



# La cardiomyopathie dilatée du chien : résultats de l'étude européenne LUPA

Canine dilated cardiomyopathy :  
results of the European project LUPA



# Pionnier sur le marché des tests ADN chien/chat



Identification génétique  
Diagnostic des maladies génétiques



Nouveau laboratoire à la Tour de Salvagny







## Projet LUPA (2008-2012)

22 partenaires européens



François a sauvé  
Choupette de la rue.

Un jour, peut-être, Choupette  
sauvera François de la maladie.

Quelques gouttes de sang de votre chien  
pour aider la recherche

Informez-vous auprès de votre vétérinaire.

 LUPA  
Un projet financé par  
la Commission Européenne.

**Et de nombreux vétérinaires, éleveurs, propriétaires...**



**Joanna Dukes-McEwann**  
Hannah Stephenson  
Sonja Fonfara  
Jordi Lopez Alvarez  
**University of Liverpool**



**Tosso Leeb**  
Theresa Mausberg  
Michaela Drögemüller  
Cord Drögemüller  
Vidhya Jagannathan  
Marta Owzcarek-Lipska  
**The Vetsuisse Faculty, University of Berne**



**Anne Thomas**  
Caroline Dufaure de Citres  
Delphine Rondier  
Aurélie Fangain  
**Antagene**



**Jens Häggström**  
Katja Höglund  
Anna Tidholm  
+ Jan-Gerd Kresken, Duisburg,  
Germany



**Göran Andersson**  
Susanne Björnerfeldt  
Jennifer Meadows  
Kerstin Lindblad-Toh  
**Swedish University of  
Agricultural Sciences  
Uppsala**

**Ute Philipp**  
Ottmar Distl  
+ Andrea Vollmar, DVM, Wissen  
**University of Veterinary  
Medicine Hannover**



**Gerhard Weiss**  
Julia Simak  
Lisa Keller  
**University of Munich**





# Pourquoi l'étude de la cardiomyopathie dilatée?

## Chez l'homme :

- prévalence estimée à 36,5 cas pour 100 000 personnes
- 25 à 50% des cas avec origine familiale
  
- mutations dans 43 gènes mais cas inexplicés

## Chez le chien :

- races de grandes et moyennes tailles
- cause commune d'insuffisance cardiaque et décès soudain
- prévalence importante dans certaines races spécifiques
- plusieurs formes
- transmission autosomique dominante
  
