en albumine (inférieure à 2,5 g/dL) et une concentration sérique élevée en cholestérol et en triglycérides (331).

L'hématurie microscopique n'est pas toujours présente et reste peu commune dans les cas de podocytopathies primaires chez l'enfant. 50 % de ceux atteints d'une podocytopathie par glomérulosclérose focale segmentaire présentent une hématurie microscopique contre 20 % pour ceux développant une podocytopathie par changements minimaux (331). L'hématurie macroscopique reste rare, plus souvent observée chez les adultes et est un signe de très mauvais pronostic et d'un stade très avancé de la maladie (331, 338). Aucune mention d'hématurie n'a été faite chez le Terrier Irlandais à Poil Doux (328, 339).

2. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'ensemble de la clinique et des lésions microscopiques rénales observées.

a. L'importance de la biopsie rénale

Comme toutes les autres maladies rénales congénitales, le diagnostic repose sur une triade des signes cliniques et biochimiques, de l'imagerie et d'une biopsie rénale. Les biopsies nécessaires doivent être effectuées à partir du moment où le chien développe une protéinurie glomérulaire persistante mais avant qu'il ne développe une insuffisance rénale terminale (328), et doivent respecter certains critères. En effet, pour permettre la différenciation entre une glomérulosclérose (atteinte représentative de la podocytopathie), d'une glomérulonéphrite (à médiation immune ou non), les pièces de biopsies doivent être de fines sections inférieures à 3 µm, colorées avec les méthodes PAS, trichrome de Masson et l'argent de Jones. L'immunofluorescence et la microscopie permettent le diagnostic définitif (328).

b. L'analyse d'urine

Comme les autres néphropathies, l'analyse d'urine est un outil essentiel au diagnostic de la podocytopathie car elle permet un diagnostic assez précoce et permet également d'évaluer la sévérité des lésions podocytaires.

i. La protéinurie et la microalbuminurie

La protéinurie et la microalbuminurie ne sont pas très utiles dans le diagnostic précoce chez l'Homme, ayant une faible spécificité et sensibilité. Ce n'est pas le cas chez le Terrier Irlandais à Poil Doux chez qui la microalbuminurie semble être un marqueur précoce de cette néphropathie par perte de protéines. En effet, chez 20 Terriers Irlandais à Poil Doux, une prévalence de 100 % pour la microalbuminurie a été observée ; chez 18 de ces chiens, cette même microalbuminurie précède la protéinurie d'environ 24 mois (328). La protéinurie n'est pas un marqueur assez spécifique, qu'elle que soit l'espèce car bon nombres de lésions podocytaires, qu'elles soient d'origine congénitale, immunitaire ou idiopathique, engendrent une protéinurie marquée.

ii. Des marqueurs urinaires précoces chez l'Homme

De nombreux biomarqueurs urinaires spécifiques de lésions podocytaires ont été mis en évidence chez l'Homme. Ces marqueurs peuvent être des protéines, des ARNm ou des facteurs de transcriptions (340). Parmi ces marqueurs urinaires, on peut ainsi noter la podocalyxine, la néphrine, la podocine ou encore le facteur WT1. Ces marqueurs sont mis en évidence par immunofluorescence, ELISA ou Western Blot. Il n'existe malheureusement pas encore de tests directs qui permettraient d'avoir les résultats au chevet du patient.

Certains marqueurs urinaires semblent permettre d'affiner le diagnostic de la podocytopathie en différenciant le stade des lésions microscopiques. Ainsi, les concentrations urinaires d'antitrypsine alpha-1, de transferrine, d'histatine-3 et de la protéine ribosomale 39S sont diminuées et la concentration urinaire de calrétinine est augmentée en cas de glomérulosclérose focale segmentaire comparée à des lésions précoces de changements minimaux (341).

E. Traitement

Il n'existe pas encore de traitement curatif, que cela soit chez le chien ou chez l'Homme. Chez le Terrier Irlandais à Poil Doux, le traitement optimal de la podocytopathie doit être médical et nutritionnel. La thérapie médicale repose sur les IECA qui permettent généralement une diminution de la protéinurie dans les 4 semaines suivants l'initiation du traitement. A cela est associé une restriction protéique afin de combiner les effets synergiques des deux traitements pour réduire la protéinurie (335).

Chez l'Homme, les podocytopathies avec des lésions de changements minimaux au niveau des podocytes répondent plutôt bien à un traitement stéroïde, ce qui n'est pas le cas des podocytopathies avec une glomérulosclérose focale segmentaire (331, 342).

Des traitements plus novateurs sont en cours de recherche chez l'Homme et s'orientent vers la stabilisation du cytosquelette du podocyte en ciblant certains récepteurs de la paroi des podocytes ou en inhibant certaines protéines inflammatoires visant spécifiquement le rein, tel que la protéine suPAR (*soluble urokinase Plasminogen Activating Receptor*) (343, 344). D'autres études s'orientent sur le ralentissement de la fibrose podocytaire, principalement lors de cas de glomérulosclérose focale segmentaire. Ce ralentissement repose sur l'inhibition du récepteur chemokine G-G de type 2, le facteur de transcription nucléaire κ -B et la protéine Slit-2 (344).

Aucune étude pour un potentiel traitement spécifique chez le chien n'est en cours.

F. Pronostic

Le pronostic est assez sombre pour le Terrier Irlandais à Poil Doux. En effet, beaucoup de propriétaires choisissent l'euthanasie une fois le diagnostic posé. Malgré des traitements assez lourds, d'autres succombent rapidement à la maladie avec une médiane de survie estimée à 2 mois pour les Terriers atteints d'une forme mixte rénale/digestive et de 5 mois pour les Terriers atteints d'une forme uniquement digestive. Aucune médiane de survie n'est connue pour les Terriers présentant une forme rénale mais il est très probable que la médiane de survie ne dépasse guère les quelques mois (318). Malgré tout, l'étude de *Littman et al.* a démontré que si le chien dépassait la médiane de survie, il avait 50 % de chance de vivre 6, 10 ou 31 mois de plus pour la forme rénale, mixte ou digestive respectivement. Il est à noter que c'est la forme rénale qui a la période de survie la plus courte (318).

Chez l'Homme, le pronostic est nettement moins sombre mais reste difficilement évaluable en raison de la multitude de podocytopathies observées. Il a tout de même été prouvé que la réponse au traitement corticoïde est un indicateur fiable du pronostic. En effet, une étude de *Levin et al.* effectuée sur 386 enfants atteints de podocytopathie traités avec de la prednisolone a montré que les enfants ayant une réponse aux corticoïdes et une rémission dans les 6 mois suivants le traitement n'avaient pas de rechute clinique ; 78 % d'entre eux ont d'ailleurs atteints une rémission complète. Au contraire, les enfants dont le traitement initial ne marchait avaient 21 % de risques de développer une insuffisance rénale terminale (342). Le pronostic est plus sombre si l'enfant présente une podocytopathie caractérisée par une glomérulosclérose focale segmentaire ; seul 30 % répondent au traitement corticoïde. Une réponse favorable au traitement corticoïde est également un signe pronostic positif pour les adultes atteints. Les adultes diagnostiqués dès l'enfance et traités à vie ont un risque de rechute d'au moins 33% mais présentent généralement une fonction rénale normale. Chez l'Homme, le pronostic reste plus sombre dans le cas d'une podocytopathie dite résistante aux corticoïdes ; généralement caractérisée par une glomérulosclérose focale segmentaire, avec un risque plus élevé d'insuffisance rénale terminale (331).

G. Prophylaxie

Un test génétique est disponible chez le Terrier Irlandais à Poil Doux. Afin de diminuer la fréquence allélique au sein de cette race, les chiens homozygotes atteints ou les chiens hétérozygotes doivent être reproduits avec des individus homozygotes sains. L'usage des tests génétiques a ainsi permis de faire diminuer la fréquence allélique de la podocytopathie au sein de la population de Terriers Irlandais à Poil Doux au Royaume-Uni (340).

BILAN : LA PODOCYTOPATHIE HEREDITAIRE CHEZ LE CHIEN ET CHEZ L'HOMME

La podocytopathie héréditaire est une entité complexe où le Terrier Irlandais à Poil Doux est un parfait modèle pour l'Homme en raison des caractéristiques génétiques, histologiques et extra-rénales communes avec l' Homme. Celles-ci sont exposées dans le tableau X ci-dessous. Le pronostic chez le Terrier Irlandais à Poil Doux est sombre contrairement à l'Homme chez qui de nombreuses podocytopathies différentes ont été identifiées. Comme toutes les autres maladies déjà exposées ci-dessus, le diagnostic repose sur les outils de biopsie et le traitement consiste majoritairement à ralentir l'insuffisance rénale.

Tableau X - Bilan comparatif des caractéristiques de la podocytopathie héréditaire chez le chien et chez l'Homme

Epidémiologie	 Terrier Irlandais à poil doux avec une prévalence de 10 à 15% <hr/>  10 à 50 cas pour 100 000 naissances
	 Prédilection du sexe féminin (3:2)  Prédilection du sexe masculin (3:1)
Mode de transmission	Hérédité complexe avec pénétrance incomplète
Gènes impliqués	 <i>NPHS1, KIRREL2</i>  Plus de 40 gènes dont <i>NPHS1, NPHS2, KIRREL2</i>
Mutations	 <i>KIRREL2</i> : mutation non-sens de l'exon 15 <i>NPHS1</i> : substitution G>A de l'exon 22  <i>KIRREL2</i> : aucune mutation identifiée <i>NPHS1</i> : plus de 170 mutations identifiées
Aspect microscopique	 <u>Stade initial = changements minimes</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre normal de podocytes - Effacement des pédicelles des podocytes <hr/>
	 <u>Stade intermédiaire</u> <ul style="list-style-type: none"> - Grandes zones de podocytes immatures = halo de podocytes hypertrophiques - Sclérose mésangiale diffuse <hr/>
	 <u>Stade avancé = une glomérulosclérose segmentaire focale</u> <ul style="list-style-type: none"> - Effacement des boucles capillaires périphériques par une matrice extracellulaire - Hypertrophie podocytaire - Adhérence de la capsule de Bowman - Hyalinose et cellules spumeuses dans les touffes glomérulaires <hr/>
	 <u>Stade avancé en microscopie électronique à transmission</u>  <ul style="list-style-type: none"> - Fusion des processus pédiculés podocytaires - Microvillosités podocytaires - Perte podocytaire avec des foyers de membrane basale glomérulaire nue <hr/>
	 <u>Terrier Irlandais à Poil Doux</u> : prédisposition aux lésions podocytaires via gène <i>TRPC6</i>
Complications extra-rénales	  Désordres immunitaires Complexes de perte de protéines rénales et digestives

Les références bibliographiques utilisées pour ce tableau sont comprises entre la référence (315) et (344).

CONCLUSION

Les maladies rénales congénitales chez le chien sont des maladies rares, regroupant un grand panel de races dont certaines prédisposées à des atteintes spécifiques ; les néphropathies héréditaires ou la polykystose rénale en sont les parfaits exemples. Malgré la diversité d'individus, la prévalence de ces maladies congénitales est faible, ne permettant pas d'avoir suffisamment de matériel pour permettre d'élucider la totalité du schéma pathologique. La transposition chez l'Homme, chez qui ces entités sont également toutes retrouvées, permet alors d'approfondir ces connaissances et d'extrapoler certaines origines génétiques et les descriptions histopathologiques.

Malgré des outils génétiques de plus en plus poussés, les gènes acteurs et leurs mutations associées, en particulier dans le cas des anomalies de développement rénal, sont encore loin d'avoir été totalement découverts. A ce stade des recherches, il convient tout de même de souligner une origine généralement multifactorielle où les gènes déjà mis en évidence sont globalement très similaires entre l'Homme et le chien. Bien que les études soient encore trop peu nombreuses chez le chien, les travaux effectués chez l'Homme permettent d'émettre des hypothèses sur les gènes impliqués dans les lésions rénales congénitales pour l'espèce canine et d'orienter ainsi les études pour cette espèce. Malgré des différences épidémiologiques chez le chien et chez l'Homme, ces deux espèces se rejoignent de plus sur le schéma histologique des lésions rénales engendrées par les maladies congénitales étudiées.

Chez le chien, le diagnostic reste compliqué et trop souvent post-mortem en raison d'une réalisation tardive d'examen complémentaires ou limitée par la volonté des propriétaires. Chez l'Homme, le suivi de grossesse de la femme est un avantage qui permet ainsi une détection bien plus précoce des maladies rénales congénitales, en particulier lors d'anomalies du développement. Néanmoins, malgré les outils d'imagerie, en particulier l'échographie rénale, une biopsie est presque toujours nécessaire pour identifier la cause exacte du dysfonctionnement souvent précoce des reins chez l'individu humain et canin. Malgré la prise en charge médicale, le pronostic est relativement sombre avec une dégradation de l'état clinique vers une insuffisance rénale terminale à un jeune âge chez le chien, ce qui pousse généralement les propriétaires à prendre une décision d'euthanasie. Cette insuffisance rénale est, au contraire, beaucoup mieux gérée chez l'Homme, avec des traitements médicaux novateurs voire en cours d'essais cliniques permettant le maintien de la fonction rénale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUSSET-ROUVIÈRE, C. Les anomalies du développement rénal. *médecine/sciences*. 1 mars 2023. Vol. 39, n° 3, pp. 219-226. DOI 10.1051/medsci/2023032.
2. THAM, M.S. et SMYTH, I.M. Cellular and molecular determinants of normal and abnormal kidney development. *WIREs Developmental Biology*. 2019. Vol. 8, n° 2, pp. 338. DOI 10.1002/wdev.338.
3. GALL, J.A.M., ALCORN, D., BUTKUS, A., COGHLAN, J.P. et RYAN, G.B. Distribution of glomerular peripolar cells in different mammalian species. *Cell and Tissue Research*. 1 avril 1986. Vol. 244, n° 1, pp. 203-208. DOI 10.1007/BF00218400.
4. WALLACE, M.A. Anatomy and Physiology of the Kidney. *AORN Journal*. 1 novembre 1998. Vol. 68, n° 5, pp. 799-820. DOI 10.1016/S0001-2092(06)62377-6.
5. SINGH, B. The abdomen of the dog and cat. In : *Dyce, Sacka and Wensing's Textbook of veterinaire anatomy*. Elsevier. 2018. ISBN 978-0-323-44264-0.
6. MORYA, R., KUMAR, K. et KUMAR, P. Anatomical and Physiological Similarities of Kidney in Different Experimental Animals Used for Basic Studies. *Journal of Clinical & Experimental Nephrology*. [en ligne]. 2018. Vol. 03, n° 02. [Consulté le 13 septembre 2023]. DOI 10.21767/2472-5056.100060.
7. BULGER, R.E., CRONIN, R.E. et DOBYAN, D.C. Survey of the morphology of the dog kidney. *The Anatomical Record*. 1979. Vol. 194, n° 1, pp. 41-65. DOI 10.1002/ar.1091940104.
8. LACOUR, B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue Francophone des Laboratoires*. avril 2013. Vol. 2013, n° 451, pp. 25-37. DOI 10.1016/S1773-035X(13)71993-2.
9. ZHUO, J.L. et LI, X.C. Proximal Nephron. *Comprehensive Physiology*. 1 juillet 2013. Vol. 3, n° 3, pp. 1079-1123. DOI 10.1002/cphy.c110061.
10. DRUMMOND, I. The Pronephros. In : L. (éd.), *Pattern Formation in Zebrafish*. Springer, 2002. pp. 322-345. Results and Problems in Cell Differentiation. ISBN 978-3-540-46041-1.
11. KRIZ, W. et KAISLING, B. Structural Organization of the Mammalian Kidney. *Seldin and Giebisch's The Kidney*. 1 janvier 2008. Vol. 1, pp. 479-563. DOI 10.1016/B978-012088488-9.50023-1.
12. ELSEVIER. DFGSM 2-3 Reins et voies urinaires – Appareil génital masculin. *Elsevier Connect*. [en ligne]. [Consulté le 14 septembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/dfgsm-2-3-reins-et-voies-urinaires-appareil-genital-masculin> DFGSM Embryologie de l'appareil uro-génital : chapitre 1 de l'ouvrage Reins et voies urinaires – Appareil génital masculin à découvrir en accès libre.
13. MCGEADY, T.A. *et al.* Urinary system. In : *Veterinary embryology*. Second Edition. John Wiley & Sons, Ltd, 2017. pp. 240-250. ISBN 978-1-118-94061-7.
14. LANGMAN, J., SADLER, T.W. et BLOCH, B. Appareil urogénital. In : *Embryologie médicale*. Pradel. 2018. pp. 297-306. ISBN 2-36110-079-7.

