

Données actuelles concernant la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale, une nouvelle maladie émergente au Royaume Uni ?

Auteur : Renger, Cécile

Promoteur(s) : Desmecht, Daniel

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2019-2020

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/9693>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**Données actuelles concernant la
vasculopathie cutanée et glomérulaire
rénale, une nouvelle maladie émergente
au Royaume Uni ?**

**Current data on cutaneous and renal glomerular
vasculopathy, a new emerging disease in the
United Kingdom?**

Cécile Renger

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2019-2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Données actuelles concernant la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale, une nouvelle maladie émergente au Royaume Uni ?

Current data on cutaneous and renal glomerular vasculopathy, a new emerging disease in the United Kingdom?

Cécile Renger

Tuteur : Professeur Desmecht Daniel

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2019-2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Données actuelles concernant la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale, une nouvelle maladie émergente au Royaume Uni ?

Objectif du travail

L'objectif de ce travail est de rassembler l'ensemble des données concernant la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale chez le chien présente dans la littérature, dans le but d'éclairer les cliniciens quant à la conduite à tenir face à cette maladie potentiellement émergente.

Résumé

La vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale anciennement surnommée « Alabama Rot » ou encore « Greenetrack Disease » apparaît aux alentours des années 1980 aux États Unis et n'affecte à ce moment-là que des lévriers de course. Elle a ensuite été reconnue avec une prévalence apparemment croissante au Royaume Uni depuis 2012, où le nombre de cas diagnostiqués dépasserait les 160 chiens à l'heure actuelle. L'étiologie de cette pathologie reste encore inconnue et s'étend maintenant à un large éventail de races de chiens. La plupart des cas présentent des lésions cutanées érosives et ulcérées sur le ventre, les membres principalement les postérieurs, la cavité buccale ou encore le museau, tandis que certains souffrent également d'anorexie, de vomissements, de léthargie ou d'hypothermie. En revanche un certain nombre de patients développeront ensuite une insuffisance rénale aiguë. Les lésions histopathologiques rénales et cutanées observées sont compatibles avec une microangiopathie thrombotique. La gestion des plaies, la surveillance de l'état volémique et la mise en place d'une fluidothérapie par voie intraveineuse en cas d'insuffisance rénale aiguë sont primordiales pour le traitement de ces patients. Le pronostic des chiens développant une insuffisance rénale est sombre, ainsi le taux de mortalité peut être très élevé. Malheureusement, la difficulté de confirmer le diagnostic sans histopathologie rénale a entravé les efforts pour mieux comprendre l'incidence et la prévalence réelles de cette vasculopathie.

Current data on cutaneous and renal glomerular vasculopathy, a new emerging disease in the United Kingdom?

Aim of the Work

Following a detailed review of the scientific literature, this work was made to gather up to date informations on the cutaneous and renal glomerular vasculopathy in order to support clinicians with appropriate guidelines to face this potentially emerging disease.

Summary

Cutaneous and renal glomerular vasculopathy previously known as “Alabama rot” or “Greenetrack Disease” is a disease which was first seen in dogs in the 1980s in the United States affecting first mainly greyhound racing dogs. It has been recognized throughout the United Kingdom with an increased prevalence since 2012, where 160 dogs have been confirmed with AR so far. The etiology at this time still remains unknown but the disease hit now a wide range of dog breeds. Most dogs show erosive and ulcerative skin lesions on the belly, the limbs (mostly the hind legs), the muzzle or in the oral cavity. Anorexia, vomiting, lethargy and hypothermia are other frequently seen symptoms. Others will suffer from an acute renal failure. Observed skin and renal histopathological lesions are related to thrombotic microangiopathy. An appropriate wound management, accurate patient volume status monitoring and early implementation of an intravenous fluidotherapy in case of sudden kidney failure are vital measures for a prompt treatment. The disease carries a poor prognosis when acute renal failure develops therefore mortality rate is high. Investigations are ongoing but the complexity of the diagnosis without access to histopathology made the real incidence and prevalence of this vasculopathy difficult to appreciate.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Desmecht, mon promoteur, pour son aide, sa disponibilité, sa réactivité ainsi que ses précieux conseils lors de la réalisation de ce travail.

Je tiens ensuite à remercier ma maman pour le soutien inconditionnel dont elle a fait preuve tout au long de mes études ainsi que pour toute la force, l'exemple et la fierté qu'elle m'apporte.

Un énorme merci à mes grands-parents, Mado et Papou ainsi qu'à mon frère Hadrien pour tout ce qu'ils ont fait pour moi jusqu'à aujourd'hui.

Un énorme merci à Amand pour toute la stabilité et le bonheur qu'il m'apporte au quotidien.

Un grand merci également à Monique et Dominique pour leurs encouragements et leurs nombreuses visites au grand Chêne.

Un remerciement particulier encore une fois à Mado pour les nombreuses relectures de ce travail ainsi qu'à Olivier de m'avoir aidé pour les traductions en anglais.

Je tiens également à remercier mes amis Marine, Aglaé, Florent, Marie, Martin, Axelle, Maxime, Tom, Bénédicte, Salomé, ainsi que les « MG » Juliette, Clémence, Astrid, Clémence, Lois et Coline pour tous ces moments de bonheurs, de joies, de pleurs et surtout de fêtes.

Merci à tous mes colocataires pour leur bonne humeur au quotidien.

Merci à tout le FMK 2019 pour ces trois semaines de folies ainsi qu'à mes fillots, Coralie, Duncan, Estelle, Marion, Noa, et Thibault d'être aussi parfaits.

Merci à tout le groupe 18 pour m'avoir offert une année de GMV2 bien trop fun.

Merci aux comités Culture 2016, 2017 et 2018 pour tous ces bons moments parfaits.

Et enfin merci à tous les copains que je n'ai pas pu citer ici mais qui se reconnaîtront pour avoir partagé d'excellents moments ensemble durant nos belles années d'études.

Table des matières

1	Introduction	7
2	Fin du XXème siècle aux États Unis	7
2.1	Lésions cutanées	8
2.2	Manifestations cliniques	9
2.3	Résultats de laboratoire	10
2.4	Lésions microscopiques	10
2.5	Étiologie	12
3	Année 2012, premier signalement au Royaume Uni	12
3.1	Tableau clinique	12
3.2	Approche diagnostique	15
3.2.1	Hématologie	16
3.2.2	Biochimie	17
3.2.3	Analyse d'urine	19
3.2.4	Stade de l'insuffisance rénale et débit urinaire	19
3.2.5	Imagerie	19
3.3	Lésions microscopiques	20
3.4	Pathogenèse	24
3.5	Étiologie	26
3.6	Signalement	27
3.7	Étude spatio-temporelle	28
3.7.1	Répartition temporelle	28
3.7.2	Répartition spatiale	29
3.7.3	Facteurs environnementaux et climatiques	30
3.8	Traitement	31
3.8.1	Traitement des cas ne présentant pas de signes d'insuffisance rénale aiguë	31
3.8.2	Traitement des cas présentant des signes d'insuffisance rénale aiguë	32
3.8.3	Gestion des autres signes cliniques	33
3.9	Recours à la plasmaphérèse	34
3.10	Pronostic	35
4	Conclusion	36

1 Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé, la définition d'une maladie émergente est :

“désigne une nouvelle apparition, chez un animal, d'une maladie, d'une infection ou d'une infestation ayant des répercussions significatives sur la santé animale ou humaine et résultant :
a) de la modification d'un agent pathogène connu ou de sa propagation à une nouvelle aire géographique ou à une nouvelle espèce, ou b) d'un agent pathogène non identifié antérieurement ou d'une maladie diagnostiquée pour la première fois”. (Moutou et Pastoret, 2015)

On signalera pour la première fois une maladie compatible avec la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale dans les années 1980 aux États-Unis. Puis les premiers cas de vasculopathie au Royaume Uni seront signalés en 2012. Bien qu'au départ le nombre initial soit faible (n=4), on a constaté une évolution croissante du nombre de cas diagnostiqués chaque année. On pourra se demander si cette vasculopathie est effectivement une maladie émergente ou si, dû à une incidence trop faible, elle aurait pu ne pas être reconnue avant 2012.

Cette maladie potentiellement mortelle qui touche exclusivement les populations canines reste cependant encore idiopathique et a suscité beaucoup d'intérêt et de recherches tout au long de ces dernières années.

2 Fin du XXème siècle aux États Unis

C'est en 1988 qu'apparaît pour la première fois dans la littérature cette maladie idiopathique qui touche la peau et parfois les reins des lévriers de chenil et de course. Ce syndrome se manifeste tout d'abord par un érythème cutané multifocal, une ulcération et un œdème du bas des membres. Le tableau clinique pouvait également s'accompagner de signes systémiques variables. Son émergence a lieu dans les années 1980 et elle affecte un grand nombre de chiens du cynodrome de Greenetrack, à Entaw en Alabama, au point que cela lui a valu l'attribution de plusieurs pseudonymes comme « Alabama Rot » ou encore « Greenetrack Disease ». Par la suite cette maladie sera détectée dans d'autres États comme la Floride, Rhode Island, Connecticut, Massachussets, New Hampshire ou encore le Colorado.

Cette maladie potentiellement mortelle demeure néanmoins toujours encore idiopathique. L'étude plus approfondie des lésions engendrées lui conférera le nom de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale idiopathique. (Carpenter et al., 1988)

2.1 Lésions cutanées

Cette maladie semble se manifester exclusivement chez les lévriers. Elle sera observée principalement chez des lévriers d'élevage, de course et d'hippodrome. La plupart seront affectés pendant leur carrière de course soit entre 15 et 48 mois, avec des extrêmes allant de 6 mois à 6 ans. Les deux sexes semblent affectés de la même manière. (Carpenter et al., 1988)

Les figures 1 et 2 représentent des photos des lésions cutanées caractéristiques que l'on retrouvait chez ces chiens à cette époque. L'étude de Carpenter et collaborateurs (1988) a récolté les premières données scientifiques en recueillant les résultats d'examens cliniques de 160 lévriers. Elle note que ces lésions commençaient par un gonflement cutané érythémateux, principalement localisé autour du tarse, du grasset et de l'intérieur de la cuisse (figure 1). Ces lésions souvent circulaires ressemblaient en premier lieu à des pétéchies et des ecchymoses. Elles mesuraient de quelques millimètres à parfois 10 cm et elles avaient tendance à s'ulcérer secondairement en général un à deux jours plus tard. Les plaies libéraient un liquide sérosanguinolent. Ces ulcères une fois formés pouvaient se prolonger jusqu'aux tissus sous cutané et dans de rares cas jusqu'aux muscles sous-jacents. Parfois les membres antérieurs peuvent également être touchés comme le représente la figure 2. En revanche aucune lésion au niveau de la tête ou du dos ne sera observée à ce moment-là. (Carpenter et al., 1988)

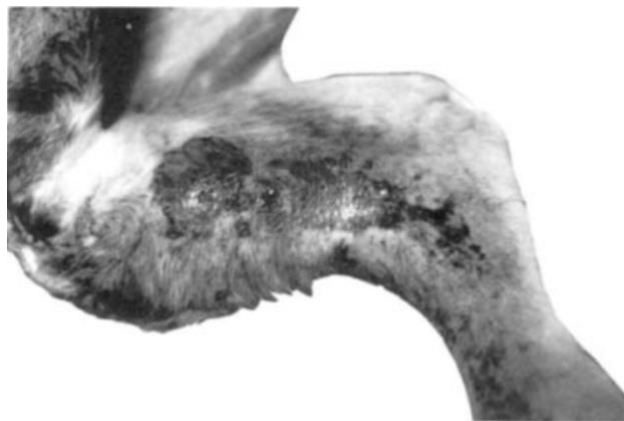


Figure 1 : Photo représentant de multiples ulcères cutanés situés sur le membre postérieur (face interne) d'un lévrier.