- 2 mutations publiées aux USA pendant le déroulement de LUPA



Lévrier irlandais



Dobermann



Dogue allemand



Terre-Neuve

Boxer





# Recherche & développement

Recrutement



Vétérinaires spécialisés  
Ecoles vétérinaires  
Eleveurs, clubs de race

Recherche locus



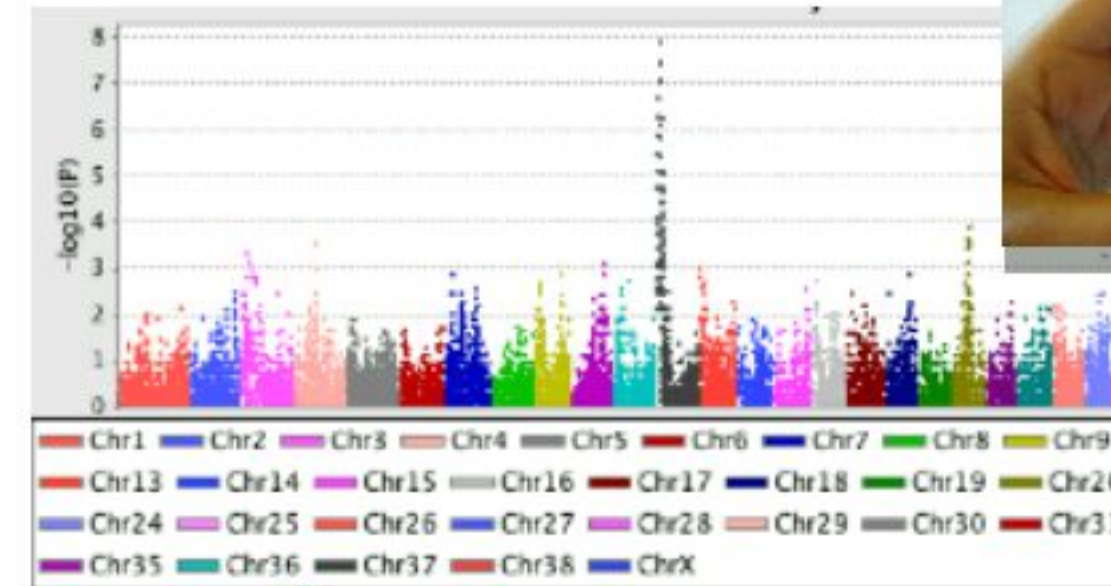
Recherche gène/mutation



