



HAL
open science

Le syndrome néphrotique du chien : synthèse bibliographique et étude des cas rencontrés au CHUVAC de VetAgro Sup de 2008 à 2022

Louise Blanc

► To cite this version:

Louise Blanc. Le syndrome néphrotique du chien : synthèse bibliographique et étude des cas rencontrés au CHUVAC de VetAgro Sup de 2008 à 2022. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04412981

HAL Id: dumas-04412981

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04412981>

Submitted on 25 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 149

LE SYNDROME NEPHROTIQUE DU CHIEN : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ÉTUDE DES CAS RENCONTRES AU CHUVAC DE VETAGRO SUP DE 2008 À 2022

THESE

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

Et soutenue publiquement le 15 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BLANC Louise

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 149

LE SYNDROME NEPHROTIQUE DU CHIEN : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ÉTUDE DES CAS RENCONTRES AU CHUVAC DE VETAGRO SUP DE 2008 À 2022

THESE

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

Et soutenue publiquement le 15 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BLANC Louise

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDoux	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

A Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon Est

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

Pour votre disponibilité,

Mes hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail de thèse,

Pour votre écoute, votre gentillesse et vos mots rassurants lors de mes dernières années à l'école, et pour m'avoir aidée tout au long de ce travail,

Mes remerciements les plus chaleureux.

A Madame la Professeure Marine HUGONNARD,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse, pour votre bienveillance,

Mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Kévin MOUROU,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Pour m'avoir épaulée, conseillée et accompagnée depuis mes premiers pas à l'école,

Mes remerciements les plus chaleureux.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	11
TABLE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	17
PARTIE 1 - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LE SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ LE CHIEN	19
I. ÉTIOLOGIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE	19
1. <i>Structure anatomique et fonctionnement du glomérule</i>	19
1.1. Organisation d'un glomérule sain.....	19
1.2. Fonctionnement d'un glomérule sain.....	21
2. <i>Classification des affections glomérulaires pouvant conduire au SN.....</i>	21
3. <i>Les glomérulopathies non liées au dépôt de complexes immuns.....</i>	23
3.1. L'amyloïdose rénale.....	23
3.1.1. Définition de l'amyloïdose rénale.....	23
3.1.2. Mise en évidence.....	23
3.1.3. Étiologie.....	24
3.1.4. Amyloïdose rénale secondaire	24
3.1.5. Amyloïdose rénale familiale	25
3.1.6. Amyloïdose rénale idiopathique.....	25
3.1.7. Aspects histologiques	25
3.2. La glomérulosclérose focale segmentaire (GSFS)	26
3.2.1. Définition de la GSFS	26
3.2.2. Aspects histologiques	27
4. <i>Les glomérulonéphrites à complexes immuns.....</i>	27
4.1. Définition et pathogénie.....	27
4.1.1. Impact du système rénine angiotensine.....	28
4.1.2. Impact des cellules inflammatoires	29
4.1.3. Rôle des plaquettes	29
4.2. Classification	30
4.3. Étiologie	31
4.3.1. Les glomérulonéphrites primaires.....	31
4.3.2. Les glomérulonéphrites secondaires	32
4.4. Aspects histologiques	32
4.4.1. Les glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP)	32
4.4.2. Les glomérulonéphrites membraneuses (GNM).....	33
5. <i>Les glomérulopathies diverses</i>	34
5.1. Les glomérulonéphrites mésangioprolifératives	34
5.2. La glomérulopathie à changements minimes	34
5.3. La lipidose glomérulaire.....	34
5.4. La microangiopathie thrombotique (MAT).....	35
5.5. Les néphropathies juvéniles	35
II. ÉPIDÉMIOLOGIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE	39
1. <i>Fréquence.....</i>	39
2. <i>Races.....</i>	40
3. <i>Age.....</i>	41
4. <i>Sexe.....</i>	42
III. PATHOGENIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE.....	43
1. <i>Origine de la protéinurie</i>	43

2.	<i>Origine de l'hypercholestérolémie</i>	44
3.	<i>Origine de l'accumulation de fluides extravasculaires</i>	45
3.1.	L'hypothèse du " sous-remplissage "	45
3.2.	Les hypothèses de "remplissage excessif" et d'inflammation tubulo-interstitielle	46
3.3.	L'hypothèse de l'hyperperméabilité vasculaire	47
3.4.	Le rôle du canal sodique épithélial (ENaC)	47
3.5.	Rôle du cotransporteur NHE3	49
IV.	ÉTUDE CLINIQUE DU SYNDROME NEPHROTIQUE	50
1.	<i>Signes cliniques du SN</i>	50
1.1.	Signes cliniques non spécifiques	50
1.2.	Signes cliniques d'insuffisance rénale	50
1.3.	Signes cliniques de thrombo-embolie	51
1.4.	Signes cliniques liés à la rétention hydrique	51
1.5.	Signes cliniques liés à l'hypertension	52
2.	<i>Diagnostic du syndrome néphrotique</i>	53
2.1.	Signes d'appel	53
2.2.	Diagnostic biologique	54
2.2.1.	Protéinurie	54
2.2.2.	Hypoalbuminémie	62
2.2.3.	Hypercholestérolémie	62
2.2.4.	Modification de la globulinémie	63
2.2.5.	Autres modifications biologiques	63
2.3.	Diagnostic différentiel	65
2.3.1.	Diagnostic différentiel de la protéinurie	65
2.3.2.	Diagnostic différentiel de l'hypoalbuminémie	65
2.3.3.	Diagnostic différentiel des œdèmes et des épanchements	65
2.3.4.	Diagnostic différentiel de l'hypercholestérolémie	66
3.	<i>Diagnostic histologique par biopsie rénale</i>	66
4.	<i>Complications</i>	69
4.1.	Insuffisance rénale et azotémie	69
4.2.	Hypernatrémie et hypertension artérielle	69
4.3.	État d'hypercoagulabilité et thrombo-embolies	70
4.4.	Affections secondaires	71
5.	<i>Pronostic</i>	71
5.1.	Rapport protéines sur créatinine urinaires (RPCU)	72
5.2.	Azotémie	72
5.3.	Taux d'hématocrite	73
5.4.	Densité urinaire	73
5.5.	Albuminémie	73
6.	<i>Traitement</i>	73
6.1.	Traitement symptomatique	74
6.1.1.	Mesures hygiéniques	74
6.1.2.	Réduction de la protéinurie	75
6.1.3.	Traitement de l'œdème	77
6.1.4.	Traitement de l'hypertension	77
6.1.5.	Traitement du risque de thrombo-embolie	78
6.2.	Traitement causal	78
6.3.	Traitement immunosuppresseur	79
6.3.1.	Conditions	79
6.3.2.	Recherche d'une pathogénie à médiation immune	80
6.3.3.	Choix du traitement immunosuppresseur	81
6.3.4.	L'acide mycophénolique (AMP) : traitement de choix	82
6.3.5.	Synthèse sur le traitement immunosuppresseur	84
6.4.	Traitement par cellules souches mésenchymateuses	84

6.4.1.	Reports de cas	85
6.4.2.	Mécanismes d'action des cellules souches.....	85
DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DU SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ LE CHIEN.....		89
I.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	89
II.	SUJETS, MATERIELS ET METHODES	89
1.	<i>Établissement de la base de données.....</i>	89
1.1.	Sélection des sujets de l'étude	89
1.2.	Critères d'inclusion	90
1.3.	Critères d'exclusion	90
1.4.	Données récoltées	90
2.	<i>Analyses des données.....</i>	92
III.	RESULTATS	93
1.	<i>Description de l'effectif.....</i>	93
2.	<i>Signalement</i>	94
2.1.	Âge.....	94
2.2.	Sexe et statut reproducteur.....	94
2.3.	Note d'état corporel	94
2.4.	Races.....	95
3.	<i>Manifestations cliniques</i>	95
3.1.	Signes cliniques rapportés par les propriétaires.....	95
3.2.	Anomalies cliniques relevées au moment du diagnostic.....	96
4.	<i>Accumulation et distribution des fluides extravasculaires</i>	97
4.1.	Mise en évidence d'accumulation de liquides extravasculaires	97
4.2.	Localisation des œdèmes.....	98
4.3.	Localisation des épanchements.....	98
4.4.	Analyse des liquides extravasculaires.....	98
5.	<i>Principales données cliniques et biologiques</i>	98
5.1.	Anomalies biochimiques.....	98
5.1.1.	Protéïnémie et albuminémie.....	98
5.1.2.	Cholestérolémie	99
5.1.3.	Urémie et créatinémie	99
5.2.	Anomalies hématologiques	100
5.2.1.	Numération-formule sanguine	100
5.2.2.	Troubles de l'hémostase	100
5.3.	Résultats de l'analyse d'urine	101
5.3.1.	Densité urinaire	101
5.3.2.	Analyse de la bandelette et du culot urinaire	101
5.3.3.	RPCU.....	102
5.3.4.	Électrophorèse des protéines urinaires.....	102
5.4.	Désordres électrolytiques.....	102
5.5.	Pression artérielle systolique.....	103
6.	<i>Diagnostic histologique.....</i>	103
7.	<i>Recherche de causes sous-jacentes de GNCL.....</i>	103
8.	<i>Traitements mis en place</i>	103
9.	<i>Analyse de survie et recherche de facteurs pronostiques</i>	104
9.1.	Étude de la survie globale de l'ensemble de la population	104
9.1.	Étude de la survie en fonction de la présence d'une azotémie au moment du diagnostic	105
9.2.	Étude de la survie en fonction des traitements mis en place	106
9.2.1.	Traitement antiprotéïnurique	106
9.2.2.	Traitement immunosuppresseur	107
9.1.	Étude de la survie en fonction de l'alimentation mise en place	108
IV.	DISCUSSION	109

1.	<i>Comparaison des résultats avec les données de la littérature (vétérinaire et humaine) et interprétations</i>	109
1.1.	Épidémiologie	109
1.2.	Manifestations cliniques.....	111
1.3.	Accumulation et distribution des fluides extravasculaires	112
1.4.	Anomalies biochimiques et désordres électrolytiques.....	112
1.5.	Anomalies hématologiques	113
1.6.	Analyses urinaires.....	113
1.7.	Complications secondaires au SN	114
1.7.1.	Troubles de l'hémostase	114
1.7.2.	Hypertension artérielle.....	115
1.7.3.	Insuffisance rénale	116
1.8.	Traitements mis en place.....	116
1.9.	Temps de survie et facteurs pronostiques.....	118
2.	<i>Bilan sur les similitudes et les différences entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire</i> .	118
3.	<i>Limites de l'étude</i>	121
	CONCLUSION	125
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	127
	138

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION DE L'ORGANISATION D'UN GLOMERULE SAIN.....	20
FIGURE 2 : CONSEQUENCES DU DEPOT DE CI AU SEIN DU GLOMERULE (SOURCE : (G. F. GRAUER 2005))	30
FIGURE 3 : HYPOTHESE DE SOUS REMPLISSAGE EXPLIQUANT LA FORMATION D'OEDEME (SOURCE : (RONDON-BERRIOS 2011)).....	46
FIGURE 4 : ROLE DE LA PLASMINE DANS L'ACTIVATION DE L'ENAC (SOURCE : (RONDON-BERRIOS 2011)).....	48
FIGURE 5 : OBSERVATION EN MET DE DEPOTS NODULAIRES CORRESPONDANT A DES CI (SOURCE : (RACHEL ET AL. 2018))	80
FIGURE 6 : COLORATION IMMUNO-FLUORESCENTE POSITIVE TRADUISANT LE DEPOT DE CI (SOURCE : (RACHEL ET AL. 2018)).....	81
FIGURE 7 : RACES DES CAS INCLUS DANS L'ETUDE	95
FIGURE 8 : POURCENTAGES DES SIGNES CLINIQUES OBSERVES PAR LES PROPRIETAIRES	96
FIGURE 9 : POURCENTAGES DES SIGNES CLINIQUES RELEVES A L'ADMISSION.....	97
FIGURE 10 : COURBE DE SURVIE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION ETUDIEE.....	105
FIGURE 11 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS AZOTEMIQUES ET DES CHIENS NON AZOTEMIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC.....	105
FIGURE 12 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS AYANT REÇU UN TRAITEMENT ANTIPROTEINURIQUE OU NON	106
FIGURE 13 : COURBES DE SURVIE DES SUJETS AYANT REÇU UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR OU NON.....	107
FIGURE 14 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS EN FONCTION DU TYPE DE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR PRESCRIT	108
FIGURE 15 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS EN FONCTION DES CHIENS DU TYPE D'ALIMENTATION	109
FIGURE 16 : ÂGES DES SUJETS ATTEINTS DE SN.....	110

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU I : CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DES PRINCIPALES AFFECTIONS GLOMERULAIRES RESPONSABLES DE SN CHEZ LE CHIEN	38
TABLEAU II : PREVALENCE DES DIFFERENTS TYPES D’AFFECTIONS GLOMERULAIRES CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE SN	39
TABLEAU III : PREVALENCE DES LESIONS GLOMERULAIRES CHEZ LES CHIENS ATTEINTS DE PROTEINURIE	40
TABLEAU IV : VALEURS SEUILS DES RAPPORTS PROTEINES/CREATININE URINAIRE CHEZ LE CHIEN	59
TABLEAU V : RAPPORTS PROTEINES/CREATININE URINAIRES CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE GLOMERULOPATHIES AVEC OU SANS SN	60
TABLEAU VI : MEDIANES DES RPCU SELON LE TYPE DE GLOMERULOPATHIES	60
TABLEAU VII : VALEURS SEUILS DES DIFFERENTS STADES D’HYPERTENSION	70
TABLEAU VIII : DEFINITION DES CLASSES D’AGE	91
TABLEAU IX : DEFINITION DES VALEURS SEUILS POUR LES DIFFERENTES VARIABLES ETUDIEES	92
TABLEAU X : ÂGE DES SUJETS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DU SN	94
TABLEAU XI : SEXE ET STATUT REPRODUCTEUR DES CAS INCLUS DANS L’ETUDE	94
TABLEAU XII : NEC DES SUJETS INCLUS DANS L’ETUDE	94
TABLEAU XIII : MOYENS DE MISE EN EVIDENCE D’ACCUMULATION DE FLUIDES EXTRAVASCULAIRES	98
TABLEAU XIV : TABLEAU RECAPITULATIF DES VALEURS STATISTIQUES DE PROTEINEMIE ET ALBUMINEMIE	99
TABLEAU XV : TABLEAU RECAPITULATIF DES VALEURS STATISTIQUES DE CHOLESTEROLEMIE	99
TABLEAU XVI : TABLEAU RECAPITULATIF DES STATISTIQUES DE L’UREMIE ET DE LA CREATINEMIE	100
TABLEAU XVII : TABLEAU RECAPITULATIF DES PARAMETRES URINAIRES	101
TABLEAU XVIII : TABLEAU RECAPITULATIF DES STATISTIQUES OBTENUS POUR LES ELECTROLYTES	102
TABLEAU XIX : LE SN EN MEDECINE VETERINAIRE VERSUS LE SN EN MEDECINE HUMAINE (1)	119
TABLEAU XIX : LE SN EN MEDECINE VETERINAIRE VERSUS LE SN EN MEDECINE HUMAINE (2)	120

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP : Acide mycophénolique	IgM : Immunoglobulines M
AT : Antithrombine	IMPDH : Inosine 5' monophosphatedehydrogenase
MBG : Membrane basale glomérulaire	JMS : Jones methionine silver
CI : Complexes immuns	kDa : kilodalton
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée	kg : Kilogramme
CSM : Cellules souches mésenchymateuses	LDL : Low density lipoprotein
ENaC : Canaux sodiques épithéliaux	MAT : Microangiopathie thrombotique
GP : Glomérulopathie	MET : Microscopie électronique à transmission
GN : Glomérulonéphrite	mmHg : millimètres de mercure
GNCI : Glomérulonéphrite à complexes immunes	MO : Microscopie optique
GNM : Glomérulonéphrite membraneuse	MP : Mycophénolate mofétil
GNMP : Glomérulonéphrite membranoproliférative	PAS : Acide périodique shift
GS : Glomérulosclérose	PCR : Polymerase chain reaction
GSFS : Glomérulosclérose focale segmentaire	PUPD : Polyurie polydipsie
HDL : <i>High density lipoprotein</i>	RPCU : Rapport protéines sur créatinine urinaire
HE : Hématoxine éosine	TRI : Trichrome Masson
Ht : Hématocrite	SAA : Serum Amyloid Associated protein
IF : Immunofluorescence	SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
IgA : Immunoglobulines A	SN : Syndrome néphrotique
IgG : Immunoglobulines G	uPa : Urokinase plasminogène activateur
	VLDL : Very low density lipoprotein

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique (SN) en médecine vétérinaire est à la fois un syndrome biologique et clinique. Il se définit, en effet, comme la triade biologique « protéinurie massive, hypoalbuminémie et hypercholestérolémie » associée à des signes cliniques précis tels que des œdèmes et des épanchements dont la composition s'apparente à celle des transsudats. Il est bon de noter qu'en médecine humaine, sa définition théorique est purement biologique et associe une protéinurie d'origine glomérulaire se traduisant par une hypoprotéinémie sévère ainsi qu'une albuminurie supérieure à trois grammes d'albumine par jour.

Le SN est relativement peu fréquent chez le chien et est systématiquement la conséquence de lésions glomérulaires qui modifient le fonctionnement du filtre rénal. L'amyloïdose et les glomérulonéphrites semblent être les causes les plus fréquentes de développement de ce syndrome. Cependant et depuis toujours, les causes de lésions glomérulaires sont nombreuses et les outils diagnostiques tels que les biopsies rénales, permettant d'identifier ces lésions, n'étaient jusqu'alors pas utilisées en médecine vétérinaire. Il s'avérait donc difficile de mettre en place un traitement adapté et permettant d'améliorer le pronostic de l'animal sans avoir identifié la lésion primaire.

Depuis peu, l'évolution des connaissances concernant ce syndrome a permis d'établir des recommandations plus précises, en particulier concernant le traitement à mettre en place. Néanmoins, bon nombre d'entre elles sont extrapolées à partir de celles formulées pour l'approche du syndrome néphrotique chez l'homme et ne sont pas suivies faute de moyens et / ou en raison du pronostic très sombre annoncé aux propriétaires.

Aussi, l'objectif de l'étude bibliographique est de réaliser une synthèse complète des connaissances actuelles du SN et de mettre en lumière la conduite idéale à tenir en cas de suspicion de ce syndrome. Dans un second temps, l'objectif de l'étude rétrospective est de comparer les données étiologiques, épidémiologiques, pathogéniques et cliniques des cas de SN reçus au CHUVAC entre 2008 et 2022 aux données issues de la littérature. Enfin, un bilan comparatif concernant les pratiques en médecine humaine et en médecine vétérinaire sera établi afin de dégager les perspectives d'évolution en médecine vétérinaire.

PARTIE 1 - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LE SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ LE CHIEN

L'ensemble des signes cliniques et biologiques caractéristiques du SN relève fréquemment de deux causes que sont l'amyloïdose rénale et les glomérulonéphrites. Cependant, toute lésion glomérulaire est susceptible de conduire à un SN et le développement des glomérulonéphrites est, pour la plupart des cas, secondaire à d'autres processus très variés. Ainsi, cette première partie présente la diversité des causes sous-jacentes au SN.

I. Étiologie du syndrome néphrotique

Comme dit précédemment, le SN chez le chien est une affection méconnue caractérisée par une protéinurie massive à l'origine d'une hypoalbuminémie, d'une hypercholestérolémie et d'œdèmes et/ou d'épanchements (Klosterman et al., 2011). Il s'agit d'une complication rare de glomérulopathie. En effet, il est la conséquence de lésions glomérulaires suffisamment importantes qui modifient le fonctionnement du filtre rénal et augmentent ainsi la perméabilité glomérulaire vis-à-vis des protéines plasmatiques telles que l'albumine. Les affections rénales susceptibles de conduire au développement d'un SN sont principalement de deux types, l'amyloïdose rénale ou les glomérulonéphrites (à médiation immune ou non). Afin de comprendre quelles structures sont atteintes lors de SN, un rappel concernant l'organisation et le fonctionnement d'un glomérule sain est effectué ci-après.

1. Structure anatomique et fonctionnement du glomérule

1.1. Organisation d'un glomérule sain

Le glomérule est composé d'un réseau de capillaires au centre duquel se trouve le mésangium. Trois types de cellules constituent le glomérule : les cellules mésangiales, les cellules épithéliales et les cellules endothéliales.

Les cellules mésangiales sont situées au centre du glomérule. Les cellules endothéliales bordent la lumière des capillaires. Les cellules épithéliales sont divisées en épithélium pariétal et épithélium viscéral. Les podocytes, également appelés cellules épithéliales viscérales, sont plaqués sur les cellules de l'endothélium des capillaires glomérulaires dont ils sont séparés uniquement par la membrane basale glomérulaire (MBG). La MBG, correspondant à la matrice des capillaires, se trouve entre les couches endothéliales et épithéliales et est constituée de collagène de type IV, de laminines et de glycosaminoglycane chargés négativement. Les cellules épithéliales pariétales tapissent la surface interne de la capsule de Bowman, qui entoure la touffe glomérulaire. Le contact entre les podocytes et les capillaires est réalisé par de fins et longs prolongements cytoplasmiques (appelés pédicelles), étroitement imbriqués et laissant entre eux de très étroites fentes à travers lesquelles s'organise la voie de filtration (Van Den Berg, Weening 2004). Deux pôles constituent le glomérule rénal : le pôle vasculaire et le pôle urinaire auquel débutent les tubules proximaux.

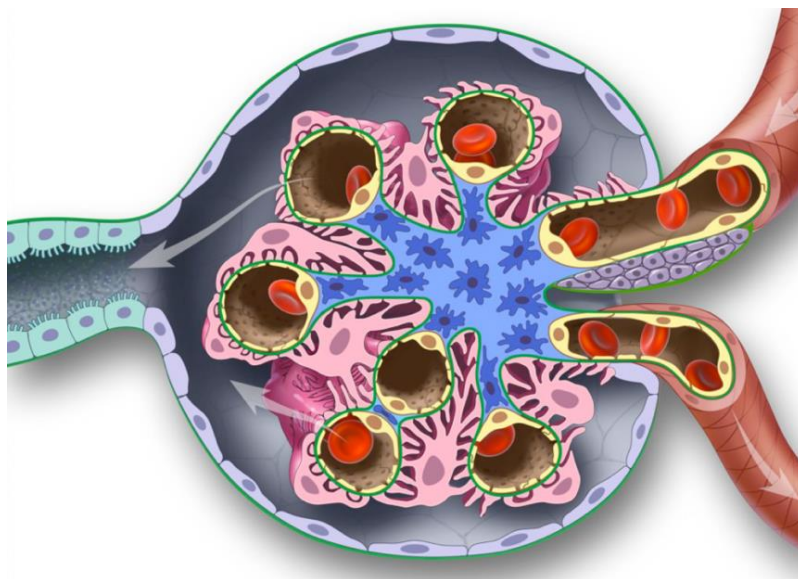


FIGURE 1 : REPRESENTATION DE L'ORGANISATION D'UN GLOMERULE SAIN

Les podocytes sont représentés en rose. La membrane basale glomérulaire en vert. Les cellules endothéliales en jaune. Le mésangium en bleu. Les cellules épithéliales en violet. (Source : (Cianciolo et al. 2016)).

1.2. Fonctionnement d'un glomérule sain

Le glomérule sain fonctionne comme un filtre sélectif à la fois selon la taille et la charge de la molécule. La barrière de filtration est composée de trois éléments principaux : l'endothélium fenêtré du capillaire glomérulaire, la membrane basale glomérulaire et les podocytes. L'ensemble constitue un filtre présentant deux sélectivités complémentaires :

- Une sélectivité de charge : les différentes couches du filtre sont électronégatives donc les protéines anioniques au pH sanguin (voisin de 7,4) sont repoussées.
- Une sélectivité de taille : la membrane basale est le principal composant permettant une sélection des molécules par la taille et exclut par filtration les macromolécules (Choi, Lee 2004).

Ainsi, dans les conditions saines, toutes les protéines de poids moléculaire inférieur à 70 kilodalton (kDa) telles que l'eau, les sels minéraux, les petites molécules organiques, ou les petites protéines, sont filtrées tandis que les molécules de poids moléculaire supérieur restent dans le secteur vasculaire. La filtration de l'albumine est pratiquement nulle, alors que son poids moléculaire s'élève à 69 kDa, car celle-ci est chargée négativement au pH du plasma, et est donc exclue de la filtration. Les quelques protéines qui passent dans le filtrat glomérulaire sont normalement réabsorbées et dégradées par les cellules tubulaires et leurs lysosomes (Littman 2011).

Le glomérule fonctionnel produit des litres d'ultrafiltrat par jour. L'eau et les petites molécules traversent la barrière endothéliale vasculaire fenêtrée par la force de la pression à travers les capillaires, pénètrent la MBG, traversent le diaphragme de fente des podocytes et entrent dans le filtrat glomérulaire. Les molécules plus grosses et celles chargées négativement sont ainsi retenues au sein du glomérule jouant son rôle de filtre (Littman 2011).

2. Classification des affections glomérulaires pouvant conduire au SN

La classification des glomérulopathies repose sur le type des dépôts présents au niveau rénal (nature et localisation) ainsi que sur la nature des lésions histologiques observées en microscopie (Cianciolo et al. 2016). Il existe donc plusieurs moyens de classer les lésions glomérulaires selon les critères retenus.

Plusieurs types de glomérulopathies sont alors décrites dans la littérature :

- Les glomérulopathies (GP) **non liées au dépôt de complexes immuns**
 - La glomérulosclérose focale segmentaire
 - L'amyloïdose rénale
- Les glomérulonéphrites (GN) avec **dépôts de complexes immuns** (GNCI)
 - Les glomérulonéphrites membrano-prolifératives
 - Les glomérulonéphrites membraneuses

A cela s'ajoutent également les **glomérulopathies diverses** telles que les GN mésangioprolifératives, les GP à changements minimes, la lipidose glomérulaire, la microangiopathie thrombotique, difficilement classables. Il est possible également de relever les néphropathies juvéniles qui se classent à part. Toutes ces lésions rénales peuvent être à l'origine d'une protéinurie chez le chien et par extension conduire à un SN (Rachel et al. 2018).

Dans chacune des catégories citées précédemment, il est nécessaire de remarquer que ces glomérulopathies peuvent être acquises et secondaires à d'autres maladies, familiales ou idiopathiques.

La classification des glomérulopathies est donc complexe. Une étude menée par Canciolo a eu pour but d'établir un système de classification des maladies glomérulaires chez les chiens protéinuriques. En effet, bien que le système de classification des maladies glomérulaires de l'Organisation Mondiale de la Santé ait été longtemps utilisé pour évaluer les glomérulopathies chez le chien, la validité de ce système de classification humain pour les chiens n'a jamais été réellement confirmée. Ainsi, dans cette étude, 114 paramètres ont été analysés par microscopie optique (MO), microscopie électronique à transmission (MET) et par immunofluorescence (IF) afin d'élaborer une classification (Cianciolo et al. 2016) dont la partie suivante en est nettement inspirée.

3. Les glomérulopathies non liées au dépôt de complexes immuns

3.1. L'amyloïdose rénale

3.1.1. Définition de l'amyloïdose rénale

L'amyloïdose rénale correspond à un ensemble d'affections caractérisées histologiquement par une accumulation extracellulaire (au sein du mésangium) de substance amyloïde, glycoprotéine fibrillaire présentant une conformation spatiale particulière (dite beta plissée) (DiBartola et al. 1989; Watson 1971). Il existe deux types de substance amyloïde. L'une est composée majoritairement de fragments de chaînes légères d'immunoglobulines, appelée substance amyloïde de type AL pour « Amyloid Light Chain ». La seconde, que l'on retrouve en cas de SN, est composée d'une protéine aminée, produite à partir d'une protéine sérique (l'amyloïde A) qui est synthétisée par les hépatocytes à la suite d'une stimulation antigénique importante. Cette substance amyloïde est également appelée Serum Amyloid Associated protein (SAA) (Cotard J.-P. 1993). La SAA est d'abord libérée dans le sang, puis se polymérise au sein des glomérules rénaux entraînant des lésions glomérulaires et une filtration défectueuse. L'altération de l'architecture glomérulaire par ce dépôt entraîne alors une perte de protéines plasmatiques de faible poids moléculaire, telles que l'albumine, dans les urines (Watson 1971). En plus d'un taux sérique d'amyloïde A élevé, des facteurs familiaux (prédisposition de race) ou environnementaux semblent jouer un rôle dans le développement de l'amyloïdose rénale (Goujon Isabelle 2003).

Chez le chien, l'infiltration du glomérule est diffuse même si le mésangium semble être le site préférentiel de dépôt de cette substance. D'autres sites d'accumulation de cette protéine tels que la rate, le foie, les glandes surrénales, le pancréas sont évoqués dans la littérature (Badar, D'Souza, Hari 2018; Slauson, Gribble, Russell 1970; Woldemeskel 2012). Chez le Shar-peï, la SAA semble particulièrement s'accumuler au niveau de la zone médullaire (Clements et al. 1995).

3.1.2. Mise en évidence

Chez les chiens atteints de SN, la mise en évidence de l'amyloïdose glomérulaire s'effectue de différentes manières.

En MO, la coloration des reins à l'**hématoxyline** et à l'**éosine** (HE) révèle d'importants dépôts d'une substance amorphe et éosinophile au sein du glomérule, dans laquelle un petit nombre de noyaux sont visibles. La substance amyloïde, apparaît hyaline et colorée en rose (Watson 1971). D'autre part, une expansion du mésangium glomérulaire ainsi qu'une compression des boucles capillaires périphériques par un matériau congophile sont visibles en cas d'amyloïdose rénale. Après une coloration au **rouge Congo**, une biréfringence verte, caractéristique de l'amyloïde, est observée lorsque le matériel glomérulaire est examiné à l'aide d'un microscope polarisant (Cianciolo et al. 2016). Enfin, la substance amyloïde apparaît rose et cireuse lorsqu'elle est colorée à l'**acide périodique shift** (PAS), et marbrée de bleu à orange avec le **Trichrome de Masson** (TRI) (Cianciolo et al. 2016).

En MET, la substance amyloïde présente une structure fibrillaire, bêta-plissée en lames torsadées antiparallèles le long de la paroi des capillaires (Cianciolo et al. 2016; Cotard J.-P. 1993). Le mésangium apparaît élargi par un matériel amorphe dense aux électrons et les pieds des podocytes semblent effacés (Cianciolo et al. 2016).

3.1.3. *Étiologie*

Ces lésions dégénératives au niveau du mésangium glomérulaire à l'origine d'amyloïdose rénale sont soit secondaires à différents processus tels que des maladies infectieuses chroniques, des néoplasies ou des maladies immunes, soit primaires (amyloïdose idiopathique) (Woldemeskel 2012), soit d'origine familiale comme c'est le cas chez le Shar-Pei (DiBartola et al. 1989; Faucher Mathieu 2016).

3.1.4. *Amyloïdose rénale secondaire*

Les affections à l'origine d'une amyloïdose rénale secondaire sont variées. On retrouve :

- Des **maladies infectieuses chroniques bactériennes** ou **virales** difficilement identifiables mais il est possible de citer le pyomètre, l'ostéomyélite, la dermatite suppurée entre autres (Clements et al. 1995; Cook, Cowgill 1996; DiBartola et al. 1990; 1989).
- Des **maladies parasitaires ou fongiques** telles que la coccidioidomycose (Slauson, Gribble, Russell 1970), l'hépatozoonose chronique (Goujon Isabelle 2003) ou l'ehrlichiose (Codner et al. 1992).

- Des **néoplasies** telles que le lymphome, l'hémangiome splénique (Cook, Cowgill 1996; DiBartola et al. 1989; Slauson, Gribble, Russell 1970) ou le myélome (Westermarck 2012).
- Des **affections endocriniennes** comme le diabète sucré ou l'hypothyroïdie (Goujon Isabelle 2003).
- Des **affections immunitaires** telles que le lupus érythémateux (Lewis, Hathaway 1967).

Cependant, dans la majorité des cas aucune affection causale n'est mise en évidence (Cook, Cowgill 1996) et il est difficile de mettre en lumière le rôle précis de ces maladies inflammatoires ou néoplasiques dans le développement d'une amyloïdose rénale (DiBartola et al. 1989).

3.1.5. Amyloïdose rénale familiale

Concernant l'amyloïdose rénale chez le Shar-peï, sa transmission est suspectée être de nature autosomique récessive. Une mutation génétique expliquerait le développement d'un syndrome nommé la fièvre familiale du Shar-peï, caractérisée par des épisodes d'hyperthermie associés à une tuméfaction des tarse. Ce syndrome pourrait alors précéder le développement d'une amyloïdose rénale et constituer ainsi un facteur prédisposant au syndrome néphrotique chez ces chiens (DiBartola et al. 1990; Faucher Mathieu 2016; Woldemeskel 2012). L'amyloïdose rénale familiale chez les Shar-peïs, les Beagles, les Foxhounds anglais est souvent principalement médullaire, sans protéinurie macroscopique, et évolue quasiment systématiquement vers l'insuffisance rénale (Littman 2011).

3.1.6. Amyloïdose rénale idiopathique

L'amyloïdose rénale idiopathique est rarement associée au SN car celle-ci découle d'une accumulation de substance amyloïde dérivée de la chaîne légère d'immunoglobuline. Or l'amyloïdose rénale rencontrée lors de SN est consécutive à l'accumulation de SAA (Woldemeskel 2012).

3.1.7. Aspects histologiques

Le diagnostic d'amyloïdose rénale est histologique. La substance déposée au sein du glomérule correspond à un matériel amorphe éosinophile et homogène et les dépôts sont organisés.

De plus, les dépôts glomérulaires de substance amyloïde se font soit sous forme de petits nodules dispersés (moins souvent), soit sous forme de dépôts plus importants, facilement discernables et coalescents (majorité des cas) (Cianciolo et al. 2016). Les dépôts médullaires sont possibles mais rares et d'intensité faible avec une distribution plutôt multifocale (Goujon Isabelle 2003). Dans l'étude visant à classer les maladies glomérulaires chez le chien, tous les animaux atteints d'amyloïdose présentent de petites synéchies et, dans un cas, ces synéchies concernent tous les glomérules. Des dépôts d'amyloïde dans les vaisseaux du cortex rénal sont également possibles mais rares (Cianciolo et al. 2016).

En MO, l'expansion mésangiale par du matériel congophile est variable. Elle est repérable par la biréfringence verte, précédemment évoquée, lorsqu'elle est examinée en lumière polarisée. Le matériel apparaît rose pâle avec le PAS, bleu à pêche avec le TRI et ne prend pas l'argent avec la méthode Jones méthionine silver (JMS).

En MET, tous les dépôts amyloïdes sont caractérisés par la présence de fibrilles non ramifiées (8 à 15 nm de diamètre) dans le mésangium et la paroi capillaire, principalement dans les zones sous-endothéliales et mésangiales.