(Carpenter et al., 1988)

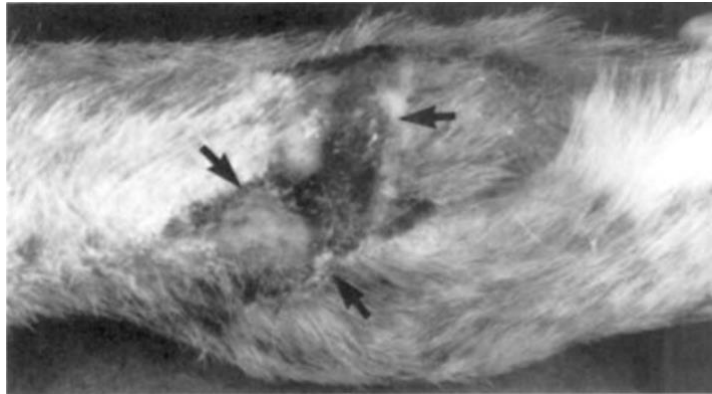


Figure 2 : Photo d'un ulcère nettement délimité (flèches) situé au-dessus du coussinet carpien d'un lévrier.

(Carpenter et al., 1988)

2.2 Manifestations cliniques

Néanmoins ce syndrome ne semble pas se limiter uniquement à des lésions cutanées. En effet différents signes cliniques peuvent être associés à ces lésions et on a pu identifier quatre différentes manifestations cliniques. En premier lieu la forme la plus courante (n= 124/168) qui ne provoquait que des lésions cutanées sans aucune autre manifestation clinique. En revanche les lévriers de course touchés pouvaient mettre jusqu'à 4 mois pour retrouver leurs performances de travail initial et gardaient des séquelles à long terme. La deuxième forme (n=30/168) se manifestait également par des lésions cutanées mais était cette fois ci accompagnée d'une léthargie, de fièvre, d'un œdème du bas des membres, principalement des postérieurs. Ces chiens présentaient ensuite une azotémie accompagnée par une polyurie/polydipsie, des vomissements, des selles foncées et goudronneuses ainsi que de l'hypersalivation. Une troisième évolution de la maladie concernait des chiens qui présentaient des ulcères cutanés sans aucune atteinte de l'état général mais qui en revanche développaient une insuffisance rénale aiguë une dizaine de jours plus tard. La dernière forme concerne les chiens qui développaient une insuffisance rénale aiguë avant toute manifestation cutanée. (Carpenter et al., 1988)

2.3 Résultats de laboratoire

En 1997, une étude a effectué un bilan clinique complet chez 18 lévriers atteints de lésions cutanées typiquement observées lors d'atteinte de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale idiopathique.

Les résultats hématologiques, biochimiques ainsi que les analyses urinaires, les tests de coagulation, l'observation de la morphologie des globules rouges de ces 18 lévriers ont permis de mettre en évidence : (Cowan et al., 1997)

- Une thrombocytopénie chez l'ensemble des lévriers.
- Une azotémie chez dix chiens, huit d'entre étaient anurique ou oligurique
- Une anémie normocytaire et normochrome chez l'ensemble des lévriers azotémiques ainsi que chez six des huit chiens non-azotémiques.
- Douze de ces lévriers présentent des signes d'hémolyse microangiopathique.
- Une hypoalbuminémie était significativement plus présente chez les chiens azotémiques.
- Une augmentation de la créatine kinase ainsi que de l'alanine aminotransférase chez certains chiens.

2.4 Lésions microscopiques

L'examen au microscope de tissus rénaux et cutanés chez plusieurs lévriers atteints de ce syndrome (n = 10 (Carpenter et al., 1988) et n = 12 (Hertzke et al., 1995)) a révélé que les lésions étaient principalement vasculaires.

Les lésions rénales se situaient majoritairement au niveau du glomérule. Au microscope, elles se caractérisaient par une microangiopathie thrombotique glomérulaire avec des thrombus hyalins dans les capillaires glomérulaires et occasionnellement dans les artéioles afférentes. On retrouvait également une congestion et une nécrose localisées ou généralisées à l'ensemble des glomérules ainsi qu'un épaississement des parois des capillaires glomérulaires. (Figure 3) (Hertzke et al., 1995)

Les artéioles afférentes au pôle vasculaire du glomérule présentaient un dépôt de fibrine au niveau de leurs parois, ainsi que de la pycnose et de la caryorrhexie. (Figure 4) (Carpenter et al., 1988)

Les lésions cutanées quant à elles étaient caractérisées par une nécrose vasculaire fibrinoïde des artérioles de petite et de moyenne taille ainsi que de la nécrose et l'ulcération de l'épiderme. (Figure 5) Des hémorragies sous cutanées multifocales ainsi que de l'œdème étaient également présents. (Hertzke et al., 1995)

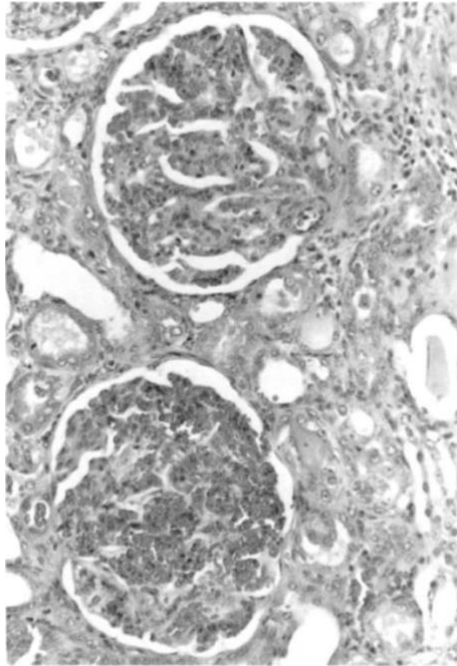


Figure 3 : coupe histologique de rein colorée a l'hématoxyline et éosine

Représentant des foyers de congestion, d'hémorragie d'ischémie au niveau glomérulaire, de l'atrophie et de la nécrose au niveau de l'épithélium tubulaire ainsi que de la néphrite interstitielle focale adjacente à l'appareil juxtaglomérulaire (coin supérieur droit). (Carpenter et al., 1988)

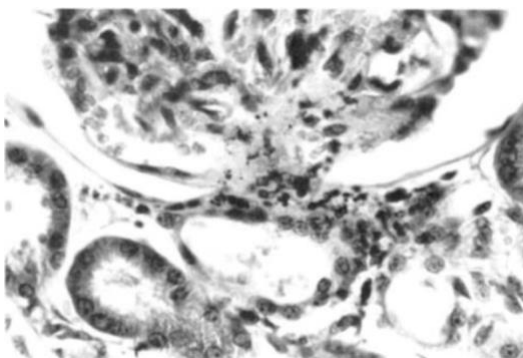


Figure 4 : coupe histologique de rein colorée a l'hématoxyline et éosine

Représentant de la nécrose au niveau d'une artériole afférente.
(Carpenter et al., 1988)

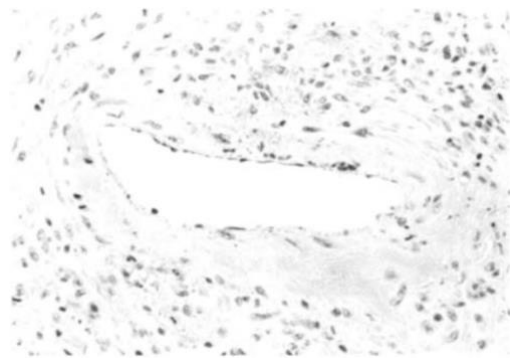


Figure 5 : coupe histologique cutanée colorée a l'hématoxyline et éosine

Représentant de la nécrose fibrinoïde au niveau d'une artère sous-cutanée
(Carpenter et al., 1988)

2.5 Étiologie

La cause de cette vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale idiopathique reste cependant toujours inconnue. En effet les examens microscopiques n'ont pu révéler aucun agent étiologique. En revanche il est apparu que les lésions microangiopathiques telles que la thrombose glomérulaire rénale, la nécrose et les hémorragies étaient similaires aux lésions du purpura thrombotique thrombocytopénique et du syndrome hémolytique et urémique trouvés chez l'homme, ainsi que lors d'une coagulation intravasculaire disséminée. (Carpenter et al., 1988)

3 Année 2012, premiers signalements au Royaume Uni

D'abord circonscrit aux États Unis d'Amérique, cette pathologie pourrait avoir traversé l'Atlantique. En effet pour une raison qui demeure inconnue, celle qui fut surnommée "Alabama Rot" semblerait apparaître chez des populations de chiens au Royaume Uni. Il n'est pas encore très clair si la cause de ces cas est la même que celle des cas "historiques", mais la progression clinique ainsi que les manifestations histopathologiques sont toutefois fort similaires. En revanche cette pathologie qui ne touchait qu'exclusivement les lévriers de course aux États Unis, s'étend maintenant à un large éventail de races de chiens.

Des atteintes compatibles à la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale seront identifiées tout d'abord chez un lévrier unique au Royaume-Uni en 2000, un grand danois en Allemagne en 2002 (Rotermund et al., 2002) et récemment trois cas en République d'Irlande. (Hope et al., 2019). Puis Holm et collaborateurs (2018) rapportent le recensement de 30 cas au Royaume-Uni en 2015. A l'heure actuelle, il s'avère que le nombre de cas diagnostiqués de cette vasculopathie au Royaume-Uni a dépassé les 160 chiens. (Holm et Walker, 2018)

3.1 Tableau clinique

La présentation clinique reste relativement semblable à ce que nous retrouvons initialement dans nos populations de lévriers. La majorité des chiens sont amenés chez leur vétérinaire car ils présentent des lésions cutanées au niveau des membres (77% des cas), du corps notamment le ventre (20%), de la face et de la truffe (7%) ainsi qu'au niveau de la langue (4%). (Jepson et al., 2019) L'apparence des lésions est variable et elles sont souvent interprétées comme des plaies, des morsures/piqûres d'insectes ou des dermatites focales. (Holm et al., 2015)

Au départ les lésions cutanées sont généralement circulaires et érythémateuses puis évoluent par la suite en de petites abrasions superficielles de l'épiderme (0,5 cm) ou alors en de grandes ulcérations (> 30 cm) beaucoup plus profondes accompagnées de nécrose centrale, d'ecchymoses et d'œdèmes. Les lésions buccales affectent surtout la langue et sont le plus souvent des érosions et des ulcères. Il est important de noter que l'ensemble de ces lésions sont très douloureuses et vont même jusqu'à faire boiter les sujets atteints. (Jepson et al., 2019)

L'aspect de l'ensemble de ces lésions cutanées est représenté sur les figures 6, 7, 8 et 9.



Figure 6 : Photographies de lésions cutanées typiques affectant des cas confirmés de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

- a) Ulcère superficiel face interne de la cuisse. (b) Ulcère profonde, érythème et exsudation au niveau d'un doigt. (c) Érosion au niveau du coussinnet carpien, avant nettoyage.
 d) Érosion au niveau du coussinnet carpien, après nettoyage.

(Holm et al., 2015)



Figure 7 : Photographie de lésions cutanées typiques affectant un cas confirmé de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

Cette fois ci situées au niveau de la joue.
(Holm et Walker, 2018)



Figure 8 : Photographie de lésions cutanées typiques affectant un cas confirmé de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

Cette fois ci situées au niveau des cuisses, du scrotum et du prépuce.
(Holm et Walker, 2018)

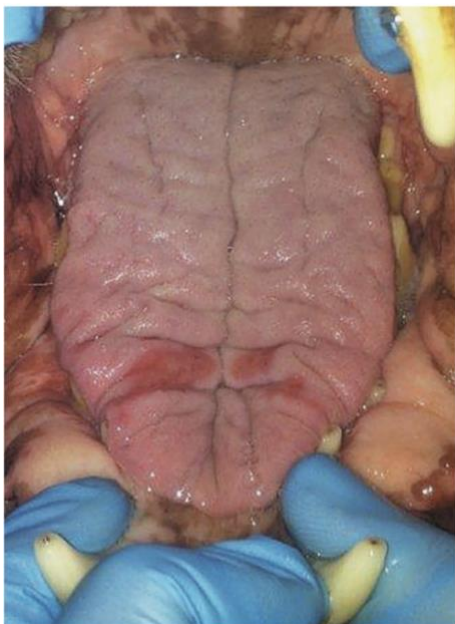
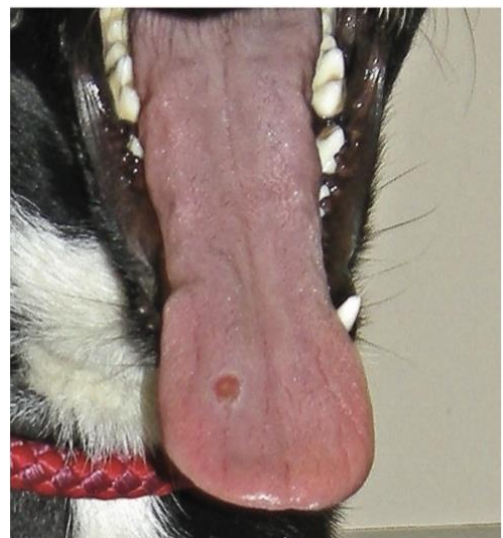


Figure 9 : Photographies de lésions buccales typiques observées chez des cas confirmés de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

(Holm et al., 2015)



On se rend compte qu'au moment de leur première visite chez leur vétérinaire, de nombreux chiens atteints ne présentent pas de signes cliniques supplémentaires et en particulier aucune atteinte de l'état général. En effet ce syndrome peut provoquer des lésions cutanées sans maladie systémique associée. Chez une partie des patients le syndrome n'évoluera pas et ils récupéreront entièrement malgré une très lente cicatrisation de leurs lésions.