15. HOLDSWORTH, S.R., GLASGOW, E.F., ATKINS, R.C. et THOMSON, N.M. Cell Characteristics of Cultured Glomeruli from Different Animal Species. *Nephron*. 2 décembre 2008. Vol. 22, n° 4-6, pp. 454-459. DOI 10.1159/000181513.
16. HORSTER, M.F., BRAUN, G.F et HUBER, S.M. Embryonic Renal Epithelia: Induction, Nephrogenesis, and Cell Differentiation. *Physiological Reviews*. 10 janvier 1999. Vol. 79, n° 4, pp. 1157-1191. DOI 10.1152/physrev.1999.79.4.1157.
17. SUN, P., WANG, J., ILYASOVA, T., SHUMADALOVA, A., AGAVERDIEV, M. et WANG, C. The function of miRNAs in the process of kidney development. *Non-coding RNA Research*. 23 août 2023. DOI 10.1016/j.ncrna.2023.08.009.
18. PIERI, N., SOUZA, A., CASALS, J., ROBALLO, K., AMBRÓSIO, C. et MARTINS, D. Comparative Development of Embryonic Age by Organogenesis in Domestic Dogs and Cats. *Reproduction in Domestic Animals*. 2015. Vol. 50, n° 4, pp. 625-631. DOI 10.1111/rda.12539.
19. DUBERNARD, J-M. Le rein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. octobre 2011. Vol. 195, n° 7, pp. 1661-1667. DOI 10.1016/S0001-4079(19)31961-2.
20. EVAN JR., A.P., STOECKEL, J.A., LOEMKER, V. et BAKER, J.T. Development of the intrarenal vascular system of the puppy kidney. *The Anatomical Record*. 1979. Vol. 194, n° 2, pp. 187-199. DOI 10.1002/ar.1091940202.
21. JEANPIERRE, C. Rôle crucial de FGF20 et FGF9 pour le maintien des progéniteurs rénaux lors du développement rénal. *médecine/sciences*. 1 mars 2013. Vol. 29, n° 3, pp. 254-256. DOI 10.1051/medsci/2013293009.
22. HAY, D.A et EVAN, A.P. Maturation of the proximal tubule in the puppy kidney: A comparison to the adult. *The Anatomical Record*. 1979. Vol. 195, n° 2, pp. 273-299. DOI 10.1002/ar.1091950204.
23. OLBING, H. *et al.* Postnatal Changes in Renal Glomerular Blood Flow Distribution in Puppies. *The Journal of Clinical Investigation*. 1 novembre 1973. Vol. 52, n° 11, pp. 2885-2895. DOI 10.1172/JCI107485.
24. ZOETIS, T. et HURTT, M. Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology*. 1 avril 2003. Vol. 68, pp. 111-20. DOI 10.1002/bdrb.10013.
25. EISENBRANDT, D.L. et PHEMISTER, R.D. Postnatal development of the canine kidney: Quantitative and qualitative morphology. *American Journal of Anatomy*. 1979. Vol. 154, n° 2, pp. 179-193. DOI 10.1002/aja.1001540205.
26. LY, J.P., ONAY, T. et QUAGGIN, S.E. Mouse models to study kidney development, function and disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. juillet 2011. Vol. 20, n° 4, pp. 382. DOI 10.1097/MNH.0b013e328347cd4a.
27. STRACHAN, T. et READ, A.P. PAX genes. *Current Opinion in Genetics & Development*. 1 juin 1994. Vol. 4, n° 3, pp. 427-438. DOI 10.1016/0959-437X(94)90032-9.
28. DRESSLER, G.R, DEUTSCH, U., CHOWDHURY, K., NORNES, H.O. et GRUSS, P. Pax2, a new murine paired-box-containing gene and its expression in the developing excretory system. *Development*. 1 août 1990. Vol. 109, n° 4, pp. 787-795. DOI 10.1242/dev.109.4.787.

29. TORRES, M., GÓMEZ-PARDO, E., DRESSLER, G.R. et GRUSS, P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development*. 1 décembre 1995. Vol. 121, n° 12, pp. 4057-4065. DOI 10.1242/dev.121.12.4057.
30. ROTHENPIELER, U.W. et DRESSLER, G.R. Pax-2 is required for mesenchyme-to-epithelium conversion during kidney development. *Development*. 1 novembre 1993. Vol. 119, n° 3, pp. 711-720. DOI 10.1242/dev.119.3.711.
31. BOUCHARD, M. , SOUABNI, A., MANDLER, M., NEUBÜSER, A. et BUSSLINGER, M. Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8. *Genes & Development*. 15 novembre 2002. Vol. 16, n° 22, pp. 2958-2970. DOI 10.1101/gad.240102.
32. BOUCHARD, M. Les gènes Pax et la spécification cellulaire. *médecine/sciences*. 1 mai 2003. Vol. 19, n° 5, pp. 535-537. DOI 10.1051/medsci/2003195535.
33. OBARA-ISHIHARA, T., KUHLMAN, J., NISWANDER, L. et HERZLINGER, D. The surface ectoderm is essential for nephric duct formation in intermediate mesoderm. *Development (Cambridge, England)*. mars 1999. Vol. 126, n° 6, pp. 1103-1108. DOI 10.1242/dev.126.6.1103.
34. GUERTL, B. *et al.* Lim1, an Embryonal Transcription Factor, Is Absent in Multicystic Renal Dysplasia, but Reactivated in Nephroblastomas. *Pathobiology*. 19 juillet 2011. Vol. 78, n° 4, pp. 210-219. DOI 10.1159/000326769.
35. DRESSLER, G. The Cellular Basis of Kidney Development. *Annual review of cell and developmental biology*. 1 février 2006. Vol. 22, pp. 509-29. DOI 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104340.
36. KOBAYASHI, A. *et al.* Distinct and sequential tissue-specific activities of the LIM-class homeobox gene Lim1 for tubular morphogenesis during kidney development. *Development*. 15 juin 2005. Vol. 132, n° 12, pp. 2809-2823. DOI 10.1242/dev.01858.
37. XU, P.-X., ADAMS, J., PETERS, H., BROWN, M.C., HEANEY, S. et MAAS, R. Eya1-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia. *Nature Genetics*. septembre 1999. Vol. 23, n° 1, pp. 113-117. DOI 10.1038/12722.
38. SAJITHLAL, G., ZOU, D., SILVIUS, D. et XU, P-X. Eya1 acts as a critical regulator for specifying the metanephric mesenchyme. *Developmental Biology*. 15 août 2005. Vol. 284, n° 2, pp. 323-336. DOI 10.1016/j.ydbio.2005.05.029.
39. MARCOTTE, M., SHARMA, R. et BOUCHARD, M. Gene regulatory network of renal primordium development. *Pediatric Nephrology*. 1 avril 2014. Vol. 29, n° 4, pp. 637-644. DOI 10.1007/s00467-013-2635-0.
40. JAMES, R.G., KAMEI, C.N., WANG, Q., JIANG, R. et SCHULTHEISS, T.M. Odd-skipped related 1 is required for development of the metanephric kidney and regulates formation and differentiation of kidney precursor cells. *Development (Cambridge, England)*. août 2006. Vol. 133, n° 15, pp. 2995-3004. DOI 10.1242/dev.02442.
41. SCHUCHARDT, A., D'AGATI, V., LARSSON-BLOMBERG, L., COSTANTINI, F. et PACHNIS, V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature*. janvier 1994. Vol. 367, n° 6461, pp. 380-383. DOI 10.1038/367380a0.
42. HELLMICH, H.L., KOS, L., CHO, E.S., MAHON, K.A. et ZIMMER, A. Embryonic expression of glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) suggests multiple developmental roles in neural

- differentiation and epithelial-mesenchymal interactions. *Mechanisms of Development*. 1 janvier 1996. Vol. 54, n° 1, pp. 95-105. DOI 10.1016/0925-4773(95)00464-5.
43. MOORE, M.W. *et al.* Renal and neuronal abnormalities in mice lacking GDNF. *Nature*. juillet 1996. Vol. 382, n° 6586, pp. 76-79. DOI 10.1038/382076a0.
44. GAO, X., CHEN, X., TAGLIANTI, M., RUMBALLE, B., LITTLE, M.H. *et al.* KREIDBERG, J.A. Angioblast-mesenchyme induction of early kidney development is mediated by Wt1 and Vegfa. *Development*. 15 décembre 2005. Vol. 132, n° 24, pp. 5437-5449. DOI 10.1242/dev.02095.
45. KISPERT, A., VAINIO, S., SHEN, L., ROWITCH, D.H. *et al.* MCMAHON, A.P. Proteoglycans are required for maintenance of Wnt-11 expression in the ureter tips. *Development*. 1 novembre 1996. Vol. 122, n° 11, pp. 3627-3637.
46. CHAI, O-H., SONG, C-H., PARK, S-K., KIM, W. *et al.* CHO, E-S. Molecular regulation of kidney development. *Anatomy & Cell Biology*. 25 mars 2013. Vol. 46, n° 1, pp. 19-31. DOI 10.5115/acb.2013.46.1.19.
47. STARK, K., VAINIO, S., VASSILEVA, G. *et al.* MCMAHON, A.P. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature*. décembre 1994. Vol. 372, n° 6507, pp. 679-683. DOI 10.1038/372679a0.
48. LYONS, K.M., HOGAN, B.L.M. *et al.* ROBERTSON, E.J. Colocalization of BMP 7 and BMP 2 RNAs suggests that these factors cooperatively mediate tissue interactions during murine development. *Mechanisms of Development*. 1 mars 1995. Vol. 50, n° 1, pp. 71-83. DOI 10.1016/0925-4773(94)00326-I.
49. DUDLEY, A. T., LYONS, K. M. *et al.* ROBERTSON, E. J. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes & Development*. 15 novembre 1995. Vol. 9, n° 22, pp. 2795-2807. DOI 10.1101/gad.9.22.2795.
50. EREMINA, V. *et al.* Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 1 mars 2003. Vol. 111, n° 5, pp. 707-716. DOI 10.1172/JCI17423.
51. REECE *et al.* La régulation de l'expression génique. In : *Campbell Biologie*. 9ème édition. Pearson, 2012. pp. 423. ISBN 978-2-7613-5065-5.
52. CHU, J. *et al.* Dicer function is required in the metanephric mesenchyme for early kidney development. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. avril 2014. Vol. 306, n° 7, pp. F764-F772. DOI 10.1152/ajprenal.00426.2013.
53. MAHEU, M., LOPEZ, J. P., CRAPPER, L., DAVOLI, M. A., TURECKI, G. *et al.* MECHAWAR, N. MicroRNA regulation of central glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) signalling in depression. *Translational Psychiatry*. février 2015. Vol. 5, n° 2, pp. e511-e511. DOI 10.1038/tp.2015.11.
54. AGRAWAL, R., TRAN, U. *et al.* WESSELY, O. The miR-30 miRNA family regulates *Xenopus* pronephros development and targets the transcription factor Xlim1/Lhx1. *Development*. 1 décembre 2009. Vol. 136, n° 23, pp. 3927-3936. DOI 10.1242/dev.037432.
55. NICOLAOU, N. *et al.* Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nature Reviews Nephrology*. décembre 2015. Vol. 11, n° 12, pp. 720-731. DOI 10.1038/nrneph.2015.140.