Le marquage par immunofluorescence révèle une absence de coloration avec tous les immuno-réactifs (Cianciolo et al. 2016).

Il est bon de noter que dans l'étude portant sur l'amyloïdose familiale du Shar-peï (DiBartola et al. 1990), des lésions médullaires modérées à sévères sont mises en évidence tandis que l'atteinte des glomérules touche seulement 64 % des animaux étudiés (ce qui diffère de l'amyloïdose rénale chez les autres races de chiens).

3.2. La glomérulosclérose focale segmentaire (GSFS)

3.2.1. *Définition de la GSFS*

La GSFS se définit histologiquement par des lésions irréversibles et progressives des podocytes avec accumulation de matrice (sclérose) dans les touffes glomérulaires qui compriment et finissent par oblitérer la lumière des capillaires.

La GSFS peut être soit primaire soit secondaire, et est une réponse physiopathologique survenant à la suite d'un traumatisme touchant les podocytes. Lors de la perte fonctionnelle

d'un podocyte, le podocyte adjacent s'étire et s'hypertrophie, entraînant ainsi un effacement du pied podocytaire. Si le traumatisme persiste, le podocyte finit par se détacher, conduisant alors à une MBG dénudée. Des adhérences entre la MBG dénudée et la capsule de Bowman (appelées synéchies) se développent et la synthèse de matrice extracellulaire est accrue (Lorbach et al. 2020). Certaines races peuvent présenter une glomérulosclérose familiale : le Wheaten terrier à poil doux, l'Airedale terrier et le Schnauzer nain (Littman 2015).

3.2.2. *Aspects histologiques*

En MO, la lésion caractéristique de cette affection est la solidification d'une partie de la touffe capillaire centrale. Cette solidification est attribuée à l'expansion de la matrice mésangiale et à l'effacement de la lumière des capillaires, souvent en association avec un certain degré d'hypercellularité mésangiale. Les synéchies et la hyalinose de la touffe sont couramment observées en cas de GSFS. Les lésions ultra structurales communes comprennent le plissement de la membrane basale glomérulaire, la raréfaction de la MBG et la transformation des podocytes en microvillosités. Les segments sclérosés se colorent en rose pâle à l'HE, en bleu au TRI, en noir à la JMS et en magenta à la coloration PAS (Rachel et al. 2018).

En MET, un effacement des apophyses podocytaires est visible. Quelques rares dépôts denses aux électrons (essentiellement mésangiaux) sont observés dans certains cas (Rachel et al. 2018).

L'évaluation par immunofluorescence ne révèle pas de positivité (ni l'immunoglobuline G ni à la molécule C3, protéine du complément) (Rachel et al. 2018).

4. Les glomérulonéphrites à complexes immuns

4.1. Définition et pathogénie

Les glomérulonéphrites à complexes-immuns sont des maladies inflammatoires provoquées par un dépôt non organisé de complexes immuns (complexes anticorps-antigènes) au sein du glomérule rénal.

Les lésions du glomérule résultent soit du dépôt de complexes immuns préformés en dehors du rein, circulants et retenus passivement au sein des glomérules (glomérulonéphrites extra membraneuses) soit de la formation in situ de complexes immuns (CI) dans la MBG (glomérulonéphrites membraneuses).

Cela se produit lorsque les anticorps circulants réagissent par interactions de charges électriques ou par affinité biochimique avec des antigènes glomérulaires endogènes ou des antigènes non glomérulaires mais présents dans la paroi des capillaires glomérulaires (G. F. Grauer 2005). En effet, les apophyses interdigitées des podocytes et les fentes qui les séparent sont chargées négativement en raison de la présence de glycoprotéines. La membrane basale et l'endothélium sont également chargés négativement. Ainsi, les protéines anioniques circulantes sont repoussées tandis que les protéines cationiques sont susceptibles de se lier aux sites anioniques et d'induire une glomérulonéphrite à complexes immuns (Choi, Lee 2004).

Un exemple concret, que l'on peut citer, est celui de la dirofilariose. Des études montrent que *Dirofilaria Immitis* présente des antigènes ayant une affinité pour la paroi des capillaires glomérulaires et que ceci conduit à la formation de complexes immuns in situ (Grauer et al. 1989). L'adhérence des antigènes à la paroi s'explique par une interaction glucides (contenus dans le parasite) et glycoprotéine (présente dans la paroi glomérulaire) (G. F. Grauer 2005).

4.1.1. Impact du système rénine angiotensine

L'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) à la suite du dépôt de CI est une bonne illustration de la cascade d'événements conduisant à l'aggravation des lésions glomérulaires secondaires au dépôt de CI. En effet, en plus des effets pro-inflammatoires de l'angiotensine et de l'aldostérone, l'activation du SRAA est responsable d'une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente entraînant une augmentation de pression intraglomérulaire. Cette augmentation de pression au sein des capillaires est ensuite responsable du développement d'une protéinurie (G. F. Grauer 2005).

4.1.2. Impact des cellules inflammatoires

Le dépôt de CI au sein du glomérule déclenche également une réaction inflammatoire avec stimulation de la production de médiateurs tels que des cytokines pro-inflammatoires, des substances vasoactives, des protéines de la matrice extracellulaire, des protéases, des éléments du complément et autres. Des cellules inflammatoires telles que des neutrophiles, des monocytes ou des macrophages sont également recrutées. Ces acteurs contribuent tous à l'aggravation des lésions et au développement de la protéinurie (Cook, Cowgill 1996; Goujon Isabelle 2003; Koeman, Biewenga, Gruys 1987; Vilafranca et al. 1994).

4.1.3. Rôle des plaquettes

L'activation des plaquettes à proximité de l'endothélium glomérulaire, déjà endommagé par le dépôt de CI, aggrave ces lésions. Les plaquettes activées libèrent des substances vasoactives et inflammatoires et facilitent la coagulation. Elles libèrent également des facteurs de croissance stimulant la prolifération des cellules endothéliales vasculaires. Cette prolifération des cellules glomérulaires ainsi que l'épaississement des parois conduisent à une hyalinisation et à une sclérose glomérulaire. Ces lésions irréversibles du glomérule rendent progressivement le néphron incapable de fonctionner correctement, ce qui conduit à une filtration glomérulaire défectueuse (G. F. Grauer 2005; Carter, Van Heerden 1994; Goujon Isabelle 2003) (Choi, Lee 2004).

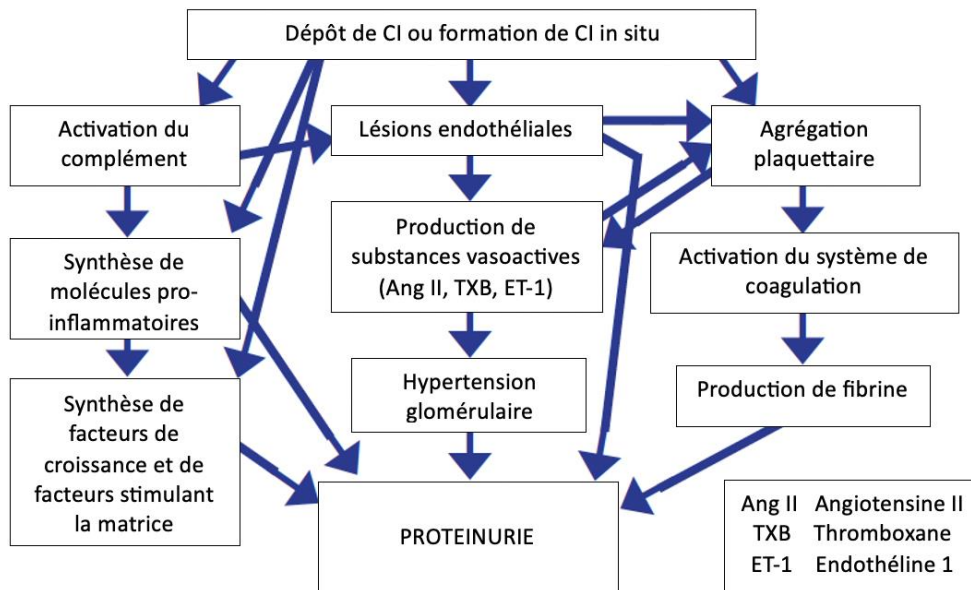


FIGURE 2 : CONSEQUENCES DU DEPOT DE CI AU SEIN DU GLOMERULE
 (SOURCE : (G. F. GRAUER 2005))

4.2. Classification

La classification des glomérulonéphrites (GN) est, elle aussi, complexe. Auparavant, certains auteurs extrapolaient la classification humaine à la médecine vétérinaire mais ces dernières années, plusieurs études ont eu pour objectif d'établir une classification propre à l'animal.

L'approche traditionnelle qui consistait à classer les maladies en fonction de leurs symptômes et signes cliniques caractéristiques a été revue. Pour les différentes formes de GN à médiation immune, la biopsie rénale et l'introduction de la microscopie par immunofluorescence ont conduit à l'introduction de nouvelles catégories de maladies basées sur les **lésions histologiques** (Cianciolo et al. 2016; Rachel et al. 2018). Cependant, la plupart des lésions histopathologiques ne reflètent pas les mécanismes pathogènes spécifiques sous-jacents donc une alternative consiste à classer les maladies en fonction de leur **physiopathologie** ou de leur **réponse à certains traitements**. Par exemple, en médecine humaine, le syndrome néphrotique de l'enfant est sous-catégorisé en fonction de sa réactivité ou non aux stéroïdes (Anders, Jayne, Rovin 2016). Ainsi, il existe différentes façons de classer les GN.

Selon les auteurs et les études, les chiffres ne sont, eux aussi, pas unanimes quant à la fréquence des différents types de glomérulonéphrites ou glomérulopathies.

En effet, dans l'étude menée en 2016 ayant pour but l'établissement d'une classification valide, sur 89 chiens présentant une maladie glomérulaire, 26 % des cas présentaient un schéma glomérulaire caractéristique de la glomérulonéphrite membranoproliférative et 29 % un schéma de glomérulosclérose focale segmentaire (Cianciolo et al. 2016). Dans d'autres études, ces chiffres varient et sont rapportés dans le tableau III récapitulant les fréquences des différentes lésions histologiques identifiées en cas de glomérulopathie.

4.3. Étiologie

On distingue deux catégories de glomérulonéphrites : les GN primaires ou les GN secondaires. Les GN primaires peuvent être familiales ou idiopathiques et représentent 43 % des GN (Cook, Cowgill 1996). On parle de GN secondaires lorsque les antigènes sont reliés à une cause sous-jacente (G. F. Grauer 2005).

4.3.1. *Les glomérulonéphrites primaires*

Plusieurs études mettent en évidence des prédispositions familiales vis-à-vis d'affections glomérulaires. Toutes ne conduisent cependant pas au développement d'un SN. Il est possible de citer la GN familiale étudiée chez des Bouviers Bernois présentant certaines caractéristiques du SN (hypercholestérolémie, hypoalbuminémie notamment). L'analyse génétique a permis de conclure que ces chiens étaient atteints d'une glomérulopathie héritée comme un trait autosomique récessif et que son expression était dépendante d'un second locus génétique (Reusch et al. 1994). La néphropathie héréditaire du Samoyède est également documentée mais n'évolue pas systématiquement en SN (G. F. Grauer 2005). Les Beagles sont également des chiens considérés comme susceptibles de développer une glomérulonéphrite familiale et en particulier une glomérulonéphrite membranoproliférative (Rachel et al. 2018). Enfin, il existe des races présentant un risque plus élevé de maladie glomérulaire à médiation immune, éventuellement déclenchée par une infection : néphrite de Lyme chez les Retrievers, leishmaniose chez les Foxhounds américains, ehrlichiose chez les Bergers Allemands (Littman 2011).

4.3.2. *Les glomérulonéphrites secondaires*

De nombreux articles cités ci-après rapportent une concomitance entre une glomérulonéphrite et d'autres maladies. Le lien n'est pas souvent avéré mais il est généralement considéré que les GN sont secondaires à ces maladies. Parmi les causes les plus fréquentes on retrouve :

- Des **maladies infectieuses** : endocardite bactérienne, brucellose, dirofilariose, leishmaniose, pyomètre, borréliose, gingivite, pyodermite, trypanosomose, septicémie, infections à Helicobacter ou par l'adénovirus canin de type I responsable de l'hépatite de Rubarth (Carter, Van Heerden 1994; Goujon Isabelle 2003; G. F. Grauer 2005; Lanore D 1989).
- Des **néoplasmes** : myélome ou lymphome malins (Carter, Van Heerden 1994; Lanore D 1989).
- Des **maladies inflammatoires** : pancréatite, lupus érythémateux systémique, prostatite, hépatite, maladie inflammatoire de l'intestin, autres maladies à médiation immune (Deschamps JY 2001; G. F. Grauer 2005; Lanore D 1989).
- **D'autres maladies** (lien incertain) : diabète sucré, hyperadrénocorticisme (G. F. Grauer 2005).

4.4. Aspects histologiques

La microscopie optique seule ne permet généralement pas de déterminer de manière fiable s'il existe une affection glomérulaire à médiation immune, et la prise de décision concernant l'utilisation de protocoles immunosuppresseurs est ainsi entravée. Il est donc essentiel que les biopsies rénales des chiens atteints d'affection glomérulaire soient correctement réalisées et étudiées en MO, en MET et par immunofluorescence en utilisant des fixateurs ou des conservateurs appropriés (IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup et al. 2013).

4.4.1. *Les glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP)*

En MO, la GNMP est caractérisée par une hypercellularité endocapillaire et un nombre accru de cellules (leucocytes, cellules endothéliales et/ou cellules mésangiales interposées) à l'intérieur de la MBG.

Cette hypercellularité endocapillaire est diffuse et souvent accompagnée d'une hypercellularité mésangiale. Elle a pour conséquence l'oblitération partielle ou totale de la lumière des capillaires. La MBG est épaissie (contours doubles) et cette caractéristique est d'avantage visible après coloration au JMS et au PAS.

Les autres caractéristiques identifiées en MET sont la présence de dépôts denses aux électrons en région sous-endothéliale, sous-épithéliale et mésangiale avec effacement de la lumière.

En immunofluorescence, un marquage positif pour l'IgG, l'IgM, et/ou le C3 a été observé dans la paroi des capillaires et/ou le mésangium dans tous les cas inclus dans l'étude de Cianciolo. Une coloration dite « granulaire » est visible le long des boucles capillaires en utilisant des anticorps dirigés contre les IgG et le C3 (Cianciolo et al. 2016).

4.4.2. *Les glomérulonéphrites membraneuses (GNM)*

En MO, un remodelage de la MBG est visible mais variable selon la durée d'évolution de la maladie. Dans certains cas, des pointes rayonnant vers l'extérieur à partir de la surface abluminale des capillaires sont visibles et dans d'autres cas, des trous sont présents dans la MBG épaissie. Des dépôts nodulaires rouges, présents le long de la couche sous-épithéliale de la MBG, évoquant des CI et visibles avec la coloration TRI, sont également observables dans la quasi-totalité des cas mais parfois présents en toute petite quantité. Les dépôts nodulaires rouges observables par MO sont plus importants en cas de GNM qu'en cas de GNMP (Cianciolo et al. 2016).

Au MET, l'hypercellularité endocapillaire est, dans la plupart des cas, absente ou minime. Ce paramètre permet de distinguer le modèle de la GNM du modèle de la GNMP mais ne distingue pas les GNM des glomérulopathies sans dépôts de CI, qui présentent également une hypercellularité endocapillaire minime. L'hypercellularité mésangiale est minime ou légère dans la plupart des cas de GNM. Des dépôts sous épithéliaux denses aux électrons sont présents dans le mésangium (Cianciolo et al. 2016).

Par immunofluorescence, une coloration granulaire le long des boucles capillaires est visible avec l'utilisation d'anticorps dirigés contre les IgG et le C3. Les cas pour lesquels les dépôts ont été résorbés présenteront une coloration positive minime (Cianciolo et al. 2016).

5. Les glomérulopathies diverses

Il existe en effet d'autres types de lésions glomérulaires pouvant conduire également au développement d'un SN.

5.1. Les glomérulonéphrites mésangioprolifératives

Les glomérulonéphrites mésangioprolifératives sont des affections glomérulaires caractérisées par une hypercellularité mésangiale fréquente ainsi qu'une prolifération mésangiale, conséquences du dépôt de CI au sein de cette zone (Jaenke, Allen 1986; Rachel et al. 2018).

Sur le plan biologique, les chiens atteints de glomérulonéphrites mésangioprolifératives présentent une protéinurie marquée (rapport protéines sur créatinine urinaires (RPCU) supérieur à deux mais rarement supérieur à 15) et peuvent davantage fréquemment présenter une concentration en albumine normale et ne pas être azotémiques par rapport aux chiens atteints d'autres affections glomérulaires (Rachel et al. 2018).

5.2. La glomérulopathie à changements minimes

La glomérulopathie à changements minimes est une glomérulopathie assez peu fréquente chez le chien caractérisée par des lésions histologiques glomérulaires assez frustes par rapport à la sévérité de la clinique observée chez l'animal (Vilafranca et al. 1993). Elle touche les podocytes avec un effacement des pieds de ces derniers visible en MET mais les glomérules apparaissent relativement normaux. Cette GP est potentiellement réversible (Rachel et al. 2018). Cliniquement, la protéinurie est très marquée mais l'azotémie est rare.

5.3. La lipidose glomérulaire

La lipidose glomérulaire se caractérise par la présence de vacuoles intracytoplasmiques au sein des cellules de la touffe glomérulaire, contenant un matériel lipidique et conférant un aspect spumeux à la lésion. Cette lésion n'affecte la fonction glomérulaire que si elle est présente dans de nombreux glomérules et que l'architecture est modifiée (Kohnken et al. 2017; Rachel et al. 2018). Dans l'étude datant de 2017, la lipidose glomérulaire a été observée comme une lésion concomitante à plusieurs types d'affections glomérulaires, en particulier, à la glomérulosclérose focale segmentaire (Kohnken et al. 2017).

5.4. La microangiopathie thrombotique (MAT)

Les lésions touchent les capillaires glomérulaires et les artérioles afférentes et se superposent fréquemment à d'autres maladies rénales telles que la glomérulonéphrite membranoproliférative. Ces lésions peuvent être observées en cas d'hypertension sévère, de syndrome hémolytique et urémique et particulièrement en cas de vasculopathie glomérulaire rénale et cutanée. Cliniquement, elle se manifeste comme une lésion rénale aiguë accompagnée d'une anémie hémolytique microangiopathique et d'une thrombopénie (Rachel et al. 2018).

En MO, il est fréquent de remarquer un gonflement endothélial avec rétrécissement de la lumière des capillaires, des thrombi au sein des capillaires, des érythrocytes fragmentés ainsi qu'une hyalinisation et une nécrose des artérioles afférentes (Rachel et al. 2018).

En MET, lorsque la MAT est le seul processus pathologique, les dépôts denses aux électrons compatibles avec les CI ne sont pas présents ; cependant, si la MAT est secondaire à une GNCl et à l'hypertension, il est possible d'observer des dépôts denses aux électrons.

5.5. Les néphropathies juvéniles

Il s'agit de maladies rénales chroniques non inflammatoires, dégénératives ou non, touchant les jeunes chiens. Parmi les maladies glomérulaires héréditaires on distingue la glomérulopathie collagénofibrotique (GP liée au collagène de type III) ainsi que le syndrome d'Alport. Les caractéristiques en MO indiquent une affection glomérulaire primaire compliquée d'une atteinte secondaire d'autres compartiments rénaux. On peut mentionner : une hypercellularité des glomérules, une expansion du mésangium mais également des modifications tubulointerstitielles telles qu'une inflammation ou une atrophie tubulaire (Rachel et al. 2018).

- La glomérulopathie collagénofibrotique

Cette glomérulopathie, rare, est caractérisée par une expansion du mésangium et de la paroi capillaire par accumulations massives de fibrilles de collagène de type III, de quantités moindres de collagène de type V et de fibronectine. Elle affecte tous les glomérules et, comme l'amyloïdose, elle peut être légère, modérée ou sévère.

Lors de la coloration histochimique de routine, des similarités peuvent se retrouver avec l'amyloïdose mais l'expansion mésangiale étant principalement constituée de collagène, le matériel se colore en gris foncé ou en noir avec le JMS, alors que l'amyloïde n'absorbe pas l'argent. La microscopie électronique révèle de grandes fibrilles au sein de la MBG, élargie, ainsi que dans le mésangium. L'immunomarquage positif pour le collagène de type III confirme ce diagnostic. Le tableau clinique typique est celui d'un jeune chien (pas de prédisposition de sexe) présentant une protéinurie marquée et éventuellement une azotémie. Il s'agit d'une maladie progressive pour laquelle aucun traitement n'est efficace (Rachel et al. 2018).

- Le syndrome d'Alport

La néphropathie d'Alport chez l'homme est causée par un défaut héréditaire de collagène de type IV, composant majeur de la MBG. Le syndrome d'Alport est causé par des mutations dans les gènes qui codent pour les protéines de la chaîne alpha-3 (COL4A3), de la chaîne alpha-4 (COL4A4) et/ou de la chaîne alpha-5 (COL4A5) du collagène de type IV, ce qui entraîne une anomalie structurelle de la MBG et une éventuelle glomérulosclérose. La néphropathie juvénile due à des mutations dans les gènes du collagène de type IV a été confirmée dans quelques races : Cocker anglais, Springer anglais, Samoyède. Deux mutations différentes du gène COL4A4 sont responsables de l'affection chez le Cocker anglais et le Springer anglais, chacune d'entre elles étant transmise selon un mode autosomique récessif. Deux mutations différentes du gène COL4A5 sont responsables de l'affection chez les Samoyèdes, souvent appelées « néphropathie héréditaire récessive autosomique ou néphropathie héréditaire liée au chromosome X » (Rachel et al. 2018). Une lésion similaire de la MBG a été identifiée chez des Bull Terriers et des Dalmatiens mais aucune mutation du collagène de type IV n'a été mise en évidence. De même, la littérature fait état de cas de Doberman Pinscher, de Beagles et de Rottweilers présentant des lésions de la MBG typiques du syndrome d'Alport (Hood et al. 2000). Les glomérulopathies primaires affectant les chiens de race Bull terrier, Dalmatien, Cocker anglais, Samoyède sont des types de syndrome d'Alport et leur mode de transmission a été identifié par séquençage génomique (Littman 2011).

Les critères histologiques ne sont pas spécifiques et il est possible de diagnostiquer à tort une glomérulosclérose ou un GNMP sur la base de la MO.

La néphropathie de type syndrome d'Alport se caractérise par :

- Initialement une protéinurie marquée avant l'âge de six mois.
- Une augmentation du RPCU typiquement observée pour la première fois entre 4 et 6 mois puis atteignant 10 à 20.

Les signes cliniques sont généralement absents jusqu'à ce qu'une azotémie modérée soit présente, après quoi un déclin clinique rapide (généralement en un à deux mois) est souvent observé.

Toutes les affections glomérulaires présentées précédemment peuvent conduire au développement d'un SN. L'identification des lésions histologiques nécessite une observation en MO, en MET et par IF.

Certaines d'entre elles, en particulier l'amyloïdose, la GNM et la GP à changements minimes semblent davantage susceptibles d'entraîner un SN en raison d'une albuminurie plus importante que lors d'autres glomérulopathies (Klosterman et al. 2011; Jaenke, Allen 1986). Pourtant, les affections glomérulaires les plus fréquemment rencontrées chez les chiens néphrotiques diffèrent des trois mentionnées précédemment.

Par souci de clarté, les caractéristiques histologiques des principales affections glomérulaires sous-jacentes au SN chez le chien sont présentées dans le tableau I ci-après. Il relève les modifications à la fois observées en MO, en MET et par IF.

	Glomérulosclérose segmentaire focale	Amyloïdose	Glomérulonéphrite membranoproliférative	Glomérulonéphrite membraneuse
MO	<ul style="list-style-type: none"> - Solidification d'une partie de la touffe capillaire par accumulation de matrice 	<ul style="list-style-type: none"> - Expansion mésangiale par un matériel congophile présentant une biréfringence verte en lumière polarisée - Matériel rose pâle avec le PAS - Bleu à pêche avec le TRI - Ne prend pas l'argent avec la méthode JMS 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypercellularité endocapillaire et mésangiale diffuse globale - Double contour de la MBG (d'avantage visible avec le JMS et le PAS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect histologique variable selon la durée de la maladie - Hypercellularité endocapillaire absente - Hypercellularité mésangiale légère - Nodules rouges le long de la couche sous-épithéliale de la MBG - "Pointes" sur la surface sous-épithéliale et "trous" dans la MBG (mieux vus avec JMS)
TEM	<ul style="list-style-type: none"> - Effacement important des pieds des podocytes - Rares dépôts denses aux électrons (principalement mésangiaux) observés dans certains cas 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrilles (8 à 15 nm de diamètre) dans le mésangium et les parois capillaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépôts denses aux électrons sous-endothéliaux et mésangiaux - Dépôts denses aux électrons sous-épithéliaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépôts sous-épithéliaux denses aux électrons avec ou sans dépôts dans le mésangium - "Pointes" entre les dépôts denses aux électrons - Dépôts denses aux électrons sous-endothéliaux
IF	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de coloration granulaire avec les anticorps anti-IgG et C3 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de coloration granulaire avec les anticorps contre IgG et C3 	<ul style="list-style-type: none"> - Coloration granulaire le long des boucles capillaires avec les anticorps contre IgG et C3 - Si dépôts réabsorbés : coloration positive minimale 	<ul style="list-style-type: none"> - Coloration granulaire le long des boucles capillaires avec des anticorps contre IgG et C3 - Si dépôts réabsorbés : coloration positive minimale

TABEAU I : CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DES PRINCIPALES AFFECTIONS GLOMERULAIRES RESPONSABLES DE SN CHEZ LE CHIEN

(Source : (Cianciolo et al., 2016))

II. Épidémiologie du syndrome néphrotique

1. Fréquence

La prévalence du SN chez les chiens dans la population générale est mal connue, peu de chiffres concernant le SN sont actuellement disponibles (Klosterman, Pressler 2011). D'après une étude menée en 2011, le nombre de chiens atteints de SN nouvellement diagnostiqués par an est compris entre 0,4 et 2,6, avec une médiane globale de **0,5 nouveaux cas par an** sur une période de 17 ans (Klosterman et al. 2011). Dans un article datant de 1989, le SN est présenté comme concernant seulement **0,1 % des consultations** (Lanore D 1989). Quelques soient les chiffres, la littérature le décrit comme un syndrome relativement rare chez le chien. Souvent (90 % des cas), le diagnostic initial de SN est posé en même temps que le diagnostic d'affection glomérulaire chez les chiens protéinuriques (Klosterman et al. 2011). Les chiffres ne sont cependant pas unanimes puisque d'autres études, moins récentes, révélaient qu'entre 6 et 15 % des chiens diagnostiqués atteints de glomérulopathie étaient également diagnostiqués atteints de SN simultanément (Center et al. 1987; Cook, Cowgill 1996; DiBartola et al. 1980).

Concernant la fréquence relative des différentes affections glomérulaires responsables de SN les chiffres varient selon les études. La glomérulonéphrite membraneuse a été diagnostiquée comme la cause la plus fréquente de SN (31 %) dans la plus grande série de cas de chiens atteints de SN suivie par l'amyloïdose (26 %) et de la glomérulonéphrite membrano-proliférative (23%) (Klosterman et al. 2011). D'après d'autres études, plus anciennes, l'amyloïdose serait la cause la plus fréquente de SN (Deschamps JY 2001; Pagès JP, Trouillet JL 1985).

	GNMP	GNM	Amyloïdose	Autres
Center et al., 1987 (n=6)	17%	33%	NE	50%
Cook and Cowgill, 1996 (n=8)	50%		50%	0%
Klosterman et al., 2011 (n=35)	23%	31%	26%	20%

TABLEAU II : PREVALENCE DES DIFFERENTS TYPES D'AFFECTIONS GLOMERULAIRES CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE SN

Les chiens atteints d'amyloïdose ou de glomérulopathie membraneuse semblent plus à risque de développer un SN en raison d'une protéinurie plus sévère qu'en cas d'autres affections glomérulaires (Biewenga, Gruys 1986; Center et al. 1985). Cependant, la comparaison des chiens atteints de glomérulopathies avec ou sans SN n'a pas permis d'établir de lien entre le SN et le type histologique d'affection glomérulaire (Klosterman et al. 2011).

D'autres études recensent les lésions glomérulaires dans le cadre d'une protéinurie sans tenir compte du fait que les cas inclus présentaient ou non un SN. Les études sont assez concordantes : les glomérulonéphrites à complexes immuns ainsi que la glomérulosclérose sont les principales causes de protéinurie chez le chien. Ainsi, la moitié des maladies rénales chez les chiens protéinuriques sont d'origine immunitaire et la cause la plus fréquente de glomérulopathie non CI est la glomérulosclérose (GS) (Schneider et al. 2013; Vessieres et al. 2019; Aresu et al. 2017). Les pourcentages sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	GNCI	GS	Amyloïdose	Autres
(Vessieres et al., 2019)	27%	35%	11%	27%
(Schneider et al., 2013)	48%	21%	15%	16%
(Aresu et al. 2017)	51%	19%	7%	23%
(Cianciolo et al. 2016)	55%	31%	14%	0%

TABLEAU III : PREVALENCE DES LESIONS GLOMERULAIRES CHEZ LES CHIENS ATETINTS DE PROTEINURIE

La catégorie « autres » regroupe toutes les autres glomérulopathies et tubulopathies pouvant être responsables d'une protéinurie.

2. Races

Aucune association entre race et SN n'est véritablement démontrée (Klosterman, Pressler 2011). Cependant, certaines races semblent prédisposées au développement d'affection glomérulaire et par conséquent au syndrome néphrotique.

Dans l'étude sur la prévalence des **glomérulonéphrites à complexes immuns**, plus de 100 races sont répertoriées mais 12 prédominent et représentent à elles seules presque la moitié des cas (47 %). On retrouve parmi elles (et par ordre décroissant), le Labrador retriever, le Golden retriever, le Yorkshire terrier, le Beagle, le Schnauzer nain, le Berger des shetland, le Boxer, le Cocker spaniel, le Doberman, le Terrier irlandais à poils doux, le Bulldog anglais ainsi que le Caniche (Schneider et al. 2013).

D'après une étude datant de 2020 et étudiant les cas de **glomérulosclérose**, certaines races se distinguent par des pourcentages plus élevés que les autres : le Labrador Retriever, le Golden Retriever, le Cocker Spaniel ainsi que le Beagle. Une podocytopathie génétique est suspectée chez certaines races telles que le Wheaten terrier ou le Airdale terrier (Lorbach et al. 2020; Littman 2011).

Par ailleurs, certaines races telles que l'Épagneul breton, le Bruno du Jura, le Fauve de Bretagne, le Beagle, le Shar-Pei ou encore le Bulldog anglais semblent présenter une prédisposition marquée pour l'**amyloïdose** (Cook, Cowgill 1996; Deschamps JY 2001; DiBartola et al. 1990; 1989; Lanore D 1989; Littman 2011; Pagès JP, Trouillet JL 1985; Schneider et al. 2013). Mais, plus que la race en elle-même, il semblerait que les chiens de chasse soient plus touchés par le SN non pas en raison d'une prédisposition raciale mais en raison de leur mode de vie (chasseurs actifs) pouvant conduire à des infections chroniques, responsables du développement à bas bruit d'amyloïdose et ainsi de SN (Deschamps JY 2001).

Ces éléments épidémiologiques doivent être considérés avec prudence car ils relèvent d'études concernant les affections glomérulaires et non d'études basées sur le SN lui-même.

3. Âge

Le SN est une maladie du chien adulte. Les chiens atteints de SN sont en moyenne plus jeunes que les chiens non néphrotiques atteints d'affection glomérulaire (6,2 ans contre 8,4 ans), bien que cette différence ne soit probablement pas pertinente cliniquement (Klosterman et al. 2011).

Il est impossible de dégager une tendance quant à l'âge des chiens atteints des différentes formes d'affections glomérulaires puisque les différences ne sont pas significatives. Chez les chiens atteints de **glomérulopathie membraneuse**, les âges s'étendent de un an à 14 ans au moment du diagnostic avec un âge médian de 6,5 ans (Jaenke, Allen 1986).

Parmi les 501 chiens pour lesquels des biopsies ont été réalisées pour suspicion **d'affection glomérulaire** dans l'étude de Schneider, l'âge médian est de 6,8 ans (allant de 4 mois à 14 ans) (Schneider et al. 2013) tandis que l'âge médian des chiens inclus dans l'étude de Lorbach (suspicion d'affection glomérulaire également) est de 9,5 ans (de 2,3 à 14,8) (Lorbach et al. 2020).

Dans chaque étude, l'âge médian de chacune des catégories correspond finalement à l'âge médian de tous les chiens inclus dans l'étude. Ainsi, l'âge ne semble pas pouvoir être utilisé comme un indicateur de type de glomérulopathie probable chez les chiens atteints d'affections glomérulaires. Il est intéressant cependant de noter, d'une part, le diagnostic d'une GNCl chez un animal de 4 mois (le jeune âge d'un animal ne permet donc pas d'exclure une GNCl) et d'autre part l'absence de cas d'amyloïdose ou de GS identifié chez des chiens de moins de 2 ans (Schneider et al. 2013).

4. Sexe

Il ne semble pas exister de relation entre le sexe de l'animal et une prédisposition à développer un SN.

Dans l'étude de Schneider, les femelles atteintes de protéinurie sont légèrement plus nombreuses (56,5 %) que les mâles mais aucune étude spécifique au SN n'affirme une prédisposition des femelles. La **GS** semble toucher particulièrement les femelles puisque dans l'étude de Schneider, près de 75 % des chiens diagnostiqués atteints de GS sont des femelles (Schneider et al. 2013). Parmi les chiens atteints de **GNCl ou d'amyloïdose**, la différence de proportion entre mâles et femelles touchés n'est pas significativement différente par rapport au reste de la population étudiée (Schneider et al. 2013).

Le SN est une affection rare chez le chien. Les lésions glomérulaires les plus fréquemment rencontrées lors de SN sont la **GNM**, l'**amyloïdose** et la **GNMP**. Dans la plupart des cas, le SN est diagnostiqué au même moment que la glomérulopathie sous-jacente.

Il touche les animaux **adultes, d'âge moyen** (6 à 7 ans), **sans prédisposition de sexe ni de race** même si certaines d'entre elles semblent prédisposées au développement de différentes affections glomérulaires, comme c'est le cas pour l'Épagneul breton, le Bruno du Jura, le Fauve de Bretagne, le Beagle ou le Shar-Pei, prédisposés à l'amyloïdose.