Par contre, certains chiens développent une insuffisance rénale aiguë qui apparaît après les lésions cutanées avec un intervalle typique d'un à neuf jours (la médiane étant de quatre jours) ; très rarement cette insuffisance rénale aiguë peut se développer de 11 à 21 jours plus tard. Ils peuvent alors également présenter de l'hypothermie, de la polyurie/polydipsie, de l'oligoanurie, des vomissements, de l'ictère, des pétéchies, de la diarrhée, et dans de rares cas des signes neurologiques. (Holm et Walker, 2018)

Par contre, certains chiens présentent dès le départ des signes d'altération de l'état général tels que la léthargie, la douleur, une boiterie, de l'anorexie ainsi que de l'hyperthermie. Il est aussi rapporté qu'un petit nombre de cas développent des signes d'insuffisance rénale avant même le développement de lésions cutanées. (Jepson et al., 2019)

3.2 Approche diagnostique

En cas de suspicion de cette pathologie il convient de réaliser un bilan biologique, comprenant un prélèvement sanguin et urinaire, qui servira de bilan de référence et pourra permettre le suivi.

Le bilan de base doit comprendre une évaluation quotidienne, ou tous les deux jours, une hématologie et une biochimie, une analyse d'urine et éventuellement une surveillance subjective du débit urinaire.

Il convient de réaliser ce bilan lors de la période à risque la plus importante, sachant que les lésions rénales apparaissent en moyenne quatre jours après la découverte des lésions cutanées. La fréquence et la durée de la surveillance du développement de l'insuffisance rénale sont sujettes à de nombreux facteurs très différents dépendants de l'altération de l'état général de l'animal, de son tempérament, mais aussi des préférences du propriétaire et de ses moyens financiers. (Holm et Walker, 2018)

3.2.1 Hématologie

Le tableau I récapitule l'ensemble des résultats hématologiques obtenus au cours des différentes publications au sujet de la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

Le bilan initial peut se révéler normal chez les chiens soupçonnés de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale non azotémique, cependant, une neutrophilie légère peut être identifiée dans certains cas.

Par contre chez la plupart des sujets qui développent une insuffisance rénale aiguë on met en évidence une neutropénie avec une anémie non régénérative ou pré-régénérative, ainsi qu'une thrombocytopénie qui est souvent le premier marqueur retrouvé. (Jepson et al., 2019)

Holm et Walker (2018) mettent en évidence que 94,6% des chiens qui ont développé une insuffisance rénale aiguë présentaient au moins une de ces anomalies lors du bilan initial.

Tableau I : Résultats hématologique des cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

Publication	Abnormality	Number of Dogs in Report	% of Dogs Affected	Median Value	Range	Normal Reference Range
Carpenter et al, ¹ 1988 (US)	Thrombocytopenia	7	86	$103 \times 10^9/L$	$45-241 \times 10^9/L$	—
	Anemia	7	71	41%	37%–51%	>55%
Hertzke et al, ¹⁴ 1995 (US)	Thrombocytopenia	12	100	$43 \times 10^9/L$	$<10-173 \times 10^9/L$	$>200 \times 10^9/L$
Cowan et al, ¹⁶ 1997 (US)	Thrombocytopenia	18: 10 azotemic, 8 nonazotemic	100	Mean values: azotemic $43.9 \times 10^9/L$ Nonazotemic $114.6 \times 10^9/L$	Azotemic cases: $6-97 \times 10^9/L$ Nonazotemic: $6->120 \times 10^9/L$	$>180 \times 10^9/L$
	Anemia	18: 10 azotemic, 8 nonazotemic	100% of azotemic cases 75% of nonazotemic cases	Mean values: azotemic 29% Nonazotemic 47%	—	—
	Neutrophilia	18: 10 azotemic, 8 nonazotemic	—	Mean values: azotemic $17.053 \times 10^9/L$ Nonazotemic $8.881 \times 10^9/L$ 47%	—	—
Holm et al, ⁴ 2015 (UK)	Thrombocytopenia	30	50	$78 \times 10^9/L$	$1-401 \times 10^9/L$	$175-500 \times 10^9/L$
	Anemia	30	23	43.9%	26%–65.3%	37%–55%
Holm & Walker, ¹⁷ in press (UK)	Thrombocytopenia	102	78% (n = 76 cases)	$40 \times 10^9/L$	$0-60 \times 10^9/L$	$175-500 \times 10^9/L$
	Anemia	102	22 (n = 22 cases)	30.6%	24%–36%	37%–55%
	Neutrophilia	102	52 (n = 53 cases)	$13.7 \times 10^9/L$	$10.6-37.9 \times 10^9/L$	$2.8-10.5 \times 10^9/L$

Ici est présenté l'ensemble des résultats hématologiques obtenus au cours des différentes publications au sujet de la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

(Jepson et al., 2019)

3.2.2 Biochimie

Les résultats biochimiques repris dans le tableau II montrent que l'analyse biochimique sérique est généralement banale dans les cas suspects de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale non azotémique ; on peut noter une activité enzymatique hépatique sérique légèrement élevée dans la moitié des cas.

Chez les chiens développant une insuffisance rénale aigue, la biochimie initiale est contributive. En effet 87% à 96% ont une concentration sérique en urée et/ou en créatinine normale. L'azotémie a été le plus souvent décelée quatre jours après le développement de lésions cutanées. Il convient d'être prudent et de garder à l'esprit qu'elle peut apparaître 3 jours avant ou 21 jours après l'apparition des lésions cutanées.

D'autres anomalies biochimiques ont été mises en évidence : (Holm et Walker, 2018)

- Hyperphosphatémie
- L'hyperbilirubinémie
- Une activité enzymatique hépatique sérique élevée (Augmentation de l'alanine aminotransférase et de Phosphatase alcaline)
- Une activité enzymatique musculaire sérique légèrement élevée (Augmentation de la créatine kinase et de l'aspartate aminotransférase)
- Une hypoalbuminémie légère
- Des résultats anormaux de lipase pancréatique canine dont l'importance n'est actuellement pas claire

Tableau II : Résultats biochimiques des cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

Publication	Abnormality	Number of Dogs in Report	Dogs Affected (%)	Median Value	Range	Normal Reference Range
Carpenter et al, ¹ 1988 (US)	Elevated urea/serum urea nitrogen (BUN)	7, data available for 5	44 of 168 (26)	105 mg/dL (37.5 mmol/L)	24–453 mg/dL (15–161.8 mmol/L)	—
	Elevated creatinine	7, data available for 5	44 of 168 (26)	7.2 mg/dL (636.5 µmol/L)	2.2–23.3 mg/dL (194.5–2059.7 µmol/L)	—
	Increased ALT activity	7	5 of 7 (71)	—	74–510 µ/L	—
Hertzke et al, ¹⁴ 1995 (US)	Elevated urea/BUN	12	7 of 12 (58)	240 mg/dL (85.7 mmol/L)	80–450 mg/dL (28.6–160 mmol/L)	<40 mg/dL
	Elevated creatinine	12	7 of 12 (58)	5.6 mg/dL (495 µmol/L)	2.5–19.6 mg/dL (221–1732.7 µmol/L)	<2.0 mg/dL
Cowan et al, ¹⁶ 1997 (US)	Elevated creatinine	18	10 of 18 (56)	—	—	>1.8 mg/dL
	Increased ALT activity	18	11 of 18 (61)	—	—	—
	Increased CK activity	18, data available for 15	3/8 nonazotemic (38)	Mean in nonazotemic cases 556 µ/L	—	—
			6/7 azotemic (86)	Mean in azotemic cases 4136 µ/L	—	—
	Hypoalbuminemia	18	2/8 nonazotemic (25)	Mean in nonazotemic cases 2.33 g/dL	—	—
			9/10 azotemic (90)	Mean in azotemic cases 1.66 g/dL	—	—
Holm et al, ⁴ 2015 (UK)	Elevated urea/BUN	30	100%	46.4 mmol/L	3.6–85.1 mmol/L	2.0–9.0 mmol/L
	Elevated creatinine	30	30/30 (100)	406.5 µmol/L	71–900 µmol/L	40–159 µmol/L
	Increased ALT activity	30, data available for 25	21/25 (84)	119 µ/L	48–950 µ/L	<100 µ/L
	Increased ALKP activity	30, data available for 28	11/28 (39)	91.5 µ/L	16–650 µ/L	<212 µ/L
	Hyperbilirubinemia	30, data available for 27	9/27 (33)	12 µmol/L	0–338 µmol/L	0–15 µmol/L
	Hyperphosphatemia	30, data available for 26	21/26 (81)	3.12 mmol/L	1.28–6.2 mmol/L	0.8–2.20 mmol/L
	Increased CK activity	30, data available for 8	4/8 (50)	206 µ/L	112–881 µ/L	<190 µ/L
	Increased aspartate aminotransferase (AST) activity	30, data available for 6	6/6 (100)	76.5 µ/L	51–473 µ/L	<49 µ/L
	Hypoalbuminemia	30, data available for 27	10/27 (37)	27 g/L	14–36 g/L	26–40 g/L
Holm & Walker, in press (UK); and some unpublished data, 2018, courtesy of Anderson Moores Veterinary Specialists Ltd	Elevated urea/BUN	102	98/102 (96)	41.9 mmol/L (n = 102)	4.7–92.6 mmol/L (n = 102)	2.0–9.0 mmol/L
	Elevated creatinine	102	96/102 (94)	304 µmol/L (n = 102)	68–1606 µmol/L (n = 102)	40–106 µmol/L
	Increased ALT activity	102, data available for 83	79/83 (95)	199 µ/L (n = 79)	34–950 µ/L (n = 79)	<25 µ/L (n = 24) <100 µ/L (n = 59)
	Increased ALKP activity	102, data available for 86	37/86 (43)	335 µ/L (n = 37)	76–2920 µ/L (n = 37)	<50 µ/L (n = 24) <212 µ/L (n = 62)
	Hyperbilirubinemia	102, data available for 76	51/76 (67)	27 µmol/L (n = 51)	16–603 µmol/L (n = 51)	<15 µmol/L
	Hyperphosphatemia	102, data available for 83	65/83 (78)	3.42 mmol/L (n = 65)	1.81–7.64 mmol/L (n = 65)	0.8–1.6 mmol/L (n = 30) 0.81–2.2 mmol/L (n = 53)
	Increased CK activity	102, data available for 17	12/17 (71)	295 µ/L (n = 12)	217–881 µ/L (n = 12)	<190 µ/L
	Increased AST activity	102, data available for 10	10/10 (100)	86 µ/L (n = 10)	51–473 µ/L (n = 10)	<49 µ/L
	Hypoalbuminemia	102, data available for 85	24/85 (20)	23 g/L (n = 24)	14–25 g/L (n = 24)	26–40 g/L

Ici est présenté l'ensemble des résultats biochimiques obtenus au cours des différentes publications au sujet de la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

(Jepson et al., 2019)

3.2.3 Analyse d'urine

Lors de la première présentation, les anomalies fréquemment révélées chez les chiens développant une insuffisance rénale aiguë sont : (Holm et Walker, 2018)

- Protéinurie (100% des chiens)
- Hématurie / hémoglobinurie (95,3%).
- Glucosurie (32,4%).
- Cylindrurie (principalement granuleux ou hyalins).