56. BROPHY, P. Maternal determinants of renal mass and function in the fetus and neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 1 avril 2017. Vol. 22, n° 2, pp. 67-70. DOI 10.1016/j.siny.2017.01.004.
57. DE LUCA, L. M. Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. novembre 1991. Vol. 5, n° 14, pp. 2924-2933.
58. VILAR, J. GILBERT, T., MOREAU, E. et MERLET-BÉNICHOU, C. Metanephros organogenesis is highly stimulated by vitamin A derivatives in organ culture. *Kidney International*. 1 mai 1996. Vol. 49, n° 5, pp. 1478-1487. DOI 10.1038/ki.1996.208.
59. COHLAN, SIDNEY Q. Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin a during pregnancy. *Pediatrics*. 1 juin 1954. Vol. 13, n° 6, pp. 556-567. DOI 10.1542/peds.13.6.556.
60. ROTHMAN, K. *et al.* Teratogenicity of High Vitamin A Intake. *New England Journal of Medicine*. 23 novembre 1995. Vol. 333, n° 21, pp. 1369-1373. DOI 10.1056/NEJM199511233332101.
61. WOOLF, A. Anomalies du développement et mécanismes des malformations du rein et de l'appareil urinaire. . *Actualités néphrologiques*, 2003, Flammarion Médecines Sciences
62. DÖTSCH, J. *et al.* Perinatal programming of renal function. *Current Opinion in Pediatrics*. 1 avril 2016. Vol. 28, n° 2, pp. 188-194. DOI 10.1097/MOP.0000000000000312.
63. MAFRA, D., BARROS, A. et FOUQUE, D. Dietary protein metabolism by gut microbiota and its consequences for chronic kidney disease patients. *Future microbiology*. [en ligne]. 24 septembre 2013. Vol. 8, n° 10. [Consulté le 2 octobre 2023]. DOI 10.2217/fmb.13.103.
64. LAGARCE, L. et BRIET, M.. Médicaments et grossesse, une grande vigilance pour une utilisation raisonnée. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 septembre 2023. Vol. 62, n° 628, pp. 29-33. DOI 10.1016/j.actpha.2023.06.008.
65. LEES, G.E. Congenital Renal Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. novembre 1996. Vol. 26, n° 6, pp. 1379-1399. DOI 10.1016/S0195-5616(96)50133-6.
66. ERIKSEN, K. et GRÖNDALÉN, J. Familial renal disease in Soft-coated Wheaten Terriers. *Journal of Small Animal Practice*. 1984. Vol. 25, n° 8, pp. 489-500. DOI 10.1111/j.1748-5827.1984.tb03421.x.
67. DIBARTOLA, S. P., CHEW, D. J. et BOYCE, J. T. Juvenile renal disease in related Standard Poodles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 1983. Vol. 183, n° 6, pp. 693-696.
68. KAUFMAN, C. F., SOIREZ, R. F. et TASKER, J. P. Renal cortical hypoplasia with secondary hyperparathyroidism in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 décembre 1969. Vol. 155, n° 11, pp. 1679-1685.
69. BURK, R. L. et BARTON, C. L. Renal failure and hyperparathyroidism in an Alaskan Malamute pup. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1978. Vol. 172, n° 1, pp. 69-72.
70. KERLIN, R. L. et VAN WINKLE, T. J. Renal Dysplasia in Golden Retrievers. *Veterinary Pathology*. 1 mai 1995. Vol. 32, n° 3, pp. 327-329. DOI 10.1177/030098589503200319.
71. BROWN, C.A., CROWELL, W.A., BROWN, S.A., BARSANTI, J.A. et FINCO, D.R. Suspected familial renal disease in Chow Chows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990. Vol. 196, n° 8, pp. 1279-1284.

72. SCHULZE, C., MEYER, H., BLOK, A.L., SCHIPPER, K et VAN DEN INGH, Ted. Renal dysplasia in three young adult Dutch Kooiker dogs. *The Veterinary quarterly*. 1 novembre 1998. Vol. 20, pp. 146-8. DOI 10.1080/01652176.1998.9694861linkid.
73. LUCKE, V. M., KELLY, D. F., DARKER, P. G. G. et GASKELL, C. J. Chronic renal failure in young dogs—possible renal dysplasia. *Journal of Small Animal Practice*. 1980. Vol. 21, n° 3, pp. 169-181. DOI 10.1111/j.1748-5827.1980.tb01229.x.
74. FELKAI, C. *et al.* Ultrasonographic findings of renal dysplasia in Cocker Spaniels: Eight cases. *Acta Veterinaria Hungarica*. 1997. Vol. 45, n° 4, pp. 397-408.
75. LI, Y. *et al.* The Use of Hemodialysis to Control a Dog with Bilateral Renal Dysplasia. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association*. 20 mars 2011. Vol. 64, pp. 234-237. DOI 10.12935/jvma.64.234.
76. LOBETTI, R. G., PEARSON, J. et JIMENEZ, M. Renal dysplasia in a Rhodesian ridgeback dog. *Journal of Small Animal Practice*. 1996. Vol. 37, n° 11, pp. 552-555. DOI 10.1111/j.1748-5827.1996.tb02319.x.
77. TRUNG, L. *et al.* Case report: BCL-2 and CD31 immunoexpression related to clinical and histopathological evaluation of renal dysplasia in a Welsh Corgi Puppy. *Frontiers in Veterinary Science*. 1 octobre 2022. Vol. 9, pp. 995765. DOI 10.3389/fvets.2022.995765.
78. TUSA, N.V. et LEVY, N.A. Congenital bilateral renal dysplasia in a Cavalier King Charles Spaniel. *Veterinary Record Case Reports*. 2022. Vol. 10, n° 3, pp. e390. DOI 10.1002/vrc2.390.
79. BRUDER, M.C., SHOIEB, A.M., SHIRAI, N., BOUCHER, G.G. et BRODIE, T.A. Renal Dysplasia in Beagle Dogs: Four Cases. *Toxicologic Pathology*. 1 décembre 2010. Vol. 38, n° 7, pp. 1051-1057. DOI 10.1177/0192623310382558.
80. HOPPE, A. et KARLSTAM, E. Renal dysplasia in boxers and Finnish harriers. *Journal of Small Animal Practice*. 2000. Vol. 41, n° 9, pp. 422-426. DOI 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03237.x.
81. FONT, A., FERRER, L., CLOSA, J. M. et MASCORT, J. Renal dysplasia in a Brie sheepdog. *Journal of Small Animal Practice*. 1991. Vol. 32, n° 12, pp. 640-642. DOI 10.1111/j.1748-5827.1991.tb00909.x.
82. CHO, J-H. *et al.* Clinical and Histopathological Findings of Renal Dysplasia in a Miniature Poodle Dog. *Pak Vet J*. 2015.
83. ABRAHAM, L., BECK, C. et SLOCOMBE, R. Renal dysplasia and urinary tract infection in a Bull Mastiff puppy. *Australian Veterinary Journal*. 2003. Vol. 81, n° 6, pp. 336-339. DOI 10.1111/j.1751-0813.2003.tb11507.x.
84. RAVAL, S. *et al.* Renal dysplasia in labrador male dog: A case report. *Indian Journal of Veterinary Pathology*. 1 janvier 2015. Vol. 39. DOI 10.5958/0973-970X.2015.00020.6.
85. KIM, J-H. *et al.* Multicystic dysplastic kidney disease in a dog. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*. 1 juin 2011. Vol. 52, pp. 645-9.
86. BOVÉE, K.C. Renal dysplasia in Shih Tzu dogs. In : *World Small Animal Veterinary Associatino World Congress Proceedings, 2003*. 24 octobre 2003.
87. PHUA, Y. et HO, J. Renal Dysplasia in the Neonate. *Current opinion in pediatrics*. 5 février 2016. Vol. 28. DOI 10.1097/MOP.0000000000000324.

88. CHAARA, Hekmat, ADADI, Hind, ATTAR, Imane, JAYI, Sofia, ALAOUI, Fatima-Zahra Fdili et MELHOUF, Moulay Abdelilah. Diagnostic anténatal de la dysplasie rénale multikystique: à propos de 18 cas. *The Pan African Medical Journal*. 31 juillet 2019. Vol. 33, pp. 279. DOI 10.11604/pamj.2019.33.279.18485.
89. CHEN, Rui-Yun et CHANG, Han. Renal Dysplasia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 avril 2015. Vol. 139, n° 4, pp. 547-551. DOI 10.5858/arpa.2013-0660-RS.
90. PICUT, C. A. et LEWIS, R. M. Comparative pathology of canine hereditary nephropathies: An interpretive review. *Veterinary Research Communications*. 1 novembre 1987. Vol. 11, n° 6, pp. 561-581. DOI 10.1007/BF00396371.
91. BACCHETTA, J., LIUTKUS, A., DODAT, H. et COCHAT, P. Dysplasie rénale multikystique : mise au point et information pour les parents lors du diagnostic anténatal. *Archives de Pédiatrie*. 1 juin 2008. Vol. 15, n° 6, pp. 1107-1115. DOI 10.1016/j.arcped.2008.02.021.
92. O'BRIEN, T.D., OSBORNE, C.A., YANO, B.L. et BARNES, D.M. Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa Apso and Shin Tzu dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1982. Vol. 180, n° 6, pp. 658-664.
93. HOPPE, A., SWENSON, L., JÖNSSON, L. et HEDHAMMAR, A. Progressive nephropathy due to renal dysplasia in shih tzu dogs in Sweden: A clinical pathological and genetic study. *Journal of Small Animal Practice*. 1990. Vol. 31, n° 2, pp. 83-91. DOI 10.1111/j.1748-5827.1990.tb00728.x.
94. CAVALERA, M. *et al.* Clinical and Histopathological Features of Renal Maldevelopment in Boxer Dogs: A Retrospective Case Series (1999–2018). *Animals*. mars 2021. Vol. 11, n° 3, pp. 810. DOI 10.3390/ani11030810.
95. WOOLF, A.S., PRICE, K.L., SCAMBLER, P.J. et WINYARD, P. Evolving Concepts in Human Renal Dysplasia. *Journal of the American Society of Nephrology*. avril 2004. Vol. 15, n° 4, pp. 998. DOI 10.1097/01.ASN.0000113778.06598.6F.
96. WHITELEY, M., BELL, J. et ROTHMAN, D. Novel Allelic Variants in the Canine Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Promoter Are Associated with Renal Dysplasia in Dogs. *PloS one*. 8 février 2011. Vol. 6, pp. e16684. DOI 10.1371/journal.pone.0016684.
97. WHITELEY, M. Allelic variation in the canine Cox-2 promoter causes hypermethylation of the canine Cox-2 promoter in clinical cases of renal dysplasia. *Clinical epigenetics*. 3 avril 2014. Vol. 6, pp. 7. DOI 10.1186/1868-7083-6-7.
98. SAIFUDEEN, Z. *et al.* A p53-Pax2 Pathway in Kidney Development: Implications for Nephrogenesis. *PLOS ONE*. 12 septembre 2012. Vol. 7, n° 9, pp. e44869. DOI 10.1371/journal.pone.0044869.
99. JUBB, K., KENNEDY, P.C. et PALMAR, N. The urinary system : anomalies of development. In : *Pathology of domestic animals*. 5th edition. Edinburgh : Saunders Elsevier, 1985. pp. 350-356.
100. PICUT, C. A. et LEWIS, R. M. Microscopic Features of Canine Renal Dysplasia. *Veterinary Pathology*. 1 mars 1987. Vol. 24, n° 2, pp. 156-163. DOI 10.1177/030098588702400209.
101. CRUZ, T., SILVA, J., SILVA, F. et CARLOS, R. Renal Dysplasia in a Maltese dog. *Acta Scientiae Veterinariae*. 23 juin 2019. Vol. 47. DOI 10.22456/1679-9216.93264.

102. OHARA, K., KOBAYASHI, Y., TSUCHIYA, N., FURUOKA, H. et MATSUI, T. Renal Dysplasia in a Shih Tzu Dog in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2001. Vol. 63, n° 10, pp. 1127-1130. DOI 10.1292/jvms.63.1127.
103. HAWE, R.S. et LOEB, W.F. Caudal vaginal agenesis and rogressive renal disease in a Shih Tzu. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1984. N° 20, pp. 123-130.
104. YOON, H-Y., MANN, F.A., PUNKE, J.P. et JEONG, S-W. Bilateral Ureteral Ectopia With Renal Dysplasia and Urolithiasis in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 mai 2010. Vol. 46, n° 3, pp. 209-214. DOI 10.5326/0460209.
105. PAULA, R. Displasia renal cística associada a ureteres ectópicos em cadela da raça husky siberiano: relato de caso. [en ligne]. 27 juin 2023. [Consulté le 30 septembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/39097> Accepted: 2023-09-14T19:14:02Z
106. BRUM, K. B., JULIANO, R. S., SOUZA, M. A., FLEURY, L. F. F. et DAMASCENO, A. D. Renal dysplasia in a Boxer dog: case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. octobre 2008. Vol. 60, pp. 1084-1088. DOI 10.1590/S0102-09352008000500007.
107. ISCAIFE, A., BARBOSA, M., ORTIZ, V. et MACEDO, A. Segmental multicystic dysplastic kidney: A rare situation. *Journal of Pediatric Urology*. 1 août 2011. Vol. 7, n° 4, pp. 491-494. DOI 10.1016/j.jpuro.2010.12.005.
108. HAN, J-H. *et al.* Conservative Management of Segmental Multicystic Dysplastic Kidney in Children. *Urology*. 1 novembre 2015. Vol. 86, n° 5, pp. 1013-1018. DOI 10.1016/j.urology.2015.07.031.
109. SEILER, G.S., RHODES, J., CIANCIOLO, R. et CASAL, M.L. Ultrasonographic Findings in Cairn Terriers with Preclinical Renal Dysplasia. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2010. Vol. 51, n° 4, pp. 453-457. DOI 10.1111/j.1740-8261.2010.01674.x.
110. KOHL, S. *et al.* Definition, diagnosis and clinical management of non-obstructive kidney dysplasia: a consensus statement by the ERKNet Working Group on Kidney Malformations. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 30 juin 2022. Vol. 37. DOI 10.1093/ndt/gfac207.
111. NEWMAN, L.B., MCALISTER, W.H. et KISSANE, J.. Segmental renal dysplasia associated with ectopic ureteroceles in childhood. *Urology*. 1 janvier 1974. Vol. 3, n° 1, pp. 23-26. DOI 10.1016/S0090-4295(74)80052-X.
112. NAKAYA, T. *et al.* Renal dysplasia characterized by prominent cartilaginous metaplasia lesions in VACTERL association: A case report. *Medicine*. 1 avril 2017. Vol. 96, pp. e6499. DOI 10.1097/MD.0000000000006499.
113. MURER, L., BENETTI, E. et ARTIFONI, L.. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatric Nephrology*. 1 juin 2007. Vol. 22, n° 6, pp. 788-797. DOI 10.1007/s00467-006-0390-1.
114. GRECO, D.S. Congenital and Inherited Renal Disease of Small Animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 1 mars 2001. Vol. 31, n° 2, pp. 393-399. DOI 10.1016/S0195-5616(01)50211-9.
115. MORITA, T. *et al.* Renal dysplasia with unilateral renal agenesis in a dog. *Journal of Comparative Pathology*. juillet 2005. Vol. 133, n° 1, pp. 64-67. DOI 10.1016/j.jcpa.2005.01.002.