Validation



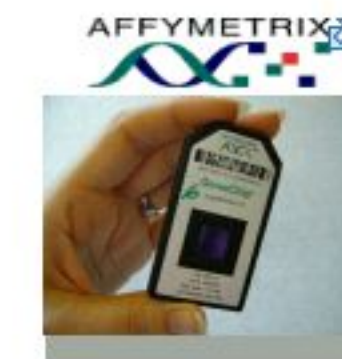
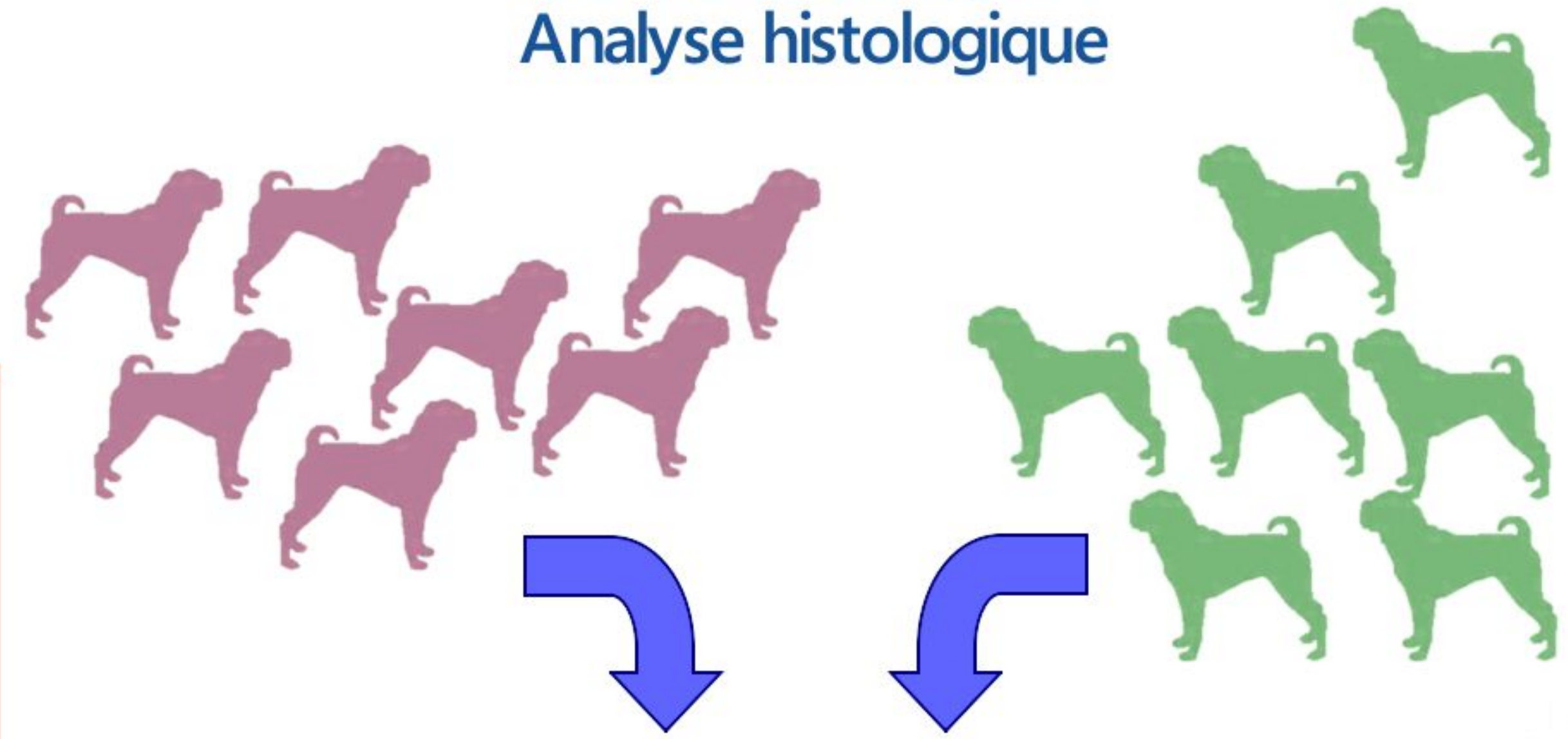
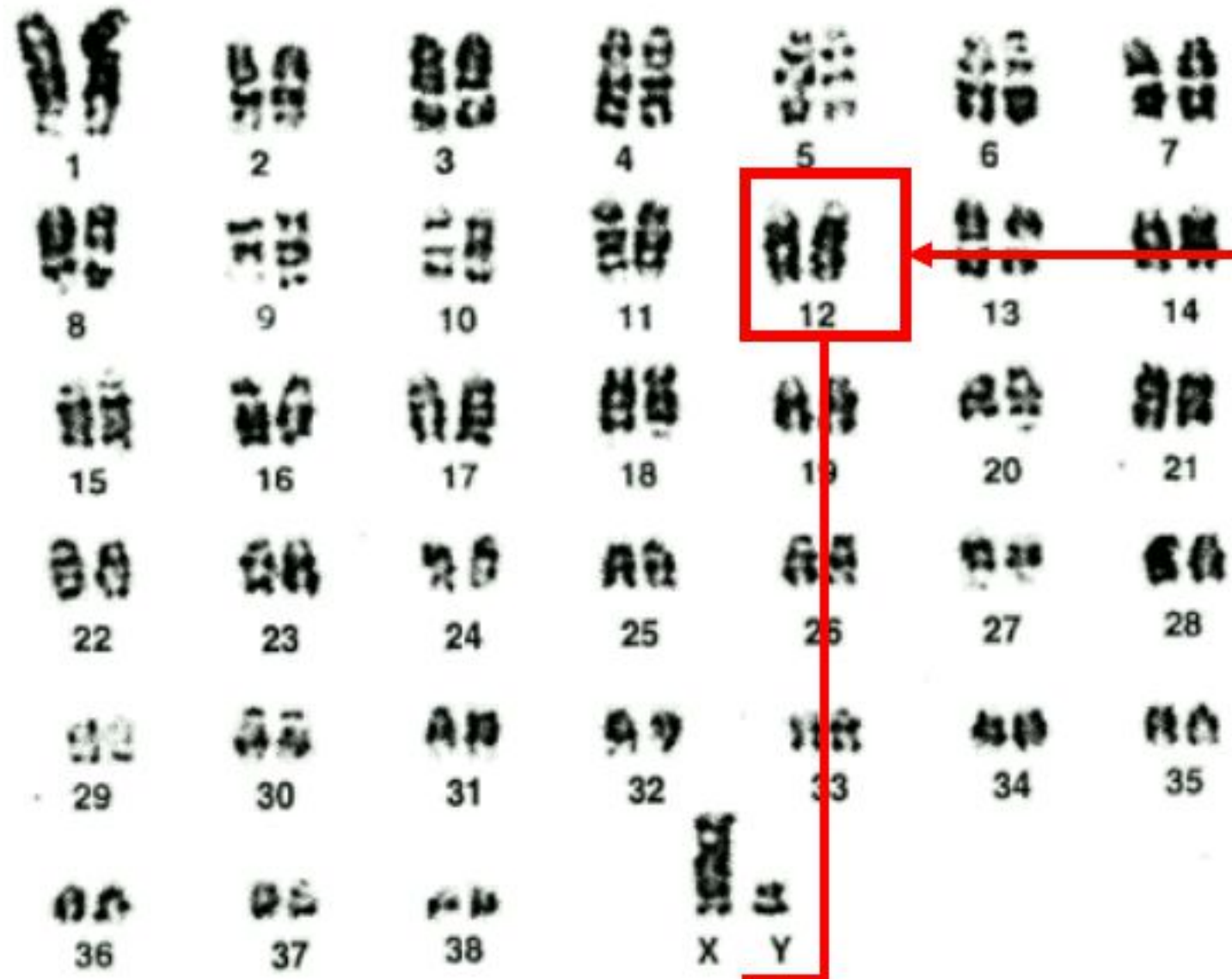
Mise au point test