Mise à part une légère protéinurie dans certains cas, aucune anomalie significative n'a été révélée dans l'analyse d'urine des chiens ne développant pas de défaillance rénale aiguë. (Holm et Walker, 2018)

3.2.4 Stade de l'insuffisance rénale et débit urinaire

Le stade III (selon la classification International Renal Interest Society (IRIS)) est le stade moyen rapporté lors d'insuffisance rénale aiguë chez les cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale au Royaume-Uni.

Mais il n'a pas encore été démontré que la classification IRIS pouvait être un indicateur pronostic significatif pour les cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

L'anurie ou l'oligurie sont fréquentes chez les chiens atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale qui ont développé une insuffisance rénale aiguë (70%). (Jepson et al., 2019)

3.2.5 Imagerie

En général, les images obtenues par échographie chez les chiens atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale n'apportent que très peu de résultats. Certains cas (33,3%) ont présenté des cortex rénaux hyperéchogènes (figure 10) et la présence de liquide libre dans l'abdomen dû à une surcharge volumique ou à une hémorragie a également été identifiée (Figure 11). (Holm et Walker, 2018)

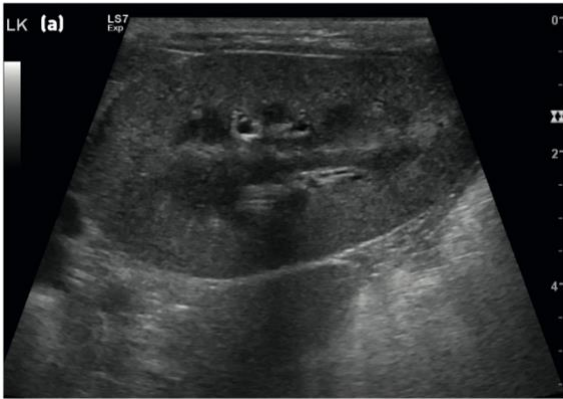


Figure 10 : Image échographique d'un rein avec un cortex hyperéchogène dans un cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale
(Holm et Walker, 2018)

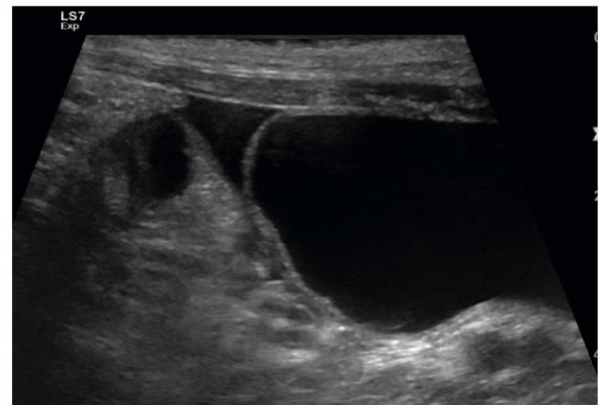


Figure 11 : Image échographique d'un cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale avec présence d'un léger épanchement abdominal anéchogène. (Holm et Walker, 2018)

En revanche l'échographie abdominale peut s'avérer utile lorsque des anomalies au niveau de la prise de sang sont détectées. Certaines causes potentielles peuvent ainsi être identifiées comme par exemple chez des sujets azotémiques où l'évaluation de la taille et de l'architecture rénale peuvent aider à déterminer s'il existe des signes de maladie rénale préexistante.

Comme cause potentielle on pourrait ainsi citer une insuffisance rénale chronique, une pyélonéphrite, un processus néoplasique, des néphrolithiases, ou encore une obstruction post-rénale. (Holm et Walker, 2018)

3.3 Lésions microscopiques

Le diagnostic ne peut actuellement qu'être confirmé par l'histopathologie rénale et compte tenu des risques associés à la biopsie rénale chez ces patients potentiellement en insuffisance rénale aiguë et thrombocytopéniques, il s'agit généralement d'un diagnostic post mortem. Il n'y a également aucun test qui puisse prédire avec précision quels chiens seront susceptibles de développer une insuffisance rénale aiguë clinique.

Il est également impossible de connaître la réelle proportion relative de cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale développant une azotémie comparée à ceux n'en développant pas. (Jepson et al., 2019)

L'étude de Holm et collaborateurs (2015) a permis l'étude histopathologique de plusieurs échantillons de tissus obtenus post mortem. Ainsi l'histopathologie rénale chez 30 chiens et l'histopathologie cutanée chez 24 chiens ont pu être décrites.

Ils rapportent que les modifications histopathologiques les plus importantes se situent à nouveau au niveau des reins et de la peau. Et qu'au niveau du rein c'est une fois de plus le glomérule qui était le plus atteint.

Les principales lésions observées au niveau des reins sont :

- Une nécrose fibrinoïde des artérioles glomérulaires caractérisée par une altération des parois des vaisseaux avec présence d'une matière éosinophile, hyalinisée, entremêlée d'un faible nombre de neutrophiles dégénérés ou non, de globules rouges fragmentés et d'une faible quantité de débris caryorrhéctiques (Figure 12)
- Une nécrose fibrinoïde des artères interlobulaires et arquées parfois observée (Figure 12)
- Une majorité de glomérules affectés et pour chaque glomérule l'atteinte peut être de légère à sévère.
- Une congestion et des hémorragies au niveau des capillaires des touffes glomérulaires.
- Une hypertrophie et un gonflement des cellules endothéliales au niveau de ces touffes.
- Une fréquente obstruction de différents vaisseaux par des thrombus.

Ils notent également la présence de signes concomitants de nécrose tubulaire plus ou moins marquée.

Au niveau des échantillons de peau, ils ont rapporté différentes observations :

- L'épiderme est ulcéré de façon focale à diffuse.
- Le derme sous-jacent présente souvent de la nécrose de coagulation
- Le derme profond et le sous-cutané est épaissi par du tissu fibrovasculaire en cours de maturation.

Dans quelques cas ($n = 6$), une nécrose fibrinoïde est observée dans les petites artérioles du derme (Figure 13) et des thrombus sont à nouveau identifiés dans certains vaisseaux.

Il a été remarqué qu'au niveau des annexes de la peau, les glandes sébacées peuvent être réduites voir absentes et que les follicules pileux peuvent être bordés par un nombre variable de neutrophiles, de foam cells et de débris caryorrhéctiques. (Figure 14)

On retrouve également des images similaires au niveau des échantillons prélevés à partir des lésions de la cavité buccale de chiens atteints. En effet on y observe une ulcération similaire de la muqueuse avec une nécrose, une inflammation et une modification fibrovasculaire associée à la sous-muqueuse. (Holm et al., 2015)

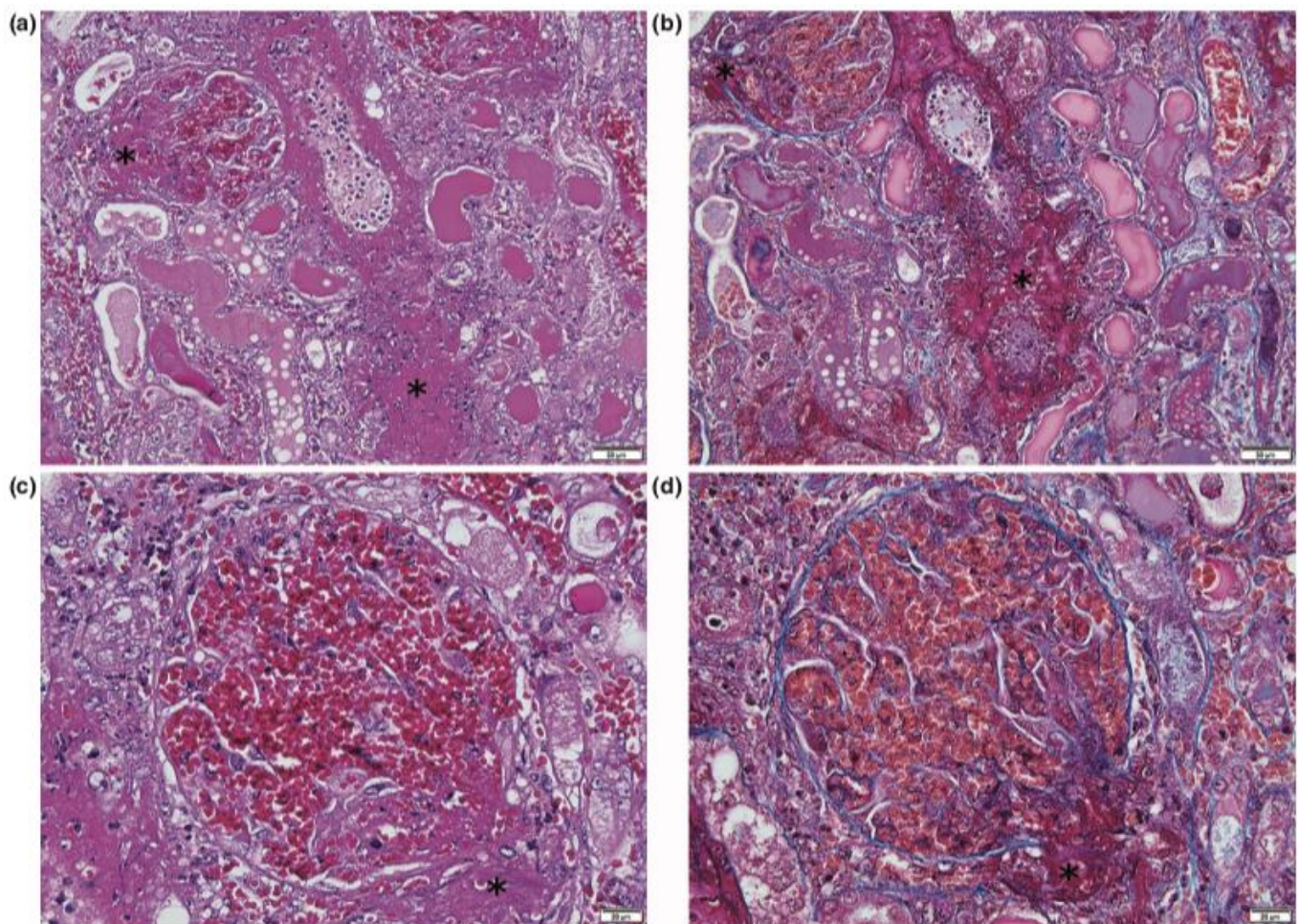


Figure 12 : Photomicrographies d'un glomérule et d'une artère intralobulaire d'un chien atteint de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale, colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (a et c) et au trichrome de Masson (b et d).

Les astérisques indiquent la nécrose vasculaire fibrinoïde qu'on retrouve au niveau des artérioles glomérulaires et artères interlobulaires.

On constate également que les capillaires glomérulaires sont gravement distendus et contiennent des globules rouges, dont beaucoup sont fragmentés.

De la dégénérescence et de la nécrose sont observés au niveau des tubules.