116. GARCÍA, F, SEJAS, F, FERNÁNDEZ-GÓMEZ, Jesus, REY, C et MARTÍNEZ, J. [Polycystic renal dysplasia. Casual diagnosis in adult age]. *Archivos españoles de urología*. 1 janvier 1998. Vol. 50, pp. 1113-6.
117. GÖTZEL, L. Congenital multicystic renal dysplasia in the adult age. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. 1 juin 1976. Vol. 31, pp. 298-93.
118. SUNAGAWA, O., ETO, T., NODA, Y., FUKIYAMA, K. et KUSABA, A.. Hypertension in an Adult with Unilateral Renal Dysplasia. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1 mai 1992. Vol. 31, pp. 530-3. DOI 10.2169/internalmedicine.31.530.
119. MIYAMOTO, T. *et al.* A Control of a Golden Retriever with Renal Dysplasia. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*. 1 novembre 1997. Vol. 59, pp. 939-42. DOI 10.1292/jvms.59.939.
120. GROSS, T.L. Calcinosis circumscripta and renal dysplasia in a dog. *Veterinary Dermatology*. 1997. Vol. 8, n° 1, pp. 27-32. DOI 10.1111/j.1365-3164.1997.tb00260.x.
121. FINCO, D.R. et ROWLAND, G.N. Hypercalcemia secondary to chronic renal failure in the dog: a report of four cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 octobre 1978. Vol. 173, n° 8, pp. 990-994.
122. VADEN, S.L. Renal biopsy of dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 1 février 2005. Vol. 20, n° 1, pp. 11-22. DOI 10.1053/j.ctsap.2004.12.003.
123. MACIOSZEK, S. *et al.* Comprehensive Metabolic Signature of Renal Dysplasia in Children. A Multiplatform Metabolomics Concept. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 1 juillet 2021. Vol. 8, pp. 665661. DOI 10.3389/fmolb.2021.665661.
124. BOUSSAFFA, H. *et al.* Étude sur 20 ans de la dysplasie rénale multikystique : y'a-t-il un argument précoce pour la néphrectomie ? *Progrès en Urologie*. 1 novembre 2018. Vol. 28, n° 13, pp. 655. DOI 10.1016/j.purol.2018.07.085.
125. WONG, L., COSTA, F., JÚNIOR, E. et MEAGHER, S. Diagnostic d'une dysplasie rénale multikystique fœtale au premier trimestre de grossesse par échographies 2D et 3D. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 1 octobre 2019. Vol. 41, n° 10, pp. 1399-1401. DOI 10.1016/j.jogc.2018.08.007.
126. MURTI, G. S. Agenesis and dysgenesis of the canine kidney. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mai 1965. Vol. 146, pp. 1120-1124.
127. CIANCIOLO, R.E. et MOHR, C.F. Urinary system. In : *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Maxie, M.G. Elsevier, 2016. pp. 376-464. ISBN 978-0-7020-5318-4.
128. DIEZ-PRIETO, I. *et al.* Diagnosis of renal agenesis in a beagle. *Journal of Small Animal Practice*. 2001. Vol. 42, n° 12, pp. 599-602. DOI 10.1111/j.1748-5827.2001.tb06036.x.
129. LZ, M.. Unilateral renal agenesis with ipsilateral cryptorchidism and perineal hypospadias in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1961. Vol. 139, pp. 1099-1100.
130. BROWNIE, C.F., TESS, M.W. et PRASAD, R.D. Bilateral renal agenesis in two litters of Shetland sheepdogs. *Veterinary and human toxicology*. 1 octobre 1988. Vol. 30, n° 5, pp. 483-485.

131. YATES, G.H., SANCHEZ-VAZQUEZ, M.J. et DUNLOP, M.M. Bilateral renal agenesis in two cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Record*. 2007. Vol. 160, n° 19, pp. 672-672. DOI 10.1136/vr.160.19.672-a.
132. HOLOPAINEN, S. *et al.* ANLN truncation causes a familial fatal acute respiratory distress syndrome in Dalmatian dogs. *PLOS Genetics*. 21 février 2017. Vol. 13, n° 2, pp. e1006625. DOI 10.1371/journal.pgen.1006625.
133. UEMURA, A. et TANAKA, R. Unilateral Renal Agenesis in an Aged Dog with Severe Urine Accumulation and Urinary Tract Infection. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 20 octobre 2017. Vol. 24. DOI 10.9775/kvfd.2017.18665.
134. VEKŠINS, A., VOIKO, L., SANDERSEN, C., DŪZENA, I. et RABOČAJA, O. Renal Agenesis, Extramural Ectopic Ureter, and Nonfunctioning Urinary Bladder: A Difficult Clinical Case with an Innovative Approach. *Case Reports in Veterinary Medicine*. 4 juillet 2023. DOI 10.1155/2023/3885397.
135. AGUT, A., DEL PALACIO, M., LAREDO, F.G., MURCIANO, J., BAYON, A. et SOLER, M. Unilateral renal agenesis associated with additional congenital abnormalities of the urinary tract in a Pekingese bitch. *Journal of Small Animal Practice*. 2002. Vol. 43, n° 1, pp. 32-35. DOI 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00007.x.
136. FUJITA, Atsushi, TSUBOI, Masaya, UCHIDA, Kazuyuki et NISHIMURA, Ryohei. Complex malformations of the urogenital tract in a female dog : Gartner duct cyst, ipsilateral renal agenesis, and ipsilateral hydrometra. *Japanese Journal of Veterinary Research*. mai 2016. Vol. 64, n° 2, pp. 147-152. DOI 10.14943/jjvr.64.2.147.
137. BARGAI, Uri et BARK, Hylton. Multiple Congenital Urinary Tract Abnormalities in a Bitch: A Case History Report. *Veterinary Radiology*. 1982. Vol. 23, n° 1, pp. 10-12. DOI 10.1111/j.1740-8261.1982.tb00701.x.
138. SZCZEPANKIEWICZ, B., SŁAWUTA, P., JONKISZ, P., BRZOZOWSKA, M. et PASŁAWSKA, U. Kidney agenesis in dog - a case report. *Życie Weterynaryjne*. 2018. Vol. 93, n° 2, pp. 111-114.
139. PLUTECKI, D. *et al.* Renal agenesis: A meta-analysis of its prevalence and clinical characteristics based on 15 641 184 patients. *Nephrology*. 2023. Vol. 28, n° 10, pp. 525-533. DOI 10.1111/nep.14190.
140. BAOUCH, I, HAMDY, M, ALAMI, D, MOUSTAIDE, Houda et BENKIRANE, S. Bilateral Renal Agenesis: About A Rare Case. *British Journal of Medical and Health Research*. 1 janvier 2023.
141. DIAS, T., SAIRAM, S. et KUMARASIRI, S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 avril 2014. Vol. 28, n° 3, pp. 403-415. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2014.01.009.
142. ASSADI, F. K. et SALEM, M. Poland syndrome associated with renal agenesis. *Pediatric Nephrology*. 1 avril 2002. Vol. 17, n° 4, pp. 269-271. DOI 10.1007/s00467-001-0804-z.
143. FITCH, N. et LACHANCE, R.C. The pathogenesis of Potter's syndrome of renal agenesis. *Canadian Medical Association Journal*. 7 octobre 1972. Vol. 107, n° 7, pp. 653-656.
144. SANNA-CERCHI, S. *et al.* Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatric Nephrology*. 1 octobre 2007. Vol. 22, n° 10, pp. 1675-1684. DOI 10.1007/s00467-007-0479-1.

145. WOOLF, A.S. et HILLMAN, K.A. Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives. *BJU International*. janvier 2007. Vol. 99, n° 1, pp. 17-21. DOI 10.1111/j.1464-410X.2006.06504.x.
146. HUMBERT, C. *et al.* Integrin alpha 8 recessive mutations are responsible for bilateral renal agenesis in humans. *American Journal of Human Genetics*. 6 février 2014. Vol. 94, n° 2, pp. 288-294. DOI 10.1016/j.ajhg.2013.12.017.
147. LECHNER, M. et DRESSLER, G. The molecular basis of embryonic kidney development. *Mechanisms of Development*. 1 mars 1997. Vol. 62, n° 2, pp. 105-120. DOI 10.1016/S0925-4773(97)00667-9.
148. JEANPIERRE, C. *et al.* RET and GDNF mutations are rare in fetuses with renal agenesis or other severe kidney development defects. *Journal of Medical Genetics*. 1 juillet 2011. Vol. 48, n° 7, pp. 497-504. DOI 10.1136/jmg.2010.088526.
149. MEEUS, L. *et al.* Characterization of a Novel Loss of Function Mutation of PAX8 in a Familial Case of Congenital Hypothyroidism with In-Place, Normal-Sized Thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 septembre 2004. Vol. 89, n° 9, pp. 4285-4291. DOI 10.1210/jc.2004-0166.
150. DAI, L. *et al.* A Biallelic Frameshift Mutation in Nephronectin Causes Bilateral Renal Agenesis in Humans. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. août 2021. Vol. 32, n° 8, pp. 1871-1879. DOI 10.1681/ASN.2020121762.
151. AL-SHAMSI, B. *et al.* Biallelic loss-of-function variants of GFRA1 cause lethal bilateral renal agenesis. *European Journal of Medical Genetics*. 1 janvier 2022. Vol. 65, n° 1, pp. 104376. DOI 10.1016/j.ejmg.2021.104376.
152. VAN DER VEN, A.T., VIVANTE, A. et HILDEBRANDT, F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Journal of the American Society of Nephrology*. janvier 2018. Vol. 29, n° 1, pp. 36. DOI 10.1681/ASN.2017050561.
153. DE TOMASI, L. *et al.* Mutations in GREB1L Cause Bilateral Kidney Agenesis in Humans and Mice. *The American Journal of Human Genetics*. novembre 2017. Vol. 101, n° 5, pp. 803-814. DOI 10.1016/j.ajhg.2017.09.026.
154. PARIKH, C.R., MCCALL, D., ENGELMAN, C. et SCHRIER, R.W. Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. avril 2002. Vol. 39, n° 4, pp. 689-694. DOI 10.1053/ajkd.2002.31982.
155. BOIX, E., ZAPATER, P., PICÓ, A. et MORENO, O. Teratogenicity with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1 février 2005. Vol. 28, n° 2, pp. 1029-1031. DOI 10.1007/BF03345344.
156. TSE, H. *et al.* Implication of Wt1 in the Pathogenesis of Nephrogenic Failure in a Mouse Model of Retinoic Acid-Induced Caudal Regression Syndrome. *The American Journal of Pathology*. 1 mai 2005. Vol. 166, n° 5, pp. 1295-1307. DOI 10.1016/S0002-9440(10)62349-8.
157. CAIN, J.E., DI GIOVANNI, V., SMEETON, J. et ROSENBLUM, N.D. Genetics of Renal Hypoplasia: Insights Into the Mechanisms Controlling Nephron Endowment. *Pediatric Research*. août 2010. Vol. 68, n° 2, pp. 91-98. DOI 10.1203/PDR.0b013e3181e35a88.

158. JIN, M. *et al.* Genomic and Epigenomic Analyses of Monozygotic Twins Discordant for Congenital Renal Agenesis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 juillet 2014. Vol. 64. DOI 10.1053/j.ajkd.2014.01.423.
159. TANEY, K.G., MOORE, K.W., CARRO, T. et SPENCER, C. Bilateral ectopic ureters in a male dog with unilateral renal agenesis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 septembre 2003. Vol. 223, n° 6, pp. 817-820, 810. DOI 10.2460/javma.2003.223.817.
160. MULRONEY, S.E., WODA, C., JOHNSON, M. et PESCE, C. Gender differences in renal growth and function after uninephrectomy in adult rats. *Kidney International*. 1 septembre 1999. Vol. 56, n° 3, pp. 944-953. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.00647.x.
161. PEIPERT, J.F. et DONNENFELD, A.E. Oligohydramnios: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. juin 1991. Vol. 46, n° 6, pp. 325. An abstract is unavailable. This article is available as a PDF only.
162. BERRADA, K., EL BAKKARI, A., JERGUIGUE, H., LATIB, R. et OMOR, Y. Chilaiditi sign secondary to a right renal agenesis. *Edorium Journal of Radiology*. 8 novembre 2022. Vol. 8, pp. 10-13. DOI 10.5348/100023R02KB2022CR.
163. CAMPBELL, M.F. Congenital Absence of One Kidney. *Annals of Surgery*. décembre 1928. Vol. 88, n° 6, pp. 1039-1044.
164. RIDDLE, S. *et al.* Contemporary Outcomes of Patients with Isolated Bilateral Renal Agenesis with and without Fetal Intervention. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 9 juin 2020. Vol. 47, n° 9, pp. 675-681. DOI 10.1159/000507700.
165. MCPHERSON, E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genetics in Medicine*. 1 mai 2007. Vol. 9, n° 5, pp. 298-302. DOI 10.1097/GIM.0b013e3180544516.
166. SOMLO, S. et GUAY-WOODFORD, L.M. Polycystic Kidney Disease. In : *Genetic Diseases of the Kidney*. Elsevier, [sans date]. pp. 393-424. ISBN 978-0-12-449851-8.
167. SHUMIKHINA, M.V., CHUGUNOVA, O.L. et GUREVICH, A.I. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with very-early Onset. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 10 août 2023. Vol. 102, pp. 177-186. DOI 10.24110/0031-403X-2023-102-4-177-186.
168. BURROWS, A. K., MALIK, R., HUNTS, G. B., DAVEY, T., ROTHWELLS, T. L. W. et ROBINSON, W. F. Familial polycystic kidney disease in bull terriers. *Journal of Small Animal Practice*. 1994. Vol. 35, n° 7, pp. 364-369. DOI 10.1111/j.1748-5827.1994.tb01719.x.
169. O'LEARY, C, MACKAY, B, MALIK, R., EDMONDSTON, J, ROBINSON, W et HUXTABLE, C. Polycystic kidney disease in Bull Terriers: an autosomal dominant inherited disorder. *Australian Veterinary Journal*. 1999. Vol. 77, n° 6, pp. 361-366. DOI 10.1111/j.1751-0813.1999.tb10304.x.
170. DRÖGEMÜLLER, M. PKD1 Nonsense Variant in a Lagotto Romagnolo Family with Polycystic Kidney Disease. *Companion Animal Genetics and Genomics*. [en ligne]. juin 2023. Vol. 14, n° 6. [Consulté le 12 septembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/6/1210>
171. MCALOOSE, D., CASAL, M., PATTERSON, D.F. et DAMBACH, D. M. Polycystic Kidney and Liver Disease in Two Related West Highland White Terrier Litters. *Veterinary Pathology*. 1998. Vol. 35, pp. 77-81. DOI 10.1177/030098589803500110.