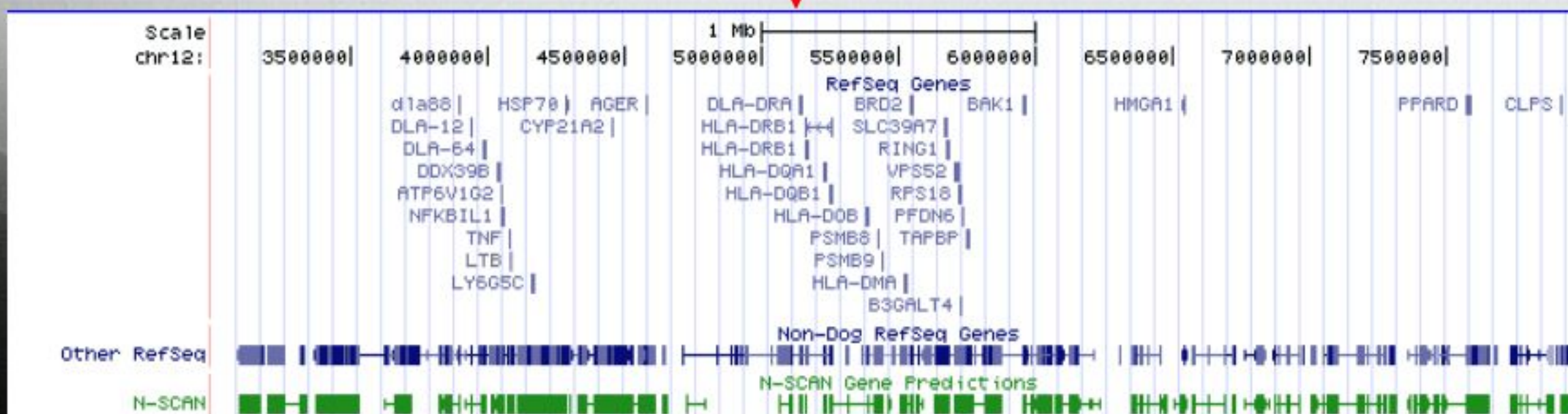
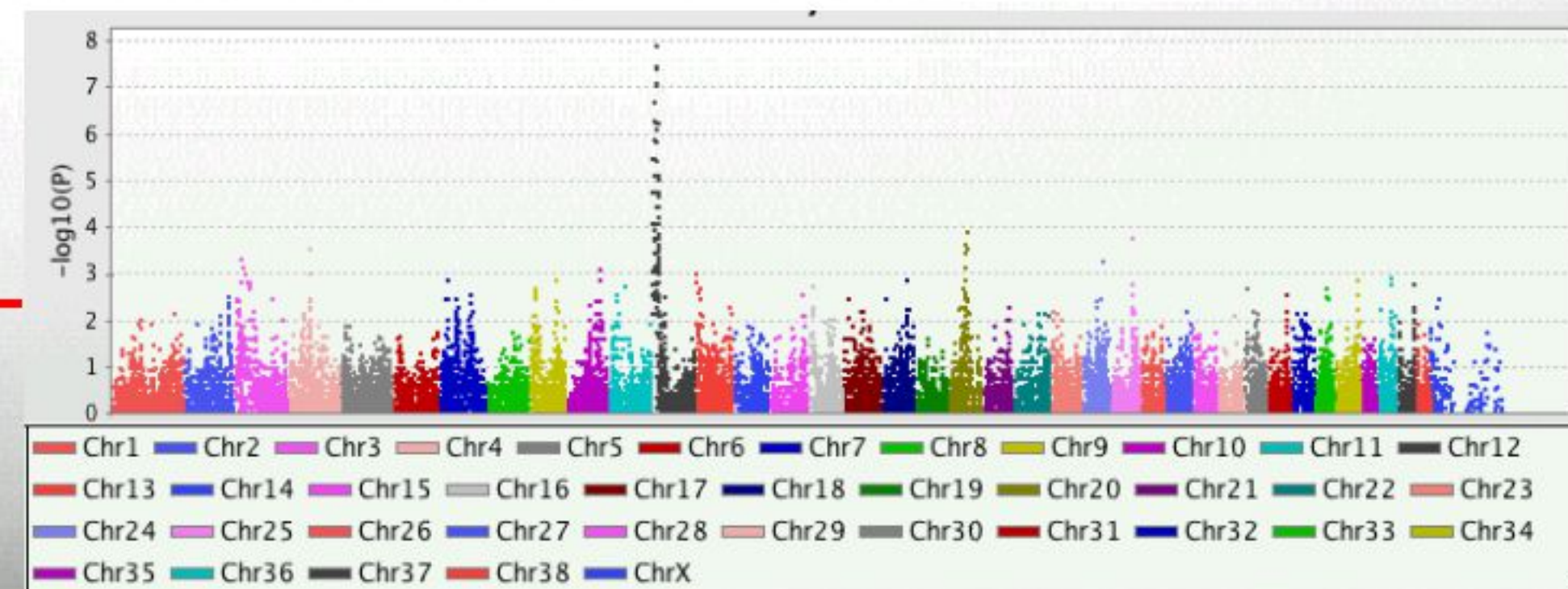
# Le génome du chien : 2,4 milliards de bases, 20 000 gènes