(Holm et al., 2015)

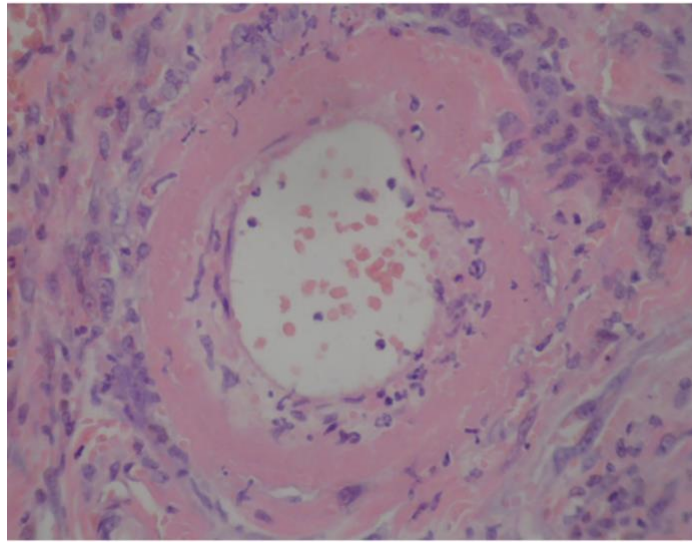


Figure 13 : Photomicrographie d'une arteriole dermique
Présentant une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire
(Holm et al., 2015)

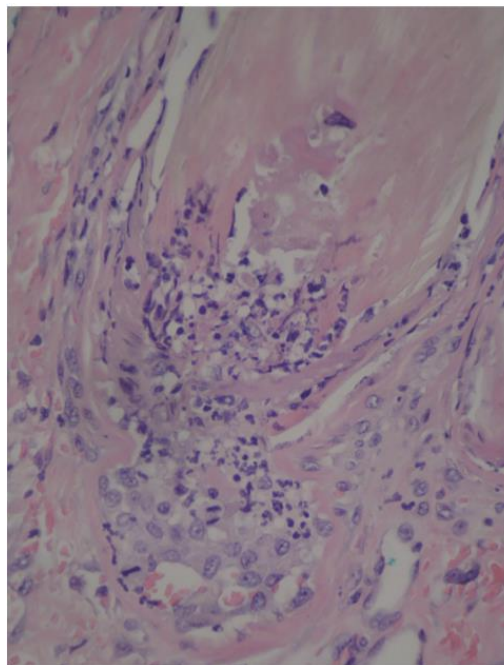


Figure 14 : Microphotographie d'un follicule pileux nécrotique
avec infiltrats neutrophiles
(Holm et al., 2015)

3.4 Pathogenèse

L'ensemble des observations précédemment décrites a permis de démontrer que la principale lésion histopathologique rénale signalée chez les sujets atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale est la microangiopathie thrombotique.

Effectivement, les microangiopathies thrombotiques sont caractérisées par une inflammation et des dommages au niveau de l'endothélium vasculaire conduisant à la formation étendue de microthrombi. Il en résulte alors une thrombocytopénie par consommation, une anémie hémolytique microangiopathique et un dysfonctionnement multiviscéral. (Jespson et al., 2019)

En effet les érythrocytes peuvent subir des dommages par cisaillement et les schistocytes qui en résultent seront détruits par le système réticuloendothélial ce qui entraîne une hémolyse extravasculaire. Une hémolyse intravasculaire peut également survenir lorsque la fragmentation érythrocytaire est sévère. Cette hémolyse si elle est importante peut provoquer alors une anémie. La formation des microthrombi peut entraîner quant à elle une thrombocytopénie consommatrice et si la numération plaquettaire descend en dessous de $20 \times 10^9 / L$, provoquer des saignements spontanés. Les microthrombi finissent par obstruer complètement la lumière des vaisseaux sanguins ce qui entraîne des lésions ischémiques et la mort des tissus affectés. (Holm et Walker, 2018)

En médecine humaine, ces microangiopathies peuvent être causées par deux maladies principales : le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique (on peut également rajouter la notion de syndrome hémolytique et urémique atypique).

Elles sont considérées comme un groupe complexe de maladies qui peuvent impliquer à la fois des facteurs héréditaires et acquis, contribuant au développement d'une maladie clinique. (Stevens et al., 2018b)

Les formes acquises de microangiopathie thrombotique peuvent être associées à des autoanticorps anti-ADAMTS13, à l'exposition à la toxine Shiga (syndrome urémique hémolytique à la toxine Shiga), à des réactions immunitaires ou toxiques, à médiation médicamenteuse, ou à des anomalies du complément. (Stevens et al., 2018b)

Parmi les facteurs héréditaires qui ont été identifiés on peut citer l'existence de mutations génétiques de ADAMTS13 qui peut entraîner le développement du purpura thrombotique thrombocytopénique.

Le purpura thrombocytopénique est par contre le plus souvent associé à une pathologie à médiation immune causée par des autoanticorps dirigés contre la métalloprotéase ADAMTS13. Cette métalloprotéine permet le clivage du facteur von Willebrand. Ce facteur joue un rôle dans l'hémostase primaire, facilite l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus au niveau de lésions endothéliales. C'est pour cela qu'une carence en ADAMTS 13 conduit à un état prothrombotique. (Jepson et al., 2019)

Chez l'homme, le terme de syndrome hémolytique et urémique a été signalé pour la première fois chez des jeunes enfants pour décrire une anémie hémolytique aiguë associée à des lésions rénales suite à une infection entérique ou respiratoire.

Il s'avère que ce syndrome est déclenché par des organismes infectieux et/ou leurs toxines. On peut donner comme exemple les bactéries productrices de toxine shiga, comme *Escherichia Coli* (STEC) ou *Shigella dysenteriae* type 1, ainsi qu'une infection causée par *Streptococcus pneumoniae* (SHU pneumococcique). (Jepson et al., 2019)

Chez les animaux domestiques, il a été signalé pour la première fois chez des veaux, et depuis il a été documenté chez une vache, quatre chevaux, trois chats, trois lapins et cinq chiens. (Holm et Walker, 2018)

Et parmi ces cinq chiens plusieurs races différentes étaient citées, comme le Yorkshire terrier, le caniche miniature, le Labrador retriever et le berger allemand.

Cependant parmi l'ensemble des cas de syndrome hémolytique et urémique signalés dans la littérature, aucune lésion cutanée n'a été signalée. (Jepson et al., 2019)

Chez certains individus, on s'est rendu compte que le syndrome hémolytique et urémique n'était pas déclenché par une infection ou une toxine. On l'appellera le syndrome hémolytique et urémique atypique qui semble cette fois ci causer une microangiopathie médiée par le complément.

Cette atteinte est alors associée à des anomalies génétiques ou acquises affectant les protéines régulatrices du système du complément, qui engendre une activation incontrôlée de la voie alternative. Le rôle normal du système du complément est de faciliter la phagocytose et la destruction des agents pathogènes et des cellules endommagées par les anticorps, ainsi que de promouvoir l'inflammation. La perte de cette régulation entraînera un système de complément

« hyperactif ». (Holm et Walker, 2018) La principale caractéristique clinique de cette atteinte est l'insuffisance rénale. (Skulberg et al., 2018)

Le diagnostic différentiel de microangiopathie thrombotique chez le chien inclut la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale mais également le syndrome hémolytique et urémique. Cependant parmi l'ensemble des cas de syndrome hémolytique et urémique signalés dans la littérature, aucune lésion cutanée n'a été signalée. (Jepson et al., 2019)

En revanche à l'heure actuelle, l'ampleur des similitudes entre la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale retrouvée chez les chiens et les maladies humaines de microangiopathie thrombotique reste inconnue.

3.5 Étiologie

Malgré de nombreuses investigations tout au long de ces dernières années, la cause de la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale reste encore inconnue.

La toute première hypothèse, lorsque cette pathologie a été identifiée chez les lévriers dans les années 1980, est qu'elle était due à l'ingestion de bœuf cru haché. En effet des souches d'*Escherichia coli* productrices de Shiga-toxines (STEC) avaient été isolées plus fréquemment dans les excréments des lévriers malades que dans ceux des lévriers en bonne santé. Ces bactéries étaient à l'origine d'épidémies d'entéocolites hémorragiques sévères et de syndrome hémolytique et urémique. Cependant, cette hypothèse n'a pu être confirmée car il manquait le prodrome d'entéocolite hémorragique et les souches STEC n'avaient pas été isolées chez tous les lévriers diagnostiqués. (Hertzke et al., 1995)

Le tableau III (annexe 1) représente les résultats des recherches approfondies ayant eu lieu au cours des 18 premiers mois de reconnaissance de cette pathologie. Malheureusement malgré l'ensemble de ces investigations aucune cause n'a pu être identifiée.

3.6 Signalement

Les populations touchées au Royaume Uni ne sont plus exclusivement limitées aux lévriers, une étude a donc tenté de déterminer si certaines races ont des risques plus ou moins élevés de contracter cette vasculopathie. Elle a également essayé d'explorer si l'âge ou le sexe pouvait avoir une influence afin d'essayer d'apporter une aide aux cliniciens en développant des indices supplémentaires dans la suspicion de la maladie et ainsi leur permettre un diagnostic plus précoce. Dans un second temps, il convenait de mieux évaluer les facteurs de risques qui pouvaient jouer un rôle dans l'identification de l'étiologie de cette maladie. (Stevens et al., 2018b)

Ainsi une étude basée sur la base de données du programme Vetcompass (comprenant 446453 chiens) a permis de récolter rétrospectivement des informations concernant 101 chiens diagnostiqués de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale entre novembre 2012 et mai 2017. (Stevens et al., 2018b)

Dans un premier temps, il en est ressorti que la race, le groupe de races (établi par le Kennel Club), le sexe et le fait que l'animal soit stérilisé ou non jouaient un rôle significatif dans le risque de développer cette maladie. Au contraire, l'âge n'apparaissait pas être un facteur de risque significatif.

Les résultats de ces recherches ont été retranscrits dans le tableau IV (annexe 2) et nous avons pu constater que, par rapport aux chiens issus de croisement, les races spécifiques qui ont la probabilité la plus élevée d'être atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale sont le retriever à poil plat (Odd Ratio (OR) 84.48), le braque hongrois à poil court (OR 40.98), le manchester terrier (OR 41.41), le saluki (OR 27.46), le whippet (OR 22.43), le springer anglais (OR 11.41) et le bearded collie (OR 10.85). Contrairement au Staffordshire bull terrier (OR 0,50), au berger allemand (OR 0,45) et au Jack Russell terrier (OR 0,37) qui par rapport aux chiens issus de croisement ont une plus faible probabilité d'être atteints.

En se basant sur la classification de race du Kennel Club on se rend compte que ce sont le groupe des « hounds » (OR 10,68) et le groupe des « gundogs » (OR 9,69) qui sont les plus susceptibles d'être diagnostiqués pour cette vasculopathie, par rapport au groupe « terrier ». En revanche le groupe de race dit « toy » apparaît comme complètement absent de diagnostic de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale.

Les femelles semblent avoir 1,49 fois plus de risque d'être malades que les mâles tout comme les individus stérilisés auraient 3,36 fois plus de risque d'être malades par rapport aux individus entiers. (Stevens et al., 2018b)

Il faut toutefois prendre toutes ces informations avec un certain recul et garder à l'esprit que la population dénominatrice de cette étude ne représente pas l'ensemble de la population du Royaume Uni. Les différentes races n'étaient pas non plus représentées dans les mêmes proportions au départ. En effet certaines races sont beaucoup plus populaires et l'évolution de cette popularité peut croître et décroître très rapidement en fonction des régions. (Stevens et al., 2018b)

3.7 Étude spatio-temporelle

Une seconde étude s'est intéressée spécifiquement au profil spatio-temporel et aux facteurs de risques liés à différents profils environnementaux et climatiques. En effet depuis l'arrivée de la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale au Royaume Uni, il y a eu beaucoup de spéculations dans la presse vétérinaire quant au lien qu'il pourrait y avoir entre la présence de cette maladie et les conditions environnementales ou météorologiques. (Stevens et al., 2018a) Pour cela l'ensemble des cas diagnostiqués entre le mois de novembre 2012 et le mois de mai 2017 ont été inclus dans l'analyse.