III. Pathogénie du syndrome néphrotique

L'explication de l'origine des différentes caractéristiques du syndrome néphrotique n'est pas aisée, en particulier concernant la formation d'œdèmes et d'épanchements. Les chiens atteints de SN présentent des rapports protéines sur créatine urinaires (RPCU) nettement anormaux dus à la protéinurie plus ou moins sévère. Cependant, la diminution de la pression oncotique plasmatique associée à l'hypoalbuminémie ne semble pas suffire pour expliquer l'extravasation de liquide dans la plupart des modèles de laboratoire (Klosterman, Pressler 2011). Une rétention aberrante de sodium au niveau des tubules rénaux, caractéristique du SN (Svenningsen et al. 2009) conduisant à l'augmentation de la pression hydrostatique ou une augmentation systémique de la perméabilité vasculaire pourraient être les défauts primaires responsables du développement d'œdème en cas de SN (Klosterman, Pressler 2011). La pathogénie de ce dernier reste aujourd'hui incertaine.

1. Origine de la protéinurie

Lors de SN, la protéinurie est d'origine glomérulaire. En effet, celle-ci s'explique par une augmentation de la perméabilité glomérulaire dans le cadre d'une filtration accrue des protéines (par opposition à une protéinurie tubulaire qui s'explique par une diminution de la réabsorption tubulaire des protéines filtrées) (Choi, Lee 2004). La protéinurie survient lorsque des lésions glomérulaires entraînent progressivement une perte de la perméabilité sélective qui, dans des conditions saines, exclut presque toutes les protéines sériques de l'ultrafiltrat glomérulaire. Ce défaut de perméabilité glomérulaire entraîne ainsi une fuite d'albumine. En effet, l'albumine étant l'une des plus petites protéines retenues par le rein, elle est la première à être perdue en cas de désordre glomérulaire.

L'hypoalbuminémie survient alors lorsque l'albuminurie est telle que la synthèse de novo par le foie ne compense pas les pertes (Klosterman, Pressler 2011). La protéinurie est significative lorsque la perte de protéines journalière dépasse 30 mg/kg (Cook, Cowgill 1996).

2. Origine de l'hypercholestérolémie

L'hyperlipidémie semble pouvoir se développer soit à la suite d'une augmentation non spécifique de la biosynthèse hépatique induite par l'hypoalbuminémie ou comme mécanisme compensatoire d'une faible pression oncotique plasmatique (activant ainsi une synthèse accrue de lipoprotéines) (Kaysen, De Sain-van Der Velden 1999; Klosterman, Pressler 2011; Kronenberg 2005). La dyslipidémie survenant avec l'hypoalbuminémie comprend également une augmentation de l'activité hépatique de plusieurs enzymes entraînant une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) et une augmentation des lipoprotéines de faible densité (LDL et VLDL) et des triglycérides (Littman 2011). Or une augmentation de LDL dans le sang conduit à une augmentation de cholestérol puisque les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol.

Dans une étude datant de 2014, les chiens atteints de SN présentent systématiquement une dyslipidémie caractérisée par une diminution des HDL et des augmentations variables des LDL et des VLDL mais les mécanismes ne sont pas abordés (Behling-Kelly 2014).

Les profils des lipoprotéines chez les chiens atteints de SN semblent similaires à ceux des personnes atteintes de SN (Kronenberg 2005) et des études menées chez l'homme ont montré que les patients atteints de lésions rénales présentent une diminution de l'expression d'un certain nombre de récepteurs permettant l'absorption des lipoprotéines et une diminution de l'activité de nombreuses enzymes responsables de l'élimination des lipoprotéines de la circulation. Certains articles mentionnent en effet, une augmentation du taux de cholestérol sérique en raison de la perte urinaire d'enzymes telles que la lécithine-cholestérol acyltransférase (Littman 2011).

Cependant, certaines de ces enzymes clés du métabolisme des lipides (telle que la lécithine cholestérol acyltransférase) ont une activité presque nulle chez les chiens, par rapport aux enzymes chez l'humain donc des mécanismes alternatifs ou supplémentaires sont probablement impliqués mais encore non élucidés chez le chien (Behling-Kelly 2014; Vaziri 2016).

3. Origine de l'accumulation de fluides extravasculaires

L'accumulation extravasculaire de liquide et la formation d'œdème qui se produisent lors de SN peuvent se développer dans n'importe quelle cavité corporelle ou dans tout l'interstitium. Initialement, Watson affirmait en 1971 que l'hypoprotéïnémie qui résulte de la protéinurie entraînait une réduction de la pression intravasculaire, avec pour conséquence une diffusion du liquide des capillaires vers les espaces interstitiels. La diminution effective du volume sanguin circulant stimulait la rétention de sel et d'eau par les reins, ce qui contribuait à l'œdème (Watson 1971).

Plusieurs théories plus récentes sont émises et chacune d'elles implique une variable différente de l'équation de Starling de la filtration nette. L'accumulation semble être la conséquence d'une perte protéique sévère associée à une augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire ou à une augmentation de la perméabilité vasculaire (Klosterman, Pressler 2011). L'article de revue (Klosterman, Pressler 2011) évoque quatre hypothèses mais l'origine concernant la pathogénie des œdèmes et de l'ascite lors de SN reste méconnue.

3.1. L'hypothèse du " sous-remplissage "

Cette hypothèse stipule que la pression oncotique plasmatique nettement diminuée par hypoalbuminémie entraîne un flux net de liquide hors de l'espace vasculaire à un rythme plus rapide que celui de la réabsorption par le système lymphatique conduisant ainsi à la formation d'œdème. L'hypovolémie et l'hypotension qui en résultent stimulent alors l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) augmentant ainsi la réabsorption du sodium et la rétention d'eau dans le néphron (Doucet, Favre, Deschênes 2007; Rondon-Berrios 2011).

Cependant plusieurs contre-arguments viennent décrédibiliser cette théorie. Premièrement, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), qui devraient atténuer la production d'aldostérone et diminuer la rétention de sodium, ne parviennent pas à ramener le sodium à la normale chez les patients affectés (Schrier, Fassett 1998). Deuxièmement, l'hypotension et la réduction du volume plasmatique ne sont observées seulement chez un tiers des patients humains adultes atteints de NS (Sala et al. 2004).

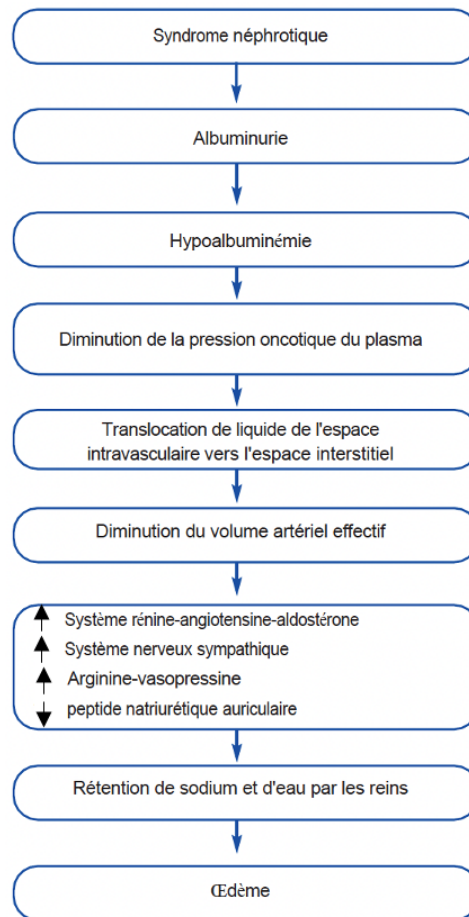


FIGURE 3 : HYPOTHESE DE SOUS REMPLISSAGE EXPLIQUANT LA FORMATION D'ŒDEME
 (SOURCE : (RONDON-BERRIOS 2011))

3.2. Les hypothèses de "remplissage excessif" et d'inflammation tubulo-interstitielle

Ces deux hypothèses décrivent une réabsorption tubulaire excessive de sodium, due à un défaut rénal primaire, comme la cause principale de l'accumulation de liquide lors de SN. Une augmentation de l'expression des canaux sodiques épithéliaux (appelés ENaC) du canal collecteur serait associée à une réabsorption excessive de sodium dans un modèle de SN chez les rongeurs. Chez ces animaux, la protéinurie stimule l'activité des ENaC, ce qui expliquerait pourquoi le SN se développe secondairement à une affection glomérulaire (Ichikawa et al. 1983; Kim, Frøkiær, Nielsen 2007; Zacchia et al. 2008).

L'hypothèse de l'inflammation tubulo-interstitielle décrit que la production d'angiotensine II au niveau rénal par les leucocytes à la suite d'un traumatisme glomérulaire augmenterait les concentrations locales d'aldostérone et ainsi la rétention de sodium.

L'hypernatrémie et l'hypertension seraient donc des conséquences attendues (Rodríguez-Iturbe, Herrera-Acosta, Johnson 2002). Ainsi, l'œdème se produirait secondairement à l'augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire qui s'ajoute à la baisse de la pression oncotique du plasma induite par l'hypoalbuminémie.

Cependant, l'hypernatrémie devrait réguler à la baisse le SRAA et on devrait observer une diminution des concentrations de ces hormones mais ce phénomène est visible chez seulement la moitié des patients humains atteints de SN. De plus, l'infiltration leucocytaire est un phénomène peu courant dans la plupart des affections glomérulaires (Schrier, Fassett 1998; Sala et al. 2004).

3.3. L'hypothèse de l'hyperperméabilité vasculaire

Cette hypothèse suggère que l'accumulation de liquide est due à une augmentation de perméabilité des cellules endothéliales. En effet, l'équation de Starling de la filtration nette inclut un coefficient de perméabilité. Cette théorie écarte la réduction de la pression oncotique comme cause de l'œdème chez les patients néphrotiques et se base sur l'équilibrage de l'albumine entre les différents compartiments ainsi qu'un maintien du gradient normal de pression oncotique entre le plasma et le liquide interstitiel (Lewis et al. 1998; Rostoker, Behar, Lagrue 2000). Cependant, aucun rapport de cas de chiens atteints de SN suggère une perméabilité vasculaire augmentée.

3.4. Le rôle du canal sodique épithélial (ENaC)

Plusieurs études récentes sur l'origine de l'œdème révèlent l'implication du canal sodique épithélial (ENaC) présent au niveau du canal collecteur cortical du rein (Kim, Frøkiær, Nielsen 2007; Rondon-Berrios 2011; Svenningsen et al. 2009; Zacchia et al. 2008).

En effet, lors de SN, les lésions glomérulaires sont responsables d'une barrière de filtration glomérulaire défectueuse et non étanche. Ceci est à l'origine du passage d'enzymes protéolytiques ou de précurseurs de protéases qui, à terme permettent l'activation de l'ENaC.

La stimulation de l'ENaC, par la plasmine en particulier, explique la réabsorption primaire de sodium au niveau rénal (Svenningsen et al. 2009). La plasmine est la protéase produite à partir du plasminogène, dans le fluide tubulaire, qui active l'ENaC par clivage de la sous-unité gamma du canal et libération d'un peptide inhibiteur issu de l'ectodomaine.

Cependant, il reste à déterminer si le clivage de l'ENaC induit par la plasmine est un effet direct de celle-ci sur le canal ou s'il s'agit de la finalité d'une cascade protéique. L'activation du plasminogène en plasmine est permise par l'urokinase plasminogène activateur (uPa), sensible à l'amiloride, et exprimée dans le canal collecteur cortical présent au niveau du cortex rénal (Svenningsen et al. 2009; Rondon-Berrios 2011). L'amiloride, diurétique épargneur de potassium, pourrait donc jouer un rôle dans le traitement de l'œdème. Il potentialise la diurèse produite par les diurétiques de l'anse.

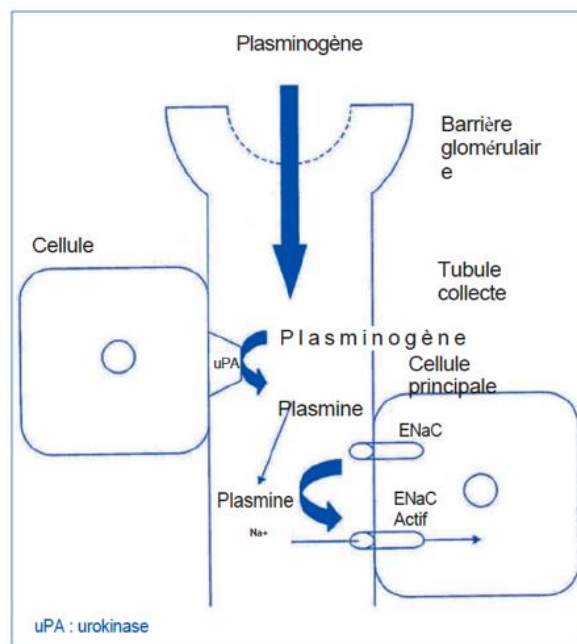


FIGURE 4 : RÔLE DE LA PLASMINE DANS L'ACTIVATION DE L'ENaC
(SOURCE : (RONDON-BERRIOS 2011))

La réabsorption du sodium se produit ainsi dans le **canal collecteur cortical** et plusieurs acteurs et mécanismes moléculaires sont responsables de la rétention de sodium en cas de SN.

3.5. Rôle du cotransporteur NHE3

D'autre part, 66 % du sodium filtré par le glomérule est réabsorbé dans le **tubule proximal** grâce à l'action du **cotransporteur Na⁺/H⁺ (NHE3)**. Ce transporteur est présent dans deux endroits de la bordure en brosse du tubule :

- Dans la région « inter-villositaire » où il est associé au récepteur megalina, responsable de la réabsorption de l'albumine et d'autres protéines. Il s'agit de la forme inactive du récepteur.
- Dans la région des microvillosités, libre et correspondant à la forme active du transporteur.

Chez les animaux atteints de SN, les transporteurs inactifs subiraient une translocation de la région inter-villositaire vers la région des microvillosités par l'intermédiaire de l'albumine filtrée par la barrière glomérulaire défectueuse. Ainsi ce déplacement activerait les transporteurs qui exerceraient alors leur fonction de rétention de sodium (Rondon-Berrios 2011).

La pathogénie du SN chez le chien n'est pas entièrement connue. La protéinurie s'explique par les lésions glomérulaires qui entraînent progressivement un défaut de l'étanchéité de la barrière glomérulaire à l'origine du passage de protéines, telles que l'albumine, dans l'ultrafiltrat glomérulaire. L'hypoalbuminémie survient lorsque l'albuminurie est telle que le foie ne peut compenser les pertes. L'hypercholestérolémie s'explique, en partie, par une synthèse accrue de lipoprotéines, en particulier LDL et VLDL, en réponse à l'hypoalbuminémie, mais l'ensemble des mécanismes n'est pas encore élucidé. Enfin, l'accumulation de fluides extravasculaires semble s'expliquer par une rétention aberrante de sodium, consécutive au passage du plasminogène à travers la barrière glomérulaire défectueuse qui, à terme, active l'ENaC. Cependant, la totalité des mécanismes expliquant la formation des œdèmes et des épanchements lors de SN n'est pas entièrement comprise.

IV. Étude clinique du syndrome néphrotique

La suspicion diagnostique du SN est facilitée par la clinique évocatrice associant une hypoalbuminémie, une protéinurie, une hypercholestérolémie et une accumulation de fluides extravasculaires. Cependant les signes cliniques sont insuffisants pour affirmer le diagnostic. La confirmation passe par la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques et urinaires ainsi qu'un calcul du RPCU.

Le syndrome néphrotique peut être caractérisé de pur si la protéinurie est sélective (85 % d'albumine) et que l'animal ne présente ni hypertension artérielle ni insuffisance rénale ni hématurie concomitante (Klosterman et al. 2011).

1. Signes cliniques du SN

1.1. Signes cliniques non spécifiques

Les signes cliniques consécutifs à l'affection glomérulaire sous-jacente au SN varient considérablement, en fonction de la gravité de la protéinurie et du stade de la maladie rénale (Center et al. 1987; Cook, Cowgill 1996; DiBartola et al. 1989). Les chiens souffrant d'affection glomérulaire peuvent en effet être asymptomatiques ou présenter des signes non spécifiques tels que **perte de poids, léthargie, anorexie / dysorexie** (Vaden 2011; Bowles, Mosier 1992; DiBartola et al. 1989).

1.2. Signes cliniques d'insuffisance rénale

Des signes d'insuffisance rénale chronique sont fréquemment identifiés lors du diagnostic de SN : **vomissements, halitose, polyurie-polydipsie (PUPD), ulcérations buccales, muqueuses pâles, déshydratation ou diarrhées**. Les animaux atteints d'une affection glomérulaire présentent plus rarement des signes attribuables à une azotémie aiguë (Vaden 2011).

1.3. Signes cliniques de thrombo-embolie

Lorsque la perte de protéines urinaires est sévère, des signes de thrombo-embolie peuvent être relevés : **dyspnée, augmentation des bruits respiratoires, parésie ou paralysie d'un membre ou des deux membres postérieurs** en cas de thromboses des veines fémorales, **pouls filant voir absent, splénomégalie, hépatomégalie, bruits cardiaques assourdis, hématurie macroscopique** en cas de thrombose des veines rénales ou encore **abdomen aigüe** (Carter, Van Heerden 1994; Clements et al. 1995; Lanore D 1989; Vaden 2011).

Ces manifestations de thrombo-embolies sont consécutives à un état d'hypercoagulabilité lui-même secondaire à la perte d'antithrombine III (dont la taille et la charge sont similaires à celles de l'albumine) dans les urines et à l'hypersensibilité plaquettaire résultant de l'hypoalbuminémie (Goujon Isabelle 2003; Littman 2011). La perte urinaire d'antithrombine est rapportée comme étant parallèle à la perte d'albumine et l'hypercoagulabilité semble se produire lorsque la concentration en albumine sérique est inférieure à 20 g/L, ce qui correspond à une activité de l'antithrombine de 80 % (Klosterman, Pressler 2011; Cook, Cowgill 1996).

La prévalence de ces événements thromboemboliques chez les chiens atteints de SN est mal connue et difficile à appréhender. Cependant plusieurs rapports de cas décrivent la formation de caillots dans les veines spléniques, hépatiques et autres veines mésentériques, dans la vascularisation pulmonaire et dans les veines rénales chez des chiens présentant des concentrations d'albumine sérique et valeurs de RPCU très variés (Carter, Van Heerden 1994; Clements et al. 1995; Cook, Cowgill 1996).

1.4. Signes cliniques liés à la rétention hydrique

Des signes de rétention hydrique tels qu'une **distension abdominale** correspondant à de **l'ascite** ou des **œdèmes périphériques sous-cutanés** peuvent également être observés (Vaden 2011). En effet, l'ascite est présente dans environ 75 % des cas de SN chez le chien (Klosterman et al. 2011; Klosterman, Pressler 2011). Le liquide extravasculaire se trouve le plus fréquemment dans la cavité péritonéale (74 %), suivi des tissus sous-cutanés (62 %) et de l'espace pleural (21 %).

Les autres sites d'accumulation de liquide sont le tractus intestinal, l'espace rétropéritonéal et la région périrénale (Klosterman et al. 2011; Klosterman, Pressler 2011). D'autres localisations sont également possibles : sous mandibulaire, sous-cutanée au niveau de la vulve, de la région périanale et des membres postérieurs (Devine, Polzin 2016).

Les épanchements associés au SN sont des transsudats purs avec un aspect eau de roche : le nombre de cellules nucléées est inférieur à 1500 cellules/ μ L et la concentration en protéines est inférieure 2,5 g/dL (Klosterman et al. 2011).

1.5. Signes cliniques liés à l'hypertension

Dans les cas critiques, des lésions dues à l'hypertension systémique peuvent conduire à des signes impressionnants : **hémorragie intra-oculaire** avec décollement de la rétine, tortuosité vasculaire, **souffle cardiaque** et d'autres **anomalies neurologiques (démence, maladie vestibulaire, cécité aiguë)** (Vaden 2011).

Les causes d'hypertension sont multifactorielles. Elles sont la conséquence d'une protéinurie massive conduisant à l'activation du système rénine-angiotensine (SRAA), à des modifications dans la réabsorption d'eau et de sel, à une diminution de la production rénale de prostaglandines vasodilatatrices et à une sensibilité accrue des artéioles aux vasoconstricteurs circulants (Littman 2011). Le risque de lésions hypertensives au niveau des organes cibles augmente avec la pression artérielle :

- Un risque sévère est observé lorsque la pression artérielle est supérieure ou égale à 180 mmHg
- Le risque est modéré lorsqu'elle est comprise entre 160 et 179 mmHg
- Le risque est léger lorsqu'elle est comprise entre 150 et 159 mmHg
- Le risque est minime lorsqu'elle est inférieure à 150 mmHg (Littman 2011).

Un animal atteint de SN peut présenter des **signes cliniques variés**. En effet, ils sont de différents types : signes cliniques résultant des lésions glomérulaires et du SN lui-même (ascite ou œdèmes par exemple), signes cliniques conséquences des complications du SN (telles que l'insuffisance rénale, les thrombo-embolies, l'hypertension artérielle) ou signes cliniques associés à la maladie primitive. Il est intéressant de noter que la clinique des animaux est davantage sévère chez ceux atteints d'amyloïdose par rapport aux animaux souffrant de glomérulonéphrite (Klosterman et al. 2011).

2. Diagnostic du syndrome néphrotique

2.1. Signes d'appel

Les signes cliniques étant d'évolution lente et insidieuse, ils ne motivent une consultation que tardive, c'est pourquoi la majorité des cas de SN sont diagnostiqués au même moment que l'affection glomérulaire sous-jacente (Klosterman et al. 2011). Les motifs de consultation les plus fréquents sont **l'amaigrissement**, **l'anorexie**, la **dysorexie** et la **léthargie** (Deschamps JY 2001; DiBartola et al. 1989; Lanore D 1989).

Le principal signe d'appel évoquant un SN est l'observation d'une **distension abdominale** ou **d'œdèmes** chez des races prédisposées aux affections glomérulaires (chiens de chasse et autres évoquées précédemment). Il est fréquent que les chiens soient présentés en consultation lorsque l'accumulation de fluides est suffisamment importante pour être remarquée par le propriétaire qui en fait un motif de consultation. Comme dit précédemment, la cavité péritonéale est le site le plus fréquent d'accumulation de liquide chez les chiens atteints de SN, avec présence d'ascite dans environ 75 % des cas (Klosterman et al. 2011). Le syndrome néphrotique incomplet (c'est-à-dire sans œdème ni ascite) est cependant assez fréquent (Center et al. 1987; Ettinger, Feldman, Côté 2017).

La **PUPD** est un signe d'appel évoquant l'insuffisance rénale chronique mais il est nécessaire d'avoir en tête que celle-ci peut venir compliquer le SN. En présence de signes d'IRC, il est donc nécessaire de garder en tête une suspicion d'un possible SN (DiBartola et al. 1989; Lanore D 1989).

Les manifestations de **thrombo-embolies** sont elles aussi des signes d'appel d'un SN.

2.2. Diagnostic biologique

2.2.1. *Protéinurie*

Lors de SN, une protéinurie rénale glomérulaire pathologique et persistante se développe en réponse à des lésions altérant les propriétés de perméabilité de la paroi glomérulaire (Lees et al. 2005). La protéinurie se définit comme la présence d'une quantité excessive de protéines dans les urines. Elle est la base du diagnostic du syndrome néphrotique.

En théorie, l'examen des urines émises sur 24 heures est l'examen de choix pour quantifier la protéinurie. Il permet de minimiser les erreurs causées par la variation de concentration en protéines au cours de la journée. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser une cage métabolique ou une sonde urinaire. Il s'agit donc d'un processus coûteux et en pratique peu utilisé (Choi, Lee 2004). Il est admis qu'une protéinurie est significative lorsque la quantité de protéines présentes dans les urines est supérieure à **30 mg/kg/j** (Cook, Cowgill 1996). La protéinurie consécutive aux glomérulonéphrites et à l'amyloïdose est sévère et supérieure à **50 mg/kg/j** avec des RPCU supérieurs à 3 (Gregory F. Grauer 2005).

Selon l'affection glomérulaire sous-jacente, la protéinurie est donc plus ou moins sévère. Pour exemple, dans une étude datant de 2017, les chiens atteints de GNCl, en particulier ceux atteints de GNMP, présentent une protéinurie significativement plus sévère que les chiens atteints de GP non immune, ce qui entraînait une hypoalbuminémie plus importante (Aresu et al. 2017) ou pour deuxième exemple, d'après une étude menée par Biewenga, les chiens atteints de GN présentent une protéinurie plus sévère (380 mg/kg/j) que les chiens atteints d'amyloïdose rénale (257 mg/kg/j) (Biewenga et al., 1982).

Les méthodes de détection de celle-ci sont multiples et regroupent les tests semi-quantitatifs avec une analyse d'urine classique et complète, une détermination du rapport protéines sur créatinine urinaires (RPCU) ainsi qu'un dosage de la concentration en albumine urinaire. Ces méthodes sont complémentaires, doivent être utilisées en association (Lees et al. 2005) et ont pour objectif de déterminer trois éléments : la localisation, la persistance et l'ampleur de la protéinurie (IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup et al. 2013).

2.2.1.1. *Analyse d'urine : mesure de la densité et examen du culot*

Le recueil des urines se fait par cystocentèse afin d'éviter les faux positifs présentant une protéinurie post-vésicale.

La densité urinaire (DU) est évaluée grâce au réfractomètre et dépend de trois critères : le nombre de molécules présentes dans l'urine, leur taille et leur masse. L'intervalle des valeurs usuelles est compris entre **1,015 et 1,045** chez le chien.

Dans l'étude la plus récente de Canciolo comparant les paramètres biologiques des animaux atteints de GP avec ou sans SN, la densité urinaire n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Chez les chiens atteints de SN, la médiane de la DU s'élève à 1,018 (allant de 1,002 à 1,074). Il est intéressant de noter que 80 % des chiens atteints de SN présentent une DU supérieure à 1,012 (Klosterman et al. 2011).

L'étude de Bertola révèle que 63 % des chiens atteints d'amyloïdose rénale présentent une densité urinaire inférieure à 1,016 et seuls 5,1 % semblent capables de concentrer leurs urines au-delà de 1,035. Ainsi presque 95 % des chiens de l'étude présentent une densité urinaire inférieure à 1,035 (DiBartola et al. 1989).

Au sujet du culot urinaire, l'étude de Canciolo concernant le SN ne décrit pas particulièrement l'aspect ni la composition du culot urinaire des chiens atteints de SN. L'étude de DiBartola révèle que 40 % des chiens souffrant d'amyloïdose présentent une cylindrurie (hyaline ou granuleuse) (DiBartola et al. 1989) tandis que cette caractéristique est retrouvée chez moins d'un tiers des animaux atteints de glomérulopathies et inclus dans l'étude de Cook (Cook, Cowgill 1996). En pratique, la présence de cylindres dans les urines est un indicateur de lésion glomérulaire, la présence de cylindres hématiques signe d'une GN et la présence d'autres éléments tels que érythrocytes, leucocytes ou bactéries révèle une infection urinaire (Cook, Cowgill 1996; Goujon Isabelle 2003).

2.2.1.2. Méthodes semi-quantitatives

- Bandelette urinaire

Les bandelettes urinaires sont un moyen simple et peu coûteux de détection d'une protéinurie. Elles sont sensibles et permettent de détecter une protéinurie dès lors que celle-ci dépasse les 20 mg/dL ou 30 mg/dL selon les auteurs (Littman 2011; G. F. Grauer 2005; DiBartola et al. 1980).

La détection des protéines par la méthode des bandelettes est basée sur l'altération des indicateurs de pH par les protéines et repose sur la réaction de ces dernières avec un colorant appelé le bleu de tétrabromophénol citraté. En effet, les fonctions aminées des protéines sont porteuses de protons leur permettant de se lier au colorant. La présence de protéines se traduit donc par un changement de couleur dont la nuance varie selon l'ampleur de la protéinurie : les nuances s'étendent du jaune (réaction négative) au bleu (réaction positive) en passant par les teintes de vert (Moore, Brum, Brown 1991). Les résultats de ce test sont semi-quantitatifs : négatif, traces, 1+, 2+, 3+, 4+ (Leroy 2006).

La faible spécificité de ce test implique un nombre de faux positifs élevés qui sont, soit la conséquence d'une sensibilité excessive de la bandelette aux urines alcalines (Lees et al. 2005; Moore, Brum, Brown 1991; Littman 2011) soit une conséquence d'un contact prolongé de l'urine avec le tampon de réaction ayant entraîné un lessivage de celui-ci (Moore, Brum, Brown 1991). Il est donc nécessaire de confirmer un test positif de la bandelette par un test turbidimétrique à l'acide sulfosalicylique (Moore, Brum, Brown 1991; Lees et al. 2005).

Les faux négatifs sont en revanche très rares. Dans l'étude de 1991, aucun échantillon d'urine avec un taux de protéines égal ou supérieur à 30 mg/dL obtenu par le test à l'acide sulfosalicylique n'a été faussement identifié comme négatif par la bandelette (Moore, Brum, Brown 1991).

Les méthodes de test les plus satisfaisantes sont soit un test colorimétrique à la bandelette confirmé par un test turbidimétrique à l'acide sulfosalicylique, soit un test turbidimétrique à l'acide sulfosalicylique seul (Lees et al. 2005). Pour repère, une bandelette affichant 3 croix de protéines correspond à des niveaux de protéines dans les urines égaux ou supérieurs à 100 mg/dL par le test à l'acide sulfosalicylique (Moore, Brum, Brown 1991).

- Tests turbidimétriques / par opacimétrie

Les méthodes de précipitation de l'acide sulfosalicylique ou de l'acide nitrique sont recommandées en complément de l'évaluation par la bandelette urinaire comme méthodes de dépistage des protéines urinaires. Il s'agit de méthodes semi-quantitatives permettant d'évaluer la protéinurie. Le principe repose sur la précipitation des protéines des urines en contact avec les réactifs chimiques cités précédemment lors du mélange et de l'acidification du pH (Moore, Brum, Brown 1991).

Les seuils de détection de ces méthodes opacimétriques sont respectivement de 5 et 10 mg/dL pour le test SAA et le test à l'acide nitrique (DiBartola et al. 1980; Gregory F. Grauer 2005).

- Test à l'acide sulfosalicylique

Lors de ce test à l'acide sulfosalicylique (concentré à 3 ou 5 % selon les protocoles), les réactifs sont mélangés, et le trouble résultant est évalué par rapport à des courbes étalon (Leroy 2006). L'intensité du trouble est corrélée à l'intensité de la protéinurie. Ce test est plus sensible à l'albumine mais fonctionne également en présence des protéines de Bence-Jones, d'immunoglobulines et de glycoprotéines (Goujon Isabelle 2003).

- Test de Heller à l'acide nitrique

Lors du test à l'acide nitrique, inspiré de la réaction de Heller, l'urine et l'acide sont superposés (mais non mélangés). En cas de réaction positive, un anneau blanchâtre floconneux dont l'épaisseur est proportionnelle à la quantité de protéines précipitées, se forme à l'interface entre les réactifs.

2.2.1.3. Bilan sur les tests semi-quantitatifs

Certains auteurs recommandent de considérer une protéinurie de 65 à 200 mg/dL avec une densité supérieure à 1,030 comme potentiellement pathologique.

D'autres utilisent la valeur de 100 mg/dL ou plus comme valeur seuil pour une protéinurie significative (Moore, Brum, Brown 1991). Dans l'étude de Moore, tous les échantillons d'urine contenant 100 mg/dL ou plus de protéines révèlent 3+ à la réaction de la bandelette.

Ainsi, il est justifié de considérer que tous les patients présentant une protéinurie de 3 + à la bandelette soient sélectionnés pour une mesure quantitative des protéines urinaires par l'une des méthodes de fixation des colorants, ainsi que pour une évaluation de la créatinine urinaire afin de caractériser la protéinurie (Moore, Brum, Brown 1991). Moore confirme donc la fiabilité des bandelettes urinaires bien que cette méthode puisse surestimer la protéinurie d'où la nécessité d'imposer une valeur seuil avant un dosage plus précis.

Ainsi, une fois la protéinurie affirmée, celle-ci renvoie à une GP dont l'hypothèse se renforce lorsque qu'aucune cellule inflammatoire n'est présente dans le culot urinaire.

2.2.1.4. Méthodes quantitatives

Le dosage quantitatif des protéines permet ensuite d'orienter le diagnostic notamment concernant l'origine de la protéinurie. Il permet ainsi d'affiner le pronostic en fonction de l'étiologie de la protéinurie. Les méthodes de quantification impliquent des réactions colorimétriques ou opacimétriques et nécessitent un spectrophotomètre (Leroy 2006).

L'utilisation de méthodes quantitatives appropriées pour obtenir des indices fiables de l'ampleur de la perte de protéines urinaires est cruciale pour la prise de décision clinique et pour le suivi des tendances, y compris la réponse au traitement si celui-ci est indiqué. Ces méthodes comprennent les RPCU et les tests quantitatifs (Lees et al. 2005).

- Méthodes colorimétriques

Les principaux réactifs sont le rouge de pyrogallol, le bleu brillant de Coomassie et le rouge Ponceau. Le principe de base repose sur le déplacement du maximum d'absorption lors de la réaction entre les groupements aminés des protéines urinaires et le colorant. Pour exemple, en milieu acide, la réaction entre le rouge de pyrogallol et les protéines présentes dans les urines déplace le maximum d'absorption de 460 nm à 598 nm. L'absorbance, mesurée après la réaction, est proportionnelle à la concentration en protéines.

- Méthodes opacimétriques

Comme cité précédemment, ces techniques utilisent la précipitation des protéines en présence d'acides tels que l'acide sulfosalicylique. La quantification du trouble occasionné est réalisée par turbidimétrie.

- Calcul du RPCU

Le calcul du RPCU est le meilleur reflet de la protéinurie sur 24 heures. Il peut être calculé à partir de n'importe quel échantillon d'urine. Il n'y a pas d'intervalle précis de protéinurie évaluée par le RPCU qui permette de diagnostiquer une affection glomérulaire plus qu'une autre et le chevauchement des intervalles attendus est trop large pour être cliniquement fiable. Cependant, il est possible de dégager certaines tendances : les chiens atteints d'amyloïdose ou de néphropathie membraneuse ont généralement un RPCU plus élevé que ceux atteints d'affections tubulointerstitielles (Vaden 2011).

La mise en évidence d'une protéinurie d'origine glomérulaire passe par l'obtention d'un RPCU supérieur à 2 (Lees et al. 2005).

Les recommandations concernant la démarche à suivre en cas de suspicion d'affection glomérulaire indiquent que lorsque l'ampleur de la protéinurie est importante, la variabilité journalière des valeurs de RPCU obtenues chez un chien peut augmenter, ce qui rend nécessaire de faire la moyenne des valeurs obtenues sur plusieurs jours afin d'obtenir une estimation fiable de la valeur de RPCU (IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup et al. 2013). Les valeurs indicatives de RPCU sont mentionnées dans le tableau ci-après (International Renal Interest of kidney 2023).