172. MCKENNA, S. C. et CARPENTER, J. L. Polycystic Disease of the Kidney and Liver in the Cairn Terrier. *Veterinary Pathology*. juillet 1980. Vol. 17, n° 4, pp. 436-442. DOI 10.1177/030098588001700405.
173. MCQUEEN, S.D., DIRECTO, A.C. et LLORICO, B.F. Bilateral Congenital Polycystic kidneys with vague symptomology in a dog. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*. 1975. Vol. 70, n° 7, pp. 1167-1171.
174. SUMATHI, D., RAMESH, P, JEYARAJA, K, GOPALAKRISHNAN, Arumugam et THANGARAJ, Mg. Polycystic Kidney Disease in Three Dogs -A Report. *The Indian veterinary journal*. 1 mai 2019. Vol. 96, pp. 83-84.
175. CHALIFOUX, A., PHANEUF, J. -B., OLIVIERI, M. et GOSSELIN, Y. Glomerular Polycystic Kidney Disease in a Dog (Blue Merle Collie). *The Canadian Veterinary Journal*. décembre 1982. Vol. 23, n° 12, pp. 365-368.
176. FOX, M. W. Inherited polycystic mononephrosis in the dog. *Journal of Heredity*. 1 janvier 1964. Vol. 55, n° 1, pp. 29-30. DOI 10.1093/oxfordjournals.jhered.a107281.
177. BECK, C. et LAVELLE, R. B. Feline polycystic kidney disease in Persian and other cats: a prospective study using ultrasonography. *Australian Veterinary Journal*. mars 2001. Vol. 79, n° 3, pp. 181-184. DOI 10.1111/j.1751-0813.2001.tb14573.x.
178. FICK, G.M. et GABOW, P.A. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney International*. 1 octobre 1994. Vol. 46, n° 4, pp. 951-964. DOI 10.1038/ki.1994.354.
179. ADPKD Variant Database. [en ligne]. [Consulté le 12 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://pkdb.mayo.edu/variants>
180. MELANDER, C., JOLY, D. et KNEBELMANN, B. Polykystose rénale autosomique dominante : la lumière au bout du tunnel ? *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juillet 2010. Vol. 6, n° 4, pp. 226-231. DOI 10.1016/j.nephro.2010.02.004.
181. KIM, I. *et al.* Fibrocystin/Polyductin Modulates Renal Tubular Formation by Regulating Polycystin-2 Expression and Function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. mars 2008. Vol. 19, n° 3, pp. 455-468. DOI 10.1681/ASN.2007070770.
182. LU, H. *et al.* Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nature Genetics*. juillet 2017. Vol. 49, n° 7, pp. 1025-1034. DOI 10.1038/ng.3871.
183. MELLERSH, C. *et al.* An integrated linkage-radiation hybrid map of the canine genome. *Mammalian Genome: Official Journal of the International Mammalian Genome Society*. février 2000. Vol. 11, n° 2, pp. 120-130. DOI 10.1007/s003350010024.
184. O'LEARY, C. A., DUFFY, D., BIROS, I., CORLEY, S. et SEDDON, J. M. Linkage analysis excludes the involvement of the canine PKD2 homologue in bull terrier polycystic kidney disease. *Animal Genetics*. 2006. Vol. 37, n° 5, pp. 527-528. DOI 10.1111/j.1365-2052.2006.01517.x.
185. O'LEARY, C. A., HE, X., BOLTON, J. A., GOBE, G. et DUFFY, D. Haplotype sharing excludes orthologous COL4A3, COL4A4 or MYH9 loci in hereditary nephritis in bull terriers. *Animal Genetics*. avril 2009. Vol. 40, n° 2, pp. 252-253. DOI 10.1111/j.1365-2052.2008.01829.x.
186. GHARAHKHANI, Puya, O'LEARY, Caroline A., KYAW-TANNER, Myat, STURM, Richard A. et DUFFY, David L. A Non-Synonymous Mutation in the Canine Pkd1 Gene Is Associated with

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Bull Terriers. *PLOS ONE*. 27 juillet 2011. Vol. 6, n° 7, pp. e22455. DOI 10.1371/journal.pone.0022455.

187. O'LEARY, C, GHODDUSI, Majid et HUXTABLE, C. Renal pathology of polycystic kidney disease and concurrent hereditary nephritis in Bull Terriers. *Australian veterinary journal*. 1 juillet 2002. Vol. 80, pp. 353-61. DOI 10.1111/j.1751-0813.2002.tb14788.x.

188. FICK-BROSNAHAN, G., JOHNSON, A.M., STRAIN, J.D. et GABOW, P.A. Renal asymmetry in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 octobre 1999. Vol. 34, n° 4, pp. 639-645. DOI 10.1016/S0272-6386(99)70387-2.

189. RAHBARI-OSKOUI, F., MITTAL, A., MITTAL, P. et CHAPMAN, A. Renal Relevant Radiology: Radiologic Imaging in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 7 février 2014. Vol. 9, n° 2, pp. 406-415. DOI 10.2215/CJN.08940813.

190. GABOW, P. A., JOHNSON, A. M., KAEHNY, W. D., MANCO-JOHNSON, M. L., DULEY, I. T. et EVERSON, G. T. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. juin 1990. Vol. 11, n° 6, pp. 1033-1037. DOI 10.1002/hep.1840110619.

191. LUCIANO, R.L. et DAHL, N.K. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 février 2014. Vol. 29, n° 2, pp. 247-254. DOI 10.1093/ndt/gft437.

192. O'LEARY, C., MACKAY, B., TAPLIN, R. et ATWELL, R. Auscultation and echocardiographic findings in Bull Terriers with and without polycystic kidney disease. *Australian Veterinary Journal*. 2005. Vol. 83, n° 5, pp. 270-275. DOI 10.1111/j.1751-0813.2005.tb12733.x.

193. ZEIER, M. *et al.* Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney International*. novembre 1992. Vol. 42, n° 5, pp. 1259-1265. DOI 10.1038/ki.1992.413.

194. BUCHHOLZ, B., TESCHEMACHER, B., SCHLEY, G., SCHILLERS, H. et ECKARDT, K. Formation of cysts by principal-like MDCK cells depends on the synergy of cAMP- and ATP-mediated fluid secretion. *Journal of Molecular Medicine*. 1 mars 2011. Vol. 89, n° 3, pp. 251-261. DOI 10.1007/s00109-010-0715-1.

195. KRAUS, A. *et al.* HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*. 1 novembre 2018. Vol. 94, n° 5, pp. 887-899. DOI 10.1016/j.kint.2018.06.008.

196. PATEL, V. *et al.* miR-17~92 miRNA cluster promotes kidney cyst growth in polycystic kidney disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 25 juin 2013. Vol. 110, n° 26, pp. 10765-10770. DOI 10.1073/pnas.1301693110.

197. WALDHERR, R., ZERRES, K., GALL, A. et ENDERS, H. Polycystic Kidney Disease in the Fetus. *The Lancet*. juillet 1989. Vol. 334, n° 8657, pp. 274-275. DOI 10.1016/S0140-6736(89)90459-5.

198. ITO, Y. *et al.* Renal histology and MRI findings in a 37-year-old Japanese patient with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 21 septembre 2017. Vol. 88. DOI 10.5414/CN109179.

199. EMMANUEL, M., MARTIN, P., SAID, M., JOSUE, M. et FLORES, H. Comprehensive Approach to the Polycystic Kidney Disease Patient: Clinical and Therapeutic Strategies in the

Management of a Multifaceted Pathology. *International journal of medical science and clinical research studies*. 5 octobre 2023. Vol. 03. DOI 10.47191/ijmscrs/v3-i10-04.

200. CHOUKROUN, G., ITAKURA, Y., MAN, N. K., CHRISTOPHE, J. L., ALBOUZE, G., JUNGERS, P. et GRÜNFELD, J. P. The rate of progression of renal failure in ADPKD. *Contributions to Nephrology*. 1995. Vol. 115, pp. 28-32. DOI 10.1159/000424392.

201. ROSSETTI, S. *et al.* Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney International*. avril 2009. Vol. 75, n° 8, pp. 848-855. DOI 10.1038/ki.2008.686.

202. PEI, Y. *et al.* Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. janvier 2009. Vol. 20, n° 1, pp. 205-212. DOI 10.1681/ASN.2008050507.

203. GAREL, J. *et al.* Prenatal ultrasonography of autosomal dominant polycystic kidney disease mimicking recessive type: case series. *Pediatric Radiology*. 1 juin 2019. Vol. 49. DOI 10.1007/s00247-018-4325-3.

204. Polykystose Rénale. *ANTAGENE*. [en ligne]. [Consulté le 12 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://antagene.com/maladie/polykystose-renale-chien>

205. GAGNADOUX, M. *et al.* Diagnostic prénatal de la polykystose rénale récessive autosomique. *Archives de Pédiatrie*. 1 septembre 2000. Vol. 7, n° 9, pp. 942-947. DOI 10.1016/S0929-693X(00)90007-1.

206. CHAPMAN, A. *et al.* Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney International*. septembre 2003. Vol. 64, n° 3, pp. 1035-1045. DOI 10.1046/j.1523-1755.2003.00185.x.

207. LAGOU, D. *et al.* L'ectopie rénale: à propos de 43 cas colligés en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire. *Science et Technique, Sciences de la Santé*. 2018. Vol. 41, n° 1, pp. 9-16.

208. MCDONALD, J.H. et MCCLELLAN, D.S. Crossed renal ectopia. *The American Journal of Surgery*. 1 juin 1957. Vol. 93, n° 6, pp. 995-1002. DOI 10.1016/0002-9610(57)90680-3.

209. WEBB, A. I. Renal Ectopia in a Dog. *Australian Veterinary Journal*. 1974. Vol. 50, n° 11, pp. 519-521. DOI 10.1111/j.1751-0813.1974.tb14059.x. A case is reported of renal ectopia in a dog and possible aetiology and clinical implications are discussed.

210. KAUFMANN, M. L., OSBORNE, C. A., JOHNSTON, G. R., O'BRIEN, T. D., LEVINE, S. H. et HARTMANN, W. L. Renal ectopia in a dog and a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1987. Vol. 190, n° 1, pp. 73-77.

211. CHOI, J., LEE, H., LEE, Y. et CHOI, H. Simple Ectopic Kidney in Three Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2012. Vol. 74, n° 10, pp. 1373-1375. DOI 10.1292/jvms.12-0060.

212. MOSEROVÁ, H., PROKS, P., LORENZOVÁ, J. et NEČASOVÁ, A. Simple ectopic kidney with renal artery originating from internal iliac bifurcation in a dog. *Research in Veterinary Science*. 1 octobre 2023. Vol. 163, pp. 104986. DOI 10.1016/j.rvsc.2023.104986.

213. SANTOS, L., TRINDADE, T., BORDIGNON, L., KAISER, A., LUNEDO, J. et JOJIMA, F.. Ultrasound and excretory urography findings in the diagnostic of congenital renal ectopy of a dog. *Acta Veterinaria Brasilica*. 6 juillet 2021. Vol. 15, pp. 111-115. DOI 10.21708/avb.2021.15.2.9867.

214. LETTOW, E., SCHWARTZ-PORSCHKE, D. M., VON RECUM, A. F. et JAHN, W. [Ectopic canine ureteral openings into urinary tract and renal malposition. Two case reports]. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A*. janvier 1974. Vol. 21, n° 1, pp. 39-61.
215. SÖZÜBİR, S., DEMİR, H., EKINGEN, G. et GÜVENÇ, B. H. Ectopic Thoracic Kidney in a Child with Congenital Diaphragmatic Hernia. *European Journal of Pediatric Surgery*. juin 2005. Vol. 15, n° 3, pp. 206-209. DOI 10.1055/s-2005-837608. Thieme E-Books & E-Journals
216. JAIN, A., SHRIVASTAVA, A. et MALIK, R. Ectopic kidney: a rare case presentation. *International Journal of Scientific Reports*. 23 juin 2022. Vol. 8, pp. 190. DOI 10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20221590.
217. ALLWORTH, M.S. et HOFFMANN, K.L. Crossed Renal Ectopia with Fusion in a Cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1999. Vol. 40, n° 4, pp. 357-360. DOI 10.1111/j.1740-8261.1999.tb02125.x.
218. RINAT, C., FARKAS, A. et FRISHBERG, Y. Familial inheritance of crossed fused renal ectopia. *Pediatric Nephrology*. 1 mars 2001. Vol. 16, n° 3, pp. 269-270. DOI 10.1007/s004670000540.
219. SHEN, Y. *et al. Prenatal Genetic Analysis of Kidney Abnormalities* [en ligne]. preprint. In Review, 2023. [Consulté le 17 octobre 2023].
220. BATHILY, E. *et al.* Ectopie rénale croisée : quand la scintigraphie rénale infirme le diagnostic de rein unique évoqué à l'échographie et à la TDM. *Médecine Nucléaire*. 1 mars 2023. Vol. 47, n° 2, pp. 87. DOI 10.1016/j.mednuc.2023.01.102.
221. RIVARD, D. J., MILNER, W. A. et GARLICK, W. B. Solitary Crossed Renal Ectopia and its Associated Congenital Anomalies. *The Journal of Urology*. 1 août 1978. Vol. 120, n° 2, pp. 241-242. DOI 10.1016/S0022-5347(17)57124-4.
222. DONAHOE, P K et HENDREN, W H. Pelvic kidney in infants and children: experience with 16 cases. *Journal of pediatric surgery*. 1 août 1980. Vol. 15, n° 4, pp. 486-495. DOI 10.1016/s0022-3468(80)80759-7.
223. MALEK, R. S., KELALIS, P. P. et BURKE, E. C. Ectopic kidney in children and frequency of association with other malformations. *Mayo Clinic Proceedings*. juillet 1971. Vol. 46, n° 7, pp. 461-467.
224. SLINKARD, P. *et al.* Imaging features of renal ectopia and fusion in 13 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 octobre 2023. Vol. 25, n° 10, pp. 1098612X231196810. DOI 10.1177/1098612X231196810.
225. NÉPHROPTOSE : Définition de NÉPHROPTOSE. [en ligne]. [Consulté le 19 février 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.cnrtl.fr/definition/n%C3%A9phroptose>
226. ASGHAR, M. et WAZIR, F. Prevalence of Renal Ectopia by Diagnostic Imaging. *Gomal Journal of Medical Sciences*. [en ligne]. 2008. Vol. 6, n° 2. [Consulté le 17 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.gjms.com.pk/index.php/journal/article/view/137>
227. HEBEL, M., RUSZKOWSKI, J., GIZA, E. et POMORSKA-MÓL, M.. Crossed renal ectopia with fusion in a pelvic inlet area, atypical portal vein and coccygeal deformation in a young female cat. *BMC Veterinary Research*. 27 août 2020. Vol. 16. DOI 10.1186/s12917-020-02535-9.
228. GHFIR, I. et RAÏS, N.B. Ectopie rénale iliaque explorée par scintigraphie au 99mTc-DTPA et au 99mTc-DMSA. À propos d'un cas. *Médecine Nucléaire*. 1 novembre 2008. Vol. 32, n° 11, pp. 559-563. DOI 10.1016/j.mednuc.2008.06.011.