Pour permettre de conclure à un diagnostic de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale il fallait que le chien malade présente :

- Des signes cliniques compatibles avec la maladie ainsi que des lésions cutanées
- Des résultats d'analyses compatibles tel que de l'azotémie progressive, de l'hyperbilirubinémie, de l'anémie et de la thrombocytopénie
- Des lésions rénales compatibles avec des lésions de microangiopathies thrombotiques

3.7.1 Répartition temporelle

La figure 15 est issue de cette étude et illustre la distribution temporelle de 107 cas atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale chez les chiens au Royaume-Uni, divisée par mois et par année. On s'aperçoit que les premiers cas reconnus ont été signalés en 2012 en très faible quantité (n=4). Puis les cas ont augmenté brusquement jusqu'en 2014 avant de diminuer progressivement les années suivantes. Il en ressort également que la majorité des diagnostics a eu lieu entre novembre et mai. En revanche très peu de cas ont été signalés en été et aucun en

octobre. Ainsi on peut remarquer qu'un schéma de saisonnalité se dessine avec une recrudescence des cas en hiver et printemps. (Stevens et al., 2018a)

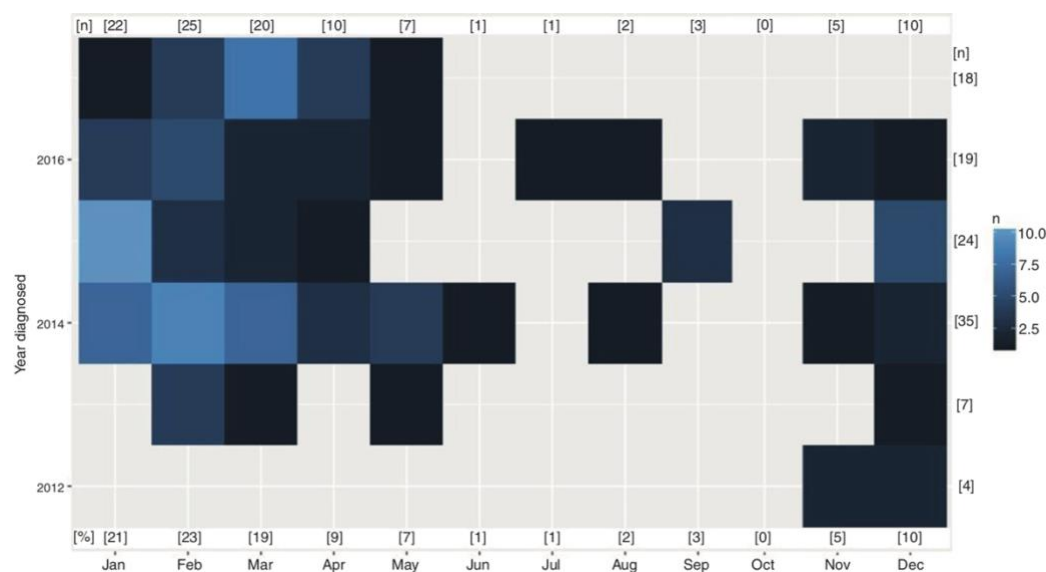


Figure 15 : Carte thermique illustrant la distribution temporelle de 107 cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale chez les chiens au Royaume-Uni, divisée par mois et année (novembre 2012 à mai 2017, inclus).

Les mois sont indiqués sur l'axe des abscisses et les années sur l'axe des ordonnées.

L'intensité du bleu des blocs représente la fréquence des cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale signalés pendant le mois en question (bleu clair = fréquence plus élevée ; bleu foncé = fréquence plus faible).

Le fond gris est visible lorsqu'aucun cas n'a été signalé ce mois-ci.

(Stevens et al., 2018a)

3.7.2 Répartition spatiale

La répartition des cas diagnostiqués de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale en fonction de chaque année a été représentée dans la figure 16 (annexe 3). On se rend compte que les quatre premiers cas, apparus en 2012, sont répartis de manière aléatoire à travers l'Angleterre à l'inverse des années suivantes où les cas ont eu tendance à se regrouper dans certaines régions. En 2013, on remarque l'apparition d'une zone de forte densité de cas localisée autour de la New Forest dans le sud de l'Angleterre suivie en 2014 par une deuxième zone de forte densité cette fois-ci située au nord de l'Angleterre dans la région de Manchester. Ces deux zones vont s'étendre encore en 2015 et on constate l'apparition d'une nouvelle zone

de cas concentrés dans la région de Londres. Cette nouvelle région atteinte va d'ailleurs devenir, l'année d'après la zone de plus forte densité de cas en Angleterre. Contrairement aux autres années, l'année 2017 présentera une répartition plus diffuse à travers le pays. On constate également l'arrivée en 2016 de nouveaux cas diagnostiqués au pays de Galle.

Après avoir rassemblé l'ensemble des cas diagnostiqués entre 2012 et 2017 sur une seule et même carte on peut visualiser trois pôles de regroupements spatiotemporels. (Figure 17 ; Annexe 4)

Deux de ces pôles présentaient une proportion de cas diagnostiqués significativement plus élevée que le reste du Royaume-Uni :

- Entre février et mars 2013 dans la région de New Forest ($P = 0,004$)
- Entre janvier et avril 2014 dans la région de Manchester ($P = 0,087$)

Et paradoxalement, entre avril 2015 et mai 2017, un troisième pôle, alors qu'il est situé immédiatement à l'est de la région de New Forest, a signalé une proportion significativement plus faible de cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale ($P = 0.002$) que le reste du Royaume-Uni. (Stevens et al., 2018a)

3.7.3 Facteurs environnementaux et climatiques

Ce sont néanmoins les facteurs environnementaux et climatiques qui se sont révélés avoir le plus d'influence sur la distribution des cas diagnostiqués de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale. Il en est effectivement ressorti que l'augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie avait un lien avec :

- Principalement les habitats naturels tel que les zones boisées et les landes sèches
- La diminution de densité en bovins et moutons
- L'augmentation des températures maximales en hiver et, dans une moindre mesure, au printemps et en automne
- Les précipitations moyennes plus élevées en hiver et au printemps.

Il est par contre important de noter que les zones boisées sont particulièrement diverses au Royaume Uni. En effet chacune est caractérisée par différents types d'arbres et largement influencée par la géologie, les sols, le climat et l'histoire. Ainsi il reste encore très difficile d'identifier une cause potentielle de la maladie liée à l'habitat. (Stevens et al., 2018a)

Au contraire, les pâturages sont apparus comme étant les espaces les moins associés à la présence de cas atteints par cette vasculopathie. Cette découverte suggère ainsi qu'il est peu probable que cette pathologie soit le résultat d'un pathogène lié au bétail que les chiens auraient pu croiser en s'aventurant sur les pâturages. (Stevens et al., 2018a)

3.8 Traitement

La prise en charge des cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale est différente selon qu'on soit face à un chien présentant des signes apparents d'insuffisance rénale aiguë ou non.

3.8.1 Traitement des cas ne présentant pas de signes d'insuffisance rénale aiguë

Si nous sommes face à un chien chez qui on suspecte une vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale mais qui ne présente que des lésions cutanées, il sera nécessaire de mettre en place une surveillance appropriée de la fonction rénale en plus d'un traitement pour soigner les lésions.

La question de la mise sous fluidothérapie préventive pourrait se poser. Cependant à l'heure actuelle aucune preuve en médecine humaine n'a été publiée quant à l'efficacité chez les patients euvolémiques avant le début de l'insuffisance rénale aiguë. En revanche l'accumulation de liquide dans le compartiment vasculaire va diluer la concentration de créatinine sérique et pourra avoir comme conséquence de retarder la détection du stade le plus précoce d'initiation de lésions rénales aiguës.

Il est important de noter qu'en cas de signes cliniques tels que des vomissements ou de la diarrhée, il pourrait toutefois être nécessaire de mettre en place une fluidothérapie afin d'éviter le développement d'une hypovolémie ou d'une déshydratation. (Holm et Walker, 2018)

Quant aux lésions cutanées, elles doivent être gérées de manière appropriée une fois que le chien est cliniquement stable. Ces lésions sont très douloureuses, il faudra donc mettre rapidement en place une analgésie tout en gardant à l'esprit que la fonction rénale est potentiellement compromise. La sédation, l'anesthésie ou encore l'emploi d'anti-inflammatoire non stéroïdiens devront être évités au maximum.

Le débridement est rarement nécessaire et un pansement stérile doit être appliqué pour fournir une barrière physique afin de prévenir la contamination et l'infection, ainsi que pour maintenir un environnement propice à la plaie qui accélère la cicatrisation. (Jepson et al., 2019)

Avant la mise en place des pansements et le début d'un traitement antimicrobien topique ou systémique, des échantillons pour une cytologie et une bactériologie doivent être prélevés. S'il n'y a aucun signe clinique indiquant une infection, l'initiation d'un traitement antibiotique systémique est contre-indiquée. Si l'utilisation d'un antimicrobien est jugée utile, la sélection du médicament devra être basée sur l'agent pathogène le plus probable et son profil de sensibilité. Évidemment une fois les résultats de la culture bactérienne et des tests de sensibilité disponibles, il conviendra de vérifier que l'antibiothérapie choisie est celle qui a le spectre le plus étroit possible et éventuellement de l'adapter. (Jepson et al., 2019)

3.8.2 Traitement des cas présentant des signes d'insuffisance rénale aiguë

La surveillance de l'état volémique du patient et la mise en place d'une fluidothérapie par voie intraveineuse sont primordiales dans la gestion des patients atteints de cette vasculopathie et qui développent une insuffisance rénale aiguë.

La fluidothérapie devra être initiée et poursuivie jusqu'à ce que la concentration sérique en créatinine se soit améliorée pour atteindre un plateau. Le but étant que la concentration en créatinine soit à nouveau dans les normes mais certains patients resteront azotémiques.

En cas d'hypovolémie, elle devra être corrigée rapidement par l'administration d'un bolus de 20 ml / kg de cristalloïdes, administré sur dix minutes, qui pourra être répété si nécessaire. Il faudra toutefois adopter une approche plus prudente face à un patient cardiaque, et administrer plutôt un bolus de 10 à 15 ml / kg sur quatre heures. (Holm et Walker, 2018)

Idéalement, un cathéter urinaire de Foley devra être placé afin de pouvoir surveiller la production urinaire et permettre la détection de l'oligoanurie ou de la polyurie.

En effet il est important de considérer l'état d'hydratation et l'état volémique d'un patient tout en sachant que si les besoins liquidiens ne sont pas satisfaits, il existera un risque d'hypoperfusion entraînant des lésions rénales supplémentaires. Si la pose d'un cathéter urinaire n'est pas envisageable diverses méthodes peuvent être envisagées comme récolter l'urine au moment des sorties à l'extérieur et en mesurer la quantité, placer des feuilles d'incontinence dans le chenil qui pourront être pesées par la suite, effectuer des mesures de poids successives ou encore mesurer par échographie les dimensions de la vessie. (Holm et Walker, 2018)

Les statut acido-basique et les électrolytes des patients devront également être évalués et gérés de manière appropriée. Des cytologies urinaires devront être effectuées afin d'évaluer la présence d'une infection des voies urinaires, permettant une intervention précoce en cas de détection.

Une fois la concentration sérique en créatinine stabilisée, la fluidothérapie doit être progressivement arrêtée en diminuant le débit de 25% à peu près toutes les 24 heures.

Cependant, il n'est pas rare qu'au fur et à mesure de cette diminution de fluidothérapie l'azotémie de certains patients réaugmente. Selon l'ampleur de cette augmentation et l'état clinique du patient, le débit de fluidothérapie pourra à nouveau être augmenté et une seconde tentative de sevrage devra être tentée lorsque l'état clinique du patient se sera amélioré. (Holm et Walker, 2018)

L'oligoanurie peut aussi être présente chez certains patients atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale. Il est important de noter que l'oligoanurie est une urgence médicale qui nécessite une mise en évidence et une prise en charge rapide. Si elle est identifiée chez des patients bien hydratés il conviendra de mettre en place des diurétiques.

Les diurétiques employés seront en première intention le furosémide et qui sera remplacé, en cas d'inefficacité, par du mannitol.

En revanche, si cette prise en charge se révèle inefficace l'hémodialyse pourrait s'avérer nécessaire afin de corriger les anomalies hydriques, électrolytiques et acido-basique ainsi que pour éliminer les toxines urémiques. Si cette hémodialyse n'était pas réalisable elle pourrait être remplacée par une dialyse péritonéale. Cependant le pronostic est sombre dans ces derniers cas et l'efficacité de la dialyse reste incertaine. (Holm et Walker, 2018)

3.8.3 Gestion des autres signes cliniques

En plus de la fluidothérapie, un traitement de soutien doit être mis en place pour le bien-être et le confort de ces patients.

Beaucoup de cas développent une hypertension artérielle et nous savons que si la pression artérielle systolique dépasse de façon persistante 160 mmHg, il y a un risque important de lésions au niveau du cœur, de la rétine et du SNC. Cette hypertension peut aussi engendrer une aggravation des lésions rénales. Il faut tout d'abord noter que si la fluidothérapie n'est pas bien adaptée elle pourra accentuer cette hypertension ; d'où l'importance de réévaluer fréquemment

les besoins en liquide. Si le patient ne vomit pas, des antihypertenseurs oraux peuvent être donnés tel que l'amlodipine (0,05 à 0,1 mg / kg administré une ou deux fois par jour).