Diagnostic clinique  
Analyse histologique



Génotypage sur puce  
170000 marqueurs

Analyses statistiques





# Evaluation clinique

- Echocardiographie

## Selon les races

- ECG (24 heures) avec holter
- Evaluation post-mortem par histopathologie
- Suivi si possible

La principale difficulté : groupe contrôle  
>7-8 ans



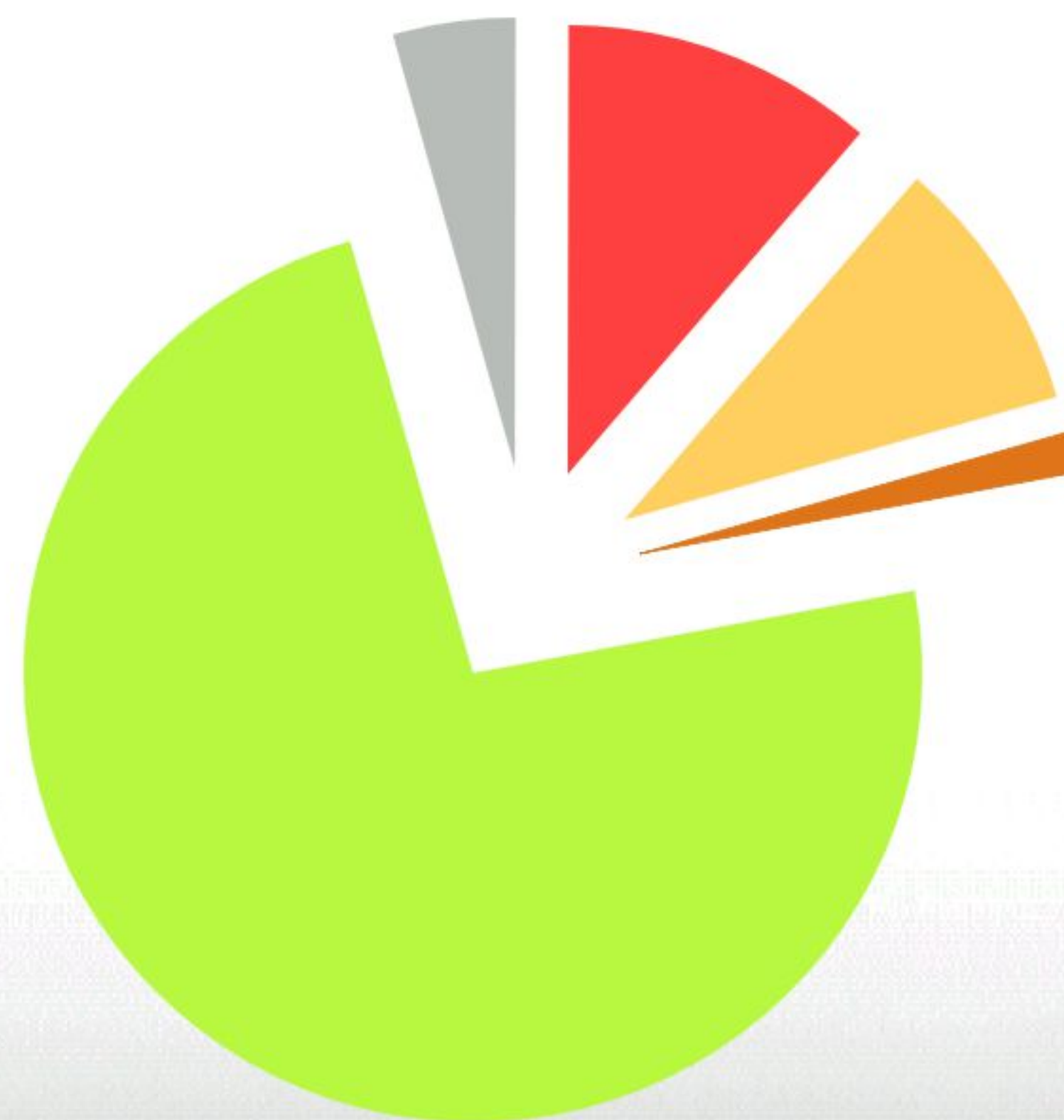
# Lévrier Irlandais - Ute Philipp, Anne Thomas, Jens Häggstrom