	Valeur de RCPU
Chiens sains non protéinuriques	< 0,2
Protéinurie douteuse	[0,2-0,5]
Protéinurie confirmée	> 0,5

TABLEAU IV : VALEURS SEUILS DES RAPPORTS PROTEINES/CREATININE URINAIRE CHEZ LE CHIEN

Chez des chiens non azotémiques présentant une protéinurie, la démarche à suivre est la suivante : entre 0,5 et 1,0, les chiens doivent être surveillés et le RPCU renouvelé régulièrement, lorsque le RPCU est supérieur à 1, la source de la protéinurie doit être recherchée et lorsque le RPCU est supérieur à 2 il est nécessaire d'intervenir (Littman 2011).

Concernant la valeur du RPCU chez les chiens atteints de SN, l'étude de Klosterman datant de 2011 révèle un RPCU moyen chez 67 chiens atteints de SN de **15,2** (allant de 1,7 à 38,4) et pour 95% d'entre eux le RPCU est supérieur à 3,5 (Klosterman et al. 2011). Le RPCU des chiens souffrant de SN est significativement plus élevé que celui des chiens souffrant de GP sans SN. Cependant, il est difficile d'établir un seuil spécifique du SN. En effet, dans cette même étude, 76 % des chiens atteints d'une affection glomérulaire sans syndrome néphrotique présentent également un RPCU moyen de 3,5 (Klosterman et al. 2011).

	RPCU moyen	Valeurs extrêmes RPCU
Glomérulopathie sans SN	6,2	1,0-27,0
Glomérulopathies avec SN	15,2	1,7-38,4

TABLEAU V : RAPPORTS PROTEINES/CREATININE URINAIRES CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE GLOMERULOPATHIES AVEC OU SANS SN

Même si certains auteurs affirment que si ce paramètre est supérieur à 20, il est pathognomonique de l'amyloïdose (Slauson, Gribble, Russell 1970), il semble cependant difficile d'établir des valeurs seuils de RPCU reliées aux différentes affections glomérulaires sous-jacentes au SN. En effet, le tableau ci-après relève les valeurs médianes de RPCU mentionnées dans différentes études et l'amyloïdose n'est pas toujours l'affection glomérulaire associée aux RPCU les plus élevés.

	GNCI		GS	Amyloïdose
Vessieres et al., 2019	6,9 [1,0-38,5]		5,2 [12,2-28,0]	16,6 [3,6-28,0]
Schneider et al., 2013	8,6 [0,6-42,7]		6,0 [1,6-27,0]	10,3 [1,5-40,1]
Aresu et al., 2017	GNMP	GNM	3,35 [1,05-12,0]	6,69 [3,17-10,65]
	12,20 [2,60-32,86]	5,68 [0,95-19,2]		
Cianciolo et al., 2016	16,1 [6,9-23,6]	8,9 [3,4-21,9]	5,6 [2,6-26,3]	9,8 [6,2-26,1]
	9,6 [3,7-30,1]	16 [4,2-42,7]	8,7 [5,1-24,5]	

TABLEAU VI : MEDIANES DES RPCU SELON LE TYPE DE GLOMERULOPATHIES

Il est nécessaire de noter que tout RPCU peut être augmenté par la présence de protéines de Bence Jones et d'autres protéines non albuminiques dans l'urine. Un rapport albumine sur créatinine urinaire peut donc également être effectué (Littman 2011).

2.2.1.5. *L'électrophorèse de protéines urinaires*

L'électrophorèse des protéines permet de caractériser la protéinurie rénale (glomérulaire et/ou tubulaire) et d'identifier les protéines perdues dans les urines. Le principe réside dans la migration des protéines contenues dans les urines selon leur taille et leur poids moléculaire sur un gel de sodium dodécyl sulfate-agarose (SDS-PAGE) (Zini, Bonfanti, Zatelli 2004).

L'albumine est l'une des plus petites protéines retenues par le filtre glomérulaire. En conséquence, lors de lésions glomérulaires (et en particulier en cas de SN), il est attendu une prédominance de l'albumine dans les urines. En début d'évolution du SN, la protéinurie est dite sélective car l'albumine est majoritaire dans les urines (Lanore D 1989; Deschamps JY 2001). Progressivement, les lésions glomérulaires sont telles que d'autres protéines de plus haut poids moléculaire comme les globulines sont perdues (Goujon Isabelle 2003).

Le principe de l'électrophorèse est le suivant : le SDS-AGE permet de détecter les protéines urinaires dont la masse moléculaire est comprise entre 9 kDa et 900 kDa. Un traitement au SDS confère à toutes les protéines une charge négative proportionnelle à leur taille, et les protéines urinaires sont ensuite séparées par migration dans une matrice de gel d'agarose en fonction de leur masse.

La présence de protéines de plus haut poids moléculaire (comme l'albumine à 69 000 Da) indique une fuite glomérulaire, tandis que les protéines de plus faible poids moléculaire sont associées à des lésions tubulo-interstitielles (Littman 2011; Zaragoza et al. 2003). En effet, en cas de lésions tubulaires, les protéines de faibles poids moléculaires ne sont pas correctement réabsorbées et une prédominance des globulines légères (par rapport à l'albumine) est remarquée dans les urines (Zaragoza et al. 2003).

La sensibilité de l'évaluation de la protéinurie par électrophorèse SDS-PAGE est de 100 % : toute lésion glomérulaire identifiée par histologie l'est aussi par électrophorèse. Cependant, la spécificité s'élève à 40 % seulement (Zini, Bonfanti, Zatelli 2004).

2.2.2. Hypoalbuminémie

L'albuminémie est également modifiée en cas de SN. Elle est la conséquence de la fuite de protéines à travers le filtre glomérulaire et reflète l'équilibre précaire entre les apports alimentaires, la synthèse et le catabolisme protéique. La norme de la concentration en albumine est comprise **entre 23 et 32 g/L** chez le chien (Goujon Isabelle 2003).

D'après l'étude de Klosterman datant de 2011, la concentration médiane d'albumine sérique chez les chiens atteints de SN est de **16 g/L** et est inférieure à 25 g/L pour 92 % d'entre eux (Klosterman et al. 2011). Les chiens atteints d'amyloïdose présentent des concentrations d'albumine sérique plus faibles que les chiens atteints de GN : en moyenne 14 g/L pour les cas d'amyloïdose et 21 g/L pour les cas de GN (Klosterman et al. 2011; Cook, Cowgill 1996). La plupart des auteurs considèrent que les signes caractéristiques du SN sont observés lorsque l'albuminémie est inférieure à 20 g/L (Deschamps JY 2001).

Il est important de s'assurer que l'origine de l'hypoalbuminémie observée est bien liée à la protéinurie sévère et non à d'autres causes.

L'hypoalbuminémie est également remarquée lors de la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques. Dans ce cas, l'identification d'un SN passe par :

- Une diminution du taux de protéines totales sériques
- Une diminution du taux d'albumine sérique
- Une forte diminution des beta 3 globulines
- Un pic d'alpha-2 globulines.

2.2.3. Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie se définit comme un taux de cholestérol sérique supérieur à 300 mg/dL (Lanore D 1989). Ces modifications des paramètres biologiques s'expliquent par une synthèse hépatique accrue ainsi qu'une diminution du catabolisme des protéines et des lipoprotéines. D'une part, les lipoprotéines de haut poids moléculaire, sont difficilement éliminables à travers la paroi des capillaires glomérulaires endommagés donc s'accumulent. D'autre part, l'hypoalbuminémie stimule la synthèse hépatique des lipoprotéines de faible densité (Choi, Lee 2004).

La concentration médiane de cholestérol sérique chez les 76 chiens atteints de SN est supérieure à la norme : **353 mg/dL** dans l'étude de Klosterman (Klosterman et al. 2011) et **408 mg/dL** dans une étude de 2014 (Behling-Kelly 2014).

Il n'existe pas de différence significative concernant le taux de cholestérol chez les chiens atteints d'amyloïdose et ceux atteints de GN (Cook, Cowgill 1996) en revanche la différence est significative entre les chiens souffrant de SN et ceux atteints de GP sans SN (Klosterman et al. 2011).

2.2.4. Modification de la globulinémie

Les globulines sont des protéines de taille importante et sont donc retenues par le filtre glomérulaire lorsque celui-ci fonctionne correctement. Cependant, lorsque les lésions glomérulaires sont très sévères, certaines globulines peuvent être perdues dans les urines.

En début d'évolution du SN, une augmentation de la synthèse hépatique d'albumine ainsi qu'une augmentation de la synthèse des alpha-2 globulines, permet de lutter contre la protéinurie afin de maintenir l'homéostasie protéique (Goujon Isabelle 2003).

L'étude de Cook relève que ce phénomène est d'autant plus marqué chez les chiens souffrant de GN par rapport à ceux atteints d'amyloïdose rénale (Cook, Cowgill 1996) pouvant s'expliquer par une atteinte du filtre glomérulaire davantage sévère en cas d'amyloïdose et donc une perméabilité davantage non sélective.

2.2.5. Autres modifications biologiques

2.2.5.1. Urémie et créatinémie

L'insuffisance rénale est l'une des complications du SN chez le chien. En effet, l'atteinte glomérulaire conduit progressivement à une atteinte des néphrons dont la finalité est une insuffisance rénale. La clairance des métabolites tels que l'urée ou la créatinine est alors diminuée. Il en résulte une augmentation de la concentration sérique de ces métabolites. L'insuffisance rénale peut déjà être présente lors de la découverte des lésions glomérulaires. En effet, une IRC de stade 1 ou 2 (c'est-à-dire avec une créatinine sérique de 2,0 mg/dL) est déjà présente au moment du diagnostic chez 53 % des chiens atteints de GN et chez 26 % des chiens atteints d'amyloïdose (Center et al. 1987; DiBartola et al. 1989).

Dans l'étude de Klosterman, la concentration médiane de créatinine sérique (mais pas la concentration médiane d'urée) est significativement plus élevée chez les chiens atteints de NS (**2,65 mg/dL**) par rapport à ceux présentant une GP sans SN (1,6 mg/dL) (Klosterman et al. 2011). Les chiffres sont similaires dans l'étude de 2014, avec des taux de créatinine sérique évalués à **2,9 mg/dL** (pour une norme comprise entre 0,6 et 1,4 mg/dL) chez les chiens atteints de SN (Behling-Kelly 2014).

Dans l'étude de Cianciolo, les chiens atteints d'amyloïdose ne présentent pas des valeurs de RPCU ou de créatinine sérique significativement plus élevées ou des valeurs d'albumine sérique significativement plus faibles que les chiens des autres groupes protéinuriques (Cianciolo et al. 2016).

2.2.5.2. *Anémie*

Une anémie non régénérative (hématocrite inférieur à 37 %) peut être présente chez de nombreux animaux atteints d'affections glomérulaires, dans près de 50% d'après l'étude de 1996 (Cook, Cowgill 1996).

Ceci est valable en particulier pour l'amyloïdose : dans 25 à 50 % des cas d'amyloïdose, une anémie hyporégénérative à non régénérative est observée (DiBartola et al. 1989).

2.2.5.3. *Hypocalcémie*

L'hypoalbuminémie peut provoquer une hypocalcémie en raison d'une diminution de la fraction liée du calcium. Cette modification biologique se confirme dans l'étude de Klosterman. En effet, la concentration médiane de calcium total sérique est significativement plus faible chez les chiens atteints de SN par rapport aux chiens atteints de glomérulopathies sans SN (Klosterman et al. 2011).

D'autres modifications sont également rapportées : hyperphosphatémie, hypernatrémie (Klosterman et al. 2011), acidose métabolique (DiBartola et al. 1989), hyperkaliémie ou leucocytose par exemple. Ainsi, l'ensemble de ces modifications hémato-biochimiques viennent compléter les éléments diagnostiques du SN.

2.3. Diagnostic différentiel

2.3.1. *Diagnostic différentiel de la protéinurie*

Tout d'abord, il est nécessaire d'exclure la possibilité d'une protéinurie pré-rénale (hémoglobinurie, myoglobinurie) ou post-rénale (processus pathologiques affectant le tractus urinaire à partir de l'épithélium rénal jusqu'à l'urètre et le tractus génital extra-urinaire). Par la suite, il est indispensable de différencier les protéinuries d'origine glomérulaire des protéinuries d'origine tubulaire. Ces dernières résultent d'un déficit de la réabsorption tubulaires des protéines physiologiquement filtrées par le glomérule et sont moins sévères que les protéinuries d'origine glomérulaire.

2.3.2. *Diagnostic différentiel de l'hypoalbuminémie*

Une hypoalbuminémie avec des concentrations de globuline normales doit faire craindre une diminution de la production hépatique ou une perte rénale.

La diminution de la production d'albumine peut survenir en cas d'insuffisance hépatique due à des anomalies cardiovasculaires telles que les shunts portosystémiques ou en cas de maladie avancée du parenchyme hépatique. Dans ce cas, les concentrations sériques d'autres substances produites par le foie, telles que l'urée, le cholestérol et parfois le glucose, peuvent être inférieures aux valeurs normales. Un indice diagnostique dans certains cas est une microcytose due à un état ferrique anormal. L'insuffisance hépatique est confirmée et caractérisée par une imagerie diagnostique et une biopsie.

Enfin, lorsque l'hyperglobulinémie est marquée, la concentration en albumine peut être diminuée pour le maintien de la pression oncotique comme les globulines remplissent une partie de ce rôle (Ettinger, Feldman, Côté 2017).

2.3.3. *Diagnostic différentiel des œdèmes et des épanchements*

Toutes les affections susceptibles d'être à l'origine d'une diminution de la pression oncotique, d'une augmentation de la pression hydrostatique, d'une augmentation de la perméabilité des capillaires ou d'un dysfonctionnement du système lymphatique (hypoplasie ou aplasie des ganglions lymphatiques par exemple) font parties du diagnostic différentiel d'accumulation de liquides extravasculaire.

Par exemple, l'insuffisance cardiaque droite, l'hypertension portale, une lymphangiectasie peuvent être responsables d'épanchements péritonéaux (Ettinger, Feldman, Côté 2017).

2.3.4. Diagnostic différentiel de l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie peut être secondaire à des troubles endocriniens tels qu'un hyperadrénocorticisme, une hypothyroïdie, un diabète sucré, une affection hépatique, une cholestase ou une pancréatite. Elle peut également être secondaire à la prise de glucocorticoïdes. Enfin, certaines races comme le Beagle, le Schnauzer nain, le Pinsher, le Rottweiler ou encore le Montagne des Pyrénées, sont susceptibles de présenter une hyperlipidémie primaire avec hypercholestérolémie (Ettinger, Feldman, Côté 2017).

3. Diagnostic histologique par biopsie rénale

La biopsie rénale correspond au moyen le plus fiable d'établir un diagnostic histologique de l'affection glomérulaire sous-jacente au SN. Elle permet d'obtenir des informations concernant les lésions, la gravité ainsi que la chronicité et la réversibilité de ces dernières.

Elle est recommandée lorsque la protéinurie est importante (RPCU supérieur à 3,5), en cas de suspicion de néphropathie protéinurique (IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup et al. 2013). En théorie, elle permet la mise en place d'un traitement adapté et la possibilité d'établir un pronostic (Lees, Cianciolo, Clubb 2011).

La cible de la biopsie est le cortex, dans lequel se concentrent les glomérules susceptibles de présenter des changements en cas d'affection glomérulaire. La principale complication est une hémorragie sévère. En lien avec cette complication majeure, des facteurs de risque ont été identifiés : les patients de petite taille (moins de 5 kilogrammes) ou présentant des troubles de l'hémostase (thrombopénie, temps de coagulation augmentés) ou une hypertension artérielle non contrôlée ou une anémie sévère (Lees, Cianciolo, Clubb 2011). D'après les dernières recommandations, elle ne doit pas être effectuée en cas de présence d'une des contre-indications citées précédemment ou lorsque les résultats ne modifieront pas le traitement, l'issue ou le pronostic de l'animal (IRIS Canine GN Study Subgroup on Immunosuppressive Therapy Absent a Pathologic Diagnosis et al. 2013). Les complications sont rares (13% dans l'étude menée par Vaden) mais sévères dans 2,5 % des cas (Vaden et al. 2005).

Afin de caractériser le type de lésions glomérulaires à l'origine de la protéinurie, il est recommandé de prélever des échantillons de cortex rénal au début du processus, avant que la fibrose ou les changements au stade terminal ne masquent la lésion initiale. Sous anesthésie et guidage échographique, deux à quatre biopsies du cortex rénal sont prélevées par voie percutanée, vérifiées à la loupe pour détecter la présence de glomérules, et préparées correctement pour l'analyse en MET (cubes de 1 mm dans du glutaraldéhyde à 3 % réfrigéré), par IF (cubes de 1 mm dans du milieu de transport Michel réfrigéré) et pour la MO en coupe fine (carotte plus longue dans du formol à 10 %) (Littman 2011).

La MO permet d'évaluer la cellularité et les membranes glomérulaires à l'aide de différents colorants. L'hématoxyline et l'éosine sont utiles pour évaluer les composants cellulaires intrinsèques aux glomérules, tubules et vaisseaux mais également les cellules extrinsèques comme dans les infiltrats de cellules inflammatoires. Le PAS permet d'accentuer l'architecture du tissu et souligne les limites entre les compartiments tissulaires. La coloration de Jones permet d'évaluer la structure de la membrane basale glomérulaire (épaisseur, irrégularités, trous). Le trichrome de Masson permet de colorer le collagène en bleu et est donc utile en cas de fibrose interstitielle ou de glomérulosclérose. Le rouge Congo permet de repérer l'amyloïdose (Lees, Cianciolo, Clubb 2011).

La MET permet de mettre en évidence les anomalies au sein des couches constitutives des parois glomérulaires (cellules endothéliales, épithéliales, podocytes) et de la membrane basale glomérulaire. Elle permet également de caractériser les dépôts organisés qui sont l'indice de processus différents selon leur localisation (Lees, Cianciolo, Clubb 2011).

L'immunofluorescence permet de détecter la présence ou l'absence et la distribution de dépôts immuns (IgG, IgM, IgA, C3) au sein des glomérules (Lees, Cianciolo, Clubb 2011).

Il est nécessaire d'avoir recours aux trois techniques mentionnées précédemment, faute de quoi, il est possible d'établir un diagnostic erroné et de mettre en place un traitement inapproprié (Schneider et al. 2013). En effet, l'étude précédemment citée révèle que parmi les chiens pour lesquels une GNCI a été diagnostiquée, la fréquence des résultats au MET qui ont soit inversé le diagnostic initial soit clarifié le diagnostic initial, car incertains, s'élève à 25 %, ce qui est non négligeable (Schneider et al. 2013).

Même lorsque les biopsies rénales sont effectuées à un stade précoce de la maladie, les interprétations des pathologistes utilisant les techniques histopathologiques de routine identiques ne concordent pas nécessairement. L'analyse visuelle de l'épaississement de la membrane ou du nombre de cellules mésangiales présentes est en effet subjective. Ainsi, l'incidence des sous-types des différentes lésion glomérulaires rapportée peut ne pas être exacte, et les protocoles de traitement qui pourraient fonctionner pour un sous-type particulier (par exemple, les stéroïdes ou la cyclosporine) peuvent ne pas sembler bénéfiques parce que ces cas n'ont pas été correctement identifiés (Littman 2011).

Les signes cliniques devant alerter les cliniciens quant à la possibilité d'un SN sont les suivants : **amaigrissement, anorexie / dysorexie ou léthargie** associés à **des œdèmes ou des épanchements** et à d'éventuelles **manifestations d'évènements thrombo-emboliques**.

Le diagnostic passe ensuite par les étapes suivantes :

1. Il est nécessaire de mettre en évidence une **protéinurie** par l'utilisation d'une bandelette urinaire puis la confirmer à l'aide d'un test colorimétrique. L'étape suivante est la quantification de cette protéinurie par le calcul du RPCU (supérieur à 2 permettant de diagnostiquer une GP) puis la qualification de celle-ci grâce à l'électrophorèse des protéines urinaires (mettant en évidence une albuminurie).
2. Une biochimie complète permet de mettre en évidence **l'hypoalbuminémie** et **l'hypercholestérolémie**. Une hyperglobulinémie, une hyperphosphatémie, une hypernatrémie, une hyperkaliémie et une hypocalcémie viennent compléter le tableau biochimique de SN. Une azotémie et une acidose métabolique sont possibles dans les cas où une insuffisance rénale complique le SN.
3. Une numération-formule sanguine peut révéler une anémie (souvent hyporégénérative) ainsi qu'une leucocytose et une thrombocytose.

Le diagnostic histologique de la lésion glomérulaire responsable du SN passe par la réalisation d'une **biopsie rénale échoguidée** qui doit être réalisée en cas de suspicion de néphropathie protéinurique (et en l'absence de contre-indications). Les prélèvements doivent impérativement être analysés en MO, en MET et par IF.

4. Complications

L'entretien et l'aggravation des mécanismes génèrent des complications du SN.

4.1. Insuffisance rénale et azotémie

La destruction progressive des néphrons peut conduire à une insuffisance rénale. Cependant, l'association entre syndrome néphrotique et déclin plus rapide de la fonction rénale conduisant à une insuffisance rénale n'est actuellement pas confirmée chez le chien et nécessiterait davantage d'études (Klosterman, Pressler 2011).

Environ deux tiers des chiens néphrotiques sont azotémiques (définis par une créatinine sérique supérieure à 1,5 mg/dL) au moment du diagnostic. Cependant, l'augmentation de la concentration de créatinine sérique ne serait pas directement associée à la présence d'un SN, mais refléterait la fréquence élevée de l'azotémie chez tous les chiens atteints d'affection glomérulaire. La prévalence élevée d'insuffisants rénaux chez les chiens néphrotiques pourrait s'expliquer par la nature insidieuse et asymptomatique de la plupart des affections glomérulaires conduisant à un diagnostic tardif, une fois l'urémie développée et remarquée (Klosterman et al. 2011).

Les affections glomérulaires avec protéinurie conduisent à une IR dans 72 % des cas et l'IR est la principale cause de mortalité chez les chiens atteints d'amyloïdose (Cook, Cowgill 1996).

4.2. Hypernatrémie et hypertension artérielle

Une hypertension artérielle par défaut d'élimination du sodium au niveau des néphrons peut se mettre en place lors de SN. La rétention sodée conduit à une augmentation de la volémie, qui est à l'origine d'une hypersécrétion de rénine (permettant la stimulation de la production d'aldostérone) et du défaut de production de substances vasodilatatrices (prostaglandines) par les reins lésés, aggravant l'hypertension. Les différents seuils de pression artérielle systoliques sont présentés dans le tableau ci-après (International Renal Interest of kidney 2023). Cependant toutes les études n'utilisent pas les mêmes valeurs seuils.

En effet, l'hypertension chez le chien se définit comme une pression systolique supérieure à 160 mmHg ou une pression diastolique supérieure à 95 mmHg d'après Cook (Cook, Cowgill 1996) tandis que dans l'étude de Canciolo, les chiens sont considérés hypertendus dès lors que la pression artérielle systolique est supérieure à 170 mmHg.

Valeur de pression artérielle systolique (mmHg)	< 140	140-159	160-179	> 180
Stade	Absence d'hypertension	Pré-hypertension	Hypertension modérée	Hypertension sévère

TABLEAU VII : VALEURS SEUILS DES DIFFERENTS STADES D'HYPERTENSION

L'hypertension chez les chiens atteints de SN est fréquente (pression artérielle systolique moyenne de 177 mm Hg dans l'étude de Klosterman) mais dans l'étude de Klosterman, la différence par rapport aux chiens non néphrotiques atteints d'affection glomérulaire n'est pas significative (Klosterman et al. 2011). Il est intéressant de mentionner que les chiens atteints d'amyloïdose semblent moins souvent hypertendus que les chiens protéinuriques des autres groupes (Cianciolo et al. 2016).

La prévalence de **l'hypernatrémie** (définie comme une concentration sérique de sodium supérieure à 151 mmol/L) est identique chez les chiens néphrotiques et non néphrotiques et s'élève à 34 % (Klosterman et al. 2011).

4.3. État d'hypercoagulabilité et thrombo-embolies

La prévalence exacte d'événements thromboemboliques chez les chiens atteints de SN est inconnue. Cependant, plusieurs études décrivent la survenue de troubles de la coagulation avec la formation de caillots chez des chiens présentant des concentrations d'albumine et des RPCU variés (Carter, Van Heerden 1994; Clements et al. 1995; 1995; Green, Kabel 1982) et les trombo-embolies peuvent être présentes dans 40 % des cas d'amyloïdose avec SN (Cook, Cowgill 1996).

D'après certaines études, plus l'albuminurie serait importante, plus la perte d'antithrombine III dans les urines serait conséquente. L'état d'hypercoagulabilité est supposé se produire lorsque la concentration en albumine sérique est inférieure à 20 g/L (Cook, Cowgill 1996).

Les mécanismes expliquant l'état d'hypercoagulabilité sont nombreux : **activité accrue de plusieurs protéines de la cascade de coagulation** (par diminution de leur liaison aux protéines sériques), **diminution de la concentration plasmatique des inhibiteurs de la coagulation** tel que l'antithrombine, **hyperactivation des plaquettes** ou **altération de la fibrinolyse**.

D'autre part, l'inflammation et l'hémostase sont des processus étroitement liés, et l'inflammation peut induire la coagulation par plusieurs mécanismes : les cytokines pro-inflammatoires stimulent la production de plaquettes et la réactivité plaquettaire est accrue dans les états inflammatoires. L'hypercoagulabilité associée aux troubles inflammatoires systémiques peut évoluer vers une CIVD (Ettinger, Feldman, Côté 2017).

Certains sous types d'affections glomérulaires prédisposent à des troubles de la coagulation. En humaine notamment, la glomérulopathie membraneuse et la glomérulonéphrite membrano-proliférative sont plus à risque d'être à l'origine d'états hypercoagulables (Klosterman, Pressler 2011). Il est également intéressant de noter que chez l'homme, des taux élevés de LDL combinés à de faibles taux de HDL favorisent l'activation plaquettaire (Kronenberg 2005). Ces changements pourraient donc expliquer en partie l'état pro-thrombotique des chiens atteints de SN mais aucune étude n'est actuellement disponible à ce sujet. La thrombocytose et l'hyperfibrinogénémie sont des observations courantes chez les chiens atteints d'une affection glomérulaire (Vaden 2011)

4.4. Affections secondaires

Les affections secondaires ont été bien documentées chez les humains atteints de SN. Le risque de développement d'infections bactériennes et de septicémie est jusqu'à 13 fois plus élevé chez l'homme (Cc et al. 2012) mais la littérature vétérinaire ne développe pas cette complication possible.

5. Pronostic

Le pronostic vital des chiens diagnostiqués atteints d'un SN est sombre. Ceci s'explique d'une part, car les animaux sont présentés en consultation tardivement et que, souvent, l'insuffisance rénale venant compliquer le SN est déjà installée. Et d'autre part, car quel que soit la cause sous-jacente au SN, la plupart des lésions glomérulaires sont irréversibles.

Chez les chiens atteints d'affection glomérulaire, la présence d'un SN associé influence négativement l'évolution de la maladie. Dans l'étude de 2011, la durée de survie médiane est 8 fois plus courte (**12,5 jours**) chez les chiens atteints de syndrome néphrotique par rapport à la survie médiane des chiens non néphrotiques (survie médiane 104,5 jours) (Klosterman et al. 2011; Baumgartner, Boretti, Gerber 2022).

Plusieurs facteurs pronostiques ou facteurs de risque ont été établis grâce à différentes études mais le facteur pronostic majeur reste la **maladie sous-jacente** ayant déclenchée la protéinurie ainsi que les lésions glomérulaires ayant conduit au SN (Klosterman et al. 2011; Baumgartner, Boretti, Gerber 2022). Pour exemple, dans l'étude de 2019, la proportion de chiens atteints d'amyloïdose encore en vie à la fin de l'étude est plus faible (29 %) que la proportion de chiens atteints de GNCl (53 %) et la médiane de survie est significativement plus courte (5 mois) chez les chiens atteints d'amyloïdose (Vessieres et al. 2019). Les conclusions sont les mêmes dans les études de Cook, Segev, Baumgartner.

5.1. Rapport protéines sur créatinine urinaires (RPCU)

Le RPCU s'avère être un facteur pronostic concernant la survie des patients souffrant d'affection glomérulaire et souffrant de protéinurie. Un RPCU élevé au moment du diagnostic est associé à un facteur pronostic plus sombre pour l'animal concerné par rapport aux animaux présentant un RPCU moins élevé au moment du diagnostic (Baumgartner, Boretti, Gerber 2022; Lees et al. 2005).

5.2. Azotémie

Les durées de survie rapportées pour les chiens présentant une azotémie, un syndrome néphrotique ou les deux à la suite d'une affection glomérulaire sont courtes, avec une médiane **inférieure à 60 jours** (IRIS Canine GN Study Subgroup on Immunosuppressive Therapy Absent a Pathologic Diagnosis et al. 2013).

L'azotémie est un facteur pronostic négatif (Baumgartner, Boretti, Gerber 2022). Une augmentation seule de la créatinine sans augmentation de l'urée entraîne également une réduction du temps de survie (Baumgartner, Boretti, Gerber 2022). En l'absence d'azotémie la survie médiane est améliorée chez tous les chiens (bien que plus courtes chez les chiens atteints de SN (51 jours) par rapport aux chiens ne présentant pas de SN (605 jours). La médiane de survie des chiens non azotémiques atteints de SN est significativement plus élevée (51 jours) que celle des chiens azotémiques et atteints de SN (10 jours) (Klosterman et al. 2011).

5.3. Taux d'hématocrite

Un taux d'hématocrite bas est un facteur pronostic négatif (Baumgartner, Boretti, Gerber 2022). En effet, ceci peut refléter une fonction rénale sévèrement atteinte avec notamment une carence en érythropoïétine.

5.4. Densité urinaire

Au cours de l'évolution des affections glomérulaires, la capacité de concentration des urines n'est perdue que tardivement. Ainsi, la densité urinaire ne s'avère pas être un outil diagnostique mais un outil pronostic. Une densité urinaire faible est associée à un pronostic plus sombre d'évolution de l'affection glomérulaire. Il est nécessaire dans ce cas d'avoir recours au calcul du RPCU (Baumgartner, Boretti, Gerber 2022).

5.5. Albuminémie

Dans l'étude élaborée en 2022, un faible taux d'albumine est corrélé à une durée de survie plus courte en cas d'affection glomérulaire, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs (Baumgartner, Boretti, Gerber 2022). Cependant, d'après plusieurs études en médecine humaine, l'hypoalbuminémie est considérée comme un facteur de risque d'insuffisance rénale et de lésions rénales chroniques. Il s'agit donc d'un facteur pronostic négatif. Plus l'hypoalbuminémie est sévère, plus le pronostic est sombre.

Les complications les plus fréquentes lors de SN sont une **IR** avec développement d'une azotémie, une **hypertension artérielle** avec **hypernatrémie**, des **événements thrombo-emboliques** (pouvant conduire à une CIVD) et, certainement, le développement **d'affections secondaires**.

Actuellement, le pronostic vital d'un animal atteint de SN est sombre à court terme. Il l'est d'autant plus que la protéinurie est sévère, que l'hypoalbuminémie est importante, que des signes d'IRC, de thrombo-embolies ou d'affections secondaires apparaissent.

6. Traitement

Les objectifs du traitement du SN s'organisent selon trois axes (G. F. Grauer 2005) :

- Mettre en place un traitement symptomatique de soutien afin d'atténuer la protéinurie et la progression de la maladie.

- Traiter les complications telles que l'insuffisance rénale ou les risques de thromboembolies.
- Identifier, corriger et éliminer le processus pathologique sous-jacent au SN (G. F. Grauer 2005).

Le traitement du SN et de ses complications associées doit se faire en accord avec les recommandations concernant le traitement des chiens atteints de glomérulopathie. (Klosterman, Pressler 2011). Il doit, en effet, traiter chacune des composantes de la maladie : stimulation antigénique, réponse immunitaire aberrante, changements mésangiaux et leur effet sur l'ultrafiltration, hypercholestérolémie, état d'hypercoagulabilité, hypertension et autres complications (Banyard, Hassett 2001). En cas de GNCl, l'objectif du traitement est également d'identifier la cause conduisant à la production de complexes immuns puis de diminuer les réponses à l'angiotensine, à l'aldostérone, aux plaquettes et aux thromboxanes. Un traitement de soutien doit également être mis en place (G. F. Grauer 2005).

6.1. Traitement symptomatique

L'objectif du traitement symptomatique est la réduction de la protéinurie, le contrôle de l'hypertension systémique et intra-glomérulaire, la réduction de l'activation des plaquettes et le contrôle de l'inflammation (en utilisant une supplémentation alimentaire en acides gras) (Whitley, Day 2011).

6.1.1. *Mesures hygiéniques*

Afin de ralentir la progression de la protéinurie, il est nécessaire de mettre en place un régime alimentaire approprié comprenant une quantité de protéines de haute qualité suffisante et une supplémentation en acides gras de type oméga-3 (Lees et al. 2005). Ces derniers présentent des propriétés anti-inflammatoires et se sont révélés néphroprotecteurs, diminuant ainsi la progression de l'insuffisance rénale (Littman 2011).

L'alimentation doit être suffisamment riche en protéines afin de compenser les pertes dans les urines et les besoins énergétiques doivent être couverts afin de pas augmenter le catabolisme des protéines (Littman 2011).

6.1.2. Réduction de la protéinurie

L'objectif du traitement anti-protéinurique chez les chiens atteints de SN est de ralentir la progression des lésions des néphrons secondaires à l'affection glomérulaire sous-jacente et de normaliser la pression oncotique plasmatique afin de minimiser l'extravasation de fluides permettant ainsi la réduction d'œdèmes (Klosterman, Pressler 2011).

Le traitement consiste en l'utilisation **d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine** (IECA) tel que le Bénazépril ou l'Enalapril aux doses suivantes (Klosterman, Pressler 2011):

- *Enalapril* (Enacard) : 0,5 mg/kg, par voie orale, toutes les 12 heures chez les patients non azotémiques
- *Bénazépril* (Lotensin) : 0,5 mg/kg, par voie orale, toutes les 24 heures chez les patients non azotémiques

L'efficacité du traitement par inhibiteur de l'ECA dans la réduction de l'ampleur de la protéinurie lors de glomérulonéphrites canines est démontrée dans plusieurs études (Grauer et al. 2000; G. F. Grauer 2005).

La concentration en IECA peut être augmentée au-delà des fourchettes usuelles si le patient, non azotémique, présente une bonne tolérance au traitement et que la protéinurie diminue de manière significative. Dans ce cas, il est nécessaire de contrôler l'urée et la créatinine 3 à 5 jours après chaque augmentation.

En médecine humaine, les recommandations indiquent qu'il est nécessaire de stopper l'augmentation des doses d'IECA si l'une des trois affirmations suivantes se produit (Klosterman, Pressler 2011) :

- La réduction de la protéinurie atteint un plateau avec un RPCU qui diminue de moins de 10 %.
- La créatinine augmente de plus de 30% ou si la créatinine dépasse 6 mEq/L.
- La pression artérielle systolique devient inférieure à 120 mmHg.