En revanche la mise en place d'antihypertenseurs parentéraux, tels que l'hydralazine et le nitroprussiate, nécessitent une plus grande précaution d'emploi qui n'est pas toujours possible dans tous les cabinets vétérinaires.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont également souvent utilisés pour la gestion de l'hypertension chez les chiens. Cependant, ils ne sont généralement pas recommandés chez les chiens souffrant d'hypertension associée à une insuffisance rénale aiguë. (Holm et Walker, 2018)

Les nausées peuvent parfois être sévères chez les patients atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale. Les médicaments antiémétiques qui peuvent être envisagés comprennent le maropitant, le métoclopramide ou encore l'ondansétron et le dolasétron.

Une dysfonction rénale peut entraîner une hypergastrinémie conduisant à une gastrite urémique. Ainsi il pourra être bénéfique de prescrire à ces patients de l'oméprazole ou encore du famotidine.

La pentoxifylline est une molécule qui augmente la flexibilité des érythrocytes ainsi que la fibrinolyse et réduit la viscosité du sang. Sa prescription pourra aider à la gestion des vasculites, y compris dans le cas de nos chiens atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale. (Holm et Walker, 2018)

3.9 Recours à la plasmaphérèse

Étant donné la similitude de la pathogénèse retrouvée chez les chiens atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale et celles retrouvées lors de microangiopathies thrombotiques chez l'homme, la plasmaphérèse est supposée comme pouvant être une nouvelle option thérapeutique intéressante. En effet la plasmaphérèse également appelée échange plasmatique thérapeutique consiste à détourner le sang du patient dans un circuit extracorporel afin d'éliminer le plasma par centrifugation ou par filtration. Le plasma sera ensuite remplacé par du plasma issu d'un donneur, de l'albumine, des cristalloïdes isotoniques ou encore des colloïdes. Ainsi dans notre contexte, le but de l'utilisation de la plasmaphérèse serait de réussir à éliminer les molécules responsables de la pathogénèse des microangiopathies thrombotiques. Comme par exemple les auto-anticorps anti-ADAMST13 présents en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique ou encore les facteurs de régulation du complément dans le

cas du syndrome hémolytique et urémique atypique. (Stevens et al., 2018b) Il a été démontré que chez les personnes atteintes de purpura thrombotique thrombocytopénique, la plasmaphérèse pourrait augmenter le taux de survie de 10 à 78%. (Jepson et al., 2019)

L'utilisation de la plasmaphérèse chez le chien a déjà été décrite dans plusieurs pathologies telles que l'anémie hémolytique à médiation immune, la myasthénie grave, le syndrome d'hyperviscosité ou encore le lupus érythémateux disséminé. Et une récente étude s'est intéressée à l'utilisation de la plasmaphérèse dans le traitement de la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale. Elle avait pour but de décrire rétrospectivement l'utilisation de la plasmaphérèse chez les chiens atteints de cette vasculopathie, son efficacité ainsi que les complications pouvant y être associées.

Ainsi six chiens présentant un tableau clinique compatible avec la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale ont subi une plasmaphérèse dans le cadre de leur thérapie. En revanche seul deux chiens ont survécu et les quatre autres ont dû être euthanasiés. Les complications observées lors du traitement sont l'hypocalcémie (n=6), l'hypothermie (n=4), la tachycardie (n=2) et l'hypotension (n=2).

Malgré le faible nombre de chiens inclus dans cette étude et l'absence de groupe témoin, les bons résultats obtenus chez les deux survivants justifieraient des recherches plus approfondies quant à l'utilisation de la plasmaphérèse dans le traitement des chiens atteints de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale. (Stevens et al., 2018b)

3.10 Pronostic

Le pronostic sera excellent pour les cas non azotémiques ne développant que des lésions cutanées. Ces lésions prendront toutefois plusieurs semaines voire plusieurs mois pour guérir complètement et un certain nombre de chiens garderont des cicatrices à vie.

En revanche chez les chiens développant une insuffisance rénale aiguë le pronostic sera différent, avec toutefois une certaine nuance. Effectivement le pronostic semble rester bon chez les chiens qui développent rapidement une insuffisance rénale aiguë et se maintenant à des grades I à II (classement IRIS) ainsi que chez les chiens développant une insuffisance rénale aiguë avant les lésions cutanées. Toutefois la mise en place d'une prise en charge intensive sera nécessaire. Malheureusement les chiens développant une insuffisance rénale aiguë dans les dix jours suivant l'apparition de lésions cutanées ou ceux développant directement une insuffisance

rénale de grade II à IV (classement IRIS), le pronostic sera beaucoup plus sombre (mortalité entre 90 et 100% de ces cas) (Jepson et al., 2019)

Il est important de noter que pour énormément de raisons, l'euthanasie des patients a dû être effectuée. Parmi les différentes raisons qui ont suscité le choix de procéder à une euthanasie on retrouve une oligoanurie réfractaire à la prise en charge médicale, une azotémie progressive, un mauvais pronostic perçu, le développement de convulsions, une suspicion de lésions pulmonaires aiguës avec développement d'une détresse respiratoire aiguë, des contraintes financières des propriétaires, une anémie progressive, une suspicion de coagulation intravasculaire disséminée, une suspicion de septicémie. (Jepson et al., 2019)

Ainsi il est possible que le pronostic de nombreux cas aurait pu être plus favorable s'ils avaient pu bénéficier d'une prise en charge médicale intensive, requise lors d'insuffisance rénale aiguë. Mais une fois encore, la difficulté d'obtenir un diagnostic de certitude sans histopathologie rénale a compliqué l'établissement d'un véritable pronostic pour cette maladie chez le chien au Royaume-Uni. (Jepson et al., 2019)

4 Conclusion

Malgré l'ensemble des recherches et des spéculations réalisées au sujet de la vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale chez le chien, aucune cause n'a encore été trouvée. L'absence d'un test diagnostic fiable antemortem et le recours à l'histopathologie rénale pour confirmer cette pathologie empêchent de mettre en évidence la prévalence et l'incidence réelles de cette pathologie au sein de la population canine au Royaume Uni. La chronologie de la présentation clinique et la petite taille de l'échantillon sont également des facteurs limitants.

A l'heure actuelle cette maladie potentiellement mortelle semble tout de même s'être répandue à travers l'ensemble du Royaume-Uni et des recherches complémentaires seront nécessaires afin de mieux comprendre l'épidémiologie de cette vasculopathie.

Bibliographie

Carpenter, J.L., Andelman, N.C., Moore, F.M., King, N.W., 1988. Idiopathic Cutaneous and Renal Glomerular Vasculopathy of Greyhounds. *Vet Pathol* 25, 401–407

Cowan, L.A., Hertzke, D.M., Fenwick, B.W., Andreasen, C.B., 1997. Clinical and clinicopathologic abnormalities in greyhounds with cutaneous and renal glomerular vasculopathy: 18 cases (1992-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210, 789–793.

Hertzke, D.M., Cowan, L.A., Schoning, P., Fenwick, B.W., 1995. Glomerular Ultrastructural Lesions of Idiopathic Cutaneous and Renal Glomerular Vasculopathy of Greyhounds. *Vet Pathol* 32, 451–459.

Holm, L.P., Hawkins, I., Robin, C., Newton, R.J., Jepson, R., Stanzani, G., McMahon, L.A., Pesavento, P., Carr, T., Cogan, T., Couto, C.G., Cianciolo, R., Walker, D.J., 2015. Cutaneous and renal glomerular vasculopathy as a cause of acute kidney injury in dogs in the UK. *Veterinary Record* 176, 384–384.

Holm, L., Walker, D., 2018. Dealing with cutaneous and renal glomerular vasculopathy in dogs. *In Practice* 40, 426–438.

Hope, A., Martinez, C., Cassidy, J.P., Gallagher, B., Mooney, C.T., 2019. Canine cutaneous and renal glomerular vasculopathy in the Republic of Ireland: a description of three cases. *Ir Vet J* 72, 13.

Jepson, R.E., Cardwell, J.M., Cortellini, S., Holm, L., Stevens, K., Walker, D., 2019. Cutaneous and Renal Glomerular Vasculopathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49, 745–762.

Moutou, F., Pastoret, P.P., 2015. Définition d’une maladie émergente. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 34, 45-48

Rotermund, A., Peters, M., Hewicker-Trautwein, M., Nolte, I., 2002. Cutaneous and renal glomerular vasculopathy in a great dane resembling “Alabama rot” of greyhounds. *Veterinary Record* 151, 510–512.

Skulberg, R., Cortellini, S., Chan, D.L., Stanzani, G., Jepson, R.E., 2018. Description of the Use of Plasma Exchange in Dogs with Cutaneous and Renal Glomerular Vasculopathy. *Front. Vet. Sci.* 5, 161.

Stevens, K.B., Jepson, R., Holm, L.P., Walker, D.J., Cardwell, J.M., 2018. Spatiotemporal patterns and agroecological risk factors for cutaneous and renal glomerular vasculopathy (Alabama Rot) in dogs in the UK. *Veterinary Record* 183, 502–502. (a)

Stevens, K.B., O'Neill, D., Jepson, R., Holm, L.P., Walker, D.J., Cardwell, J.M., 2018. Signalment risk factors for cutaneous and renal glomerular vasculopathy (Alabama rot) in dogs in the UK. *Veterinary Record* 183, 448–448. (b)

Annexe 1

Tableau III : Enquêtes étiologiques réalisées sur des cas confirmés de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale

Test	Number of cases (where applicable)	Tissue used	Number of positive/ abnormal results	Number of negative/ normal results
Abdominal ultrasonography	26 (21 by board-certified diagnostic imagers at a number of referral centres)		One dog had unilateral chronic kidney disease (small hyperechoic misshapen kidney); 10 dogs had hyperechoic renal cortices	15
Urine toxicology	6	Urine	One dog had a trace of penta-ethylene glycol	5
Lead	2	Kidney	0	2
Arsenic	2	Kidney	0	2
Aadmium	2	Kidney	0	2
Viral	2	Kidney	0	2
Metagenomics	1 (of the above 2)	Liver, spleen, lymph node	0	1
Faecal culture	9	Faeces	Seven dogs were positive for <i>Escherichia coli</i>	2
PCR for <i>E. coli</i> virulence genes	7	Faeces	0	7
Fluorescence in situ hybridization (FISH) for dog circovirus	6	Kidney	0	6
PCR for dog circovirus	4	Spleen	0	4
	3	EDTA blood	0	3
PCR for <i>Borrelia burgdorferi</i>	5	EDTA blood	0	5
<i>B. burgdorferi</i> serology	3	Serum	0	3
FISH for shiga toxin	6	Kidney	0	6
PCR for shiga toxin	4	Kidney	0	4
Coagulation times (prothrombin time [PT], activated partial thromboplastin time [APTT])	16	Citrated plasma	Five had mildly prolonged APTT One had abnormal PT and APTT	15
Basal cortisol	14	Serum	0	14
Serum sodium: potassium ratio	70	Serum or heparinised plasma	4	66
Culture and sensitivity of urine	21	Urine	1	20
Culture and sensitivity of renal tissue	3	Kidney	0	3
Culture and sensitivity of skin lesion swabs	11	Skin lesions	7 *	4
<i>Leptospira</i> serology	25	Serum	10 dogs positive at ≤1:400 titre One dog positive at 1:800 titre (<i>Leptospira canicola</i>)	15
<i>Leptospira</i> PCR on blood	6	EDTA blood	0	6
<i>Leptospira</i> PCR on urine	2	Urine	0	2
<i>Leptospira</i> PCR on tissue	3	Kidney	One positive and one discordant at two different laboratories	1
	1	Liver	0	1
<i>Leptospira</i> FISH on tissue	5	Kidney (4) Liver (1)	4 Diffuse in 2 clusters in 2	1 (liver)
Environmental testing for heavy metals		Water from the New Forest	Negative	
Environmental testing for bacterial contamination		Water from the New Forest	Negative	
Environmental testing for semi-volatile toxic organic pollutants		Water from the New Forest	Negative	

*Cases were positive for *Staphylococcus intermedius* (n=1), *Staphylococcus aureus* (n=1), coagulase-positive *Staphylococcus* (n=1), non-haemolytic *Streptococcus* (n=1), beta haemolytic *Streptococcus* (n=1), *Enterococcus* (n=1), *E. coli* (n=3), *Pseudomonas aeruginosa* and *Corynebacterium* (n=1). Note that more than one bacterium was cultured from three dogs.