229. NAKHATE, M., BANDE, V., MISHRA, M. et KUMAR, R. Renal Hypoplasia: Case Literature Review. *International Journal of Anatomy and Research*. 5 mars 2022. Vol. 10, pp. 8269-8274. DOI 10.16965/ijar.2021.203.
230. LEES, G.E., WILSON, P.D., HELMAN, R.G., HOMCO, L.D. et FREY, M.S. Glomerular Ultrastructural Findings Similar to Hereditary Nephritis in 4 English Cocker Spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1997. Vol. 11, n° 2, pp. 80-85. DOI 10.1111/j.1939-1676.1997.tb00077.x.
231. ENGLISH, P. B. et WINTER, H. Renal Cortical Hypoplasia in a Dog. *Australian Veterinary Journal*. 1979. Vol. 55, n° 4, pp. 181-183. DOI 10.1111/j.1751-0813.1979.tb15273.x.
232. PERSSON, F., PERSSON, S. et ÅSHEIM, Å. Renal Cortical Hypoplasia in Dogs A Clinical Study on Uraemia and Secondary Hyperparathyroidism. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1 mars 1961. Vol. 2, n° 1, pp. 68-84. DOI 10.1186/BF03547332.
233. KOLBJØRNSEN, Ø., HEGGELUND, M. et JANSEN, J. H. End-Stage Kidney Disease Probably due to Reflux Nephropathy with Segmental Hypoplasia (Ask-Upmark Kidney) in Young Boxer Dogs in Norway. A Retrospective Study. *Veterinary Pathology*. 1 juillet 2008. Vol. 45, n° 4, pp. 467-474. DOI 10.1354/vp.45-4-467.
234. JAIN, S. et CHEN, F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. *Clinical Kidney Journal*. 1 juin 2019. Vol. 12, n° 3, pp. 382-399. DOI 10.1093/ckj/sfy112.
235. DZIARMAGA, A., QUINLAN, J. et GOODYER, P. Renal hypoplasia: lessons from Pax2. *Pediatric Nephrology*. 1 janvier 2006. Vol. 21, n° 1, pp. 26-31. DOI 10.1007/s00467-005-2039-x.
236. PORTEOUS, S. *et al.* Primary renal hypoplasia in humans and mice with PAX2 mutations: evidence of increased apoptosis in fetal kidneys of Pax2(1Neu) +/- mutant mice. *Human Molecular Genetics*. 1 janvier 2000. Vol. 9, n° 1, pp. 1-11. DOI 10.1093/hmg/9.1.1.
237. NISHIMOTO, K. *et al.* PAX2 Gene Mutation in a Family with Isolated Renal Hypoplasia. *Journal of the American Society of Nephrology*. août 2001. Vol. 12, n° 8, pp. 1769. DOI 10.1681/ASN.V1281769.
238. VAN PELT, R. W. et SACHTJEN, J. F. Congenital unilateral renal hypoplasia complicated by chronic interstitial nephritis in a dog. *Veterinary medicine, small animal clinician: VM, SAC*. juillet 1973. Vol. 68, n° 7, pp. 745-748.
239. AMEUR, A, ZARZUR, J, TOUITI, I, ZRARA, I, ALAMI, M. El et ABBAR, M. Hypoplasie rénale segmentaire ou rein d'Ask-Upmark – approche anatomoclinique : à propos de 2 observations. *Annales d'Urologie*. 1 janvier 2003. Vol. 37, n° 1, pp. 1-4. DOI 10.1016/S0003-4401(02)00007-4.
240. RIBEIRO, V. *et al.* Congenital renal hypoplasia and contralateral kidney failure in a giant otter (*Pteronura brasiliensis*) ex situ in Southeastern Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 31 mars 2023. Vol. 16, pp. 51-53. DOI 10.24070/bjvp.1983-0246.v16i1p51-53.
241. YOON, Y. et SANTAMARINA, E.. Hypoplastic Renal Corpuscles in the Dog. *Toxicologic Pathology - TOXICOL PATHOL*. 1 février 1979. Vol. 7, pp. 1-5. DOI 10.1177/019262337900700201.
242. MAKRAKIS, J., ZIMANYI, M.A. et BLACK, M. . Retinoic acid enhances nephron endowment in rats exposed to maternal protein restriction. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. novembre 2007. Vol. 22, n° 11, pp. 1861-1867. DOI 10.1007/s00467-007-0572-5.

243. VADEN, S.L. et GRAUER, G.F. Glomerular disease. In : *Nephrology and Urology of Small Animals*. Wiley-Blackwell. 2011. pp. 539-546. ISBN 978-0-8138-1717-0.
244. LEES, G.E. Kidney diseases caused by glomerular basement membrane type IV collagen defects in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2013. Vol. 23, n° 2, pp. 184-193. DOI 10.1111/vec.12031.
245. HALL, G. 7 - Genetic Causes of Chronic Kidney Disease. In : HIMMELFARB, J. et IKIZLER, T.A. (éd.), *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Fourth Edition)*. [en ligne]. Philadelphia : Elsevier, 2019. pp. 105-119.e7. [Consulté le 20 octobre 2023]. ISBN 978-0-323-52978-5.
246. HEIDET, L. et GUBLER, M-C. Syndrome d'Alport : néphropathie héréditaire associée à des mutations dans les gènes codant les chaînes de collagène de type IV. *Néphrologie & Thérapeutique*. décembre 2016. Vol. 12, n° 7, pp. 544-551. DOI 10.1016/j.nephro.2016.09.001.
247. ZHENG, K., THORNER, P. S., MARRANO, P., BAUMAL, R. et MCINNES, R. R. Canine X chromosome-linked hereditary nephritis: a genetic model for human X-linked hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the alpha 5 chain of collagen type IV. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 26 avril 1994. Vol. 91, n° 9, pp. 3989-3993. DOI 10.1073/pnas.91.9.3989.
248. COX, M.L., LEES, G.E., KASHTAN, C.E. et MURPHY, K.E. Genetic cause of X-linked Alport syndrome in a family of domestic dogs. *Mammalian Genome: Official Journal of the International Mammalian Genome Society*. juin 2003. Vol. 14, n° 6, pp. 396-403. DOI 10.1007/s00335-002-2253-9.
249. DAVIDSON, A. *et al.* Genetic Cause of Autosomal Recessive Hereditary Nephropathy in the English Cocker Spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007. Vol. 21, n° 3, pp. 394-401. DOI 10.1111/j.1939-1676.2007.tb02981.x.
250. NOWEND, K. *et al.* Characterization of the genetic basis for autosomal recessive hereditary nephropathy in the English Springer Spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2012. Vol. 26, n° 2, pp. 294-301. DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.00888.x.
251. HOOD, J.C., SAVIGE, J., HENDTLASS, A., KLEPPEL, M.M., HUXTABLE, C.R. et ROBINSON, W.F. Bull terrier hereditary nephritis: A model for autosomal dominant Alport syndrome. *Kidney International*. mars 1995. Vol. 47, n° 3, pp. 758-765. DOI 10.1038/ki.1995.116.
252. HOOD, J.C., HUXTABLE, C., NAITO, I., SMITH, C., SINCLAIR, R. et SAVIGE, J. A novel model of autosomal dominant Alport syndrome in Dalmatian dogs. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. décembre 2002. Vol. 17, n° 12, pp. 2094-2098. DOI 10.1093/ndt/17.12.2094.
253. WILCOCK, B. P et PATTERSON, J. M. Familial Glomerulonephritis in Doberman Pinscher Dogs. *The Canadian Veterinary Journal*. septembre 1979. Vol. 20, n° 9, pp. 244-249.
254. CASAL, M. L., DAMBACH, D. M., MEISTER, T., JEZYK, P. F., PATTERSON, D. F. et HENTHORN, P. S. Familial Glomerulonephropathy in the Bullmastiff. *Veterinary Pathology*. 1 juillet 2004. Vol. 41, n° 4, pp. 319-325. DOI 10.1354/vp.41-4-319.
255. COOK, S. M., DEAN, D. F., GOLDEN, D. L., WILKINSON, J. E. et MEANS, T. L. Renal failure attributable to atrophic glomerulopathy in four related rottweilers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1993. Vol. 202, n° 1, pp. 107-109.

256. RHA, J. , LABATO, M., ROSS, L., BREITSCHWERDT, E. et ALROY, J. Familial glomerulonephropathy in a litter of Beagles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2000. Vol. 216, n° 1, pp. 46-50. DOI 10.2460/javma.2000.216.46.
257. ANDRADE, L. CACERES, A., TRECENTI, A., BORGES, A. et OLIVEIRA-FILHO, J. Allele frequency of nonsense mutation responsible for hereditary nephropathy in English cocker spaniel dogs. *Veterinary and Animal Science*. 1 juin 2020. Vol. 9, pp. 100114. DOI 10.1016/j.vas.2020.100114.
258. ABRAHAMSON, D.R. et WANG, R. 16 - Development of the Glomerular Capillary and Its Basement Membrane. In : *The Kidney*. [en ligne]. San Diego : Academic Press, 2003. pp. 221-249. [Consulté le 20 août 2023]. ISBN 978-0-12-722441-1.
259. MINER, J.H. The glomerular basement membrane. *Experimental Cell Research*. 15 mai 2012. Vol. 318, n° 9, pp. 973-978. DOI 10.1016/j.yexcr.2012.02.031.
260. LITTMAN, M.P. Emerging perspectives on hereditary glomerulopathies in canines. *Advances in Genomics and Genetics*. 2015. Vol. 5, pp. 179-188. DOI 10.2147/AGG.S65965.
261. LEES, G. *et al.* Expression of the alpha6 chain of type IV collagen in glomerular basement membranes of healthy adult dogs. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 2000. Vol. 61, n° 1, pp. 38-41. DOI 10.2460/ajvr.2000.61.38.
262. LOWE, J.K. *et al.* Radiation hybrid mapping of the canine type I and type IV collagen gene subfamilies. *Functional & Integrative Genomics*. juillet 2003. Vol. 3, n° 3, pp. 112-116. DOI 10.1007/s10142-003-0082-x.
263. HOOD, J. *et al.* Ultrastructural appearance of renal and other basement membranes in the Bull terrier model of autosomal dominant hereditary nephritis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. août 2000. Vol. 36, n° 2, pp. 378-391. DOI 10.1053/ajkd.2000.8989.
264. PRAKASH, S. *et al.* Autosomal Dominant Progressive Nephropathy with Deafness: Linkage to a New Locus on Chromosome 11q24. *Journal of the American Society of Nephrology*. juillet 2003. Vol. 14, n° 7, pp. 1794. DOI 10.1097/01.ASN.0000071513.73427.97.
265. BONGERS, E. M. H. F., DE WIJS, I.J., MARCELIS, C., HOEFSLOOT, L.H. et KNOERS, N.V.A.M. Identification of entire LMX1B gene deletions in nail patella syndrome: evidence for haploinsufficiency as the main pathogenic mechanism underlying dominant inheritance in man. *European Journal of Human Genetics*. octobre 2008. Vol. 16, n° 10, pp. 1240-1244. DOI 10.1038/ejhg.2008.83.
266. MAHROUS, N. *et al.* A Current Landscape on Alport Syndrome Cases: Characterization, Therapy and Management Perspectives. *Biomedicines*. octobre 2023. Vol. 11, n° 10, pp. 2762. DOI 10.3390/biomedicines11102762.
267. ZHU, F., LI, Y., WANG, Y., YAO, Y. et ZENG, R. The same heterozygous Col4A4 mutation triggered different renal pathological changes in Chinese family members. *Frontiers in Genetics*. [en ligne]. 2023. Vol. 14. [Consulté le 16 novembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2023.1180149>
268. RHEAULT, M. *et al.* X-inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1 novembre 2009. Vol. 25, pp. 764-9. DOI 10.1093/ndt/gfp551.

269. BAUMAL, R. *et al.* G. Renal disease in carrier female dogs with X-linked hereditary nephritis. Implications for female patients with this disease. *The American Journal of Pathology*. octobre 1991. Vol. 139, n° 4, pp. 751-764.
270. LEBLEU, V., SUGIMOTO, H., MILLER, C., GATTONE, V. et KALLURI, R. Lymphocytes are dispensable for glomerulonephritis but required for renal interstitial fibrosis in matrix defect-induced Alport renal disease. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1 avril 2008. Vol. 88, pp. 284-92. DOI 10.1038/labinvest.3700715.
271. RAO, V.H. *et al.* Increased expression of MMP-2, MMP-9 (type IV collagenases/gelatinases), and MT1-MMP in canine X-linked Alport syndrome (XLAS). *Kidney International*. 1 mai 2003. Vol. 63, n° 5, pp. 1736-1748. DOI 10.1046/j.1523-1755.2003.00939.x.
272. RAO, V. *et al.* Dysregulation of renal MMP-3 and MMP-7 in canine X-linked Alport syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1 juillet 2005. Vol. 20, pp. 732-9. DOI 10.1007/s00467-004-1805-5.
273. CHU, C., HOKAMP, J., CIANCIOLO, R., DABNEY, A., BRINKMEYER-LANGFORD, C., LEES, G.E. et NABITY, M. RNA-seq of serial kidney biopsies obtained during progression of chronic kidney disease from dogs with X-linked hereditary nephropathy. *Scientific Reports*. 1 décembre 2017. Vol. 7, pp. 16776. DOI 10.1038/s41598-017-16603-y.
274. HIGGINS, M. *et al.* Gene expression analysis in a canine model of X-linked Alport syndrome. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*. 1 octobre 2006. Vol. 17, pp. 976-90. DOI 10.1007/s00335-005-0179-8.
275. CHU, C., LIU, S., SONG, W., XU, E. et NABITY, M. Small RNA sequencing evaluation of renal microRNA biomarkers in dogs with X-linked hereditary nephropathy. *Scientific Reports*. 31 août 2021. Vol. 11. DOI 10.1038/s41598-021-96870-y.
276. CLARK, S.D., SONG, W., CIANCOLO, R., LEES, G.E., NABITY, M.B. et LIU, S. Abnormal Expression of miR-21 in Kidney Tissue of Dogs With X-Linked Hereditary Nephropathy: A Canine Model of Chronic Kidney Disease. *Veterinary Pathology*. janvier 2019. Vol. 56, n° 1, pp. 93-105.
277. LEES, G. *et al.* New form of X-linked dominant hereditary nephritis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. mars 1999. Vol. 60, n° 3, pp. 373-383.
278. JANSEN, B, VALLI, V E, THORNER, P, BAUMAL, R et LUMSDEN, J H. Samoyed hereditary glomerulopathy: serial, clinical and laboratory (urine, serum biochemistry and hematology) studies. *Canadian Journal of Veterinary Research*. juillet 1987. Vol. 51, n° 3, pp. 387-393.
279. GUBLER, M., LEVY, M., BROYER, M., NAIZOT, C., GONZALES, G., PERRIN, D. et HABIB, R. Alport's syndrome: A report of 58 cases and a review of the literature. *The American Journal of Medicine*. 1 mars 1981. Vol. 70, n° 3, pp. 493-505. DOI 10.1016/0002-9343(81)90571-4.
280. WARADY, B.A. *et al.* Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Medicine*. 1 septembre 2020. Vol. 2, n° 5, pp. 639-649. DOI 10.1016/j.xkme.2020.05.014.
281. TIMPL, R. Structure and biological activity of basement membrane proteins. *European Journal of Biochemistry*. 1989. Vol. 180, n° 3, pp. 487-502. DOI 10.1111/j.1432-1033.1989.tb14673.x.
282. HEIDET, L., CAI, Y., GUICHARNAUD, L., ANTIGNAC, C. et GUBLER, M-C. Glomerular Expression of Type IV Collagen Chains in Normal and X-Linked Alport Syndrome Kidneys. *The American Journal of Pathology*. 1 juin 2000. Vol. 156, n° 6, pp. 1901-1910. DOI 10.1016/S0002-9440(10)65063-8.