Les inhibiteurs de l'ECA diminuent la protéinurie en dilatant les artéioles efférentes et afférentes au niveau du glomérule, abaissant ainsi la pression de filtration glomérulaire.

Si l'animal est hypertendu, l'inhibiteur de l'ECA peut également contribuer à réduire légèrement la pression artérielle, mais si besoin, un inhibiteur calcique (tel que l'amlodipine à 0,2 à 0,4 mg/kg toutes les 12 heures) peut être ajouté au plan thérapeutique pour réduire davantage la pression artérielle.

Lorsque les inhibiteurs de l'ECA sont utilisés chez les patients cardiaques, on peut craindre une augmentation de l'azotémie (à cause d'un faible débit cardiaque et d'une mauvaise perfusion rénale). Cependant, lors de néphropathie protéinurique, lorsque le débit cardiaque et la pression artérielle sont normaux, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est rénoprotecteur, et des doses plus élevées d'inhibiteurs de l'ECA peuvent même être utilisées sans altérer le débit de filtration glomérulaire (DFG) (Littman 2011).

Des **antagonistes aux récepteurs de l'angiotensine II** (ARA) tels que le Losartan (à la dose de 0,5 mg/kg, par voie orale, toutes les 24 heures, puis 1 mg/kg, toutes les 12 heures) pourraient également être bénéfiques car ils permettraient une réduction du volume plasmatique élevé ainsi qu'une diminution de l'hypertension intra-glomérulaire induite par l'angiotensine II. Ils amélioreraient donc la protéinurie (Klosterman, Pressler 2011). Ils permettraient également de réduire l'inflammation et la fibrose (Littman 2011). Cependant, ils peuvent contribuer à l'augmentation du taux de potassium sérique (qui dans 50 % des cas de néphropathies protéinuriques peut déjà être augmenté lors d'un régime alimentaire rénal).

Ainsi, si les taux de potassium ne diminuent pas après le passage à une autre formulation de d'alimentation rénale, un régime réduit en potassium peut s'avérer utile, en particulier pour les patients qui ont besoin de ces médicaments (Littman 2011). Malgré de récentes études, le sujet reste controversé en humaine et peu développé en médecine vétérinaire (Bakris 2010).

D'autre part, il est important de noter que la **ciclosporine** ne permet pas de réduire la protéinurie (Vaden et al. 1995) et l'utilisation de glucocorticoïdes s'avère néfaste, entraînant une azotémie et une aggravation de la protéinurie (Center et al. 1987; Klosterman, Pressler 2011).

6.1.3. *Traitement de l'œdème*

Une gestion du liquide extravasculaire n'est recommandée que si son accumulation entraîne une altération de la qualité de vie de l'animal (gêne à la démarche par exemple) ou si l'accumulation de liquide se produit dans des endroits où le pronostic vital est engagé (cavités pleurales par exemple) (Klosterman, Pressler 2011).

Le traitement diurétique ne doit pas être mis en place avant que le traitement anti-protéinurique n'ait réduit la perte de protéines dans les urines. En effet, si les liquides continuent à se collecter, les diurétiques peuvent entraîner une hypovolémie, des déséquilibres électrolytiques et aggraver les lésions rénales.

Pour commencer, une faible dose de diurétiques de l'anse (par exemple, furosémide à la dose de 0,5-1,0 mg/kg, par voie orale, toutes les 12-24 heures) doit être administrée en premier lieu lorsque la mobilisation des liquides est souhaitée (Klosterman, Pressler 2011). Une fois la perte de liquide suffisante, le traitement anti-protéinurique peut suffire pour prévenir une nouvelle accumulation de liquide. En cas de besoin d'un traitement diurétique d'entretien, il est préférable d'utiliser la **spironolactone** (plus qu'un diurétique de l'anse) à la dose de 1,0 à 2,0 mg/kg, par voie orale, toutes les 12 heures car elle présente une activité d'épargne potassique et est également un antagoniste du SRAA (Klosterman, Pressler 2011).

6.1.4. *Traitement de l'hypertension*

Le SN n'augmente pas le risque d'hypertension systolique chez les chiens atteints de glomérulopathie (Klosterman et al., 2011). Cependant, le contrôle de la pression artérielle s'avère être important car le pronostic des chiens atteints de SN s'aggrave en cas d'hypertension et d'azotémie (Klosterman and Pressler, 2011). Outre l'utilisation préférentielle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par rapport aux inhibiteurs calciques (tels que l'amlodipine) en tant que traitement de première intention de l'hypertension, un régime réduit en sodium doit être mis en place (Klosterman and Pressler, 2011).

6.1.5. *Traitement du risque de thrombo-embolie*

L'utilisation **d'anticoagulants** est à réserver uniquement aux chiens à haut risque, présentant une perte de protéines importante (concentration en albumine sérique inférieure à 2 mg/dL ou si la biopsie a confirmé un sous-type d'affection glomérulaire associée à une probabilité élevée de thrombose. En médecine humaine, les héparines sont les anti-coagulants les plus utilisés. Elles exercent leurs effets en augmentant l'efficacité de l'antithrombine mais compte tenu de la variabilité des concentrations d'antithrombine chez les chiens néphrotiques, les héparines sont très peu utilisées en médecine vétérinaire (Klosterman, Pressler 2011).

Les chiens atteints de SN sont également susceptibles de présenter une hyperactivation plaquettaire. Ainsi, les **inhibiteurs de l'agrégation** tels que l'aspirine (acide acétylé salicylique) à faible dose (0,5 mg/kg à 1mg/kg/j, par voie orale) ou le clopidogrel (2-4 mg/kg, par voie orale, toutes les 24 heures) peuvent être considérés comme les traitements de choix. Des rapports de cas révèlent que l'inhibition de la voie cyclo-oxygénase par l'utilisation d'aspirine permettrait de limiter l'agrégation plaquettaire (Green et al. 1985; Green, Kabel 1982; Ritt, Rogers, Thomas 1997). L'aspirine diminue la production de thromboxane A₂, ce qui permet d'inhiber l'agrégation plaquettaire pour diminuer le risque de thrombo-embolie. D'autre part, l'activation plaquettaire fait partie du processus inflammatoire qui augmente les lésions rénales donc l'aspirine peut aider à diminuer la protéinurie et la fibrose en réduisant l'activation plaquettaire (Littman 2011).

Aucun véritable protocole n'a encore été établi et des études sont nécessaires afin de déterminer les bénéfices sur les chiens atteints de SN (Klosterman, Pressler 2011) mais une étude menée sur le traitement de la glomérulonéphrite à l'aide d'une trithérapie mycophénolate / bénazépril / aspirine révèle l'efficacité du traitement mené (Banyard, Hassett 2001).

6.2. Traitement causal

L'objectif est d'identifier toute maladie infectieuse sous-jacente ou concomitante au SN afin de mettre en place un traitement adéquat (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013). En cas de glomérulonéphrite par exemple, il est nécessaire de traiter la cause (Ehrlichiose par exemple) même si les lésions rénales sont irréversibles.

6.3. Traitement immunosuppresseur

Le système immunitaire semble jouer un rôle important dans le développement du SN (Van Den Berg, Weening 2004). Une étude avec la cyclosporine a été réalisée, et les statistiques n'ont pas permis de montrer une réponse à la cyclosporine chez les chiens atteints de néphropathie protéinurique, probablement parce que les sous-types histologiques n'étaient pas différenciés de manière adéquate (Vaden et al. 1995). Il est donc indispensable de déterminer de manière histologique les lésions glomérulaires sous-jacentes au SN.

D'autres immunosuppresseurs semblent pouvoir être utilisés en cas de syndrome néphrotique en agissant au niveau des podocytes (par exemple, les corticoïdes, les IECA, les inhibiteurs de la COX2). Un rapport de cas montre les bénéfices de l'utilisation du mycophénolate chez un chien atteint de GNCl (Banyard, Hassett 2001). Le mycophénolate est un immunosuppresseur qui agit en réduisant les nucléotides de guanine dans les lymphocytes, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN et le métabolisme dépendant de la guanosine triphosphate (Littman 2011).

6.3.1. *Conditions*

Les immunosuppresseurs ne doivent pas être administrés lorsque la source de la protéinurie est inconnue (en l'absence de biopsie rénale). Ce traitement est également contre-indiqué chez des sujets dont la race et l'âge d'apparition de la maladie suggèrent une néphropathie familiale à médiation non immune ou chez les chiens où le diagnostic histopathologique le plus probable serait l'amyloïdose. Ils doivent être envisagés lorsque les chiens recevant déjà un traitement standard présentent une créatinine sérique supérieure à 3,0 mg/dL, une azotémie progressive et/ou une hypoalbuminémie sévère (IRIS Canine GN Study Subgroup on Immunosuppressive Therapy Absent a Pathologic Diagnosis et al. 2013).

D'après un consensus, un traitement empirique immunosuppresseur est recommandé sur les chiens atteints d'une affection glomérulaire sévère, persistante ou progressive après biopsie rénale et preuve d'une pathogénie à médiation immune active et sur des patients sans contre-indication connue au traitement immunosuppresseur. Malgré la logique des stratégies immunosuppressives pour ces maladies, il n'existe pas de preuves convaincantes de cette pratique thérapeutique chez le chien.

6.3.2. Recherche d'une pathogénie à médiation immunitaire

L'objectif est de rechercher des preuves d'une pathogénie active à médiation immunitaire avec notamment la présence simultanée de composants du système immunitaire associés à des lésions pathologiques actives dans le glomérule, visibles grâce à des biopsies rénales analysées par microscopie. Il est ensuite nécessaire de corréliser les informations obtenues par microscopie avec la clinique de l'animal. (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

Lorsque le diagnostic par microscopie est incomplet, les décisions en faveur d'une pathogénie à médiation immunitaire et la justification de l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur doivent être hiérarchisées à partir des informations disponibles. (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

Les preuves équivoques d'une pathogénie à médiation immunitaire sont les suivantes (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013) :

En MET : identification de dépôts denses en électrons dans les zones sous-endothéliales, sous-épithéliales, intramembranaires ou mésangiales dans le glomérule.

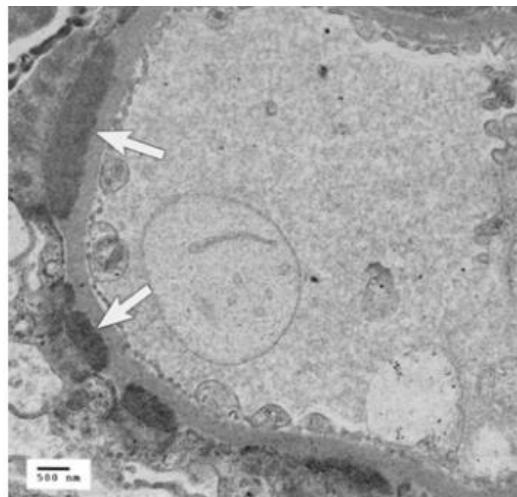


FIGURE 5 : OBSERVATION EN MET DE DEPOTS NODULAIRES CORRESPONDANT A DES CI
(SOURCE : (RACHEL ET AL. 2018))

Par IF : coloration immuno-fluorescente positive et sans équivoque pour les IgG, IgM, IgA, les chaînes légères et/ou le complément dans un schéma de dépôt de complexes immuns avec des anticorps dirigés contre la MBG et/ou le compartiment mésangial.

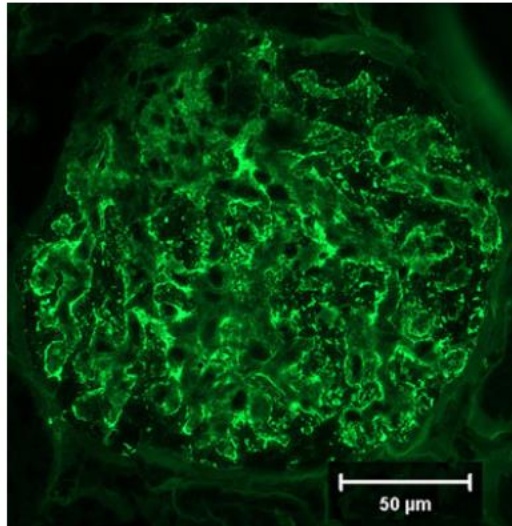


FIGURE 6 : COLORATION IMMUNO-FLUORESCENTE POSITIVE TRADUISANT LE DEPOT DE CI
(SOURCE : (RACHEL ET AL. 2018))

En MO, les preuves de mécanismes actifs sont les suivantes (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013) :

- Identification d'une coloration "rouge granuleuse" sur les parois capillaires après coloration au trichrome de Masson (indiquant probablement des dépôts immuns).
- Identification de « pointes » le long de la membrane basale glomérulaire et de « trous » au sein de la membrane basale sur les coupes colorées JMS.

Il est important de remarquer que les « pointes » ou les « trous » identifiés sur les coupes colorées à l'argent et observées au microscope optique peuvent parfois représenter des réactions pathologiques résiduelles ou un remodelage de la membrane basale glomérulaire à la suite d'une atteinte immunologique antérieure. Par ailleurs, les dépôts pathologiques de complexes immuns doivent être distingués de l'emprisonnement non spécifique d'immunoglobulines au sein de la MBG (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

6.3.3. *Choix du traitement immunosuppresseur*

La stratégie immunosuppressive doit être choisie en fonction de la gravité de la maladie et de son rythme de progression.

Dans le cas de maladies à protéinurie importante, une hypoalbuminémie concomitante ou une azotémie progressant rapidement, un médicament unique ou une thérapie combinée consistant en des médicaments immunosuppresseurs à action rapide sont recommandés (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

Les **glucocorticoïdes** (Prednisolone) sont à éviter du fait de la balance bénéfices / effets indésirables caractéristiques de ces agents chez les chiens. Les effets indésirables attendus sont nombreux : polydipsie, polyurie, polyphagie, abdomen pendulaire, halètement, augmentation de la protéinurie, hypercatabolisme et perte musculaire, augmentation du potentiel hyper-coagulable, rétention de sodium et de liquide, hypertension systémique ou changements comportementaux. L'utilisation de la thérapie par glucocorticoïdes doit donc être réduite à la dose minimale efficace aussi rapidement que possible et est à réserver uniquement si une immunosuppression immédiate est nécessaire (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

Le cyclophosphamide : aucune étude dans la littérature vétérinaire permet d'affirmer ou d'infirmer les bienfaits de cette molécule chez les chiens atteints d'affections glomérulaires. Bien qu'il se soit avéré efficace dans certaines affections glomérulaires chez l'homme, il est susceptible d'être associé à de nombreux effets secondaires (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

6.3.4. L'acide mycophénolique (AMP) : traitement de choix

L'acide mycophénolique (AMP) est un métabolite actif du mycophénolate mofétil (MP) et est recommandé comme premier choix pour le traitement des chiens présentant une affection glomérulaire progressant rapidement dont la pathogénie serait à médiation immunitaire (Klotsman et al. 2019; Guzera et al. 2016).

L'AMP est un inhibiteur non compétitif, sélectif et réversible de l'inosine 5'-monophosphatedehydrogenase (IMPDH) et agit comme un immunosuppresseur (Klotsman et al. 2019; Franklin, Cook 1969).

En effet, l'activité de l'IMPDH est dirigée contre la guanine monophosphate synthétase, médiateur clé de l'activation et de la division cellulaire en particulier des lymphocytes.

Ainsi, l'activité immunosuppressive du MP résulte d'une inhibition sélective de la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013; Banyard, Hassett 2001; Guzera et al. 2016).

La pharmacocinétique de l'AMP chez le chien reste méconnue. Sa demi-vie semble relativement courte et les profils typiques de concentration plasmatique en fonction du temps montrent un pic précoce au cours de la première heure ainsi qu'un pic secondaire résultant de la recirculation hépatique 6 à 12 heures après la dose. Les profils observés suggèrent donc qu'une administration quotidienne unique est insuffisante pour maintenir les concentrations thérapeutiques du médicament (Langman et al. 1996). Cependant, les données pharmacocinétiques disponibles se limitent à des études portant sur des échantillons de taille relativement faible, et la comparaison entre les études est difficile du fait des différences significatives dans les schémas d'administration (les doses rapportées varient de 7,5 à 20 mg/kg, administrées une à trois fois par jour). A ce jour, il n'existe pas de recommandation définitive concernant les protocoles d'utilisation du MF (Klotsman et al. 2019) et ce dernier ne possède pour le moment pas d'autorisation de mise sur le marché vétérinaire.

La toxicité (myélotoxicité et l'hépatotoxicité) de cette molécule semble faible. Les effets indésirables gastro-intestinaux, notamment l'anorexie, les vomissements et la diarrhée, sont signalés comme étant les principaux effets indésirables même si la diarrhée semble prédominer. Ils surviennent au cours des deux premières semaines d'utilisation mais sont généralement réversibles lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du médicament (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013). Le taux de survenue de ces effets n'est pas bien défini.

Les preuves de l'efficacité du mycophénolate dans la prise en charge des affections glomérulaires en médecine humaine sont de plus en plus nombreuses. Cependant, la littérature vétérinaire se limite à un seul rapport de cas (2001) soutenant son utilisation en association avec bédazépril et l'aspirine chez un chien atteint de glomérulonéphrite non caractérisée histologiquement (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013; Banyard, Hassett 2001).

6.3.5. Synthèse sur le traitement immunosuppresseur

Les chiens atteints d'une **glomérulopathie aiguë** ou **progressant rapidement** doivent recevoir un traitement d'induction caractérisé par un début rapide de l'immunosuppression.

Les agents immunosuppresseurs conseillés sont les suivants (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013) :

- Mycophénolate seul ou en association avec la prednisolone.
- Cyclophosphamide (traitement continu ou par impulsions) seul ou en association avec la prednisolone.

Le suivi après la mise en place du traitement doit inclure l'évaluation des signes cliniques, le poids et la note d'état corporel de l'animal, la pression artérielle et l'évaluation de la qualité de vie. Les examens de laboratoire de suivi doivent comprendre une numération formule sanguine, un profil biochimique avec l'albumine sérique, la créatinine, l'urée, le phosphore, les électrolytes, les enzymes hépatiques et le cholestérol, le RPCU ainsi que l'évaluation de la ou des maladies sous-jacentes identifiées (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

Les évaluations initiales doivent être effectuées au plus tard une à deux semaines après le début du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les quatre à six premières semaines de traitement. Par la suite, il est recommandé de procéder à des évaluations au moins toutes les quatre semaines pendant les trois mois suivants, puis à intervalles trimestriels jusqu'à la résolution de la maladie (IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup et al. 2013).

6.4. Traitement par cellules souches mésenchymateuses

L'administration intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses (CSM) en cas de maladies rénales semble être une alternative très prometteuse. En effet, la littérature vétérinaire recense plusieurs cas pour lesquels cette thérapie (combinée à d'autres molécules) est à l'origine de résultats positifs (Quimby et al. 2013) avec notamment une prolongation significative de la durée médiane de survie chez des chiens atteints de maladie rénale (Lee 2017).

6.4.1. *Reports de cas*

Le traitement par injection de cellules souches allogéniques semble être prometteur pour traiter les chiens atteints de SN (Jin et al. 2022). En effet, une étude datant de 2022 décrit un cas de SN chez un chien (non confirmé à la biopsie rénale mais présentant tous les symptômes caractéristiques) ayant répondu au traitement immunosuppresseur associé à des injections répétées de cellules souches mésenchymateuses allogéniques dérivées du tissu adipeux préalablement cryoconservées. Le traitement associait de la prednisolone à 1 mg/kg, par voie orale deux fois par jour, du MP à 10 mg/kg, par voie orale toutes les 12 heures ainsi que des injections de cellules souches mésenchymateuses allogéniques à raison de 2×10^7 cellules par kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines, six fois au total. Après plusieurs semaines de traitement, l'animal s'est rétabli avec une normalisation des paramètres biologiques. Il semble compliqué de déterminer la part de chacune des molécules du traitement mais la thérapie immunosuppressive combinée à l'injection de cellules souches mésenchymateuses allogéniques sans effet secondaire significatif a permis une guérison clinique du patient atteint de SN (Jin et al. 2022). D'autres études montrent l'efficacité de l'administration intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses en cas de maladies rénales chez le chat avec en particulier une réduction modérée de la créatinine sérique (Quimby et al. 2013).

Enfin, des CSM injectées directement dans le rein dans un modèle de maladie rénale aiguë chez le chien permettent une prolongation significative de la durée médiane de survie des animaux (Lee 2017).

6.4.2. *Mécanismes d'action des cellules souches*

Le mécanisme ainsi que l'efficacité de la thérapie combinée de médicaments immunosuppresseurs et de cellules souches mésenchymateuses ne sont encore pas complètement élucidés. Cependant, des études révèlent que certains médicaments immunosuppresseurs augmentent la fonction des cellules souches mésenchymateuses (Schneider et al. 2015) mais les CSM permettraient également d'améliorer l'efficacité et de réduire les effets secondaires de la thérapie immunosuppressive (Lee et al. 2018).

Il est en effet démontré que les CSM allogènes contribuent à la restauration des tissus, à la régulation immunitaire et à l'inhibition de l'inflammation (Kode et al. 2009; Quimby et al. 2013; Pérez-Merino et al. 2015; Bochon et al. 2019).

De plus, elles permettent de diminuer production d'interféron (IFN)-g par les cellules natural killer (NK) (Kode et al. 2009). Enfin, des protéines sécrétées par les CSM permettent une modulation épigénétique de l'expression des cytokines réparatrices (Lee 2017; Bochon et al. 2019).

D'après certaines études, des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine augmentent la fonction des cellules souches mésenchymateuses en influençant la signalisation de la migration cellulaire, la vitesse de migration des CSM et pourraient être des médicaments protecteurs des CSM en réduisant l'activation et la dégranulation des cellules NK, réduisant ainsi la lyse des CSM allogéniques.

Cependant, ceci ne semble pas être le cas pour tous les immunosuppresseurs, notamment la dexaméthasone qui semble ralentir la migration des cellules (Schneider et al. 2015) ou de la prednisolone et du mycophénolate qui semblent ne pas affecter les capacités et fonctions des CSM (Lee et al. 2018).

Ainsi, la thérapie combinée d'immunosuppresseurs et de CSM est une alternative prometteuse qui permettrait de diminuer les doses d'immunosuppresseurs. Les propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires et réparatrices des cellules souches mésenchymateuses en font un outil d'avenir pour traiter les troubles à médiation immunitaire et inflammatoire que l'on retrouve lors de SN.

Le traitement du SN est multimodal.

1. Traitement symptomatique et traitement des complications

- Gestion de la **protéinurie glomérulaire** par l'utilisation d'IECA en première intention (*Bénazepril 0,5 mg/kg PO SID*)
- Gestion de l'**hypertension** par l'utilisation d'IECA ou d'inhibiteurs calciques en seconde intention (*Amlodipine 0,1-0,5 mg/kg PO SID*)
- Pas de gestion systématique de l'**ascite ou des œdèmes** ni de l'**hypercholestérolémie**.
- Gestion des **manifestations thrombo-emboliques** par l'utilisation d'anticoagulants (peu fréquent) (*Héparine 200-500 IU/kg, SC q8h*) ou d'antiagrégants plaquettaires (plus fréquent) (*Aspirine 0,5-1 mg/kg PO SID ou Clopidogrel 2-4 mg/kg PO SID*)

2. Traitement immunosuppresseur (au besoin)

Conditions : pathogénie active à médiation immunitaire prouvée par biopsie rénale OU individus recevant déjà un traitement standard mais présentent une azotémie progressive et/ou une hypoalbuminémie sévère.

Protocole : *Mycophénolate mofétil 7,5 à 20 mg/kg PO SID à TID* en combinaison ou non avec d'autres immunosuppresseurs.

L'utilisation de CSM semble être une alternative prometteuse.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DU SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ LE CHIEN

I. Objectifs de l'étude

L'objectif premier de cette étude rétrospective est d'étudier les critères épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas de syndrome néphrotique présentés ou diagnostiqués au Centre Hospitalier Vétérinaire des Animaux de compagnie (CHUVAC) de VetAgro Sup depuis 2008 et de comparer les données obtenues à celles de la littérature. Les objectifs secondaires sont d'identifier d'éventuels facteurs pronostiques associés à la survie (azotémie, et traitements mis en place) chez les chiens atteints de syndrome néphrotique et de comparer les pratiques en médecine vétérinaire aux pratiques en médecine humaine.

II. Sujets, matériels et méthodes

1. Établissement de la base de données

1.1. Sélection des sujets de l'étude

Cette étude rétrospective s'intéresse aux chiens atteints de syndrome néphrotique et présentés aux services de médecine interne ou de soins intensifs du Centre Hospitalier vétérinaire de VetAgro Sup à Lyon entre 2008 et 2022.

La sélection des sujets s'est faite à l'aide du logiciel Clovis répertoriant les consultations de chaque animal sous forme d'un compte rendu détaillé. Nous avons sélectionné les cas présentés sur les 15 dernières années entre le 01 janvier 2008 et le 31 décembre 2022 pour lesquels le terme « syndrome néphrotique » apparaissait dans le corps, la conclusion ou les mots-clés de leurs comptes-rendus.

1.2. Critères d'inclusion

Afin d'être inclus dans l'étude, chaque sujet sélectionné devait répondre à l'un des critères suivants :

- Présence concomitante d'œdèmes ou d'épanchements cavitaires, d'une protéinurie d'origine glomérulaire, d'une hypoalbuminémie et d'une hypercholestérolémie, avec diagnostic histopathologique de l'affection glomérulaire sous-jacente.
- Présence concomitante d'œdèmes ou d'épanchements cavitaires, d'une protéinurie d'origine glomérulaire, d'une hypoalbuminémie et d'une hypercholestérolémie, sans diagnostic histopathologique de l'affection glomérulaire sous-jacente mais avec exclusion d'autres causes possibles par les examens complémentaires réalisés.

Les quatre critères diagnostiques du syndrome néphrotique mentionnés ci-dessus (œdème/épanchement cavitaire, protéinurie d'origine glomérulaire, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie) sont ceux utilisés chez l'Homme pour définir ce syndrome.

1.3. Critères d'exclusion

Les chiens pour lesquels une ou plusieurs données d'intérêt nécessaires pour confirmer le diagnostic de syndrome néphrotique (RPCU par exemple) étaient manquantes ou incomplètes ont été exclus. Les chiens présentant les quatre critères diagnostiques du syndrome néphrotique au cours de leur suivi, mais de façon non simultanée, ont également été exclus de l'étude.

1.4. Données récoltées

Pour chaque cas inclus dans l'étude, les variables étudiées étaient à la fois épidémiologiques et biologiques :

- Race, sexe, statut reproducteur, âge au moment du diagnostic, NEC et poids
- Signes cliniques rapportés par les propriétaires et anomalies relevées à l'examen clinique d'admission
- Résultats des examens complémentaires de base
- Résultats des examens complémentaires supplémentaires

- Traitements mis en place
- Durées de survie et de suivi

Aucune durée minimale de suivi n'a été imposée pour l'étude, la réduction du nombre de sujets inclus aurait été trop importante.

Les examens complémentaires de base correspondaient à ceux mentionnés dans la sous-partie 2 de la partie IV de ce manuscrit :

- Analyse d'urine complète avec mesure de la densité, réalisation d'une bandelette urinaire, examen du culot et mesure du RPCU
- Biochimie sanguine comprenant *a minima* urée, créatinine, protéines totales, albumine et cholestérol
- Examen hématologique
- Ionogramme : sodium, potassium, chlore, phosphore et calcium total ou ionisé

En plus de ces examens complémentaires de base, pouvaient s'ajouter d'autres tests diagnostiques tels qu'un dosage de la protéine C-réactive (CRP), une électrophorèse des protéines sériques ou urinaires, une mesure des temps de coagulation, un examen thromboélastographique (ROTEM), une mesure de pression artérielle, une analyse du liquide d'épanchement, une échographie abdominale, des radiographies thoraciques, un examen histopathologique de biopsies rénales ou encore une recherche de maladies infectieuses.

Certaines données telles que l'âge d'apparition des premiers symptômes attribuables au SN ont été réparties en classes afin de faciliter l'exploitation de celles-ci (tableau XVIII).

CLASSES D'AGES	VALEURS SEUILS (en années)
Chiot	< 1
Jeune adulte	[1-4[
Adulte	[4-8[
Âgé	≥ 8

TABLEAU VIII : DEFINITION DES CLASSES D'AGE

Certaines anomalies du bilan sanguin de base ont également été classées selon leur intensité : anémie discrète à modérée, anémie sévère, azotémie discrète à modérée, azotémie marquée. L'ensemble des valeurs seuils de ces paramètres sont présentés dans le tableau IX.

CLASSES	VALEURS SEUILS
Anémie discrète à modérée	20 % < Ht < 37 %
Anémie sévère	Ht < 20 %
Hypoprotéïnémie	< 55 g/L
Hypoalbuminémie	< 25 g/L
Hypercholestérolémie	> 5,17 mmol/L ou 6,5 mmol/L

TABEAU IX : DEFINITION DES VALEURS SEUILS POUR LES DIFFERENTES VARIABLES ETUDIEES

2. Analyses des données

L'ensemble des données recueillies ont été traitées avec les logiciels Microsoft Excel® et R Studio® (R-4.3.1) et les diagrammes élaborés avec ces mêmes logiciels. Concernant l'analyse descriptive des données, nous avons présenté conventionnellement les variables quantitatives telles que l'âge sous forme de moyenne et écart-type lorsque les données suivaient une distribution normale. A l'inverse, nous avons présenté les variables quantitatives ne suivant pas de distribution normale via la médiane et l'écart interquartile. Les variables qualitatives sont représentées en nombre de cas et proportions correspondantes.

Notre plan d'analyse statistique repose sur les tests de corrélation et les fonctions de survie.

- Les tests de corrélation permettent de mesurer la force d'association entre deux variables quantitatives. Après vérification des conditions d'application (notamment la normalité de la distribution des données via la fonction `shapiro_test`), nous avons utilisé la fonction `cor.test()` sur R en spécifiant le test indiqué (`method = "spearman"` dans le cas d'une distribution non normale d'au moins une variable / `method = "pearson"` dans le cas d'une distribution normale des deux variables).

Le coefficient de corrélation est compris entre -1 et 1. Proche de 0, il indique une absence de corrélation. Plus il est proche de 1, plus la corrélation est forte et plus il est proche de -1, plus la corrélation est inversement proportionnelle.

- Les tests de survie permettent d'examiner la distribution des temps entre deux événements, en prenant en compte d'éventuelles données censurées. Ainsi, il devient possible d'estimer le taux de survie pour chaque moment dans le temps. Dans notre étude, la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée avec calcul des médianes de survie. Les événements correspondaient aux décès des sujets et les temps de survie étaient définis comme le temps en jours entre la date du diagnostic du syndrome néphrotique et la date du décès ou de l'euthanasie. Pour certains cas, le temps de survie n'a pu être calculé (sujets perdus de vue), ainsi le temps de suivi a été calculé, défini comme le temps en jours entre le moment du diagnostic et le point final de l'étude (01 janvier 2023) si le chien était encore en vie ou la date des dernières nouvelles. Ces données étaient les données dites censurées dans l'analyse de Kaplan-Meier.
- Par ailleurs, le test du Log-Rank a été utilisé afin de rechercher d'éventuels facteurs de risque (azotémie par exemple). Pour cela, nous avons utilisé la fonction `survfit(Surv())` ayant permis de spécifier une variable qualitative pour effectuer une analyse par sous-groupe (individus azotémiques ou non à l'admission par exemple) et ainsi obtenir les estimations de survie différenciées au regard de ce critère discriminant.

III. Résultats

1. Description de l'effectif

Au total, 17 sujets ont été inclus dans l'étude. Le nombre de chiens nouvellement diagnostiqués comme atteints d'un SN variait de 0 à 3 par an avec une médiane globale d'un cas nouvellement diagnostiqué par an. Le diagnostic initial de SN a été établi en même temps que le diagnostic initial d'affection glomérulaire chez 12 des 17 chiens (soit 71 % des cas).

Pour les cinq sujets restants (soit 29 % des cas), le temps moyen entre le diagnostic de glomérulopathie et le développement du syndrome néphrotique s'élevait à 165 jours avec un minimum de 11 jours et un maximum de 364 jours.

2. Signalement

2.1. Âge

Les chiens atteints de SN étaient âgés de 3 ans à 10 ans avec une moyenne d'âge de 6,5 ans (tableau X).

	Moyenne	Écart- type	Minimum	Maximum
Âge au moment du diagnostic (années)	6,5	1,9	3	10

TABLEAU X : ÂGE DES SUJETS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DU SN

2.2. Sexe et statut reproducteur

La population de l'étude était composée de 9 femelles (53 %) et de 8 mâles (47 %). Plus de 70 % d'entre eux étaient entiers (88 % des mâles et 56 % des femelles) (Tableau XI).

	Mâles		Femelles	
Nombre	8		9	
Proportion (%)	47		53	
Statut reproducteur	Castrés	Entiers	Stérilisées	Entières
Nombre	1	7	4	5
Proportion (%)	12	88	44	56

TABLEAU XI : SEXE ET STATUT REPRODUCTEUR DES CAS INCLUS DANS L'ETUDE

2.3. Note d'état corporel

Les sujets inclus dans l'étude présentaient une note d'état corporel (NEC) moyenne de 2,5 sur 5 avec un minimum d'un sur 5 et un maximum de 4 sur 5 (tableau XII).

	Moyenne	Écart- type	Minimum	Maximum
NEC au moment du diagnostic (/5)	2,5	0,76	1	4

TABLEAU XII : NEC DES SUJETS INCLUS DANS L'ETUDE

2.4. Races

Au total, 11 races étaient représentées. Les races les plus fréquemment rencontrées étaient l'Épagneul breton, le Setter Anglais et le Yorkshire Terrier comme l'indique la figure 7 ci-après. Parmi la population, plus de la moitié des cas (59 %) étaient des chiens de chasse.