Recrutement en France : partenariat avec le RALIE

204 prélèvements

Echantillons



- Atteint (23)
- Douteux (19)
- Fibrillation atriale
- Sain
- NR

Atteints : 1,9 à 7,2 ans

moyenne : 4 ans

Douteux : 1,4 à 7,6 ans

moyenne : 3,8 ans

Sains : moyenne 3,4 ans

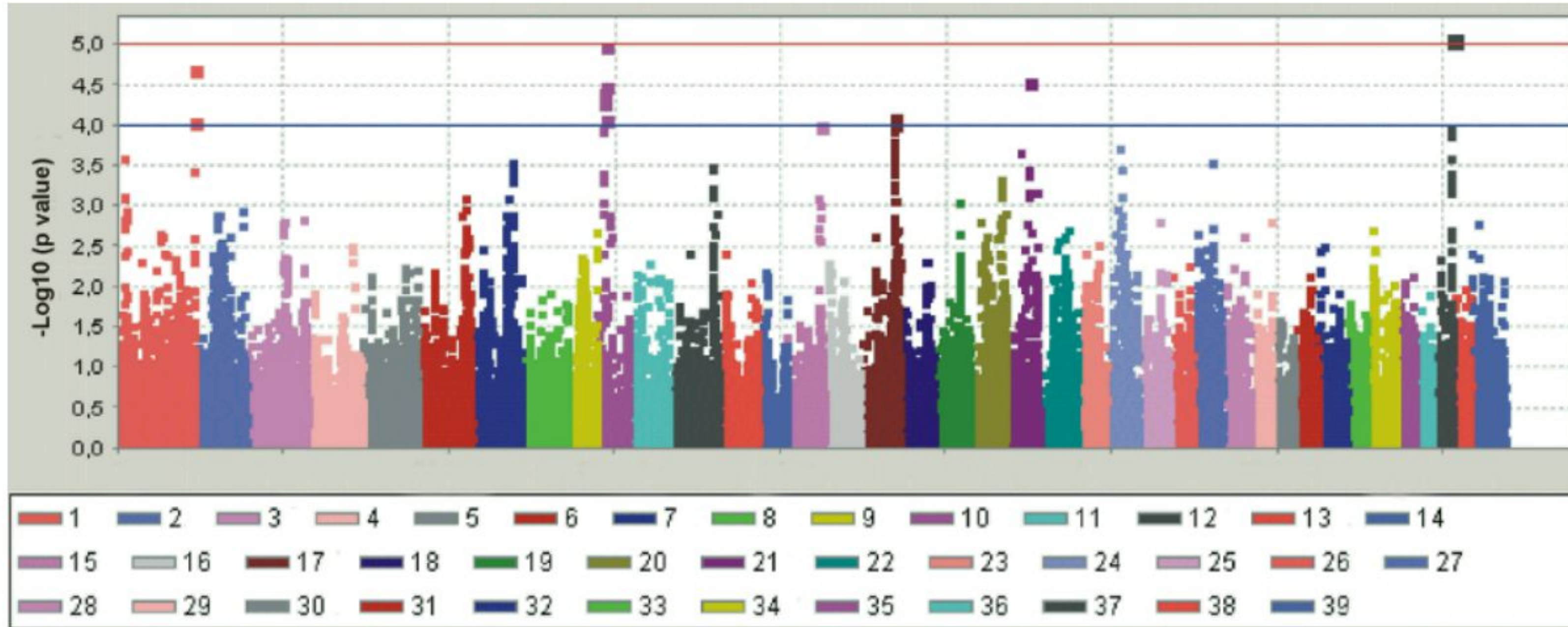
Seulement 5 sains > 7 ans





# Lévrier Irlandais - Ute Philipp, Anne Thomas, Jens Häggstrom

Cohorte de 106 cas + 84 contrôles  
dont 19 cas + 2 contrôles français



1 SNP significativement associé avec la DCM sur le CFA37

5 SNP associés de façon suggestive avec la DCM sur les CFA1, 10, 15, 17, 21

## Perspectives:

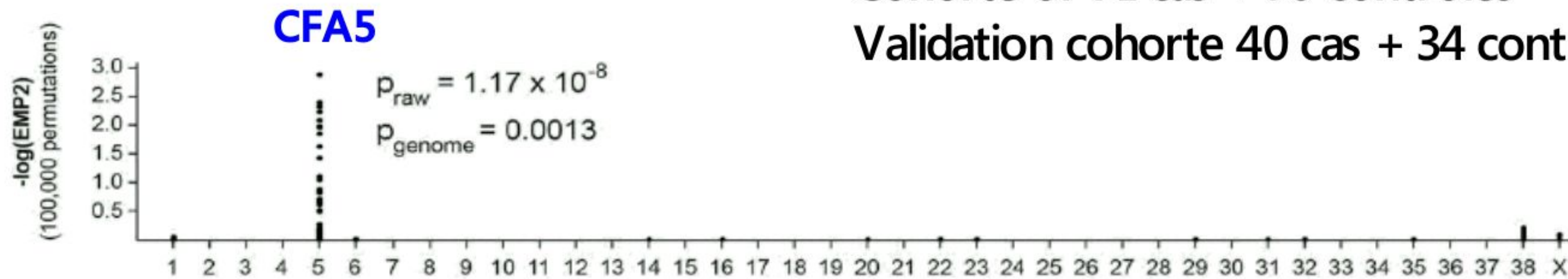
→Collecte de prélèvements, suivi clinique des chiens déjà échantillonnés

→Séquençage complet du génome de Lévrier irlandais (2 cas + 1 pool of 6 cas / 2 contrôles + 1 pool of 6 contrôles)

Accepté pour publication en avril 2012 (PlosOne) : Multiple loci are associated with dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. U. Philipp, A. Vollmar, J. Häggström, A. Thomas, O. Distl.



Cohorte of 71 cas + 70 contrôles  
Validation cohorte 40 cas + 34 contrôles



Pas de mutation dans les gènes du locus

Perspectives:

- Collecte de prélèvements, suivi clinique des chiens déjà échantillonnés
- Séquençage complet du génome de Dobermann (2 cas, 1 contrôle)