NB investigations have not yet been standardised and so only a proportion of patients have had each investigation

Dans ce tableau est représenté l'ensemble des tests et leurs résultats effectués chez des cas confirmés de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale dans le but de trouver l'étiologie de cette maladie.

(Holm et Walker, 2018)

Annexe 2

Tableau IV : Résultats obtenus, selon un modèle de régression logistique multivariable, pour les variables associées de manière significative au diagnostic de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale chez le chien au Royaume-Uni

Model 1 (breed included as common breed)			Model 2 (breed included as KC breed group)		
Variable	OR (95%CI)	P values	Variable	OR (95%CI)	P values
Sex			Sex		
Female	1.49 (1.00 to 2.21)	0.049	Female	1.51 (1.02 to 2.24)	0.042
Male	Reference		Male	Reference	
Neuter status			Neuter status		
Entire	Reference		Entire	Reference	
Neutered	3.35 (1.92 to 5.85)	<0.001	Neutered	3.36 (1.93 to 5.85)	<0.001
Not recorded	1.62 (0.79 to 3.32)	0.187	Not recorded	1.95 (0.96 to 3.98)	0.065
Breed (included in model as common breed)			Breed (included in model as common KC breed group)		
Crossbred	Reference		Not KC-recognised	2.12 (0.73 to 6.12)	0.167
Lurcher	1.63 (0.22 to 12.15)	0.634			
Jack Russell terrier	0.37 (0.09 to 1.58)	0.179	Terrier	Reference	
Manchester terrier	41.41 (5.49 to 312.22)	<0.001			
Staffordshire bull terrier	0.50 (0.15 to 1.70)	0.268	Hound	10.68 (3.44 to 33.13)	<0.001
Saluki	27.46 (3.65 to 206.32)	0.001			
Whippet	22.43 (10.18 to 49.42)	<0.001			
Greyhound	1.64 (0.22 to 12.30)	0.629			
Beagle	1.33 (0.18 to 9.94)	0.780	Gun dog	9.69 (3.50 to 28.86)	<0.001
Flat-coated retriever	84.48 (35.19 to 202.80)	<0.001			
Hungarian vizsla	40.98 (16.34 to 102.75)	<0.001			
English springer spaniel	11.41 (5.44 to 23.94)	<0.001			
Weimaraner	3.20 (0.43 to 23.90)	0.257	Pastoral	3.50 (1.01 to 11.96)	0.046
Cocker spaniel	2.91 (1.32 to 6.39)	0.008			
Labrador retriever	2.35 (1.20 to 4.61)	0.012	Working	1.37 (0.25 to 7.49)	0.716
Bearded collie	10.85 (1.45 to 81.34)	0.020	Utility	1.32 (0.33 to 5.28)	0.695
Border collie	2.06 (0.77 to 5.50)	0.148			
German shepherd dog	0.45 (0.06 to 3.38)	0.440			
Dobermann	6.87 (1.60 to 29.47)	0.009			
Dalmatian	5.79 (1.35 to 24.80)	0.018			
Tibetan terrier	5.24 (0.70 to 39.12)	0.107			
British bulldog	1.94 (0.23 to 14.55)	0.518			

The variable breed was included as common breed (model 1) and as the derived variable the KC breed group (model 2). Values in bold are significant (P<0.05).
CI, confidence interval; KC, Kennel Club; OR, odds ratio.

OR = “Odd Ratio” / P = “Probability”
(Stevens et al., 2018b)

Annexe 3

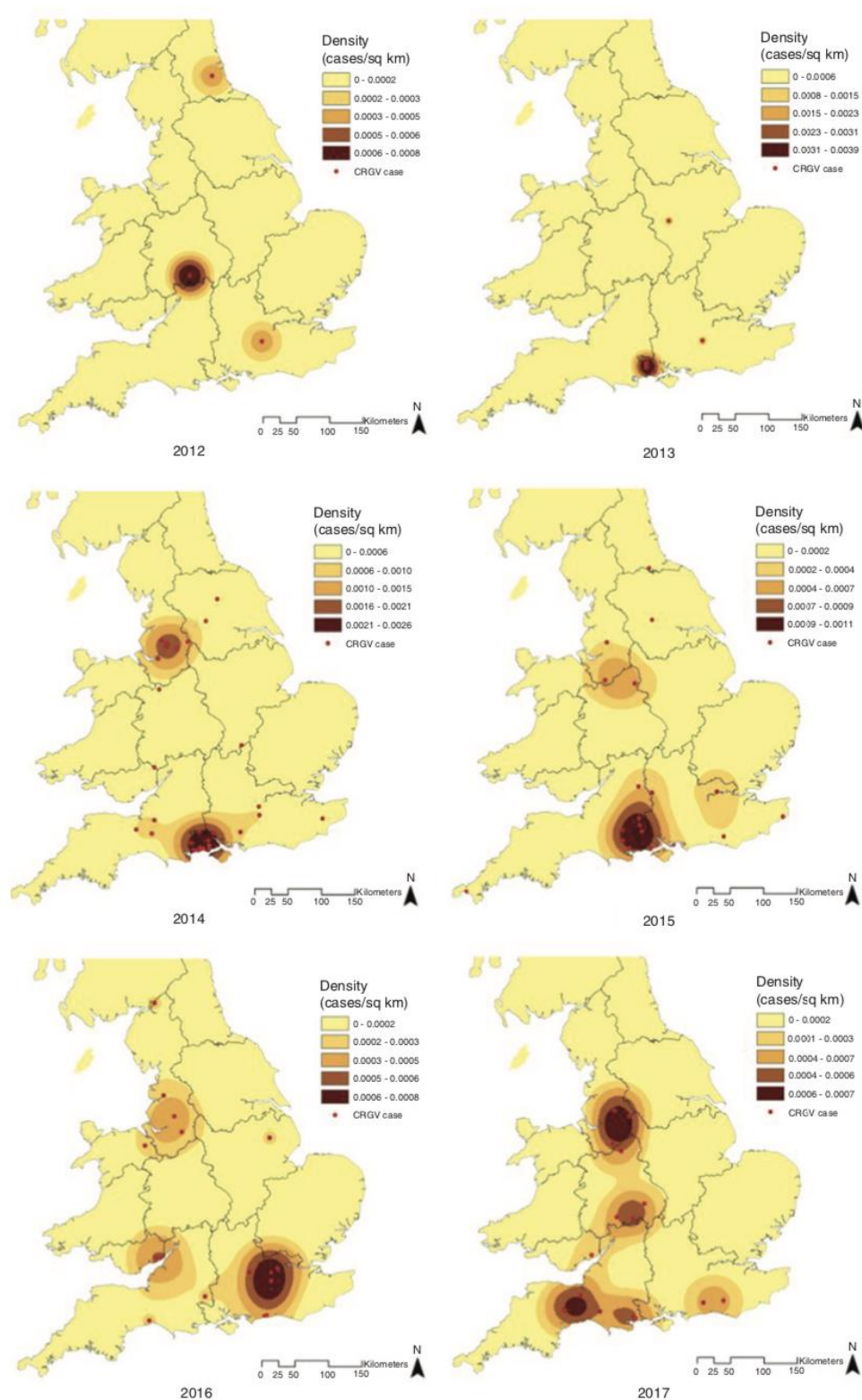


Figure 15: Carte représentant la localisation annuelle et la densité des cas de vasculopathie cutanée et glomérulaire rénale chez des chiens au Royaume-Uni entre janvier 2012 et mai 2017 (inclus).

(Stevens et al., 2018a)

Annexe 4

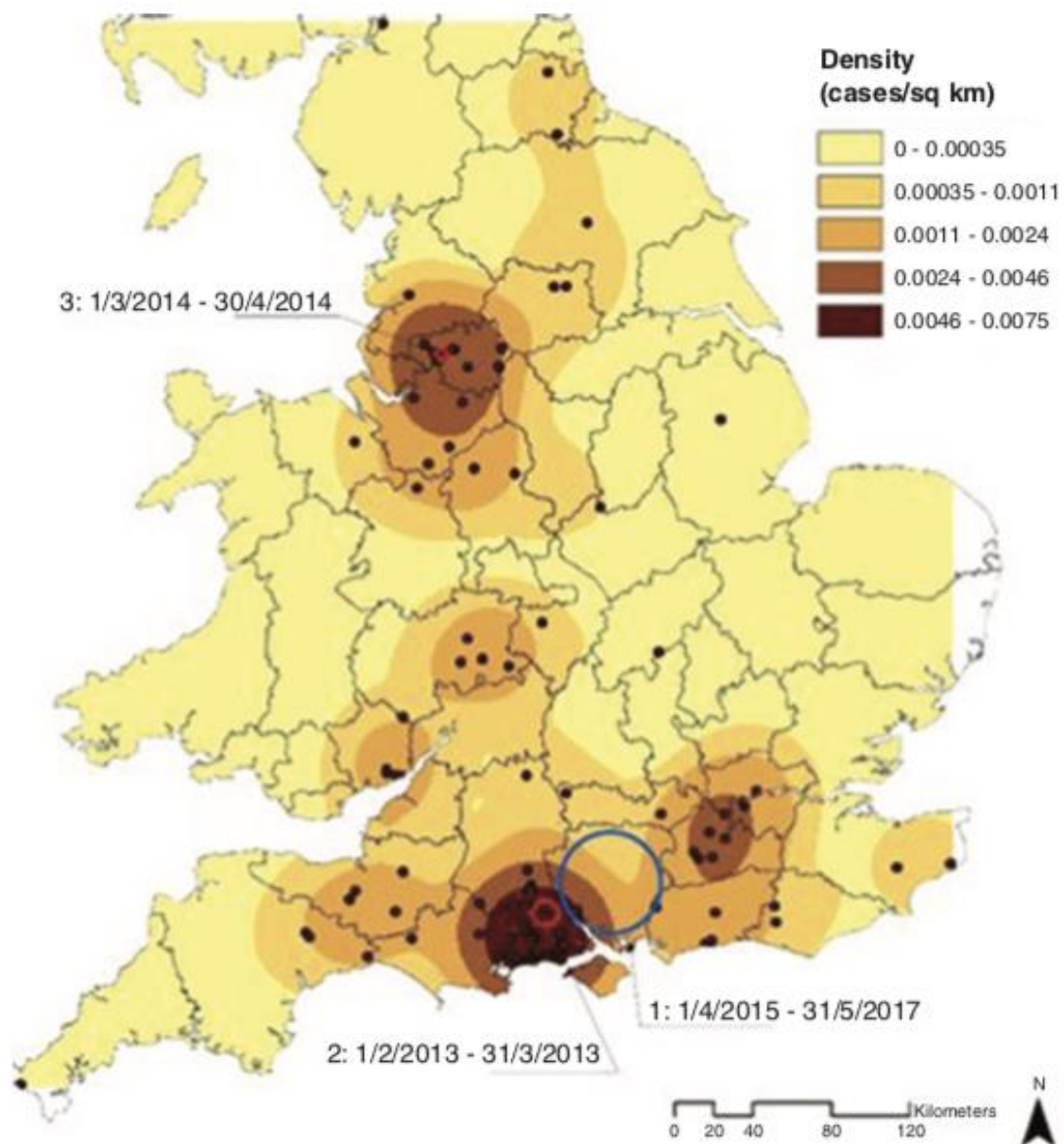


Figure 16 : Carte représentant la localisation annuelle et la densité des vasculopathies glomérulaires cutanées et rénales chez les chiens au Royaume-Uni entre janvier 2012 à mai 2017.

Ainsi que la localisation de deux groupes spatio-temporelles présentant une proportion significativement plus élevée de cas (2 et 3) et d'un groupe spatio-temporel présentant une proportion significativement plus faible de cas (1) que le reste du Royaume-Uni.

(Stevens et al., 2018a)