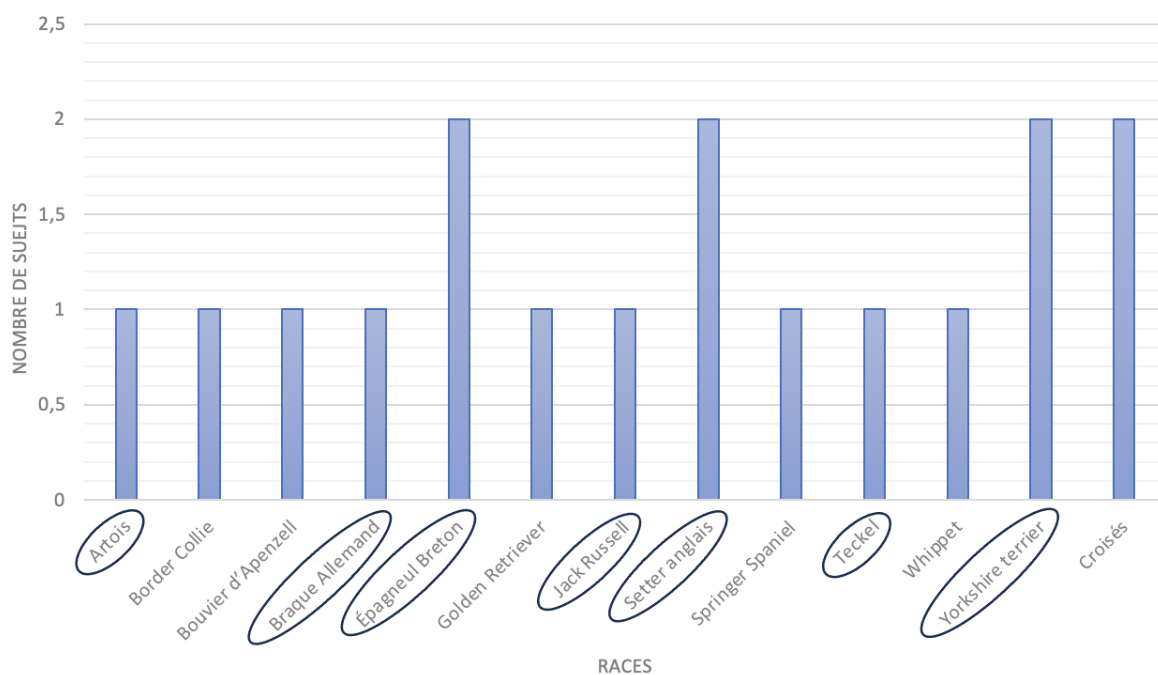


FIGURE 7 : RACES DES CAS INCLUS DANS L'ETUDE

3. Manifestations cliniques

3.1. Signes cliniques rapportés par les propriétaires

Les signes cliniques observés par les propriétaires et justifiant une consultation étaient globalement peu spécifiques. Parmi les 17 cas inclus dans l'étude, les principaux signes cliniques rapportés au moment du diagnostic étaient un abattement (94 % des cas), une dysorexie ou une anorexie (82 % des cas) et un amaigrissement (77 % des cas). Un épanchement abdominal (observé par les propriétaires par une distension abdominale) était présent chez cinq chiens (29 %) et des œdèmes (principalement au niveau des pattes) ont été observés chez deux chiens (12 %).

Des vomissements (41 % des cas) et une PUPD (35 % des cas) étaient également fréquemment rapportés, probablement favorisés par une insuffisance rénale associée au SN. Enfin, environ un chien sur cinq présentait des boiteries et une intolérance à l'effort pouvant être en lien, respectivement, avec la présence d'œdèmes ou d'épanchements liés au SN. L'ensemble des signes cliniques rapportés par les propriétaires sont regroupés dans la figure 8 ci-dessous.

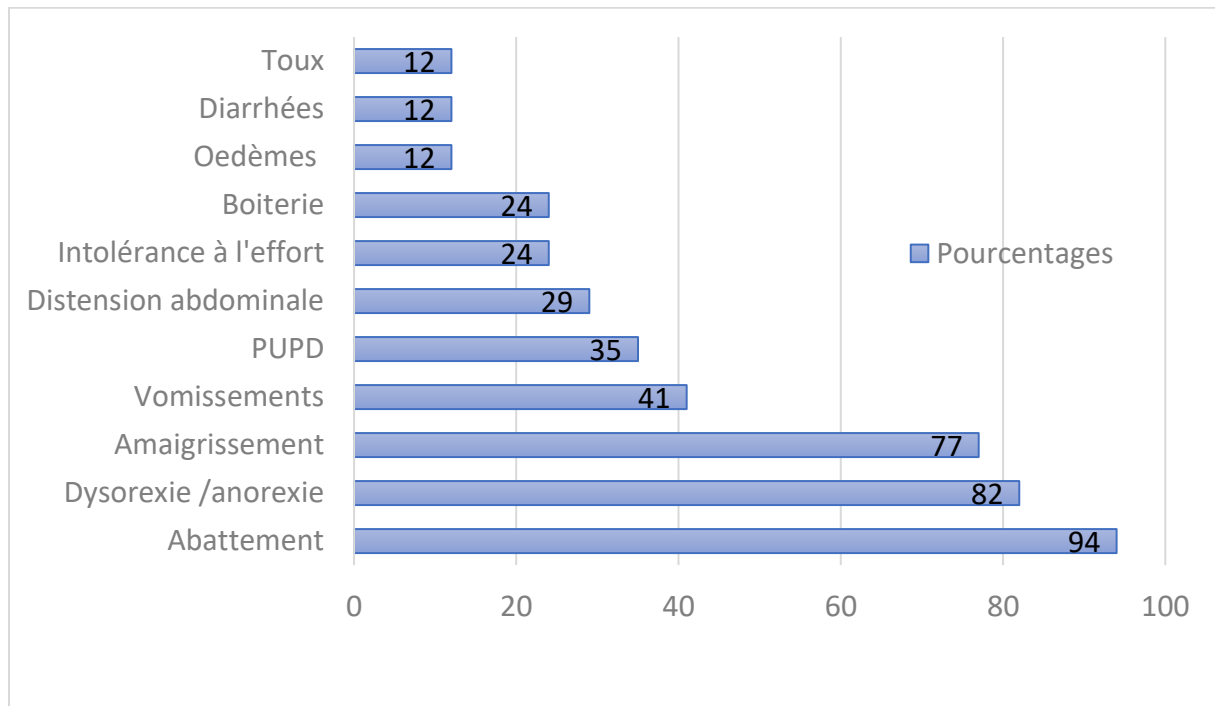


FIGURE 8 : POURCENTAGES DES SIGNES CLINIQUES OBSERVES PAR LES PROPRIETAIRES

3.2. Anomalies cliniques relevées au moment du diagnostic

Les anomalies relevées à l'examen clinique au moment du diagnostic étaient relativement nombreuses. L'anomalie la plus fréquente était la présence d'œdèmes périphériques (41 % des cas). Un signe du flot positif et un inconfort abdominal était présent chez 35 % des chiens. La tachycardie était plus fréquente (29 %) que la bradycardie (6 %). Les chiens étaient davantage hypothermes (35 %) qu'hyperthermes (12 %). Les autres anomalies cliniques relevées incluaient notamment déshydratation, halitose, ptyalisme, pâleur des muqueuses, dyspnée, hépatomégalie et parésie des postérieurs, dont les proportions respectives sont indiquées dans la figure 9 ci-dessous.

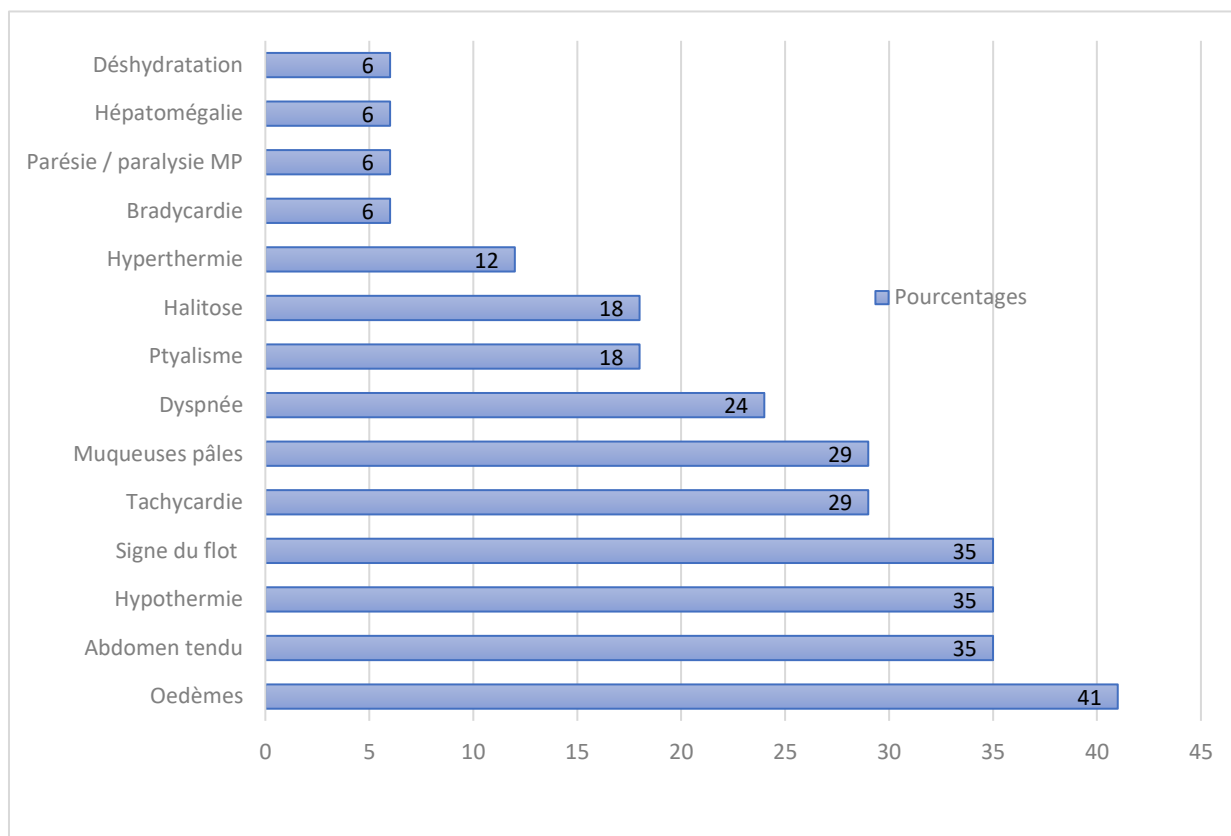


FIGURE 9 : POURCENTAGES DES SIGNES CLINIQUES RELEVES A L'ADMISSION

4. Accumulation et distribution des fluides extravasculaires

4.1. Mise en évidence d'accumulation de liquides extravasculaires

Comme indiqué précédemment, au sein de la population d'étude et au moment du diagnostic, 41 % des sujets présentaient des œdèmes périphériques (7 cas) et 59 % présentaient des épanchements (10 cas). 60 % des épanchements ont été mis en évidence à l'examen clinique, les 40 % restant ont été révélés par imagerie.

Au total, la présence d'une accumulation de fluides extracellulaires (œdèmes et épanchements confondus) était détectable à l'examen clinique dans 76 % des cas (13 cas).

	Épanchements	Œdèmes	Nombre d'animaux
Examen clinique	6	7	13
Imagerie	4	0	4
Nombre d'animaux	10	7	17

TABLEAU XIII : MOYENS DE MISE EN EVIDENCE D'ACCUMULATION DE FLUIDES EXTRAVASCULAIRES

4.2. Localisation des œdèmes

La localisation préférentielle des œdèmes était les membres (57 %), sans distinction particulière entre les membres thoraciques ou pelviens. La seconde localisation observée était le poitrail (43 %).

4.3. Localisation des épanchements

Le liquide extravasculaire chez les chiens présentant un épanchement se trouvait le plus souvent dans la cavité péritonéale (60 %), suivi de l'espace rétropéritonéal (30 %). Le dernier site d'accumulation de liquide mentionné dans les comptes-rendus était l'espace pleural (10 %).

4.4. Analyse des liquides extravasculaires

L'analyse de l'épanchement abdominal a été réalisée dans seulement 50 % des cas et était systématiquement en faveur d'un transsudat pur : aspect eau de roche, concentration en protéines très faible (inférieure à 25 g/L) et cytologie paucicellulaire. En revanche, la cellularité n'a jamais été mentionnée dans les comptes-rendus.

5. Principales données cliniques et biologiques

5.1. Anomalies biochimiques

5.1.1. Protéïnémie et albuminémie

La concentration moyenne en protéines totales et en albumine des chiens de l'étude était respectivement de 47,3 g/L et de 16,3 g/L avec des écart-types respectifs de 6,30 et 2,95 comme le résume le tableau XIV ci-dessous.

	Moyenne	Écart-type
Protéines totales (g/L)	47,3	6,3
Albumine (g/L)	16,3	2,9

TABEAU XIV : TABLEAU RECAPITULATIF DES VALEURS STATISTIQUES DE PROTEINEMIE ET ALBUMINEMIE

Par définition, la totalité des cas présentait une hypoprotéinémie. La concentration en protéines totales était comprise entre 40 et 50 g/L dans plus de 80 % des cas, traduisant une hypoprotéinémie marquée.

Tous les chiens présentaient également une hypoalbuminémie avec une concentration moyenne en albumine s'élevant à 16,3 g/L. Pour presque la moitié des cas (47 %), l'hypoalbuminémie était marquée avec une valeur inférieure à 15 g/L.

Une électrophorèse des protéines sériques a été réalisée dans six cas sur 17 (36 %) et dans 100 % des cas, celle-ci révélait une hypoalbuminémie marquée associée à une augmentation des alpha-2 et bêta-2 globulines.

5.1.2. Cholestérolémie

La cholestérolémie moyenne s'élevait à 8,9 mmol/L avec un écart-type de 2,8 (tableau XV). L'hypercholestérolémie était discrète à modéré (inférieure à 10 mmol/L) dans 69 % des cas et marquée dans 31 % des cas.

	Moyenne	Écart-type
Cholestérolémie (mmol/L)	8,9	2,8

TABEAU XV : TABLEAU RECAPITULATIF DES VALEURS STATISTIQUES DE CHOLESTEROLEMIE

5.1.3. Urémie et créatinémie

Les concentrations médianes en créatinine et en urée au moment du diagnostic étaient respectivement de 211 μ mol/L et de 14,6 mmol/L. Plus de la moitié (59 %) des cas inclus dans l'étude étaient azotémiques au moment du diagnostic. Parmi ces cas, 60 % présentaient une azotémie marquée.

Parmi les chiens ne présentant pas d'azotémie au moment du diagnostic, quatre en ont développé une au cours de leur suivi, et les trois autres sont décédés avant que d'autres contrôles n'aient été effectués.

	Médiane	Min-max	Q1	Q3
Créatinine au moment du diagnostic ($\mu\text{mol/L}$)	211	7,3 - 1016	71,5	486,5
Urée au moment du diagnostic (mmol/L)	14,6	2,7 - 72,4	11	33,2

TABLEAU XVI : TABLEAU RECAPITULATIF DES STATISTIQUES DE L'UREMIE ET DE LA CREATINEMIE

5.2. Anomalies hématologiques

5.2.1. *Numération-formule sanguine*

Une numération formule sanguine a été réalisée chez tous les patients inclus dans l'étude sauf un. L'hématocrite moyen était de 41 % et l'hémoglobininémie moyenne de 13,7 g/dL.

A l'admission, 38 % des chiens présentaient une anémie. Dans 100 % des cas, l'anémie était discrète à modérée et dans 50 % des cas celle-ci était régénérative.

La moitié des cas présentait une leucocytose neutrophilique. Une thrombopénie vraie et une thrombocytose étaient rapportées, pour chacune, dans 25 % des cas.

5.2.2. *Troubles de l'hémostase*

Au total, l'hémostase ainsi que l'état de coagulabilité ont été explorés (de manière plus ou moins complète) chez 10 sujets parmi les 17 inclus dans l'étude (59 %). Parmi eux, six sujets (60 %) présentaient une ou plusieurs anomalies.

Un **examen thromboélastographique** (ROTEM) a été effectué dans six cas sur 17 (35 %) et a révélé un profil hypercoagulable chez 100 % des chiens. Parmi ces six chiens, la moitié d'entre eux présentaient une thrombocytose.

Le dosage du **fibrinogène** a été réalisé chez seulement trois chiens (18 %) et dans chacun des cas une augmentation modérée a été relevée. Par ailleurs, deux chiens parmi ces trois présentaient un profil hypercoagulable à l'examen ROTEM.

L'antithrombine III a été dosée chez un seul chien et était significativement basse. Ce même chien présentait un profil hypercoagulable au ROTEM.

Un cas présentait une augmentation significative des temps de Quick et de céphaline activée associée à une thrombopénie marquée, en faveur d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces données biologiques ont pu être corrélées à la clinique de l'animal : celui-ci est décédé d'un arrêt cardio-respiratoire probablement secondaire au développement d'une thrombo-embolie pulmonaire. Cependant, l'examen thromboélastographique n'avait pas été réalisé chez cet individu.

Parmi tous les individus inclus dans l'étude, des thrombi ont été repéré par échographie chez deux sujets.

5.3. Résultats de l'analyse d'urine

Certains résultats de l'analyse d'urine sont regroupés dans le tableau XVII et seront détaillés dans la suite du paragraphe.

	Médiane	Min-max	Q1	Q3
RPCU	14,9	2,5 - 75,6	7,3	23,9
Densité urinaire	1,020	1,010– 1,050	1,015	1,030

TABLEAU XVII : TABLEAU RECAPITULATIF DES PARAMETRES URNAIRES

5.3.1. *Densité urinaire*

La densité urinaire des cas inclus dans notre étude variait de 1,010 à 1,050 avec une médiane de 1,020. Chez la plupart des sujets, la capacité de concentration des urines était maintenue (76 %) avec une DU comprise entre 1,015 et 1,045.

5.3.2. *Analyse de la bandelette et du culot urinaire*

Une protéinurie supérieure ou égale à 2+ a été identifiée chez la totalité des chiens de l'étude, et 88 % d'entre eux présentaient une protéinurie de 3 ou 4 +. Au culot, la présence de cellules urothéliales a été relevée dans 44 % des cas. Une leucocyturie était également présente dans 44 % des cas. Une bactériurie et une cylindrurie ont été identifiées dans 19 % des cas. Un examen bactériologique des urines a été effectué chez seulement deux chiens et a révélé la présence d'Escherichia Coli dans un cas et de Klebsiella pneumoniae dans l'autre cas.

5.3.3. RPCU

Le RPCU médian était de 14,9 [2,5 - 75,6]. 88 % des individus présentaient un RPCU sévèrement augmenté (supérieur à 5) traduisant ainsi une atteinte glomérulaire sévère. Un seul cas présentait un RPCU faiblement augmenté (2,6), celui-ci pouvant être associé à un SN en début d'évolution.

5.3.4. Électrophorèse des protéines urinaires

Une électrophorèse des protéines urinaires a été réalisée chez quatre individus (24 %). Chez trois des quatre sujets, les résultats étaient en faveur d'une albuminurie massive avec présence de quelques protéines d'origine tubulaire. Les résultats du dernier cas n'ont pas été retranscrits dans le compte-rendu.

5.4. Désordres électrolytiques

Un ionogramme a été réalisé dans 14 cas sur 17 (soit 82 %). Les moyennes obtenues sont dans les intervalles de référence sauf la calcémie ionisée moyenne (inférieure à la valeur seuil basse) ainsi que la phosphatémie moyenne (supérieure à la valeur seuil haute). La proportion de cas présentant une hypernatrémie est modérée (42 %). Seulement deux sujets parmi les 14 présentaient une hyperkaliémie (14 %) et une hyperphosphatémie était présente chez 29 % des sujets. Trois quarts des sujets pour lesquels la calcémie a été évaluée présentaient une hypocalcémie légère à modérée. Les données sont résumées dans le tableau XVIII.

	Moyenne	Écart type
Natrémie	150,71	5,30
Kaliémie	4,76	0,81
Phosphatémie	2,38	1,20
Calcémie totale	2,38	0,22
Calcémie ionisée	1,05	0,15

Par souci de clarté, malgré la distribution non normale, la moyenne et l'écart type sont affichés pour la concentration de phosphate sérique plutôt que la médiane.

TABLEAU XVIII : TABLEAU RECAPITULATIF DES STATISTIQUES OBTENUS POUR LES ELECTROLYTES

5.5. Pression artérielle systolique

Une mesure de la pression artérielle systolique par méthode Doppler a été réalisée chez 13 cas. Pour plus de la moitié d'entre eux (54 %), la mesure révélait une hypertension artérielle systolique avec une moyenne de 162 mmHg.

6. Diagnostic histologique

Des biopsies rénales ont été réalisées dans quatre cas sur 17 (24 %), toutes par voie échoguidée. Cependant, un diagnostic histologique n'a pu être établi chez deux cas seulement (soit 12 % de la population globale) : l'un souffrait d'une glomérulonéphrite membraneuse à changements minimes, l'autre d'une glomérulonéphrite par dépôts de complexes immuns. Par ailleurs, aucune autre ponction n'a été réalisée.

7. Recherche de causes sous-jacentes de GNCl

La recherche de maladies infectieuses et vectorielles sous-jacentes au SN a été entreprise chez 11 des 17 sujets incluant des PCR, des sérologies et des snap test pour la leishmaniose, l'ehrlichiose, la borreliose, l'anaplasiose. Tous les résultats sont revenus négatifs, aucune maladie sous-jacente n'a été identifiée.

8. Traitements mis en place

Un **traitement antiprotéinurique** a été initié chez 10 sujets de l'étude (59 %). L'ensemble des individus traités a reçu du benazepril (Fortékor) à 0,5 mg/kg par jour.

Un **traitement anti-agrégant plaquettaire** a été mis en place chez plus de la moitié des sujets (neuf sujets soit 53 %) alors que seulement deux individus présentaient des manifestations de thrombi. Quatre individus ont reçu du clopidogrel à des doses variant de 2 mg/kg par jour à 4 mg/kg par jour. Les cinq individus restants ont reçu de l'acide acétylsalicylique (Aspirine) à des doses comprises entre 0,5 mg/kg et 1 mg/kg par jour.

Un **traitement immunosuppresseur** a été entrepris dans sept cas. Trois individus ont reçu du mycophénolate à des doses de 18 mg/kg ou 36 mg/kg par jour. Les quatre autres individus ont reçu de la prednisolone à 0,5, 1 ou 2 mg/kg par jour.

L'individu ayant reçu initialement le mycophénolate à la dose de 36 mg/kg par jour a présenté des effets indésirables non négligeables (vomissements, anorexie, diarrhées) justifiant ainsi la réduction de la dose à 18 mg/kg par jour, par la suite tolérée.

Cinq sujets (29 %) ont reçu un **traitement antihypertenseur** : spironolactone (un cas), telmisartan (un cas) ou amlodipine (trois cas) à la dose de 0,1 ou 0,2 mg/kg par jour.

Une **antibiothérapie** (ampicilline sulbactam ou amoxicilline acide clavulanique) a été initiée chez sept sujets probablement justifiée par la leucocytose présente chez quatre d'entre eux et par une hyperthermie relevée chez un des sujets.

Une **transition alimentaire** vers une alimentation rénale de gamme vétérinaire a été mise en place chez six individus.

9. Analyse de survie et recherche de facteurs pronostiques

La date de décès ou d'euthanasie était connue pour 15 cas, portant le taux de mortalité globale à 88 %. Parmi eux, deux chiens ont été euthanasiés à la suite du diagnostic, un chien a présenté un arrêt cardio-respiratoire au cours de son hospitalisation. Deux autres cas ont été déclarés comme décédés auprès de leur vétérinaire traitant sans information complémentaire. Pour les deux sujets restants, l'un a été perdu de vue immédiatement après le diagnostic et le second a été perdu de vue après 15 jours de suivi.

9.1. Étude de la survie globale de l'ensemble de la population

La figure 10 ci-dessous représente la courbe de survie de Kaplan-Meier de l'ensemble des sujets inclus dans l'étude. La médiane de survie globale est estimée à 30 jours avec un minimum d'un jour et un maximum de 720 jours.

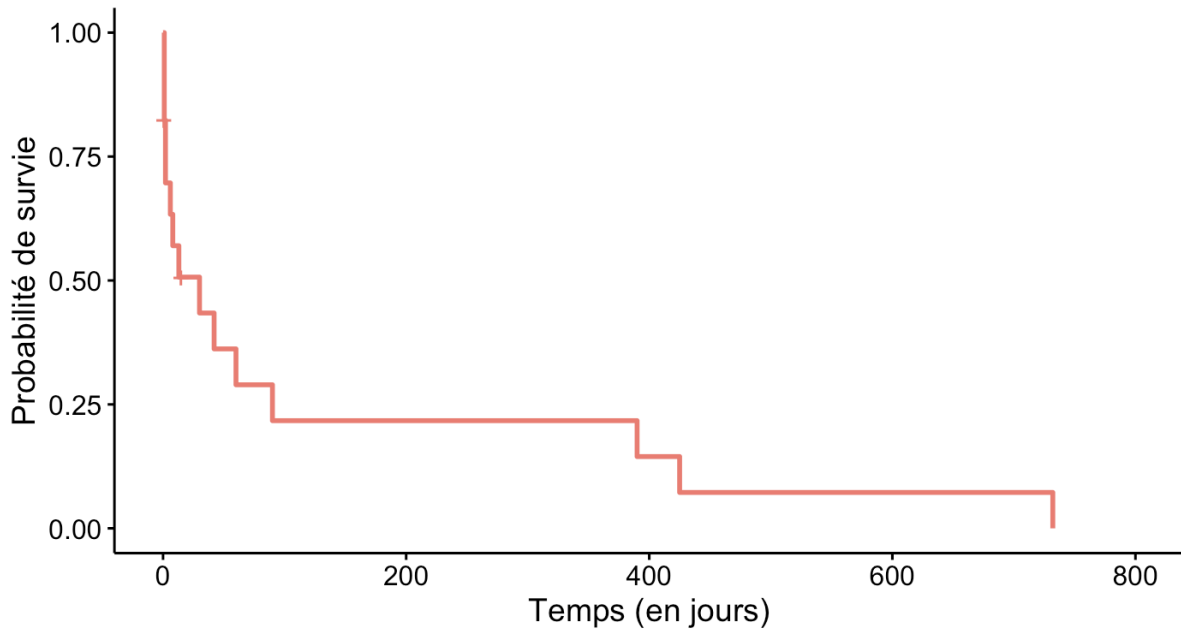


FIGURE 10 : COURBE DE SURVIE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION ETUDIEE

9.1. Étude de la survie en fonction de la présence d'une azotémie au moment du diagnostic

La figure 11 ci-dessous représente les courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens atteints de SN présentant une azotémie au moment du diagnostic (n = 10) et de ceux ne présentant pas d'azotémie au moment du diagnostic (n = 7).

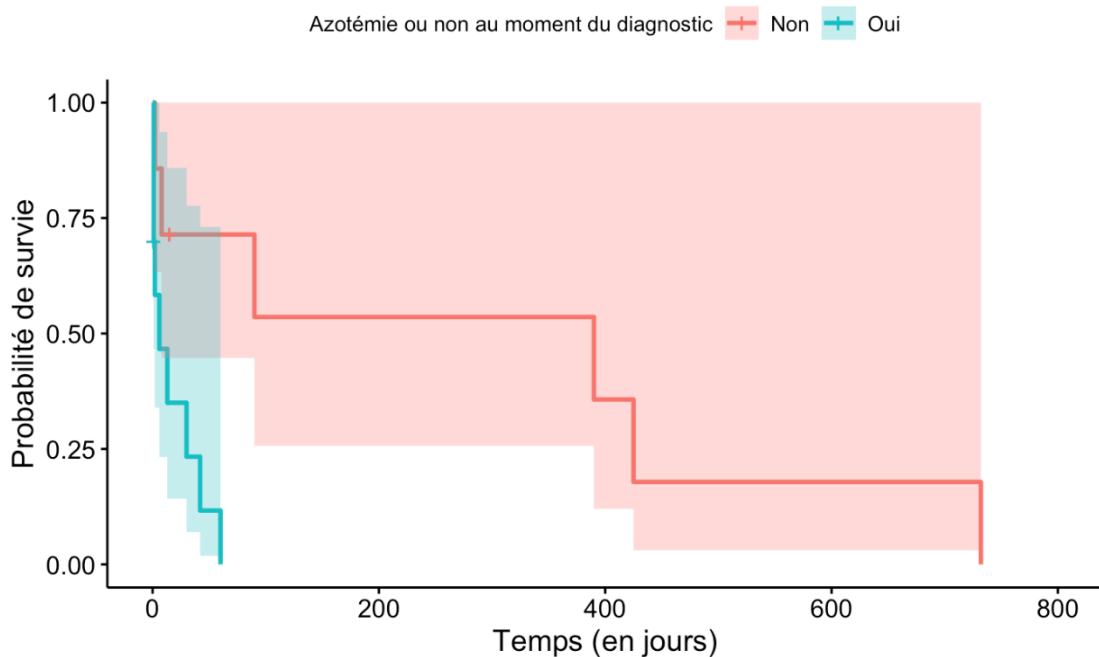


FIGURE 11 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS AZOTEMIQUES ET DES CHIENS NON AZOTEMIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

La médiane de survie des chiens azotémiques au moment du diagnostic (6 jours) était significativement ($p = 0,02$) plus courte que la médiane de survie des chiens non azotémiques au moment du diagnostic (390 jours).

9.2. Étude de la survie en fonction des traitements mis en place

9.2.1. *Traitement antiprotéinurique*

Deux groupes ont été constitués : les cas pour lesquels un traitement antiprotéinurique a été prescrit ($n=10$; 59 %) et les cas n'ayant pas reçu de traitement antiprotéinurique ($n=7$; 41 %). Les courbes de Kaplan-Meier présentées ci-dessous (figure 12) révèlent une association significative entre la survie et la mise en place d'un traitement antiprotéinurique. En effet, la médiane de survie s'élève à 60 jours chez les cas recevant un tel traitement, contre deux jours chez les autres ($p = 0,0007$). Cependant, parmi les sept individus n'ayant pas reçu de traitement antiprotéinurique, cinq d'entre eux ont été euthanasiés dans les deux jours suivants le diagnostic et un a été victime d'un arrêt cardio-respiratoire.

Finalement, un seul individu a été suivi sur 30 jours. Il est donc nécessaire d'être précautionneux quant à l'interprétation des résultats de l'étude statistique.

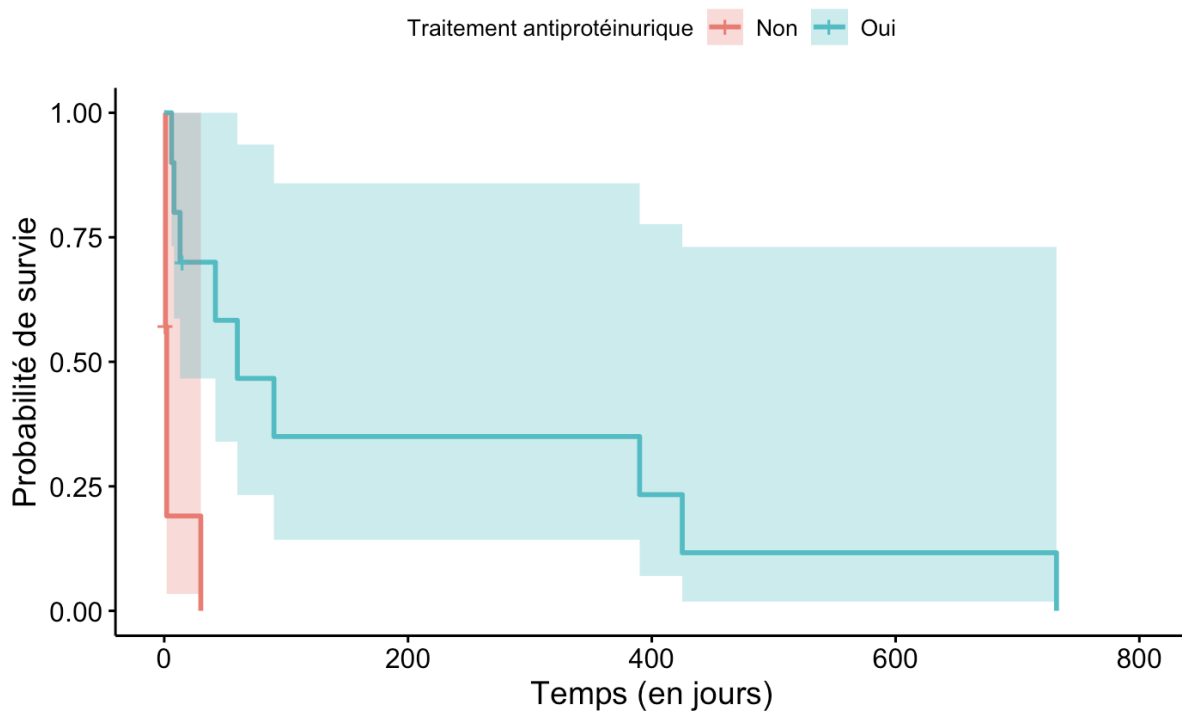


FIGURE 12 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS AYANT REÇU UN TRAITEMENT ANTIPROTEINURIQUE OU NON

9.2.2. Traitement immunosuppresseur

Deux autres groupes ont également été constitués afin d'étudier l'impact de la mise en place d'un traitement immunosuppresseur sur la survie des chiens atteints de SN. Les courbes de survie de Kaplan-Meier obtenues sont présentées dans la figure 13 ci-dessous.

La médiane de survie des chiens ayant reçu un traitement immunosuppresseur (7 individus), 90 jours, était significativement ($p = 0,005$) plus longue que la médiane de survie des chiens n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur (10 individus), deux jours.

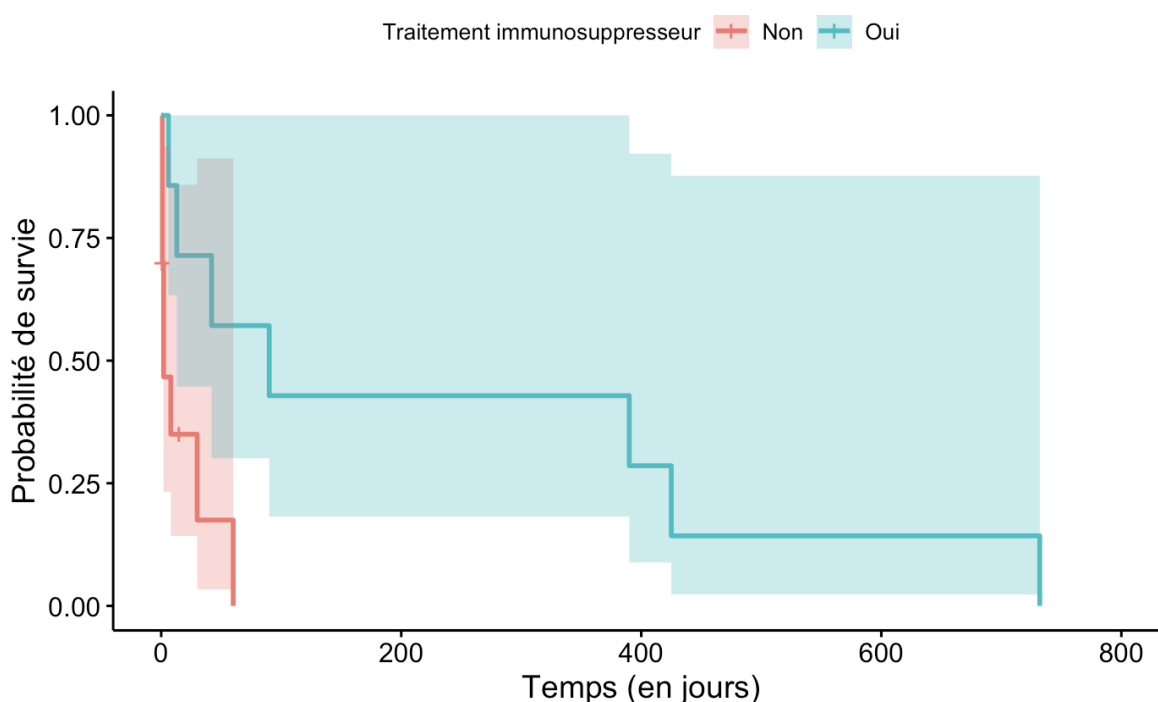


FIGURE 13 : COURBES DE SURVIE DES SUJETS AYANT RECU UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR OU NON

Si la mise en place d'un traitement immunosuppresseur semble prolonger la survie des chiens atteints de SN dans notre étude, il convient désormais de comparer la survie en fonction du type de traitement prescrit : mycophénolate mofétil ou prednisolone notamment. La médiane de survie des chiens sous mycophénolate (390 jours) est significativement ($p = 0,02$) plus longue que la médiane de survie des chiens sous prednisolone (42 jours).