OPEN ACCESS Freely available online



## A Locus on Chromosome 5 Is Associated with Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers

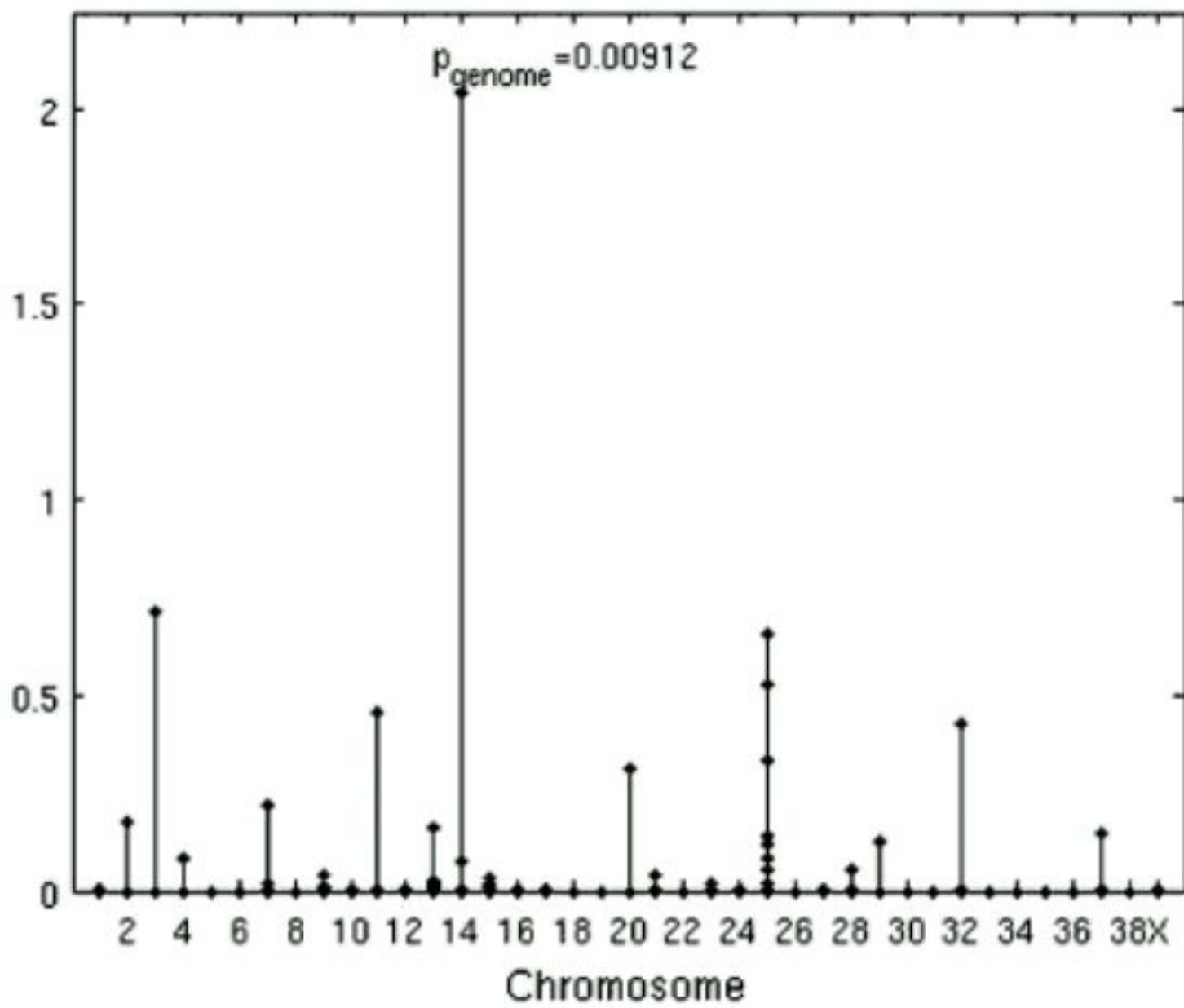
Theresa-Bernadette Mausberg<sup>1</sup>, Gerhard Wess<sup>2</sup>, Julia Simak<sup>2</sup>, Lisa Keller<sup>2</sup>, Michaela Drögemüller<sup>1</sup>, Cord Drögemüller<sup>1</sup>, Matthew T. Webster<sup>3</sup>, Hannah Stephenson<sup>4</sup>, Joanna Dukes-McEwan<sup>4</sup>, Tosso Leeb<sup>1\*</sup>





# Dobermann

A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *K. Meurs et al. Hum Genet. 2012 Aug;131(8):1319-25.*



Mutation pas associée avec la DCM dans les cohortes allemandes et anglaises

PDK4 sur CFA14

	Europe	USA
Contrôles	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt;6 ans</li> <li>➤ &lt; 50 VPC/24h</li> <li>➤ Mesures échocardiographiques normales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt;10 ans</li> <li>➤ Auscultation normale</li> </ul>
Cas	<p>&gt;100 VPC/24h Ou Mesures échocardiographiques indicatives d'une DCM</p>	<p>Mesures échocardiographiques indicatives d'une DCM</p>



# Boxer

Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of **striatin** in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

*K. Meurs et al.*

Hum Genet. 2010 Sep;128(3):315-24





# Remerciements

Commission Européenne (LUPA-GA 201270)

Equipes scientifiques

Vétérinaires

Clubs de race

Eleveurs

Propriétaires