283. KAMIYOSHI, N. *et al.* Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 8 août 2016. Vol. 11, n° 8, pp. 1441-1449. DOI 10.2215/CJN.01000116.
284. HEIDET, L. *et al.* Deletions of both $\alpha 5(\text{IV})$ and $\alpha 6(\text{IV})$ collagen genes in Alport syndrome and in Alport syndrome associated with smooth muscle tumours. *Human Molecular Genetics*. 1 janvier 1995. Vol. 4, n° 1, pp. 99-108. DOI 10.1093/hmg/4.1.99.
285. HEIDET, L. *et al.* Diffuse leiomyomatosis associated with X-linked Alport syndrome: extracellular matrix study using immunohistochemistry and in situ hybridization. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. février 1997. Vol. 76, n° 2, pp. 233-243.
286. JAIS, J-P. *et al.* X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype-Phenotype Correlations in Males. *Journal of the American Society of Nephrology*. avril 2000. Vol. 11, n° 4, pp. 649. DOI 10.1681/ASN.V114649.
287. LEES, G. *et al.* A model of autosomal recessive Alport syndrome in English cocker spaniel dogs. *Kidney International*. septembre 1998. Vol. 54, n° 3, pp. 706-719. DOI 10.1046/j.1523-1755.1998.00062.x.
288. CHEW, D. J., DIBARTOLA, S. P., BOYCE, J. T., HAYES, HM Jr et BRACE, J. J. Juvenile renal disease in Doberman Pinscher dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mars 1983. Vol. 182, n° 5, pp. 481-485.
289. RHEAULT, M.N et LENNON, R. Alport Syndrome and Other Type IV Collagen Disorders. In : *Pediatric Kidney Disease*. [en ligne]. Cham : Springer International Publishing, 2023. pp. 493-507. [Consulté le 20 octobre 2023]. ISBN 978-3-031-11665-0.
290. MARCOCCI, E. *et al.* Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. mai 2009. Vol. 24, n° 5, pp. 1464-1471. DOI 10.1093/ndt/gfn681.
291. OKA, M. *et al.* Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. septembre 2014. Vol. 29, n° 9, pp. 1535-1544. DOI 10.1007/s00467-014-2797-4.
292. GUBLER, M-C. et ANTIGNAC, C. Néphropathies héréditaires : de la lésion au gène. *Actualités néphrologiques*. 2003. pp. 233-245.
293. WINIARCZYK, D., ADASZEK, Ł. MADANY, J., WINIARCZYK, M. et WINIARCZYK, S. Utility of urinary markers in the assessment of renal dysfunction in familial glomerulonephritis in Dobermann dogs. *Journal of Veterinary Research*. 1 mars 2020. Vol. 64, n° 1, pp. 181-186. DOI 10.2478/jvetres-2020-0012.
294. NABITY, M., LEES, G.E, CIANCIOLO, R., BOGGESS, M, STEINER, J. et SUCHODOLSKI, J. Urinary Biomarkers of Renal Disease in Dogs with X-Linked Hereditary Nephropathy. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 22 février 2012. Vol. 26, pp. 282-93. DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.00891.x.
295. CHU, C., CIANCIOLO, R., HOKAMP, J., LEES, G. et NABITY, M. *Biofluid MicroRNA Expression Pattern in Three Types of Naturally-Occurring Canine Model for Glomerular Disease*. . 2019.

296. CHAVEZ, E., RODRIGUEZ, J., DREXLER, Y. et FORNONI, A. Novel Therapies for Alport Syndrome. *Frontiers in Medicine*. [en ligne]. 2022. Vol. 9. [Consulté le 31 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.848389>
297. BOECKHAUS, J. et GROSS, O. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Hereditary Podocytopathies, Alport Syndrome, and FSGS: A Case Series to Better Plan a Large-Scale Study. *Cells*. 18 juillet 2021. Vol. 10, pp. 1815. DOI 10.3390/cells10071815.
298. GROSS, O. *et al.* Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome | See Editorial by Abbate and Remuzzi, p. 764. *Kidney International*. 1 février 2003. Vol. 63, n° 2, pp. 438-446. DOI 10.1046/j.1523-1755.2003.00779.x.
299. BASHIR, N., SHAMSI, I. Al, SHAMSI, H. Al et KHATER, E. Family History of Alport Syndrome with spectrum of Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation. *Kidney International Reports*. 1 mars 2023. Vol. 8, n° 3, pp. S276. DOI 10.1016/j.ekir.2023.02.621.
300. COMMISSIONER, Office of the. FDA Approves Treatment for Chronic Kidney Disease. *FDA*. [en ligne]. 30 avril 2021. [Consulté le 10 décembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>
301. BURKHOLDER, W. *et al.* Diet Modulates Proteinuria in Heterozygous Female Dogs with X-Linked Hereditary Nephropathy. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 1 mars 2004. Vol. 18, pp. 165-75. DOI 10.1892/0891-6640(2004)18<165:DMPIHF>2.0.CO;2.
302. KUWAZURU, J. *et al.* CyclosporinA Derivative as Therapeutic Candidate for Alport Syndrome by Inducing Mutant Type IV Collagen Secretion. *Kidney360*. juillet 2023. Vol. 4, n° 7, pp. 909. DOI 10.34067/KID.0000000000000134.
303. CHEN, D., JEFFERSON, B., HARVEY, S.J., ZHENG, K., GARTLEY, C.J., JACOBS, R.M. et THORNER, P.S. Cyclosporine A Slows the Progressive Renal Disease of Alport Syndrome (X-Linked Hereditary Nephritis): Results from a Canine Model. *Journal of the American Society of Nephrology*. mars 2003. Vol. 14, n° 3, pp. 690. DOI 10.1097/01.ASN.0000046964.15831.16.
304. CALLÍS, L., VILA, A., CARRERA, M. et NIETO, J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney International*. mars 1999. Vol. 55, n° 3, pp. 1051-1056. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.0550031051.x.
305. CALLÍS, L., VILA, A., NIETO, J. et FORTUNY, G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. mars 1992. Vol. 6, n° 2, pp. 140-144. DOI 10.1007/BF00866293.
306. MASSELLA, L., MUDA, A.O., LEGATO, A., DI ZAZZO, G., GIANNAKAKIS, K. et EMMA, F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatric Nephrology*. 1 juillet 2010. Vol. 25, n° 7, pp. 1269-1275. DOI 10.1007/s00467-010-1484-3.
307. SUGIMOTO, K., FUJITA, S., MIYAZAWA, T., NISHI, H., ENYA, T., IZU, A., WADA, N., SAKATA, N., OKADA, M. et TAKEMURA, T. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*. 1 juin 2014. Vol. 18, n° 3, pp. 492-498. DOI 10.1007/s10157-013-0836-2.
308. DAELEMANS, D., DUMONT, J-M., ROSENWIRTH, B., DE CLERCQ, E. et PANNECOUQUE, C. Debio-025 inhibits HIV-1 by interfering with an early event in the replication cycle. *Antiviral Research*. 1 février 2010. Vol. 85, n° 2, pp. 418-421. DOI 10.1016/j.antiviral.2009.10.009.

309. GILLION, V. *et al.* Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney International Reports*. 1 mai 2018. Vol. 3, n° 3, pp. 652-660. DOI 10.1016/j.ekir.2018.01.008.
310. KASHTAN, C.E. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatric Transplantation*. 2006. Vol. 10, n° 6, pp. 651-657. DOI 10.1111/j.1399-3046.2006.00528.x.
311. LEBLEU, V. *et al.* Stem Cell Therapies Benefit Alport Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1 novembre 2009. Vol. 20, pp. 2359-70. DOI 10.1681/ASN.2009010123.
312. DAGA, S. *et al.* New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells. *European Journal of Human Genetics*. avril 2020. Vol. 28, n° 4, pp. 480-490. DOI 10.1038/s41431-019-0537-8.
313. Maladies génétiques chien chat. *ANTAGENE*. [en ligne]. [Consulté le 19 février 2024]. Disponible à l'adresse: <https://antagene.com/maladie/nephropathie-familiale>
314. BARISONI, L., SCHNAPER, H.W et KOPP, J.B. A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. mai 2007. Vol. 2, n° 3, pp. 529. DOI 10.2215/CJN.04121206.
315. VADEN, S.L., LITTMAN, M.P. et CIANCIOLO, R.E. Familial renal disease in soft-coated wheaten terriers. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2013. Vol. 23, n° 2, pp. 174-183. DOI 10.1111/vec.12027.
316. GARG, P. A Review of Podocyte Biology. *American Journal of Nephrology*. 2018. Vol. 47, n° Suppl. 1, pp. 3-13. DOI 10.1159/000481633.
317. SCHNEIDER, S., CIANCIOLO, R., NABITY, M., CLUBB, F., BROWN, C.A. et LEES, G. Prevalence of Immune-Complex Glomerulonephritides in Dogs Biopsied for Suspected Glomerular Disease: 501 Cases (2007-2012). *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 1 novembre 2013. Vol. 27 Suppl 1, pp. S67-75. DOI 10.1111/jvim.12247.
318. LITTMAN, M.P., DAMBACH, D.M., VADEN, S.L. et GIGER, U. Familial Protein-Losing Enteropathy and Protein-Losing Nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases (1983–1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000. Vol. 14, n° 1, pp. 68-80. DOI 10.1111/j.1939-1676.2000.tb01502.x.
319. LITTMAN, M.P., WILEY, C.A., RADUCHA, M.G. et HENTHORN, P.S. Glomerulopathy and mutations in NPHS1 and KIRREL2 in soft-coated Wheaten Terrier dogs. *Mammalian Genome*. 1 avril 2013. Vol. 24, n° 3, pp. 119-126. DOI 10.1007/s00335-012-9445-8.
320. SCWTDB.org | Soft Coated Wheaten Terrier Database | dog health |Wheaten. [en ligne]. [Consulté le 23 février 2024]. Disponible à l'adresse: <https://scwtodb.org/>
321. VIVARELLI, M., MASSELLA, L., RUGGIERO, B. et EMMA, F. Minimal Change Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 7 février 2017. Vol. 12, n° 2, pp. 332-345. DOI 10.2215/CJN.05000516.
322. QIU, C., HUANG, S., PARK, J. et PARK, Y. Renal compartment-specific genetic variation analyses identify new pathways in chronic kidney disease. *Nature medicine*. novembre 2018. Vol. 24, n° 11, pp. 1721-1731. DOI 10.1038/s41591-018-0194-4.

323. MADHAVAN, S.M. *et al.* APOL1 Localization in Normal Kidney and Nondiabetic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. novembre 2011. Vol. 22, n° 11, pp. 2119. DOI 10.1681/ASN.2011010069.
324. PARSA, A., KAO, W.H.L., XIE, D., ASTOR, B.C. et LI, M. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*. 5 décembre 2013. Vol. 369, n° 23, pp. 2183-2196. DOI 10.1056/NEJMoa1310345.
325. KOTB, A.M., SIMON, O., BLUMENTHAL, A., VOGELGESANG, S. et DOMBROWSKI, F. Knockdown of ApoL1 in Zebrafish Larvae Affects the Glomerular Filtration Barrier and the Expression of Nephtrin. *PLOS ONE*. [en ligne]. 3 mai 2016. Vol. 11, n° 5. [Consulté le 14 janvier 2024]. DOI 10.1371/journal.pone.0153768.
326. BECKERMAN, P., BI-KARCHIN, J., PARK, A.S.D., QIU, C. et DUMMER, P.D. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nature Medicine*. avril 2017. Vol. 23, n° 4, pp. 429-438. DOI 10.1038/nm.4287.
327. BOYER, O., DORVAL, G. et SERVAIS, A. Hereditary Podocytopathies in Adults: The Next Generation. *Kidney Diseases*. 31 mai 2017. Vol. 3, n° 2, pp. 50-56. DOI 10.1159/000477243.
328. VADEN, S.L., LITTMAN, M.P. et CIANCIOLO, R.E. Familial renal disease in soft-coated wheaten terriers. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2013. Vol. 23, n° 2, pp. 174-183. DOI 10.1111/vec.12027.
329. LITTMAN, M.P. Protein-losing Nephropathy in Small Animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 1 janvier 2011. Vol. 41, n° 1, pp. 31-62. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.09.006.
330. RAVAGLIA, F., MELICA, M.E., ANGELOTTI, M.L., DE CHIARA, L., ROMAGNANI, P. et LASAGNI, L. The Pathology Lesion Patterns of Podocytopathies: How and why? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. [en ligne]. 2022. Vol. 10. [Consulté le 3 février 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.838272>
331. MATAR, R.B., VALENTINI, R.P. et SMOYER, W.E. Primary Podocytopathies. In : *Clinical Pediatric Nephrology*. CRC Press, 2016. pp. 305-333. ISBN 978-1-4822-1463-5. Google-Books-ID: rq40DgAAQBAJ
332. D'AGATI, V.D., FOGO, A.B., BRUIJN, J.A. et JENNETTE, J.C. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 février 2004. Vol. 43, n° 2, pp. 368-382. DOI 10.1053/j.ajkd.2003.10.024.
333. MOTTIL, A.K., LU, M., FINE, C.A. et WECK, K.E. A novel TRPC6 mutation in a family with podocytopathy and clinical variability. *BMC Nephrology*. 10 mai 2013. Vol. 14, n° 1, pp. 104. DOI 10.1186/1471-2369-14-104.
334. FENG, Y. *et al.* Activation of TRPC6 by AngII Induces Podocyte Injury and Participates in Proteinuria of Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*. [en ligne]. 2022. Vol. 13. [Consulté le 25 janvier 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.915153>
335. LITTMAN, M.P., WILEY, C.A., RADUCHA, M.G. et HENTHORN, P.S. Glomerulopathy and mutations in NPHS1 and KIRREL2 in soft-coated Wheaten Terrier dogs. *Mammalian Genome*. 1 avril 2013. Vol. 24, n° 3, pp. 119-126. DOI 10.1007/s00335-012-9445-8.