Par ailleurs, la différence n'est pas significative entre les chiens non traités et ceux ayant reçu une corticothérapie. Les courbes de survie de Kaplan-Meier obtenues sont représentées dans la figure 14 ci-dessous.

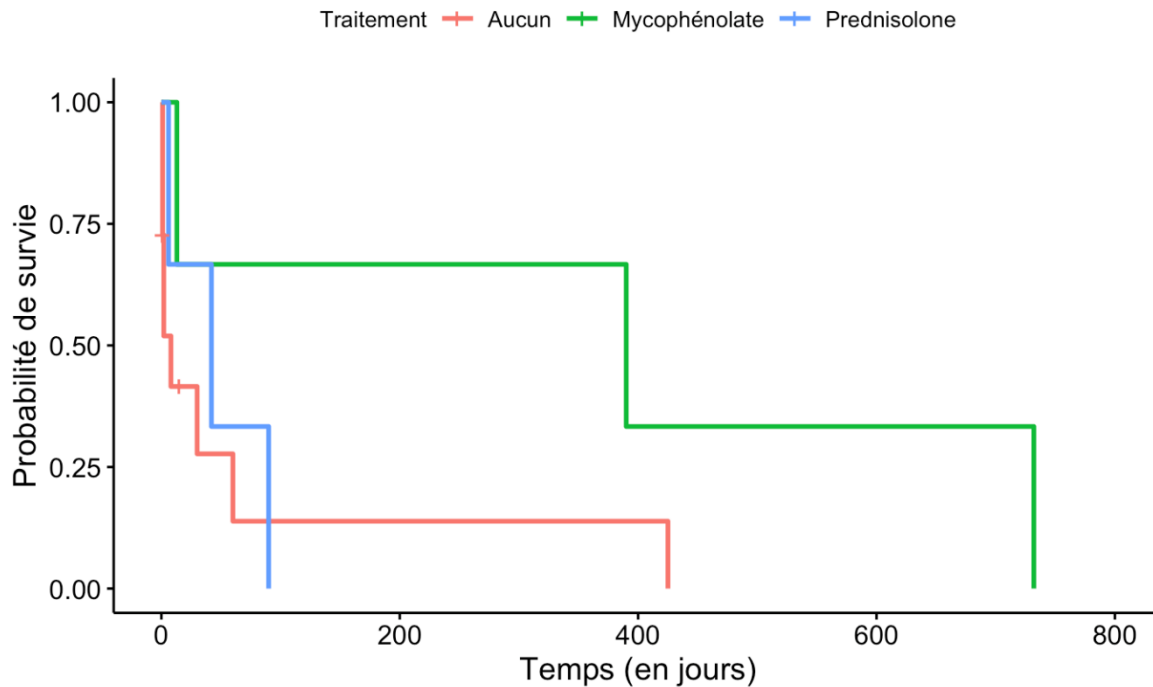


FIGURE 14 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS EN FONCTION DU TYPE DE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR PRESCRIT

9.1. Étude de la survie en fonction de l'alimentation mise en place

Le régime alimentaire le plus fréquent des cas inclus dans l'étude était des croquettes de grande distribution (65 %). Une transition alimentaire vers une alimentation thérapeutique rénale de gamme vétérinaire a été initiée au moment du diagnostic de SN chez six cas de l'étude (35 %). Comme l'indique la figure 16 ci-dessous, la médiane de survie des chiens recevant une alimentation rénale (390 jours) est significativement ($p = 0,004$) plus longue que la médiane de survie des chiens recevant une alimentation de grande surface (6 jours). Les limites de cette conclusion seront abordées dans la partie discussion.

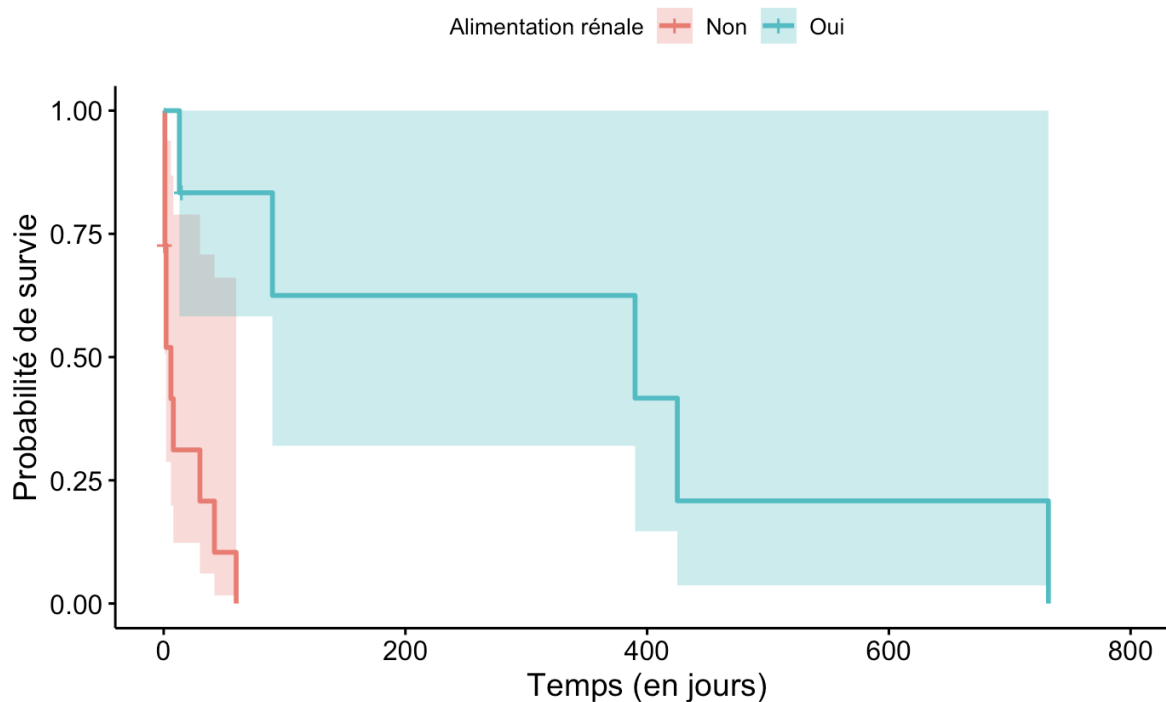


FIGURE 15 : COURBES DE SURVIE DES CHIENS EN FONCTION DES CHIENS DU TYPE D'ALIMENTATION

IV. Discussion

1. Comparaison des résultats avec les données de la littérature (vétérinaire et humaine) et interprétations

1.1. Épidémiologie

Dans cette étude, la population de chiens atteints de SN était composée de 17 cas seulement. A titre de comparaison, le nombre de chiens ayant consulté au Centre Hospitalier Vétérinaire de VetAgro Sup entre 2008 et 2022, tout motif de consultation confondu, était de 132 254 cas. La prévalence du syndrome néphrotique s'élevait donc à 0,01 %, soit un cas pour 10 000 chiens présentés, confirmant ainsi ce qu'indique la littérature vétérinaire : le syndrome néphrotique est une affection rare chez le chien.

Notre étude a révélé une population globalement adulte, avec un âge moyen de six ans et demi et un écart type relativement important (1,9), traduisant une dispersion des âges autour de la moyenne modérément importante.

Par ailleurs, la répartition en classes des cas en fonction de leur âge révèle que la majorité des chiens sont des adultes (59 %) ou des chiens âgés (29 %). Les jeunes adultes étaient peu représentés (12 %) et aucun chiot n'était présent dans l'étude (figure 16). Ceci illustre ce que la littérature affirme : le SN est une affection du chien adulte.

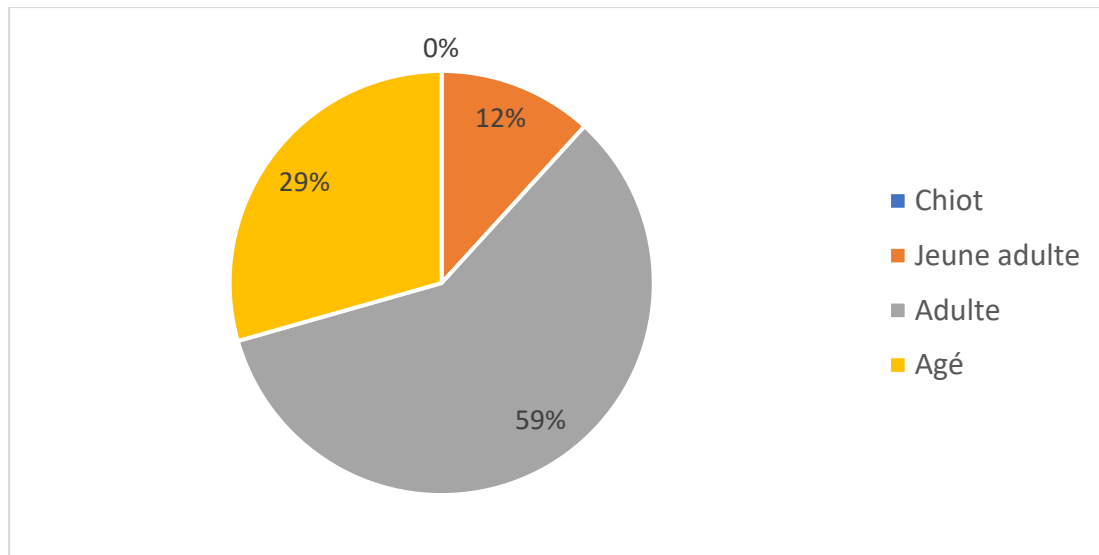


FIGURE 16 : ÂGES DES SUJETS ATTEINTS DE SN

Dans notre étude, la proportion de mâles (53%) et de femelles (47%) atteints de SN était similaire. Comme indiqué dans la littérature, il ne semble pas y avoir de prédisposition de sexe, ni même de statut reproducteur. Les statuts reproducteurs différaient entre les mâles et les femelles dans notre étude mais les proportions semblent similaires à celles retrouvées dans la population canine générale. En effet, seulement 12 % des mâles étaient castrés tandis que 44 % des chiennes étaient stérilisées. Cette différence semble pouvoir s'expliquer par un taux de stérilisation plus important chez les femelles du fait du discours tenu par les cliniciens, insistant sur l'importance de la stérilisation des femelles permettant de réduire le risque d'affections touchant les femelles entières (pyomètre, tumeur mammaire, tumeurs ovarienne et utérine).

Concernant la race, on retrouve dans notre étude plusieurs races déjà évoquées dans l'étude de Klosterman et al. telles que le Golden retriever. Notre analyse met en exergue une prédominance des chiens de chasse (59 %) confirmant le sentiment des cliniciens en pratique.

Cette tendance peut s'expliquer par une exposition plus importante des chiens de chasse à certaines affections sous-jacentes aux glomérulopathies telles que les maladies vectorielles mais les articles vétérinaires à ce sujet sont peu nombreux (Deschamps JY 2001).

En médecine humaine, d'après une étude menée aux Etats-Unis, le SN semble d'avantage toucher les hommes que les femmes (Politano, Colbert, Hamiduzzaman 2020). Le SN touche à la fois les enfants, majoritairement entre deux et trois ans, et les adultes. Chez les enfants, la majorité des SN s'explique par une glomérulopathie à changements minimes et est corticosensible. Ainsi, Les biopsies rénales ne sont pas systématiquement pratiquées car leur utilité pronostique ou clinique est limitée. Si une biopsie est pratiquée, les diagnostics les plus courants sont la glomérulopathie à changements minimes ou, moins fréquemment, la glomérulosclérose segmentaire focale. Chez l'adulte, le SN est régulièrement secondaire à un diabète dont la protéinurie évolue lentement.

1.2. Manifestations cliniques

Les signes cliniques présentés par les individus inclus dans l'étude sont nombreux et variés. Des signes cliniques peu spécifiques tels qu'un abattement, une dysorexie / anorexie et une perte de poids, ont fréquemment été rapportés. Certains signes peuvent être reliés à une insuffisance rénale tels que des vomissements, une halitose ou une PUPD. Enfin, d'autres signes pouvant être en lien avec un événement thrombo-embolique ont été relevés de manière plus sporadique. Les signes relevés dans notre étude sont similaires à ceux mentionnés dans la littérature.

Pour 71 % des cas, le SN a été diagnostiqué en même temps que la découverte de la maladie glomérulaire (contre 90 % dans l'étude de Klosterman et al., 2011). Dans 29 % des cas, la glomérulopathie a donc conduit plus ou moins rapidement à un SN. Ainsi, il est nécessaire pour tout clinicien de garder à l'esprit que toute glomérulopathie est susceptible de conduire à un SN.

1.3. Accumulation et distribution des fluides extravasculaires

Les sites d'accumulation de fluides extravasculaires évoqués dans la littérature vétérinaire et ceux relevés dans l'étude présentent une tendance similaire : la cavité péritonéale et les tissus sous-cutanés sont les principaux sites d'accumulation. L'accumulation de fluides extravasculaires au niveau des cavités rétropéritonéale et pleurale est possible mais moins fréquente. Dans notre étude, aucune accumulation de fluide n'a été observée dans la tractus intestinale contrairement aux informations de l'étude de Klosterman et al.

En médecine humaine, l'accumulation de fluides est généralement limitée aux tissus sous-cutanés, en particulier l'œdème périphérique des jambes distales (Politano et al., 2020). Chez les chiens, les lieux d'accumulation de liquide dans les tissus sous-cutanés étaient principalement la région du poitrail et les membres. Cette différence entre les espèces pourrait s'expliquer par une accumulation dépendante de la gravité.

1.4. Anomalies biochimiques et désordres électrolytiques

Les moyennes de protéinémie, d'albuminémie et de cholestérolémie coïncident avec les données de la littérature (Klosterman et al. 2011). L'hypoalbuminémie est dans de très nombreux cas marquée et la cholestérolémie est généralement modérée. Par ailleurs, les résultats des électrophorèses de protéines sériques sont semblables à ceux de plusieurs études (Carter, Van Heerden 1994). La fréquence de l'hypernatrémie était du même ordre de grandeur dans notre étude (40 %) que celle mentionnée dans la littérature (34 %) (Klosterman et al. 2011).

Comme dans la littérature (Klosterman et al. 2011), notre étude a révélé qu'il existait une corrélation positive modérée entre les concentrations de phosphore sérique et de créatinine chez les sujets inclus (avec une p-value significative). Plus la créatine est élevée plus la concentration sérique en phosphore est élevée.

Concernant le calcium total et l'albuminémie, il est indiqué dans la littérature que plus l'hypoalbuminémie est sévère plus la concentration en calcium total est faible.

Cette tendance a été retrouvée dans notre étude avec un coefficient de corrélation estimé à environ 0,54 mais la p-value (supérieure à 5 %) ne nous permet pas d'affirmer la corrélation.

1.5. Anomalies hématologiques

L'étude menée sur nos 17 cas confirme qu'une anémie peut venir compliquer le SN de manière assez fréquente : 38 % des cas dans notre étude contre 50 % dans la littérature vétérinaire (DiBartola et al. 1990; Cook, Cowgill 1996). Elle est, dans la moitié des cas régénérative (alors que la littérature mentionne une anémie hypo régénérative dans 90 % des cas).

Cette anémie peut être d'origine multifactorielle dans le contexte de SN :

- Thrombopénie ou thrombopathie
- Érythropoïèse insuffisante ou inefficace associée au SN ou à une éventuelle affection chronique sous-jacente (inflammatoire, infectieuse, néoplasique...)

La leucocytose neutrophilique observée chez un cas sur deux de notre étude peut s'expliquer de plusieurs manières :

- Réponse inflammatoire non spécifique
- Corticoïdes endogènes
- Administration de corticoïdes au préalable du diagnostic

Un quart des cas présentait une thrombocytose (explicable par un état inflammatoire chronique ou par l'administration de corticoïdes ou consécutif au SN lui-même) et un quart des sujets présentait une thrombopénie confirmée au frottis et pouvant être secondaire à une maladie infectieuse (leptospirose, ehrlichiose, borreliose) voire parasitaire (babésiose, leishmaniose, dirofalariose) sous-jacente, une destruction d'origine immunitaire ou une consommation dans un contexte de CIVD.

1.6. Analyses urinaires

L'étude montre que le SN peut être fréquemment associé à un défaut de concentration des urines probablement relié à un défaut fonctionnel rénal, qu'il est associé à une protéinurie modérée à sévère et qu'il s'agit d'une affection associée à un RPCU de magnitude fréquemment très élevée. Le RPCU médian obtenu dans notre étude rétrospective était comparable à celui obtenu dans l'étude de Klosterman (15,2).

Chez la plupart des sujets, la capacité de concentration des urines était maintenue (76 %) avec une DU comprise entre 1,015 et 1,045.

Parmi ces sujets, 11 d'entre eux n'étaient pas azotémiques. Ceci s'expliquait par un filtre rénal altéré (justifiant une protéinurie importante) avec une homéostasie maintenue. Les deux sujets restants étaient azotémiques. D'après (Ettinger, Feldman, Côté 2017), la présence d'une azotémie rénale associée à une capacité de concentration des urines intacte est indicative d'une affection glomérulaire.

Parmi les cas pour lesquels la capacité de concentration était perdue (24 %), la moitié d'entre eux était azotémique. La perte de capacité de concentration chez les sujets non azotémiques pouvait s'expliquer par une progression des lésions au niveau des glomérules et de l'interstitium avec une perte de la fonctionnalité des néphrons, altérant ainsi la capacité de concentration des urines.

En médecine humaine, les individus ayant un RPCU de 2,0 à 3,5 sont considérées comme ayant une protéinurie de type néphrotique (De Seigneux, Martin 2009). L'évaluation de la protéinurie permet de prédire le risque de SN mais ce dernier peut survenir chez des patients atteints d'affection glomérulaire avec des concentrations d'albumine sérique quasi normale, et inversement, certains patients peuvent avoir une hypoalbuminémie marquée sans œdème concomitant. En pratique, la mesure du RPCU est très peu utilisée, un dosage de l'albuminurie est préféré.

1.7. Complications secondaires au SN

1.7.1. *Troubles de l'hémostase*

Concernant notre étude, il est possible d'affirmer qu'environ 35 % des sujets présentaient un état hypercoagulable et des thrombi ont été identifiés par échographie abdominale chez deux sujets (12 %). Dans la littérature, la prévalence des complications thromboemboliques chez les chiens atteints d'affections glomérulaires n'est pas clairement établie, mais dans deux études, jusqu'à 25 % des chiens atteints de glomérulopathie et 38 % des chiens atteints d'amyloïdose rénale présentaient des thrombi lors de l'autopsie (Center et al. 1987; Cook, Cowgill 1996; Slauson, Gribble, Russell 1970).

Les origines de telles modifications de l'hémostase évoquées dans la littérature sont multiples : thrombocytose, perte d'AT III (inhibiteur de la coagulation) ou hyperfibrinogénémie (comme documenté dans plusieurs cas de notre étude).

Dans ce contexte, une évaluation plus systématique et approfondie de l'hémostase aurait été intéressante chez tous les sujets de l'étude et aurait notamment permis d'optimiser la démarche thérapeutique. Des rapports de cas ont également fait état d'une hypersensibilité plaquettaire (Green et al. 1985) et de signes généralisés de dysrégulation de l'hémostase (Cook and Cowgill, 1996; Green and Kabel, 1982; Ritt et al., 1997).

En médecine humaine, il est mentionné que les troubles de la coagulation surviennent en moyenne dans 30 à 40 % des cas (Charlesworth, Gracey, Pussell 2008; Politano, Colbert, Hamiduzzaman 2020; De Seigneux, Martin 2009) et que l'hémostase et la coagulation sont d'une telle complexité que certains mécanismes prédominent face à d'autres à certaines étapes de la maladie et que la résultante conduit à un état hypercoagulable. D'autre part, la présence d'affections sous-jacentes néoplasiques ou infectieuses peut également contribuer à des modifications complexes de l'hémostase (CIVD par exemple). En pratique, les dosages du fibrinogène et de l'AT III ne sont pas réalisés. Les patients dont la protéinémie est inférieure à 20 g/L sont mis sous traitement anticoagulant afin d'éviter le risque de thrombo-embolie veineuse. Les temps de coagulation sont mesurés, non pas à visée diagnostic mais uniquement dans le but de monitorer l'anticoagulation.

1.7.2. Hypertension artérielle

L'hypertension est présentée dans la littérature comme une complication fréquente de SN ce qui coïncide avec les résultats de notre étude puisque plus de la moitié des individus présentait une hypertension artérielle, avec une moyenne de 162 mmHg (contre 177 dans l'article de (Klosterman et al. 2011)). Cependant, ces valeurs sont à considérer avec précaution car il n'est pas impossible que la pression artérielle des chiens de l'étude ait été surestimée (le facteur principal en cause étant le stress).

En humaine, l'hypertension chez les patients atteints de SN est généralement attribuée à la régulation du SRAA, à une rétention inappropriée de sodium et à l'hypernatrémie qui en résulte, ainsi qu'à la progression de l'affection glomérulaire sous-jacente (De Seigneux, Martin 2009).

1.7.3. *Insuffisance rénale*

Notre étude tend à confirmer que le SN est une affection d'évolution lente et insidieuse, souvent diagnostiquée tardivement au moment où une insuffisance rénale s'est déjà installée, caractérisée par la diminution de la capacité des reins à maintenir l'homéostasie hydroélectrolytique et se traduisant par une azotémie.

Dans notre étude, 59 % des sujets étaient azotémiques au moment du diagnostic contre 68 % dans l'étude de Klosterman et al. Cependant, l'association et le lien entre le SN et l'insuffisance rénale ne sont pas clairs.

Une étude de cohorte prospective de chiens atteints d'affection glomérulaire non azotémiques avec ou sans syndrome néphrotique, et une comparaison du temps médian entre le diagnostic et l'apparition de l'azotémie serait judicieuse (Klosterman, Pressler 2011).

En médecine humaine, les articles font état d'un lien déterminant entre le sous-type histologique de maladie glomérulaire et la vitesse de progression vers une insuffisance rénale et le SN est associé à un déclin rapide de la fonction rénale (De Seigneux, Martin 2009).

1.8. Traitements mis en place

Comme mentionné dans la littérature, les immunosuppresseurs peuvent être utilisés en cas de SN consécutif à une glomérulopathie d'origine immunitaire. Cependant, le manque de diagnostic histologique ainsi que l'effectif réduit de la population d'étude empêche de conclure quant à l'efficacité des différents traitements même si le mycophénolate et une alimentation rénale semblent augmenter la médiane de survie des individus. En pratique le mycophénolate est peu utilisé (18 % dans notre étude) mais certaines guérisons de SN rapportées dans la littérature incitent d'avantage à l'utilisation du mycophénolate (Jin et al. 2022).

En réponse au taux de survie très réduit et face à la sévérité de cette affection, il semble nécessaire d'adopter une attitude interventionniste dès le diagnostic, l'objectif premier étant de ralentir la progression de la maladie chez les chiens atteints d'affection glomérulaire afin de retarder ou d'empêcher le développement de l'azotémie.

Malheureusement, les SN développés à la suite d'une glomérulopathie chronique identifiée ou non et traitée ou non sont diagnostiqués trop tardivement.

Les lésions rénales irréversibles expliquent en partie le pronostic sombre de cette affection. Chez les chiens présentant une protéinurie asymptomatique, il est donc nécessaire de prendre conscience de l'importance de la recherche de la cause sous-jacente et de la mise en place d'un traitement adéquat.

En médecine humaine, les recommandations sont les suivantes concernant le régime alimentaire des patients souffrant de SN :

- L'apport en sodium doit être réduit à moins de 6 grammes par jour afin de minimiser les œdèmes et l'hypertension et de potentialiser l'effet des inhibiteurs de l'ECA.
- L'apport en protéines a fait l'objet de nombreux débats. Une étude a montré qu'un régime riche en protéines (qui permettrait de compenser les pertes urinaires) était finalement inefficace pour corriger l'hypoalbuminémie (Mansy et al. 1989). De plus, un apport protéique plus important pourrait aggraver la protéinurie et augmenter l'hyperfiltration glomérulaire, et serait donc délétère. A l'inverse, les régimes pauvres en protéines (avec un taux protéique inférieur à 0,8 g/kg/j) auraient un léger effet anti-protéinurique (Giordano et al. 2001). Cependant, la fonte musculaire est fréquente chez les patients néphrotiques et un régime pauvre en protéines augmente le risque de malnutrition. Ainsi, en pratique, les études recommandent un apport en protéines compris entre 0,8 et 1 g/kg/j (De Seigneux, Martin 2009).

Concernant la gestion de l'hypercholestérolémie en médecine humaine, les patients présentant cette complication sont traités avec des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase, couramment appelés les « statines » uniquement dans les cas où cette complication perdure et devient chronique. Cependant, chez le chien atteint de SN, le traitement hypolipidémiant n'est pour le moment pas recommandé car l'athérosclérose est rare chez cette espèce et d'autres études doivent être menées afin de déterminer si la survie des chiens atteints de SN est améliorée lors qu'un traitement visant à réduire la concentration de cholestérol sérique est initié (M et al. 2005; Charlesworth, Gracey, Pussell 2008).

1.9. Temps de survie et facteurs pronostiques

La médiane de survie de notre étude (30 jours) est supérieure à celle de l'étude de Klosterman (12,5 jours) mais toutes deux confirment que le pronostic de cette affection est très sombre. Par ailleurs, l'azotémie semble être un facteur pronostic négatif : la médiane de survie est significativement réduite (six jours) chez les sujets azotémiques au moment du diagnostic par rapport à ceux non azotémiques. D'autres facteurs pronostiques sont évoqués dans la littérature tels que le RPCU, la DU ou encore l'albuminémie.

Des courbes de corrélation linéaire ont donc été réalisées à l'aide du logiciel R mais aucun résultat n'a été concluant du fait du nombre trop réduit de cas.

En médecine humaine, le pronostic est souvent moins sombre. Si le pronostic rénal est fréquemment engagé, ce n'est pas le cas du pronostic vital. En effet, les dialyses ainsi que les transplantations rénales sont régulièrement utilisées et permettent ainsi de palier à l'irréversibilité des lésions glomérulaires installées.

2. Bilan sur les similitudes et les différences entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire

Le tableau ci-dessous (tableau XIX) résume les similitudes ainsi que les différences concernant le SN chez l'homme et chez l'animal, de son diagnostic à son traitement.

	MEDECINE VETERINAIRE	MEDECINE HUMAINE
Définition	Syndrome <i>biologique</i> avec protéinurie massive, hypoalbuminémie (< 30 g/L) et hypercholestérolémie (> 300 mg/dL) et syndrome <i>clinique</i> avec œdèmes et épanchements	
Épidémiologie	Adultes (6 ans)	Adultes (incidence augmentant avec l'âge) Ou enfants entre 2 et 3 ans
Présentation clinique classique	Œdème des membres ou ascite	Œdème périorbitaire, labial/scrotal et des membres inférieurs. Œdèmes blancs, mous et symétriques.
Diagnostic positif	<u>Biochimie</u> : hypoalbuminémie et hypoprotéinémie <u>RPCU</u> : > 2 traduisant une glomérulopathie <u>Électrophorèse des protéines urinaires et sériques</u> Temps de coagulation inutiles.	<u>Biochimie</u> avec hypoalbuminémie : < 30 g/L <u>Protéinurie</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Adulte : > 3 g d'albumine /j • Enfant : > 50 mg/kg/j Électrophorèse des protéines plasmatiques non réalisée en pratique.
Biopsie	Recommandée mais peu réalisée en pratique car pronostic très sombre annoncé et manque de budget	Adulte : quasi-systématique (hors cas particulier) Enfant : très rare sauf en cas d'atypie.

TABLEAU XIX : LE SN EN MEDECINE VETERINAIRE VERSUS LE SN EN MEDECINE HUMAINE (1)

Diagnosics histologiques fréquents	Glomérulopathie membraneuse Amyloïdose rénale Glomérulonéphrite membranoproliférative	Enfant : SN à lésions glomérulaires minimales (LGM) Adulte : Glomérulonéphrite extra-membraneuse et LGM Causes secondaires très variées.
Maladies sous-jacentes	Pathologies inflammatoires chroniques diverses	(infectieuses, auto-immunes et néoplasiques) Cause toxique (médicaments)
Traitements	Traitement <u>symptomatique</u> : gestion des oedèmes, de la protéinurie, d'une éventuelle HT. <u>Traitement des complications</u> : thrombose particulièrement (<i>Antiaagrégation plaquettaire > anticoagulation</i>)	<u>Prévention et traitement des complications</u> : thromboses et infections (<i>Anticoagulation prophylactique (héparines fractionnées)</i>)
Pronostic	Sombre	Variable selon la cause. Même si pronostic rénal peut être mauvais, pronostic vital souvent non engagé.

TABLEAU XX : LE SN EN MEDECINE VETERINAIRE VERSUS LE SN EN MEDECINE HUMAINE (2)

3. Limites de l'étude

Les principales limites de cette étude sont le faible nombre de cas inclus et sa nature rétrospective conduisant à des biais dans la collection des informations (données incomplètes voir manquantes), au manque de standardisation dans la démarche diagnostique et thérapeutique et au manque de standardisation dans le suivi des variables.

En effet, l'étude rétrospective se base uniquement sur les informations disponibles sur le logiciel Clovis à travers les comptes-rendus et les analyses disponibles lorsque celles-ci ont été effectués au laboratoire de biochimie. Cependant, la majorité des cas inclus dans l'étude ont été initialement présentés au service de soins intensifs du Centre Hospitalier vétérinaire de VetAgro Sup. Or toutes les analyses effectuées dans ce service sont retranscrites dans les comptes-rendus par les étudiants sans être envoyées sur le logiciel Clovis. Ainsi, même si la structure des comptes-rendus est standardisée, les auteurs changent et le niveau de précision des informations n'est pas équivalente entre les consultations et les cas. Ainsi, les données des dossiers mentionnées dans les comptes-rendus Clovis sont parfois incomplètes (informations et valeurs) et tous les résultats des examens complémentaires ne figuraient pas dans l'onglet « Analyses » du dossier, ce qui a rendu l'exploitation des données difficile et imprécise. Il en est de même pour les résultats des échographies abdominales. Il est possible que le nombre de SN ait été sous-estimé en raison de données manquantes. Sans distinction entre une méconnaissance, un oubli de rédaction ou une absence vraie du signe clinique, nous avons exclu les individus pour lesquels un des quatre signes était absent au risque d'avoir sous-estimé le nombre de SN.

L'histopathologie par biopsie rénale fait partie de la démarche à suivre en cas de suspicion de SN afin d'affiner le traitement ainsi que le pronostic selon l'affection glomérulaire sous-jacente. Cependant, l'histologie n'a été réalisée que chez quatre individus sur 17. Parmi eux, une biopsie était de mauvaise qualité et n'a pas permis d'interprétation histopathologique et un compte-rendu d'histopathologie n'a pas pu être récupéré. Finalement, seuls deux comptes-rendus d'histologie ont pu être étudiés, ce qui fait trop peu de données à exploiter.

Cette faible proportion de diagnostics histologiques dans notre étude ne nous a pas permis d'établir de lien statistique entre les valeurs de RPCU (et d'autres anomalies biologiques telles que l'hypoprotéinémie, l'hypoalbuminémie par exemple) et le type de lésions glomérulaires associées ou entre le type de glomérulopathie et la durée de survie.

D'autre part, cette étude ne nous permet pas d'identifier de réels facteurs pronostiques car les rares sujets où un suivi a été possible, l'absence de protocoles standardisés concernant les examens de suivi et les traitements a empêché une exploitation et une comparaison des données.

Concernant l'efficacité des traitements mis en place, un biais statistique existe car la quasi-totalité des animaux non traités a été euthanasiée au moment du diagnostic. Ceci empêche donc d'attester de l'efficacité du traitement mis en place pour prolonger la survie des individus. Par ailleurs, la prescription d'immunosuppresseurs était possiblement inadaptée dans une proportion importante de cas, soit par défaut soit par excès en l'absence d'examen histologique. En effet, l'examen histologique était en faveur d'affections glomérulaires à médiation immune dans deux cas de l'étude mais il est tout à fait possible que chez les autres chiens la cause sous-jacente du SN n'ait pas été d'origine immune et ainsi que le traitement immunosuppresseur mis en place ait été inadéquat. Ainsi, il est impossible de conclure à une efficacité supérieure du mycophénolate par rapport à la prednisolone. La littérature vétérinaire évoque à plusieurs reprises l'intérêt d'une alimentation spéciale en cas de glomérulopathie. Il est compliqué de prouver l'efficacité de l'alimentation dans la prise en charge du SN par notre étude pour les raisons suivantes : trop peu de cas dans les sous-groupes étudiés et un suivi longitudinal sur des durées trop réduites.

Les durées de survie des cas de notre étude étaient très réduites. Il est cependant nécessaire de noter que celles-ci étaient peut-être sous-estimées en raison du nombre élevé de décisions de fin de vie prises au moment du diagnostic à cause du pronostic sombre annoncé par les cliniciens.

Une étude multicentrique serait intéressante afin de compléter celle-ci. L'intérêt principal serait d'obtenir un nombre de cas inclus plus important associé à un nombre de diagnostics histologiques plus élevé afin d'élaborer des sous-groupes avec des individus plus nombreux. Cela permettrait de renforcer la robustesse de l'étude statistique.

Enfin, une étude prospective serait idéale et permettrait de limiter les biais mais celle-ci est plus difficile à mettre en œuvre. L'idéal serait de s'intéresser notamment aux résultats histopathologiques et aux différentes réponses aux immunosuppresseurs afin d'élaborer un protocole standardisé de prise en charge du SN selon l'affection glomérulaire sous-jacente et affiner les pronostics annoncés aux propriétaires. En effet, chez le chien, ces derniers dépendent principalement de l'affection glomérulaire sous-jacente.