336. NARITA, I. *et al.* Genetic Polymorphism of NPHS1 Modifies the Clinical Manifestations of Ig A Nephropathy. *Laboratory Investigation*. 1 août 2003. Vol. 83, n° 8, pp. 1193-1200. DOI 10.1097/01.LAB.0000080600.49276.31.
337. BREITSCHWERDT, E. B. Immunoproliferative enteropathy of basenjis. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small Animal)*. mai 1992. Vol. 7, n° 2, pp. 153-161.
338. LAZARUS, B. et KITCHING, A.R. Hematuria in Podocytopathies: An Indicator of Poor Prognosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. janvier 2024. Vol. 19, n° 1, pp. 5. DOI 10.2215/CJN.0000000000000383.
339. LITTMAN, M., DAMBACH, D., VADEN, S. et GIGER, U. Familial Protein-Losing Enteropathy and Protein-Losing Nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases (1983-1997). *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 1 janvier 2000. Vol. 14, pp. 68-80. DOI 10.1111/j.1939-1676.2000.tb01502.x.
340. SEKULIC, M. et PICHLER SEKULIC, S. A Compendium of Urinary Biomarkers Indicative of Glomerular Podocytopathy. *Pathology Research International*. 13 novembre 2013. Vol. 2013, pp. 1-18. DOI 10.1155/2013/782395.
341. PÉREZ, V., LÓPEZ, D., BOIXADERA, E., IBERNÓN, M., ESPINAL, A., BONET, J. et ROMERO, R. Comparative differential proteomic analysis of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *BMC nephrology*. 3 février 2017. Vol. 18, n° 1, pp. 49. DOI 10.1186/s12882-017-0452-6.
342. LEVIN, M., WALTERS, M. D. S., SMITH, C., GASCOINE, P. et BARRATT, T. M. Steroid-responsive nephrotic syndrome : a generalisez disorder of membrane negative charge. *The Lancet*. 3 août 1985. Vol. 326, n° 8449, pp. 239-242. DOI 10.1016/S0140-6736(85)90290-9.
343. Walden Biosciences Launches to Transform the Treatment of Kidney Disease | Walden Biosciences. [en ligne]. [Consulté le 14 février 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.waldenbiosciences.com/walden-biosciences-launches-to-transform-the-treatment-of-kidney-disease/>
344. CIRILLO, L. *et al.* Defining diagnostic trajectories in patients with podocytopathies. *Clinical Kidney Journal*. 1 novembre 2022. Vol. 15, n° 11, pp. 2006-2019. DOI 10.1093/ckj/sfac123.

ANNEXES

Annexe 1 - GLOSSAIRE DES SYNDROMES CHEZ L'HOMME MENTIONNES DANS LE DOCUMENT

(à partir du site orphanet – base de données établie par l'INSERM)

Maladie de Fabry : aussi appelée angiokératome diffus de Fabry, cette maladie lysosomale multisystémique entraîne des anomalies cutanées dont un angiokératome, neurologiques, rénales, cardiovasculaires, cochléo-vestibulaires et cérébrovasculaires. Transmise par voie dominante ou récessive liée à l'X, elle reste sous-diagnostiquée avec une prévalence actuelle d'1 cas pour 15 000 naissances. Due à un trouble du métabolisme des glycosphingolipides engendré par un déficit en alpha-galactosidase A, le pronostic est sombre avec une détérioration progressive tissulaire entraînant une défaillance organique générale sans la mise en place de traitements.

Orphanet: Maladie de Fabry. [en ligne]. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/324>

Syndrome branchio-oto-renal : aussi appelé, syndrome de dysplasie otomandibulaire, syndrome BOR ou syndrome de Melnick-Fraser, ce syndrome est caractérisé par des anomalies des arcs branchiaux, des malformations de l'oreille avec une déficience auditive et des malformations rénales. Engendrée par une mutation du gène *EYAI* situé sur le chromosome 8 et parfois par des mutations des gènes *SIX1* et *SIX5*, ce syndrome à transmission autosomique dominante toucherait 1 enfant sur 40 000. Le pronostic dépend de la sévérité de l'atteinte rénale, mais la mise en place de traitements tels que la prise en charge des malformations branchiales et la mise en place d'un appareillage auditif permet une vie relativement normale.

Orphanet: Syndrome BOR. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/107?name=Syndrome%20BOR&mode=name>

Syndrome d'Alport : aussi appelé syndrome de surdité-néphropathie, ce syndrome engendre une néphropathie glomérulaire caractérisée par une hématurie évoluant à terme vers une insuffisance rénale terminale. Il est également souvent reporté une surdité de perception et parfois des anomalies oculaires.

Orphanet: Syndrome d'Alport. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/63?name=Syndrome%20d%27Alport&mode=name>

Syndrome de DiGeorge : connu sous de multiples noms tels que le syndrome cardi-facial de Cayler, le syndrome de Sedlackova ou la monosomie 22q11, ce syndrome est causé par une anomalie chromosomique rare engendrant des malformations cardiaques et palatines, une dysmorphie faciale, une immunodéficience et un retard de développement. Avec une prévalence estimée entre 1/4500 et 1/10000 naissances vivantes, ce syndrome est dû à une délétion de plus de 3 millions de paires de bases dans la région 22q11.2 du chromosome 22. Le pronostic est très variable et dépend de la sévérité des malformations, de la possibilité de prise en charge et du degré d'autonomie une fois adulte.

Orphanet: Syndrome de délétion 22q11.2. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/567?name=Syndrome%20de%20DiGeorge&mode=name>

Syndrome de Fraser : aussi appelé syndrome de cryptophtalmie-syndactylie, ce syndrome est caractérisé par une cryptophtalmie uni ou bilatérale, une syndactylie et des anomalies urogénitales. Engendré par diverses mutations des gènes *FRAS1*, *FREM2* ou *GRIP1* transmises de manière autosomique récessive, ce syndrome toucherait 1 enfant sur 500 000 en Europe sans prédisposition de sexe. Si sévères, les malformations laryngées et rénales entraînent la mort du fœtus avant la naissance ; dans les cas d'anomalies moins graves, une prise en charge chirurgicale peut permettre une espérance de vie prolongée.

Orphanet: Syndrome de Fraser. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2052?name=Syndrome%20de%20Fraser&mode=name>

Syndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich : aussi appelé syndrome OHVIRA ou syndrome de double utérus et d'hémivagin obstrué, ce syndrome est caractérisé par l'association d'un utérus didelphe, d'un hémivagin imperforé et d'une agénésie rénale ipsilatérale avec parfois la présence des canaux de Wolff et de Müller. Très rare avec seulement 60 cas reportés, l'étiologie reste pour l'instant inconnue. Le pronostic est bon avec une prise en charge chirurgicale qui permet la disparition des symptômes et une préservation du potentiel reproductif.

Orphanet: Syndrome d'utérus double-hémivagin-agénésie rénale. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3411?name=Syndrome%20de%20Herlyn-Werner&mode=name>

Syndrome de Kallmann : aussi appelé dysplasie olfacto-génitale de Kallman-De Morsie ou hypogonadisme hypogoadotrope congénital avec anosmie, ce syndrome aux multiples voies de transmission héréditaires engendre un déficit en GnRH et anosmie. Estimé à 1 cas sur 8000 garçons et 1 cas sur 40000 filles et engendré a minima par des mutations des gènes *KALI*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2* et *PROK2*, le pronostic est très bon après une induction hormonale de la puberté et de la fertilité.

Orphanet: Syndrome de Kallmann. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/478?name=Syndrome%20de%20Kallmann&mode=name>

Syndrome de Meckel : aussi appelé syndrome de Gruber ou dysencéphalie splanhocystique, ce syndrome engendre une triade de malformations congénitales : une malformation cérébrale avec le plus souvent une encéphalocèle occipitale, des reins polykystiques et une polydactylie. D'autres malformations telles qu'une fente palatine, des anomalies cardiaques, neurologies et génitales, une fibrose hépatique ou encore une dysplasie osseuse sont parfois mentionnées. Avec une prévalence de 1 cas pour 38500 naissances en Europe, ce syndrome est plus courant dans certains pays à petite population tels que la Finlande ou le Qatar. Transmis par voie autosomique récessive, ce syndrome est léthal *in utero*.

Orphanet: Syndrome de Meckel. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/564?name=Syndrome%20de%20Meckel&mode=name>

Syndrome de Poland : aussi appelé anomalie de Poland ou séquence de Poland, ce syndrome est caractérisé par une absence unilatérale partielle ou complète du muscle pectoral associée à une hypoplasie du tissu pectoral sous-cutané, des anomalies ipsilatérales du sein et du mamelon et des malformations de la paroi thoracique et/ou du bras. D'origine multigénique

et multifactorielle et sous-estimé à 1 cas sur 30 000 naissances, une prise en charge chirurgicale permet un bon pronostic.

Orphanet: Syndrome de Poland. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2911?name=Syndrome%20de%20Poland&mode=name>

Syndrome de Potter : aussi appelé syndrome de Thomas ou syndrome de séquence de Poterfente-cardiopathie, ce syndrome est caractérisé par une anomalie rénale, des malformations cardiaques et une fente palatine ou labiale. Très rare avec seulement une dizaine des cas décrits, la transmission serait autosomique récessive.

Orphanet: Syndrome de Thomas. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3316?name=Syndrome%20de%20s%C3%A9quence%20de%20Thomas>

Syndrome de Rubinstein-Taybi : aussi appelé syndrome des pouces et gros orteils trop larges, ce syndrome est caractérisé par une microcéphalie, un faciès caractéristique, des pouces et hallux larges, une petite taille, une déficience intellectuelle et des particularités comportementales. Estimé à 1 naissance sur 100 000 à 125 000 et engendré par des microdélétions du chromosome 16 ou 22 et des mutations des gènes *CREB* ou *CREBP*, ce syndrome n'altère par l'espérance de vie. Le développement psychomoteur et éducatif de l'enfant est tout de même impacté.

Orphanet: Syndrome de Rubinstein-Taybi. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/783>

Syndrome de Schinzel : aussi appelé syndrome cubito-mammaire de Pallister, ce syndrome regroupe de nombreuses anomalies telles qu'une malformation urinaire, une hypoplasie des glandes mammaires et apocrines et des anomalies génitales. Avec moins de 200 cas rapportés, ce syndrome est causé par des mutations du gène *TBX3* sur le chromosome 12. Le pronostic vital n'est pas impacté ; seul le développement fonctionnel du patient est atteint et dépend de la sévérité des malformations des membres et des troubles endocriniens.

Orphanet: Syndrome cubito-mammaire. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3138?name=Syndrome%20de%20Schinzel&mode=name>

Syndrome de VATER : aussi appelé association VACTERL, ce syndrome est un ensemble de malformations congénitales regroupant au moins trois des caractéristiques suivantes : malformations vertébrales, atrésie anale, fistule trachéo-oesophagienne, malformations rénales et malformations des membres. Très peu de données existent actuellement sur l'étiologie et la prévalence de ce syndrome. Malgré une prise en charge chirurgicale optimale qui permet un bon pronostic, la plupart des patients vivent avec des malformations toute leur vie.

Orphanet: Association VACTERL/VATER. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/887?name=Association%20VATER&mode=name>

Syndrome HANAC : aussi appelé syndrome autosomique dominant d'hématurie-tortuosités rétiniennes-crampes musculaires ou syndrome héréditaire d'angiopathie-néphropathie-anévrisme-crampes musculaires, ce syndrome multisystémique est caractérisé par des atteintes vasculaires, rénales, musculaires et oculaires. Causé par des mutations du gène *COL4A1* sur le

chromosome 13, la prévalence reste encore inconnue. Sans traitement spécifique, seuls des prises en charge symptomatiques permettent de réduire les risques d'accident vasculaire cérébraux ou de cataracte. Dans de rares cas, une insuffisance rénale terminale a été décrite.

Orphanet: Syndrome HANAC. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/73229?name=Syndrome%20HANAC&mode=name>

Syndrôme Prune-Belly : aussi appelé syndrome d'Eagle-Barret, syndrome d'Obrinsky ou syndrome triade, ce syndrome engendre une obstruction inférieure des voies urinaires avec une hypertrophie de la vessie, une dilatation des uretères, une hydronéphrose, une faible contraction du muscle lisse du détrusor et de l'uretère et des testicules non descendus chez l'homme. Avec une prédisposition majeure pour le sexe masculin, l'atteinte peut être légère tout comme létale.

Orphanet: Syndrome prune belly. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2970?name=Syndrome%20prune%20belly&mode=name>

Syndrôme rein-colobome : aussi appelé syndrome de colobome du nerf optique-néphropathie ou syndrome papillo-rénal, ce syndrome entraîne une dysplasie du nerf optique et une hypodysplasie rénale. Transmis par voie autosomique dominante, la prévalence reste inconnue ; des mutations du gènes *PAX2* ont été identifiées chez certains patients mais l'ensemble des étiologies reste encore inconnu. Le pronostic est moyen avec une perte d'acuité visuelle décrite dans le temps.

Orphanet: Syndrome rein-colobome. [en ligne]. [Consulté le 30 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/1475?name=Syndrome%20rein-colobome&mode=name>

PATHOLOGIE COMPAREE DES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT RENALES ET DES GLOMERULOPATHIES CONGENITALES CHEZ LE CHIEN ET CHEZ L'HOMME

Auteur

BOTREL Théa

Résumé

Les maladies rénales congénitales représentent une minorité des affections rénales chez le chien et chez l'Homme mais restent néanmoins fatales avec une dégradation rapide vers une insuffisance rénale terminale. Cette thèse sur les maladies rénales congénitales centrées sur les anomalies de développement (dysplasie, agénésie, ectopie, polykystose rénale) et les affections glomérulaires (néphropathies héréditaires et podocytopathies) a pour objectif de faire l'état des connaissances actuelles et de proposer des hypothèses génétiques et des perspectives de prises en charge innovantes par comparaison avec les connaissances actuelles en médecine humaine. Notre synthèse a souligné l'hétérogénéité ethnologique canine mais aussi la complexité génétique de ces maladies, parfois encore indéterminées. L'étude génétique de chaque maladie est un pilier important du diagnostic et de la prévention en réduisant la prévalence chez le chien. Le diagnostic précoce anté-natal permet une prise en charge affinée tout au long de la vie du patient ; cette précocité n'est pas encore de mise chez le chien chez qui le diagnostic reste souvent post-mortem. Malgré des possibilités de traitement innovantes de l'insuffisance rénale terminale mises en exergue chez l'Homme, il n'existe pas encore de solutions thérapeutiques définitives pour les maladies rénales congénitales.

Mots-clés

Reins, Chien, Congénital, Homme

Jury

Président du jury : Pr CADORE Jean-Luc

Directeur de thèse : Dr TORTEREAU Antonin

2ème assesseur : Dr BELLUCO Sara