CONCLUSION

Le syndrome néphrotique est un syndrome rare chez le chien et, plus largement, en médecine vétérinaire, pour lequel la totalité des mécanismes n'est pas encore élucidée.

L'étude de ce syndrome nous renvoie à la fois à l'étude des glomérulopathies, aussi nombreuses et variées que complexes ainsi qu'à l'étude des glomérulonéphrites, impliquant le système immunitaire et ses mécanismes délicats. Ces affections suscitent de plus en plus d'intérêt en médecine vétérinaire, avec notamment l'élaboration d'une classification histopathologique propre au chien et reconnue comme valable, là où jusqu'alors une classification humaine était utilisée.

La pathogénie du SN renvoie donc à l'étude des affections glomérulaires pouvant, à elles seules, faire l'objet d'une étude bibliographique complète et dense. Aussi, cette dernière n'est pas totalement comprise et les signes biologiques et cliniques observés en cas de SN ne s'expliquent pas complètement, même si certaines hypothèses semblent progressivement faire plier les plus anciennes. La démarche diagnostic du SN n'est pas si aisée. En effet, même si les signes sont facilement reconnaissables et détectables à l'aide d'exams complémentaires simples et peu coûteux (numération formule sanguine et analyse d'urine par bandelette notamment), ils peuvent, en début d'évolution de la maladie, être présents de manière isolée ce qui complique la suspicion de SN. Le pronostic reste pour le moment sombre en l'absence de traitement curatif efficace et en raison du caractère irréversible de la plupart des lésions glomérulaires. Cependant, les biopsies rénales, de plus en plus utilisées, ainsi que l'usage de nouveaux traitements immunosuppresseurs tels que le mycophénolate permettent d'espérer une évolution progressive de la prise en charge de cette affection.

Le diagnostic de cette affection est, pour le moment, trop tardif. Ainsi, il semble nécessaire de sensibiliser les vétérinaires à la prise en charge précoce des protéinuries, afin de limiter la progression des lésions glomérulaires et de corriger ce retard dans le diagnostic du SN. Ceci passe donc par la réalisation d'analyses d'urines de routine permettant de détecter les protéinuries même asymptomatiques. Enfin, des travaux supplémentaires sont nécessaires à la fois en médecine humaine et vétérinaire afin de combler les lacunes dans la compréhension de l'hétérogénéité étiologique et de la diversité de l'évolution clinique de cette maladie complexe.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANDERS, Hans-Joachim, JAYNE, David R. W. et ROVIN, Brad H., 2016. Hurdles to the introduction of new therapies for immune-mediated kidney diseases. *Nature Reviews Nephrology*. avril 2016. Vol. 12, n° 4, pp. 205-216. DOI 10.1038/nrneph.2015.206.
- ARESU, L., MARTINI, V., BENALI, S.L., BROVIDA, C., CIANCIOLO, R.E., DALLA RIVA, R., TREZ, D., VAN DER LUGT, J.J., VAN DONGEN, A. et ZINI, E., 2017. European Veterinary Renal Pathology Service: A Survey Over a 7-Year Period (2008–2015). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 5, pp. 1459-1468. DOI 10.1111/jvim.14796.
- BADAR, Talha, D'SOUZA, Anita et HARI, Parameswaran, 2018. Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis. *F1000Research*. 2018. Vol. 7, pp. F1000 Faculty Rev-1348. DOI 10.12688/f1000research.15353.1.
- BAKRIS, George L., 2010. Dual RAAS blockade is desirable in kidney disease: Con. *Kidney International*. 2 septembre 2010. Vol. 78, n° 6, pp. 546-549. DOI 10.1038/ki.2010.226.
- BANYARD et HASSETT, 2001 The use of mycophenolate mofetil in the treatment of a case of immune-mediated glomerulonephritis in a dog. *Australian Veterinary Practitioner*, 31, 103.
- BAUMGARTNER, F., BORETTI, F. S. et GERBER, B., 2022. Prognostic factors in dogs with common causes of proteinuria. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 5 juillet 2022. Vol. 164, n° 7, pp. 525-533. DOI 10.17236/sat00362.
- BEHLING-KELLY, E., 2014. Serum Lipoprotein Changes in Dogs with Renal Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2014. Vol. 28, n° 6, pp. 1692-1698. DOI 10.1111/jvim.12450.
- BIEWENGA, W. J. et GRUYS, E., 1986. Proteinuria in the dog: a clinicopathological study in 51 proteinuric dogs. *Research in Veterinary Science*. septembre 1986. Vol. 41, n° 2, pp. 257-264.
- BOCHON, Benjamin, KOZUBSKA, Magdalena, SURYGALA, Grzegorz, WITKOWSKA, Agnieszka, KUŹNIEWICZ, Roman, GRZESZCZAK, Władysław et WYSTRYCHOWSKI, Grzegorz, 2019. Mesenchymal Stem Cells—Potential Applications in Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 18 mai 2019. Vol. 20, n° 10, pp. 2462. DOI 10.3390/ijms20102462.
- BOWLES, M. H. et MOSIER, D. A., 1992. Renal amyloidosis in a family of beagles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 août 1992. Vol. 201, n° 4, pp. 569-574.
- CARTER, A. J. et VAN HEERDEN, J., 1994. Aortic thrombosis in a dog with glomerulonephritis. *Journal of the South African Veterinary Association*. décembre 1994. Vol. 65, n° 4, pp. 189-192.
- CC, Wei, IW, Yu, HW, Lin et AC, Tsai, 2012. Occurrence of infection among children with

nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrology (Carlton, Vic.)* [en ligne]. novembre 2012. Vol. 17, n° 8. [Consulté le 12 septembre 2023]. DOI 10.1111/j.1440-1797.2012.01650.x. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882426/>

CENTER, S. A., SMITH, C. A., WILKINSON, E., ERB, H. N. et LEWIS, R. M., 1987. Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in the dog: 41 cases (1975-1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1987. Vol. 190, n° 1, pp. 81-90.

CENTER, S. A., WILKINSON, E., SMITH, C. A., ERB, H. et LEWIS, R. M., 1985. 24-Hour urine protein/creatinine ratio in dogs with protein-losing nephropathies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 octobre 1985. Vol. 187, n° 8, pp. 820-824.

CHARLESWORTH, John A., GRACEY, David M. et PUSSELL, Bruce A., 2008. Adult nephrotic syndrome: non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. février 2008. Vol. 13, n° 1, pp. 45-50. DOI 10.1111/j.1440-1797.2007.00890.x.

CHOI, Eun-wha et LEE, Chang-woo, 2004. Development of Canine Nephrotic Syndrome Model. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2004. Vol. 66, n° 2, pp. 169-174. DOI 10.1292/jvms.66.169.

CIANCIOLO, R. E., MOHR, F. C., ARESU, L., BROWN, C. A., JAMES, C., JANSEN, J. H., SPANGLER, W. L., VAN DER LUGT, J. J., KASS, P. H., BROVIDA, C., COWGILL, L. D., HEIENE, R., POLZIN, D. J., SYME, H., VADEN, S. L., VAN DONGEN, A. M. et LEES, G. E., 2016. World Small Animal Veterinary Association Renal Pathology Initiative: Classification of Glomerular Diseases in Dogs. *Veterinary Pathology*. janvier 2016. Vol. 53, n° 1, pp. 113-135. DOI 10.1177/0300985815579996.

CLEMENTS, C. A., ROGERS, K. S., GREEN, R. A. et LOY, J. K., 1995. Splenic vein thrombosis resulting in acute anemia: an unusual manifestation of nephrotic syndrome in a Chinese shar pei with reactive amyloidosis. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1995. Vol. 31, n° 5, pp. 411-415. DOI 10.5326/15473317-31-5-411.

CODNER, E. C., CACECI, T., SAUNDERS, G. K., SMITH, C. A., ROBERTSON, J. L., MARTIN, R. A. et TROY, G. C., 1992. Investigation of glomerular lesions in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 1992. Vol. 53, n° 12, pp. 2286-2291.

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

COTARD J.-P., 1993. *Néphrologie et urologie du chien et du chat*. Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux.

DE SEIGNEUX, S. et MARTIN, P. Y., 2009. Management of patients with nephrotic

syndrome. *Swiss Medical Weekly*. 25 juillet 2009. Vol. 139, n° 29-30, pp. 416-422. DOI 10.4414/smw.2009.12477.

DESCHAMPS JY, 2001. Le syndrome néphrotique chez le chien et le chat. *Le Point Vétérinaire*. 2001. pp. 80-87.

DEVINE, Lauren et POLZIN, David J., 2016. Presumed masitinib-induced nephrotic syndrome and azotemia in a dog. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*. juillet 2016. Vol. 57, n° 7, pp. 752-756.

DIBARTOLA, S. P., SPAULDING, G. L., CHEW, D. J. et LEWIS, R. M., 1980. Urinary protein excretion and immunopathologic findings in dogs with glomerular disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 1980. Vol. 177, n° 1, pp. 73-77.

DIBARTOLA, S. P., TARR, M. J., PARKER, A. T., POWERS, J. D. et PULTZ, J. A., 1989. Clinicopathologic findings in dogs with renal amyloidosis: 59 cases (1976-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 195, n° 3, pp. 358-364.

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

DOUCET, Alain, FAVRE, Guillaume et DESCHÊNES, Georges, 2007. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatric Nephrology*. décembre 2007. Vol. 22, n° 12, pp. 1983-1990. DOI 10.1007/s00467-007-0521-3.

ETTINGER, Stephen J., FELDMAN, Edward C. et CÔTÉ, Etienne (éd.), 2017. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. Eighth edition. St. Louis, Missouri : Elsevier. ISBN 978-0-323-31239-4.

FAUCHER MATHIEU, Le Point, 2016. Urologie - Néphrologie du chien et du chat - NSC201611. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 2016. [Consulté le 28 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/boutique/livres/urologie-nephrologie-du-chien-et-du-chat.html>

FRANKLIN, T J et COOK, Jennifer M., 1969. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochemical Journal*. 1 juillet 1969. Vol. 113, n° 3, pp. 515-524. DOI 10.1042/bj1130515.

GIORDANO, Mauro, DE FEO, Pierpaolo, LUCIDI, Paola, DEPASCALE, Emanuela, GIORDANO, Gelsomina, CIRILLO, Domenico, DARDO, Giuseppe, SIGMORELLI, Salvatore Santo et CASTELLINO, Pietro, 2001. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney International*. juillet 2001. Vol. 60, n° 1, pp. 235-242. DOI 10.1046/j.1523-1755.2001.00791.x.

GOUJON Isabelle, 2003. *Le syndrome néphrotique chez le chien et le chat : étude bibliographique*. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes : faculté de médecine.

GRAUER, G. F., 2005. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. *Journal of Small Animal Practice*. octobre 2005. Vol. 46, n° 10, pp. 469-478. DOI 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00275.x.

GRAUER, G. F., CULHAM, C. A., DUBIELZIG, R. R., LONGHOFER, S. L. et GRIEVE, R. B., 1989. Experimental *Dirofilaria immitis*-associated glomerulonephritis induced in part by in situ formation of immune complexes in the glomerular capillary wall. *The Journal of Parasitology*. août 1989. Vol. 75, n° 4, pp. 585-593.

GRAUER, Gregory F., 2005. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mai 2005. Vol. 35, n° 3, pp. 581-596. DOI 10.1016/j.cvsm.2004.12.013.

GRAUER, Gregory F., GRECO, Deborah S., GETZY, David M., COWGILL, Larry D., VADEN, Shelly L., CHEW, Dennis J., POLZIN, David J. et BARSANTI, Jeanne A., 2000. Effects of Enalapril versus Placebo as a Treatment for Canine Idiopathic Glomerulonephritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2000. Vol. 14, n° 5, pp. 526-533. DOI 10.1111/j.1939-1676.2000.tb02271.x.

GREEN, R. A. et KABEL, A. L., 1982. Hypercoagulable state in three dogs with nephrotic syndrome: role of acquired antithrombin III deficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 novembre 1982. Vol. 181, n° 9, pp. 914-917.

GREEN, R. A., RUSSO, E. A., GREENE, R. T. et KABEL, A. L., 1985. Hypoalbuminemia-related platelet hypersensitivity in two dogs with nephrotic syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mars 1985. Vol. 186, n° 5, pp. 485-488.

GUZERA, Maciej, SZULC-DĄBROWSKA, Lidia, CYWIŃSKA, Anna, ARCHER, Joy et WINNICKA, Anna, 2016. In Vitro Influence of Mycophenolic Acid on Selected Parameters of Stimulated Peripheral Canine Lymphocytes. BAYRY, Jagadeesh (éd.), *PLOS ONE*. 3 mai 2016. Vol. 11, n° 5, pp. e0154429. DOI 10.1371/journal.pone.0154429.

HOOD, Jennifer C., SAVIGE, Judy, SEYMOUR, Anthony E., DOWLING, John, MARTINELLO, Paul, COLVILLE, Deb, SINCLAIR, Roger, NAITO, Ichiro, JENNINGS, Glenn et HUXTABLE, Clive, 2000. Ultrastructural appearance of renal and other basement membranes in the bull terrier model of autosomal dominant hereditary nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 août 2000. Vol. 36, n° 2, pp. 378-391. DOI 10.1053/ajkd.2000.8989.

ICHIKAWA, I, RENNKE, H G, HOYER, J R, BADR, K F, SCHOR, N, TROY, J L, LECHENE, C P et BRENNER, B M, 1983. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 1 janvier 1983. Vol. 71, n° 1, pp. 91-103. DOI 10.1172/JCI110756.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST OF KIDNEY, 2023. IRIS Staging of CKD. [en ligne]. 2023. [Consulté le 22 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>

IRIS CANINE GN STUDY GROUP DIAGNOSIS SUBGROUP, LITTMAN, M.P., DAMINET, S., GRAUER, G.F., LEES, G.E. et VAN DONGEN, A.M., 2013. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2013. Vol. 27, pp. S19-S26. DOI 10.1111/jvim.12223.

IRIS CANINE GN STUDY GROUP ESTABLISHED PATHOLOGY SUBGROUP, SEGEV, G., COWGILL, L. D., HEIENE, R., LABATO, M. A. et POLZIN, D. J., 2013. Consensus recommendations for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease based on established pathology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013. Vol. 27 Suppl 1, pp. S44-54. DOI 10.1111/jvim.12228.

IRIS CANINE GN STUDY SUBGROUP ON IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY ABSENT A PATHOLOGIC DIAGNOSIS, PRESSLER, B., VADEN, S., GERBER, B., LANGSTON, C. et POLZIN, D., 2013. Consensus Guidelines for Immunosuppressive Treatment of Dogs with Glomerular Disease Absent a Pathologic Diagnosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2013. Vol. 27, pp. S55-S59. DOI 10.1111/jvim.12222.

JAENKE, R. S. et ALLEN, T. A., 1986. Membranous Nephropathy in the Dog. *Veterinary Pathology*. novembre 1986. Vol. 23, n° 6, pp. 718-733. DOI 10.1177/030098588602300611.

JIN, Y, SON, Y, OH, T et BAE, S, 2022. Combination of immunosuppressive drugs and allogeneic stem cell treatment in a dog with suspected nephrotic syndrome. *Veterinární medicína*. 15 septembre 2022. Vol. 67, n° 9, pp. 492-496. DOI 10.17221/115/2021-VETMED.

KAYSEN, George A. et DE SAIN-VAN DER VELDEN, Monique G.M., 1999. New insights into lipid metabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney International*. juillet 1999. Vol. 56, pp. S18-S21. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.07105.x.

KIM, Soo Wan, FRØKIÆR, Jørgen et NIELSEN, Søren, 2007. Pathogenesis of oedema in nephrotic syndrome: Role of epithelial sodium channel. *Nephrology*. décembre 2007. Vol. 12, n° s3, pp. S8-S10. DOI 10.1111/j.1440-1797.2007.00874.x.

KLOSTERMAN, Emily S. et PRESSLER, Barrak M., 2011. Nephrotic Syndrome in Dogs: Clinical Features and Evidence-Based Treatment Considerations. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2011. Vol. 26, n° 3, pp. 135-142. DOI 10.1053/j.tcam.2011.04.004.

KLOSTERMAN, E.S., MOORE, G.E., DE BRITO GALVAO, J.F., DIBARTOLA, S.P., GROMAN, R.P., WHITTEMORE, J.C., VADEN, S.L., HARRIS, T.L., BYRON, J.K., DOWLING, S.R., GRANT, D.C., GRAUER, G.F. et PRESSLER, B.M., 2011. Comparison of Signalment, Clinicopathologic Findings, Histologic Diagnosis, and Prognosis in Dogs with Glomerular Disease with or without Nephrotic Syndrome: Nephrotic Syndrome in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2011. Vol. 25, n° 2, pp. 206-214. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0669.x.

KLOTSMAN, Michael, SATHYAN, Gayatri, ANDERSON, Wayne H., GARDEN, Oliver A.

et SHIVANAND, Padmaja, 2019. Mycophenolic acid in patients with immune-mediated inflammatory diseases: From humans to dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. mars 2019. Vol. 42, n° 2, pp. 127-138. DOI 10.1111/jvp.12731.

KODE, Jyoti A., MUKHERJEE, Shayanti, JOGLEKAR, Mugdha V. et HARDIKAR, Anandwardhan A., 2009. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. *Cytotherapy*. janvier 2009. Vol. 11, n° 4, pp. 377-391. DOI 10.1080/14653240903080367.

KOEMAN, J. P., BIEWENGA, W. J. et GRUYS, E., 1987. Proteinuria in the dog: a pathomorphological study of 51 proteinuric dogs. *Research in Veterinary Science*. novembre 1987. Vol. 43, n° 3, pp. 367-378.

KOHNKEN, Rebecca A., AMERMAN, Hayley, BROWN, Cathy A., FURROW, Eva, LEES, George E. et CIANCIOLO, Rachel E., 2017. Glomerular Lipidosis in Dogs. *Veterinary pathology*. septembre 2017. Vol. 54, n° 5, pp. 795-801. DOI 10.1177/0300985817709889.

KRONENBERG, Florian, 2005. Dyslipidemia and nephrotic syndrome: Recent advances. *Journal of Renal Nutrition*. avril 2005. Vol. 15, n° 2, pp. 195-203. DOI 10.1053/j.jrn.2004.10.003.

LANGMAN, Loralie J., LEGATT, Donald F., HALLORAN, Phillip F. et YATSCOFF, Randall W., 1996. PHARMACODYNAMIC ASSESSMENT OF MYCOPHENOLIC ACID-INDUCED IMMUNOSUPPRESSION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. *Transplantation*. 15 septembre 1996. Vol. 62, n° 5, pp. 666.

LANORE D, 1989. Le syndrome néphrotique du chien : éléments sémiologiques et suivi clinique de 5 cas. . 1989. N° 3, pp. 359-367.

LEE, 2017. Mesenchymal Stem Cells Contribute to Improvement of Renal Function in a Canine Kidney Injury Model. *In Vivo* [en ligne]. 5 novembre 2017. Vol. 31, n° 6. [Consulté le 30 mars 2023]. DOI 10.21873/invivo.11177. Disponible à l'adresse : <http://iv.iiarjournals.org/content/31/6/1115.abstract>

LEE, Hong Kyung, KIM, Ki Hun, KIM, Hyung Sook, KIM, Ji Sung, LEE, Jae Hee, JI, Ayoung, KIM, Kyung Suk, LEE, Tae Yong, CHANG, In Young, BAE, Sang-Cheol, HONG, Jin Tae, KIM, Youngsoo et HAN, Sang-Bae, 2018. Effect of a Combination of Prednisone or Mycophenolate Mofetil and Mesenchymal Stem Cells on Lupus Symptoms in MRL *Fas*^{lpr} Mice. *Stem Cells International*. 3 juillet 2018. Vol. 2018, pp. 1-10. DOI 10.1155/2018/4273107.

LEES, George E., BROWN, Scott A., ELLIOTT, Jonathan, GRAUER, Gregory F. et VADEN, Shelly L., 2005. Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2005. Vol. 19, n° 3, pp. 377-385. DOI 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02713.x.

LEES, George E., CIANCIOLO, Rachel E. et CLUBB, Fred J., 2011. Renal Biopsy and

Pathologic Evaluation of Glomerular Disease. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2011. Vol. 26, n° 3, pp. 143-153. DOI 10.1053/j.tcam.2011.04.006.

LEROY, J., 2006. *Comparaison des tests de dépistage rapide et de la mesure de la protéinurie chez le chien* [en ligne]. Thèse. Toulouse : Thèse de Doctorat Vétérinaire (Toulouse). Disponible à l'adresse : <http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=9&record=19376612124911948949>

LEWIS, David M., TOOKE, John E., BEAMAN, Martin, GAMBLE, John et SHORE, Angela C., 1998. Peripheral microvascular parameters in the nephrotic syndrome. *Kidney International*. octobre 1998. Vol. 54, n° 4, pp. 1261-1266. DOI 10.1046/j.1523-1755.1998.00100.x.

LEWIS, R. M. et HATHAWAY, J. E., 1967. Canine systemic lupus erythematosus; presenting with symmetrical polyarthritis. *The Journal of Small Animal Practice*. mai 1967. Vol. 8, n° 5, pp. 273-284. DOI 10.1111/j.1748-5827.1967.tb04551.x.

LITTMAN, Meryl P., 2011. Protein-losing Nephropathy in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. janvier 2011. Vol. 41, n° 1, pp. 31-62. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.09.006.

LITTMAN, Meryl P., 2015. Emerging perspectives on hereditary glomerulopathies in canines. *Advances in Genomics and Genetics*. avril 2015. pp. 179. DOI 10.2147/AGG.S65965.

LORBACH, Sarah K., HOKAMP, Jessica A., QUIMBY, Jessica M. et CIANCIOLO, Rachel E., 2020. Clinicopathologic characteristics, pathology, and prognosis of 77 dogs with focal segmental glomerulosclerosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2020. Vol. 34, n° 5, pp. 1948-1956. DOI 10.1111/jvim.15837.

MANSY, H., GOODSHIP, T. H. J., TAPSON, J. S., HARTLEY, G. H., KEAVEY, Pauline et WILKINSON, R., 1989. Effect of a High Protein Diet in Patients with the Nephrotic Syndrome. *Clinical Science*. 1 octobre 1989. Vol. 77, n° 4, pp. 445-451. DOI 10.1042/cs0770445.

MOORE, Frances M., BRUM, Susan L. et BROWN, Lynne, 1991. Urine protein determination in dogs and cats: comparison of dipstick and sulfasalicylic acid procedures. *Veterinary Clinical Pathology*. 1991. Vol. 20, n° 4, pp. 95-97. DOI 10.1111/j.1939-165x.1991.tb00865.x.

PAGÈS JP et TROUILLET JL, 1985. Les protéinuries. 1985. pp. 585-595.

PÉREZ-MERINO, E.M., USÓN-CASAÚS, J.M., DUQUE-CARRASCO, J., ZARAGOZA-BAYLE, C., MARIÑAS-PARDO, L., HERMIDA-PRIETO, M., VILAFRANCA-COMPTE, M., BARRERA-CHACÓN, R. et GUALTIERI, M., 2015. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Endoscopic and histological outcomes. *The Veterinary Journal*. décembre 2015. Vol. 206, n° 3, pp. 391-397. DOI 10.1016/j.tvjl.2015.07.023.

POLITANO, Seth Anthony, COLBERT, Gates B. et HAMIDUZZAMAN, Nida, 2020. Nephrotic Syndrome. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 1 décembre 2020. Vol. 47, n° 4, pp. 597-613. DOI 10.1016/j.pop.2020.08.002.

QUIMBY, Jessica M, WEBB, Tracy L, HABENICHT, Lauren M et DOW, Steven W, 2013. Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: results of three sequential pilot studies. *Stem Cell Research & Therapy*. juin 2013. Vol. 4, n° 2, pp. 48. DOI 10.1186/scrt198.

RACHEL, Cianciolo, BROWN, Cathy, MOHR, Charles, NABITY, Mary, MCLELAND, Shannon, ARESU, Luca, BENALI, Silvia, SPANGLER, Bill et LEES, George, 2018. Atlas of Renal Lesions in Proteinuric Dogs. . 2018. pp. 337.

REUSCH, C., HOERAUF, A., LECHNER, J., KIRSCH, M., LEUTERER, G., MINKUS, G. et BREM, G., 1994. A new familial glomerulonephropathy in Bernese mountain dogs. *The Veterinary Record*. 16 avril 1994. Vol. 134, n° 16, pp. 411-415. DOI 10.1136/vr.134.16.411.

RITT, M. G., ROGERS, K. S. et THOMAS, J. S., 1997. Nephrotic syndrome resulting in thromboembolic disease and disseminated intravascular coagulation in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1997. Vol. 33, n° 5, pp. 385-391. DOI 10.5326/15473317-33-5-385.

RODRÍGUEZ-ITURBE, Bernardo, HERRERA-ACOSTA, Jaime et JOHNSON, Richard J., 2002. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney International*. octobre 2002. Vol. 62, n° 4, pp. 1379-1384. DOI 10.1111/j.1523-1755.2002.kid561.x.

RONDON-BERRIOS, H., 2011. [New insights into the pathophysiology of oedema in nephrotic syndrome]. *Nefrologia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia*. 2011. Vol. 31, n° 2, pp. 148-154. DOI 10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10724.

ROSTOKER, Guy, BEHAR, Abraham et LAGRUE, Gilbert, 2000. Vascular Hyperpermeability in Nephrotic Edema. *Nephron*. 2000. Vol. 85, n° 3, pp. 194-200. DOI 10.1159/000045661.

SALA, Carla, BEDOGNA, Valeria, GAMMARO, Linda, VALVO, Enrico, DEL BO, Alberto et MORGANTI, Alberto, 2004. Central role of vasopressin in sodium/water retention in hypo- and hypervolemic nephrotic patients: a unifying hypothesis. *Journal of Nephrology*. 2004. Vol. 17, n° 5, pp. 653-657.

SCHNEIDER, Natália, GONÇALVES, Fabiany da Costa, PINTO, Fernanda Otesbelgue, LOPEZ, Patrícia Luciana da Costa, ARAÚJO, Anelise Bergmann, PFAFFENSELLER, Bianca, PASSOS, Eduardo Pandolfi, CIRNE-LIMA, Elizabeth Obino, MEURER, Luíse, LAMERS, Marcelo Lazzaron et PAZ, Ana Helena, 2015. Dexamethasone and Azathioprine Promote Cytoskeletal Changes and Affect Mesenchymal Stem Cell Migratory Behavior. GENETOS, Damian Christopher (éd.), *PLOS ONE*. 10 mars 2015. Vol. 10, n° 3, pp. e0120538. DOI 10.1371/journal.pone.0120538.

SCHNEIDER, S.M., CIANCIOLO, R.E., NABITY, M.B., CLUBB, F.J., BROWN, C.A. et LEES, G.E., 2013. Prevalence of Immune-Complex Glomerulonephritides in Dogs Biopsied for Suspected Glomerular Disease: 501 Cases (2007-2012). *Journal of Veterinary Internal*

Medicine. novembre 2013. Vol. 27, pp. S67-S75. DOI 10.1111/jvim.12247.

SCHRIER, Robert W. et FASSETT, Robert G., 1998. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney International*. mai 1998. Vol. 53, n° 5, pp. 1111-1117. DOI 10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x.

SLAUSON, D. O., GRIBBLE, D. H. et RUSSELL, S. W., 1970. A clinicopathological study of renal amyloidosis in dogs. *Journal of Comparative Pathology*. avril 1970. Vol. 80, n° 2, pp. 335-343. DOI 10.1016/0021-9975(70)90104-0.

SVENNINGSSEN, Per, BISTRUP, Claus, FRIIS, Ulla G., BERTOGLIO, Marko, HAERTEIS, Silke, KRUEGER, Bettina, STUBBE, Jane, JENSEN, Ole Nørregaard, THIESSON, Helle C., UHRENHOLT, Torben R., JESPERSEN, Bente, JENSEN, Boye L., KORBMACHER, Christoph et SKØTT, Ole, 2009. Plasmin in Nephrotic Urine Activates the Epithelial Sodium Channel. *Journal of the American Society of Nephrology*. février 2009. Vol. 20, n° 2, pp. 299-310. DOI 10.1681/ASN.2008040364.

VADEN, Shelly L., 2011. Glomerular Disease. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2011. Vol. 26, n° 3, pp. 128-134. DOI 10.1053/j.tcam.2011.04.003.

VADEN, Shelly L., BREITSCHWERDT, Edward B., ARMSTRONG, P. Jane, CORREA, Maria T., BROWN, Cathy, POLZIN, David J., BRACE, James J., DIBARTOLA, Stephen P., BARSANTI, Jeanne A., CROWELL, Wayne, JANS, Heather, DIMSKI, Donna S. et BARTGES, Joseph, 1995. The Effects of Cyclosporine Versus Standard Care in Dogs With Naturally Occurring Glomerulonephritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 1995. Vol. 9, n° 4, pp. 259-266. DOI 10.1111/j.1939-1676.1995.tb01077.x.

VADEN, Shelly L., LEVINE, Jay F., LEES, George E., GROMAN, Reid P., GRAUER, Gregory F. et FORRESTER, S. Dru, 2005. Renal biopsy: a retrospective study of methods and complications in 283 dogs and 65 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005. Vol. 19, n° 6, pp. 794-801. DOI 10.1892/0891-6640(2005)19[794:rbarso]2.0.co;2.

VAN DEN BERG, José G. et WEENING, Jan J., 2004. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Science*. 1 août 2004. Vol. 107, n° 2, pp. 125-136. DOI 10.1042/CS20040095.

VAZIRI, Nosratola D., 2016. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney International*. juillet 2016. Vol. 90, n° 1, pp. 41-52. DOI 10.1016/j.kint.2016.02.026.

VESSIERES, F., CIANCIOLO, R. E., GKOKA, Z. G., KISIELEWICZ, C., BAZELLE, J., SETH, M., ADAM, F. H., MATIASOVIC, M., ARESU, L., JEPSON, R. E. et WALKER, D. J., 2019. Occurrence, management and outcome of immune-complex glomerulonephritis in dogs with suspected glomerulopathy in the UK. *Journal of Small Animal Practice*. novembre 2019. Vol. 60, n° 11, pp. 683-690. DOI 10.1111/jsap.13065.

VILAFRANCA, M., FERRER, L., WOHLSEIN, P. et TRAUTWEIN, G., 1994. Participation

of monocytes and macrophages in canine glomerular disease. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A.* décembre 1994. Vol. 41, n° 10, pp. 770-779. DOI 10.1111/j.1439-0442.1994.tb00148.x.

VILAFRANCA, M., WOHLSEIN, P., LEOPOLD-TEMMLER, B. et TRAUTWEIN, G., 1993. A canine nephropathy resembling minimal change nephrotic syndrome in man. *Journal of Comparative Pathology.* octobre 1993. Vol. 109, n° 3, pp. 271-280. DOI 10.1016/s0021-9975(08)80252-6.

WATSON, A. D. J., 1971. THE NEPHROTIC SYNDROME DUE TO RENAL AMYLOIDOSIS IN A DOG. *Australian Veterinary Journal.* août 1971. Vol. 47, n° 8, pp. 398-401. DOI 10.1111/j.1751-0813.1971.tb09224.x.

WESTERMARK, Per, 2012. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? *Upsala Journal of Medical Sciences.* mai 2012. Vol. 117, n° 2, pp. 244-250. DOI 10.3109/03009734.2012.654861.

WHITLEY, N. T. et DAY, M. J., 2011. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *Journal of Small Animal Practice.* février 2011. Vol. 52, n° 2, pp. 70-85. DOI 10.1111/j.1748-5827.2011.01024.x.

WOLDEMESKEL, Moges, 2012. A Concise Review of Amyloidosis in Animals. *Veterinary Medicine International.* 15 mars 2012. Vol. 2012, pp. e427296. DOI 10.1155/2012/427296.

ZACCHIA, Miriam, TREPICCIONE, Francesco, MORELLI, Franco, PANI, Antonello et CAPASSO, Giovambattista, 2008. Nephrotic syndrome: new concepts in the pathophysiology of sodium retention. *Journal of Nephrology.* 2008. Vol. 21, n° 6, pp. 836-842.

ZARAGOZA, C., BARRERA, R., CENTENO, F., TAPIA, J. A. et MAÑÉ, M. C., 2003. Characterization of Renal Damage in Canine Leptospirosis by Sodium Dodecyl Sulphate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS–PAGE) and Western Blotting of the Urinary Proteins. *Journal of Comparative Pathology.* 1 août 2003. Vol. 129, n° 2, pp. 169-178. DOI 10.1016/S0021-9975(03)00029-X.

ZINI, Eric, BONFANTI, Ugo et ZATELLI, Andrea, 2004. Diagnostic relevance of qualitative proteinuria evaluated by use of sodium dodecyl sulfate-agarose gel electrophoresis and comparison with renal histologic findings in dogs. *American Journal of Veterinary Research.* 1 juillet 2004. Vol. 65, n° 7, pp. 964-971. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.964.

LE SYNDROME NEPHROTIQUE DU CHIEN : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ETUDE DES CAS RENCONTRES AU CHUVAC DE VETAGRO SUP DE 2008 A 2022.

Auteur

BLANC Louise

Résumé

Le syndrome néphrotique est une affection rare chez le chien qui se caractérise par une protéinurie massive, une hypoalbuminémie, une hypercholestérolémie ainsi que par des œdèmes et /ou des épanchements. Il est la conséquence de lésions glomérulaires altérant le filtre glomérulaire et conduisant ainsi à un défaut dans la filtration rénale. Les mécanismes conduisant aux signes biologiques et cliniques observés en cas de syndrome néphrotique ne sont pas entièrement élucidés même si de certaines hypothèses semblent progressivement s'affirmer. L'apparition d'œdèmes déclives accompagnés d'une dysorexie et d'un abattement constituent les signaux d'alerte de cette affection. Le diagnostic de certitude passe par la mise en évidence d'une protéinurie massive accompagnée d'une hypoalbuminémie, d'une hypercholestérolémie et de lésions glomérulaires observables après biopsie rénale. Le pronostic demeure sombre en l'absence de traitement curatif efficace et en raison du caractère irréversible de la plupart des lésions glomérulaires. Cependant, l'usage de nouveaux traitements immunosuppresseurs combinés à d'autres traitements médicaux permet d'espérer une évolution du pronostic de cette affection. L'étude rétrospective menée au sein du CHUVAC révèle des tendances similaires à la littérature concernant l'épidémiologie, la clinique et le pronostic de ce syndrome mais la prise en charge et les traitements mis en place n'étaient pas toujours en accord avec les recommandations de la littérature.

Mots-clés

Syndrome néphrotique, Protéinurie, Hypoalbuminémie, Œdème, Glomérulopathie, Chien

Jury

Président du jury	:	Pr	JUILLARD Laurent
Directeur de thèse	:	Pr	CADORE Jean-Luc
2ème assesseur	:	Dr	HUGONNARD Marine
Membre invité	:	Dr	MOUROU Kévin